

Linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT). Evolución histórica y conceptos actuales.

UN TRIBUTO A DENNIS H. WRIGHT Y PETER G. ISAACSON

Sergio Piña-Oviedo^{a,b} y Carlos Ortiz-Hidalgo^{a,c*}

^aDepartamento de Biología Celular y Tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México, D.F., México

^bInstituto de Hematopatología "The Anton van Leeuwenhoek Society" for Life & Exact Sciences, México, D.F. México

^cDepartamento de Patología. Hospital ABC, México, D.F., México

Recibido en su versión modificada: 18 de agosto de 2006

Aceptado: 20 de junio de 2006

RESUMEN

Se han realizado avances importantes en el entendimiento del linfoma de la zona marginal, (linfoma MALT), desde la primera descripción en 1983 por Peter Isaacson y Dennis Wright. Los linfomas MALT son un subgrupo de neoplasias de bajo grado que representan entre el 7 y el 8 % de todos los linfomas B, que se originan en sitios extraganglionares y presentan características clínico-patológicas propias. Se mantienen localizados por largos periodos de tiempo y sólo ocasionalmente se diseminan a otros órganos. Rara vez se originan de un MALT normal y aparecen en el MALT adquirido en el curso de alteraciones inflamatorias crónicas como en el síndrome de Sjögren o la infección por *Helicobacter pylori*. La erradicación de *H. pylori* puede producir regresión clínica del linfoma en un 75 % de los casos. Histológicamente presenta células B neoplásicas centrocitoides, células monocitoides y lesiones linfoepiteliales. El aparato digestivo, particularmente el estómago, está afectado en las dos terceras partes de los casos. Sin embargo, puede presentarse en otros órganos como glándulas salivales, pulmón, tiroides, anexos oculares y piel. Estudios genéticos han identificado tres traslocaciones cromosómicas específicas que son: $t(11;18)(q21;q21)$, $t(1;14)(p22;q32)$, y $t(14;18)(q32;q21)$. A pesar de que estas traslocaciones afectan diferentes genes, comparten una vía oncogénica común que afecta al NFκB.

Palabras clave:

Linfoma de la zona marginal, linfoma MALT, historia de linfomas

SUMMARY

Significant advances in the understanding of marginal zone lymphoma since the first description in 1983 by Peter Isaacson and Dennis Wright have been noted. MALT lymphomas are a subgroup of low-grade B-cell lymphomas that arise from extranodal sites, comprising 7-8% of all B-cell lymphomas and displaying distinct clinicopathological characteristics. MALT lymphomas remain localized in the primary site for long periods of time and seldom disseminate unto other organs. These type of lymphomas infrequently arise in native MALT, but instead arise in MALT acquired in the course of chronic inflammatory disorders, such as Sjögren's syndrome and *Helicobacter pylori* infection. Eradication of *H. pylori* produces a clinical regression of the lymphoma in about 75% of cases. The histological hallmarks of MALT lymphoma include neoplastic centrocyte-like B cells, cells resembling monocytoid cells and the presence of lymphoepithelial lesions. The gastrointestinal tract, particularly the stomach, include two-thirds of cases; however MALT lymphomas also occur in other organs such as salivary glands, lung, thyroid, ocular adnexa, breast and skin. Genetic studies have identified three chromosomal translocations specifically associated with MALT lymphomas that include: $t(11;18)(q21;q21)$, $t(1;14)(p22;q32)$, and $t(14;18)(q32;q21)$. Although these translocations involve different genes, they appear to share a common oncogenic pathway involving NFκB.

Keywords:

MALT lymphoma, marginal zone B-cell, lymphoma, history

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo. Departamento de Patología, Hospital ABC, Calle Sur 132-116, Col. Las Américas, 01120 México, D.F. México. Tel.s: (52 55) 5230 8171, fax: (52 55) 5230 8173. Correo electrónico: cortiz@abchospital.mx

*Hacer con facilidad lo que es difícil a los demás, eso es talento.
Hacer lo que es imposible a las personas de talento, eso es el
genio.*

Henri Frédéric Amiel

Introducción

La mayoría de los linfomas no-Hodgkin extraganglionares afectan principalmente al aparato digestivo y se originan en el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) (del acrónimo en inglés Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Es curioso que estos linfomas rara vez se originen en el MALT normal (como el presente en las placas de Peyer o bronquios) y suelen desarrollarse en el MALT adquirido después de inflamación crónica o un procesos autoinmune, en el estómago, las glándulas salivales y la tiroides. Los linfomas originados del MALT representan entre el 7 y el 8% de todos los linfomas B y hasta el 50 % de los linfomas que afectan primariamente al estómago.¹ Estos linfomas pueden presentarse también en el hígado, vesícula biliar, glándulas salivales, anexos oculares, tiroides, tráquea y pulmón, laringe, piel, timo, mama, vejiga, uretra y meninges.

El linfoma MALT está compuesto por células linfoides heterogéneas que incluyen células de la zona marginal ('centrocitoides'), células monocitoides, linfocitos pequeños, escasos inmunoblastos, células similares a centroblastos y células plasmáticas. Este infiltrado celular se encuentra localizado en la zona marginal de los folículos linfoides reactivos y se extiende a la zona parafolicular e infiltra el epitelio subyacente del órgano afectado, formando las características lesiones linfoepiteliales (*vide infra*).^{1,2} La Organización Mundial de la Salud (OMS) divide a la familia de linfoma de la zona marginal (LZM) de células B en tres subtipos:

- linfoma de la zona marginal de células B extraganglionar (linfoma MALT),
- linfoma de la zona marginal de células B esplénico (con o sin linfocitos vellosos en sangre periférica),
- linfoma de la zona marginal de células B ganglionar (con o sin células monocitoides).¹ A pesar de la sobreposición morfológica que existe entre estas tres subvariedades, hay diferencias clínicas y genéticas/moleculares entre ellas, por lo que se ha sugerido conservar su individualidad diagnóstica.²

Evolución histórica

En 1983, Peter G. Isaacson y Dennis Howard Wright, trabajando en el departamento de patología del Hospital General de Southampton en Inglaterra, observaron en dos casos de linfomas de bajo grado. El primero era uno de enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID) en un hombre de 23 años procedente de Omán y el segundo de un paciente británico de 38 años, originario de Southampton, con linfoma gástrico de células B, con rasgos histológicos



Figura 1. A) Hospital General de Southampton, Southampton, Inglaterra. B) Dennis H. Wrigth (izquierda) y Peter G. Isaacson (derecha) alrededor de 1980. Fotografía cortesía del Profesor Dennis H. Wrigth.

semejantes en ambos casos a los observados en el tejido linfoide asociado a mucosas (Figuras 1 y 2).³ Histológicamente ambos casos presentaban folículos linfoides y numerosas células plasmáticas distribuidas principalmente en la superficie mucosa. Observaron que las células linfoides proliferantes invadían y destruían las glándulas, fenómeno que llamaron *lesión linfoepitelial* y concluyeron diciendo que lo que describían era un tipo particular de linfoma originado en células linfoides de las mucosas.

Un año después, ellos mismos extendieron sus observaciones a linfomas con morfología similar encontrados en pulmón, glándulas salivales y tiroides.^{4,5} La clasificación inicial de esta nueva variedad de linfoma no fue sencilla ya que ni las características morfológicas ni el comportamiento clínico era similar a otros tipos de linfomas B de bajo grado.⁶ Desde el punto de vista morfológico, podría haber sido clasificado erróneamente como *pseudolinfoma* debido a la presencia de folículos linfoides reactivos o como linfoma de células pequeñas hendidas ('centrocítico') y, de acuerdo con la clasificación de Kiel, posiblemente como inmunocitoma. En la clasificación de Luke-Collins, se encontraba dentro del grupo de linfoma de linfocitos B pequeños *linfocítico-plasmático* o *monocitoide* y, en la Working Formulation, pertenecía al grupo de linfomas de linfocitos pequeños o de células pequeñas hendidas. La clasificación REAL (Revised European-American Lymphoma clasifaction) de 1999 y de la Organización Mundial de la Salud en el 2001, por el origen en

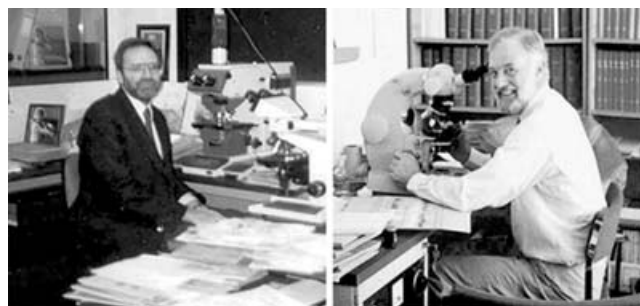


Figura 2. Arriba se ilustra el título del primer artículo publicado en la revista Cancer en 1983. Izquierda: Peter G. Isaacson cuando era profesor del University College of London (UCH), derecha: Dennis H. Wright cuando era profesor de la Universidad de Southampton. Fotografía tomada por uno de los autores (COH) en 1991.

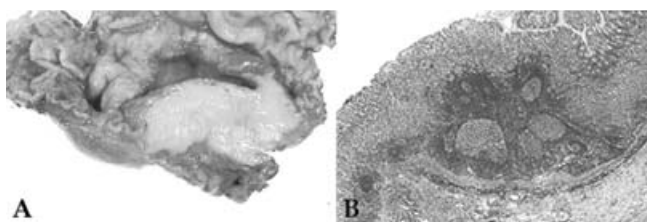


Figura 3. A) Fotografía macroscópica de linfoma de la zona marginal (linfoma MALT) de estómago ulcerado. B) Bajo aumento, folículos linfoides hiperplásicos y expansión de la zona marginal que infiltra en forma difusa la mucosa. (Hematoxilina y eosina x100)

la zona marginal, lo llamaron linfoma de la zona marginal, extraganglionar.^{1,7}

Es de llamar la atención que el estómago, sitio más común de linfoma MALT, no tenga normalmente tejido linfoides organizado. Esto se explicó por la relación que existe entre la gastritis folicular, el *Helicobacter pylori* y el linfoma MALT. En 1991, en el University College of London (UCL), Peter G. Isaacson y su grupo informaron, en la revista Lancet, la presencia de *H. pylori* en casos de linfomas tipo MALT de estómago⁸ y, dos años después, describieron la regresión de estos linfomas después de la erradicación del *H. pylori* por medio de antibióticos.⁹ Curiosamente la gastritis asociada a *H. pylori* y el linfoma MALT en el estómago fueron descritos casi en forma simultánea. Isaacson y Wright en Inglaterra definieron las características del linfoma tipo MALT en 1983, mientras que, en 1984, Barry J Marshall y Robin Warren en Australia (premio Nobel en Medicina 2005) describieron al *H. pylori* como el responsable de algunos casos de gastritis.

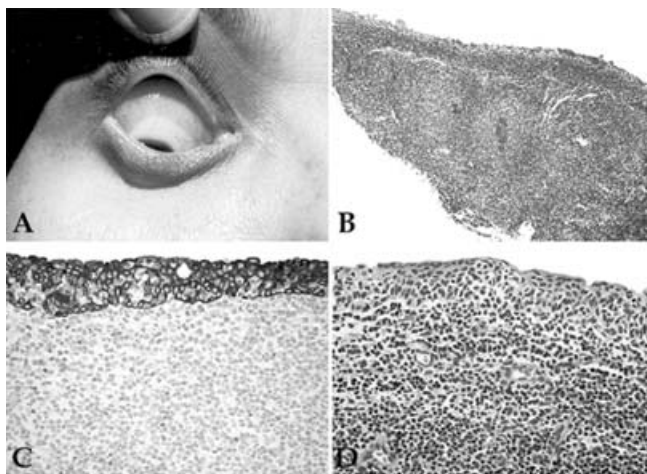


Figura 4. Linfoma de la zona marginal (linfoma MALT) de conjuntiva. A) Aspecto clínico. B) Proliferación linfocítica de linfocitos pequeños centrocitoides con patrón vagamente nodular. C) El epitelio conjuntival superficial está marcado con queratina de amplio espectro (AE1-3) y presenta irregularidad en su contorno formando lesión linfoepitelial. D) Mismo campo que el de la figura C, teñido con hematoxilina y eosina; los linfocitos están invadiendo el epitelio conjuntival formando lesión linfoepitelial.

Cuadro I. Factores de riesgo en linfoma MALT

Sitio afectado	Proceso infeccioso/factor de riesgo asociado
Estómago	<i>Helicobacter pylori</i> ⁸
Intestino	<i>Campylobacter jejuni</i> ¹³
Pulmón	Ninguno*
Órbita ocular	<i>Chlamydia psittaci</i> ¹²
Glándula salival	VHC, autoinmunidad (síndrome de Sjögren)
Tiroides	Autoinmunidad (tiroiditis de Hashimoto)
Piel	<i>Borrelia burgdorferi</i> ¹⁴

* Ninguno identificado hasta el momento; VHC = virus de hepatitis C

Existen sólidas evidencias de que el linfoma MALT en estómago se origina del MALT adquirido después de infección por *H. pylori*.^{1,5,6}

Linfoma de la zona marginal (linfoma MALT)

Generalidades

Algunos de los LZM tipo MALT tienen su origen en sitios de mucosas que carecen de una estructura linfoides organizada. El desarrollo de LZM tipo MALT se encuentra precedido generalmente por un proceso inflamatorio crónico, el cual produce el reclutamiento de linfocitos hacia el sitio de inflamación formando tejido linfoides de características similares a las placas de Peyer del íleon terminal. Este proceso inflamatorio se considera que es la base para el desarrollo del LZM.¹⁰ Se sabe que algunos padecimientos autoinmunes como el síndrome de Sjögren o la tiroiditis de Hashimoto presentan un riesgo elevado de desarrollar linfomas MALT. Así mismo, la infección crónica por *H. pylori* en estómago^{10,11} o la infección por *Chlamydia psittaci* en la conjuntiva¹² han sido implicadas en el desarrollo de este tipo de linfomas (Cuadro I y Figuras 3 y 4).^{13,14} Es posible que otras especies de *Helicobacter* como el *H. heilmannii* y el *H. felis* participen igualmente en la patogénesis de los linfomas gástricos MALT.¹⁵

Diversos estudios han informado la relación entre la infección por virus de hepatitis C (HCV) y los linfomas MALT;¹⁶ en el caso de los linfomas MALT que afectan el estómago, podrían corresponder a aquellos casos negativos a *H. pylori*.¹⁰ Clínicamente, los LZM se distinguen por permanecer en su sitio de origen por largos periodos de tiempo lo que sugirió originalmente que se tratara de procesos reactivos y, por ello, se utilizó erróneamente el término de *pseudolinfoma*. Cuando los LZM se diseminan, tienden a hacerlo a otros sitios mucosos, característica que ha sido observada en el LZM de glándulas salivales, pulmón y tiroides;⁶ la afección del anillo linfático de Waldeyer puede presentarse en casos de LZM primario de estómago. Este fenómeno peculiar resulta de la programación de residencia ('*homing programming*') de algunas células B, la cual ocurre posiblemente de manera secundaria al contacto con antígenos locales propios. Las células tumorales pueden expresar receptores de migración ('*homing receptors*') como la integrina $\alpha 4\beta 7$, favoreciendo así la

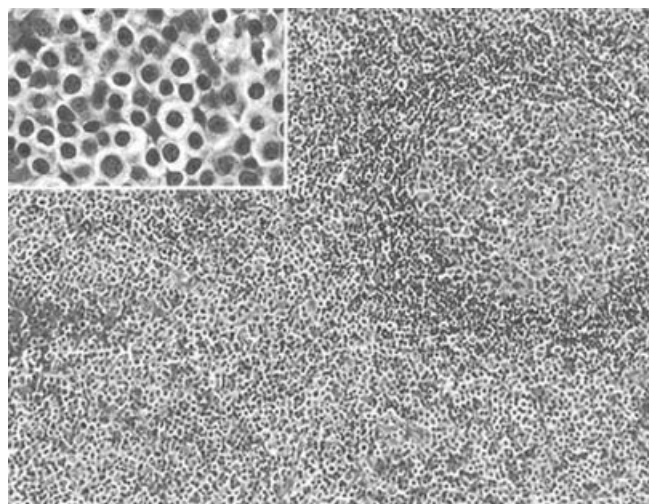


Figura 5. Linfoma MALT de estómago. Hay un folículo linfoides reactivo en la parte superior derecha de la imagen con expansión de la zona marginal compuesta predominantemente por células monocitoides (Hematoxilina y eosina x200). El recuadro muestra a mayor aumento las células monocitoides con núcleos redondos pequeños y abundante citoplasma claro (Hematoxilina y eosina x600)

recirculación y diseminación de estas células a través de otros sitios mucosos.^{17,18} Puede haber afectación de la médula ósea hasta en 20 % de los pacientes.

Muchos de los casos de LZM tipo MALT tienen un curso indolente y responden a terapias locales dirigidas, tales como la erradicación del *H. pylori*, la cirugía o radioterapia, con una supervivencia a 5 años del 90 %.^{19,20} De forma similar, la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID), un subtipo especial de linfoma MALT, puede entrar en remisión en estadios tempranos mediante el uso de antibióticos.¹¹

Los LZM tipo MALT son neoplasias linfoides de bajo grado que probablemente se originan en células B de la zona marginal de los folículos linfoides de las mucosas. Las células B neoplásicas recuerdan a las células B de memoria que surgen después de la formación del folículo linfoides.^{21,22} La presencia de reordenamientos en los genes de las cadenas de inmunoglobulinas en estas células es una evidencia de que existió previamente proceso de hipermutación somática, lo cual indica que las células tumorales han pasado a través de la reacción en el centro germinal.^{10,23, 24} Fenotípicamente, las células tumorales son idénticas a las células B de memoria; expresan IgM pero no IgD y la expresión de marcadores del centro germinal como el CD10 y el Bcl-6 se encuentra disminuida o ausente.^{10,24}

Histopatología del LZM (linfoma MALT)

Las características histopatológicas del LZM son muy similares en todos los sitios de afección y presentan una tríada característica compuesta por: 1) folículos linfoides reactivos, 2) infiltración difusa de linfocitos pequeños centrocitoides y 3) lesiones linfopiteliales (LLE); todos ellos presentan rasgos

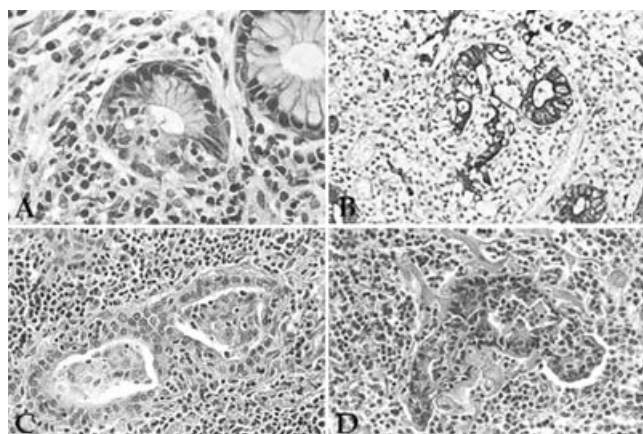


Figura 6. Lesión linfopitelial en estómago. B) Inmunomarcación con queratina AE1-3 que resalta el epitelio distorsionado por los linfocitos neoplásicos. C) Lesión linfopitelial en tiroides. D) Lesión linfopitelial en glándula salival parótida.

morfológicos similares a los observados en las placas de Peyer.^{1,25,26} Los folículos linfoides reactivos presentan expansión de la zona marginal, compuesta predominantemente por linfocitos pequeños de aspecto centrocitoide ('centrocyte like-cells') y células linfoides pequeñas con citoplasma claro abundante ('monocitoides') que son las células neoplásicas proliferantes (Figura 5).^{1,25-27} Puede haber células grandes ('centroblastos') distribuidas en forma irregular que representan una minoría de la población celular. En una tercera parte de los casos, puede presentarse diferenciación hacia célula plasmática -en ocasiones muy acentuada-, lo que vuelve difícil el diagnóstico diferencial con plasmocitoma.²⁸ En sitios con epitelio superficial, las células plasmáticas se localizan por debajo de éste en forma de *banda*, y pueden presentar inclusiones cristalinas citoplásmicas o cuerpos intranucleares de Dutcher.

Las células centrocitoides (CC) son las que irrumpen en el epitelio subyacente formando LLE, estructuras características del LZM tipo MALT.^{1-4,10,25, 27} Las CC invaden y destruyen el epitelio subyacente con lo que se hacen más evidentes por medio de inmunomarcación con queratinas. Las LLE pueden encontrarse en cualquier sitio de afección de linfoma MALT (donde haya epitelio) con algunas peculiaridades. Por ejemplo, en la tiroides, las LLE llamadas bolas MALT ('MALT balls') se caracterizan por presentar grupos de células neoplásicas de la zona marginal dentro de la luz de los folículos y, en la glándula parótida, las LLE son especialmente prominentes con grandes agregados de células monocitoides B que contienen abundante citoplasma claro (Figura 6).^{1,3,7}

Las CC pueden invadir los folículos linfoides reactivos (colonización folicular), alterando su citomorfología, de tal manera que el proceso neoplásico puede ser confundido con linfoma folicular.¹⁰ En esta situación, la inmunomarcación positiva con CD10 y Bcl-6 confirmará el diagnóstico de linfoma folicular y descartará LZM. El linfoma de células del manto (LCM) también puede confundirse con LZM ya que está formado por células pequeñas hendidas (centrocitos)

que morfológicamente se parecen a las células centrocitoides del LZM. Sin embargo, el análisis citológico cuidadoso aunado a la expresión de CD5 y ciclina D1 (Bcl-1), sugiere el diagnóstico de LCM.¹

En ocasiones, predominan mantos de células grandes centroblásticas (o inmunoblásticas) con o sin componente de células pequeñas en el infiltrado linfoide neoplásico ya sea como fenómeno primario o como resultado de transformación/progresión de un LZM preexistente. Lo anterior debe ser diagnosticado como linfoma no-Hodgkin difuso de células grandes B a pesar de la presencia de lesiones linfoepiteliales.^{1,5,6} Si hay componente residual de linfoma MALT, simplemente debe ser consignado en el informe histopatológico sin que esto último conlleve valor pronóstico alguno.^{1,5-7}

Los ganglios linfáticos regionales infiltrados por LZM de mucosas presentan afección de las zonas marginales e interfoliculares, imagen indistinguible del linfoma de la zona marginal ganglionar (linfoma monocitoides).^{24,29}

Por inmunomarcación, las células neoplásicas del LZM (células centrocitoides) expresan antígenos B (CD20, CD79a), IgM (en algunos casos IgA o IgG), restricción a cadenas ligeras kappa o lambda, y son positivas al Bcl-2 (sin presentar reordenamiento del gen BCL-2).^{1,10,27} Las células neoplásicas son negativas al CD5, CD10, CD23, ciclina D1 e IgD y pueden presentar positividad a CD21 y CD35 que además son marcadores útiles para demostrar la malla de células dendríticas foliculares generalmente presente en los LZM tipo MALT. Existe expresión aberrante de CD43 hasta en el 33 %

de los casos; es importante considerar este punto cuando existe coexpresión de CD43 y CD20, pues en el contexto morfológico adecuado, orienta al diagnóstico de LZM.^{1,7,10,25-27} Los linfomas MALT con t(1;14)(p22;q32) pueden expresar Bcl-10 el cual se puede detectar por inmunohistoquímica (IHQ) como marcación nuclear (*'vide infra'*).³⁰

Alteraciones genéticas del linfoma de la zona marginal (linfoma MALT)

Se han identificado diversas alteraciones genéticas y epigenéticas en los linfomas MALT que pueden dividirse en: 1) traslocaciones y 2) alteraciones numéricas de los cromosomas (aneuploidías).³¹⁻³⁹

Las traslocaciones más frecuentes en linfoma MALT de diferentes sitios se resumen en el cuadro II. De todos los sitios donde se presentan los linfomas MALT, las traslocaciones características t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21) y t(1;14)(p22;q32) se observan en más de la mitad de los linfomas MALT que se originan en pulmón.¹⁰ La razón de la existencia una elevada frecuencia de traslocaciones en los linfomas MALT de este sitio se desconoce.^{1,5,6}

Todas estas traslocaciones parecen ser específicas para el linfoma tipo MALT ya que no han sido descritas en otros tipos de linfomas B de bajo grado, aunque se han identificado ocasionalmente en algunos casos de linfoma difuso de células grandes B, originados en sitios extraganglionares.^{40,41} La

Cuadro II. Alteraciones citogenéticas presentes en el linfoma MALT

Alteración cromosómica (mecanismo molecular resultante)	Órgano relacionado	Características clínicas, otros
t(11;18)(q21;q21) Proteína API2-MALT1 (Localización nuclear de Bcl-10)	Estómago (20-30 %). Pulmón (40 %). Anexos oculares (0-15 %). Raro o ausente en: glándula salival, tiroides, piel, hígado o IPSID.	No responde al tratamiento de erradicación para <i>H. pylori</i> . No enfermedad autoinmune. Histología típica (ver texto). Raramente se acompaña de otras alteraciones genéticas.
t(14;18)(q32;q21) IgH-MALT1 (Sobreexpresión de MALT1)	Anexos oculares (12 %). Piel (8 %) Glándula salival (5%) Hígado. Raro en estómago.	Puede estar acompañado de trisomía 3, 12, 18.
t(1;14)(p22;q32) BCL-10-IgH (Sobreexpresión y localización nuclear de Bcl-10)	Estómago (5%). Pulmón (8%). Intestino (10%). Raro en piel, anexos oculares y glándula salival.	No responde al tratamiento de erradicación para <i>H. pylori</i> . Estadio avanzado. Puede progresar a linfoma B difuso de células grandes.
t(3;14)(p14;q32) FOXP1-IgH (Sobreexpresión de FOXP1)	Tiroides (50%). Anexos oculares (25%). Piel y otros (10%).	
Trisomía 3, 12, 18	Intestino Glándula salival	Puede estar acompañado de ciertas traslocaciones

IPSID = Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado.

identificación de genes que están afectando las alteraciones cromosómicas en los linfoma MALT ha puesto las bases para conocer los mecanismos moleculares de estos linfomas y explorar su utilidad diagnóstica, pronóstica y predictiva, particularmente en el tratamiento de linfomas MALT gástricos.⁵

Aquellos mecanismos que implican genes de las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas pudieran deberse, probablemente, a errores presentes durante el reordenamiento genético que se lleva a cabo normalmente en los genes de inmunoglobulinas, incluyendo la recombinación de los genes V(D)J, así como la hipermutación somática.⁴² Las rupturas de los genes ('*breakpoints*') en t(11;18)(q21;q21) incluyen a dos genes que no pertenecen a los genes de las cadenas de inmunoglobulinas (API2 y MALT1) y no se encuentran relacionados con ninguna secuencia conocida que esté asociada con recombinaciones cromosómicas. Varias alteraciones secuenciales, las cuales incluyen deleciones, duplicaciones e inserciones no basadas en templates, ocurren comúnmente en la zona de unión de genes de fusión. Se ha propuesto que la t(11;18)(q21;q21) resultaría de la unión terminal no homóloga ('*non homologous end joining*') ilegítima que ocurriría después de la ruptura de la doble cadena de DNA.⁴³ Tales rupturas pudieran ser una de las consecuencias de las alteraciones genotóxicas generadas por el proceso crónico inflamatorio que precede los linfomas MALT.⁴⁴

Dentro de las alteraciones cromosómicas numéricas observadas en los linfomas MALT, se incluyen la trisomía 3, 12 y 18.^{45,46} Las aneuploidías pueden observarse en presencia o ausencia de las traslocaciones previamente descritas. Sin embargo, es interesante observar que los linfomas MALT que presentan t(11;18)(q21;q21) usualmente no muestran anormalidades cromosómicas numéricas adicionales.¹⁰ La presencia de mutaciones adicionales en oncogenes como *c-myc* y varios genes de supresión tumoral como p53, Fas y p16, han sido descritos en linfomas MALT, particularmente en aquéllos con el componente de células grandes.⁴⁷

Repercusiones biológicas y clínicas de las alteraciones genéticas en el linfoma MALT

Muchas de las traslocaciones presentes en el linfoma MALT afectan al mismo mecanismo de señalización intracelular que se encarga de iniciar la activación mediada por antígenos de las células B y T, la cual se lleva a cabo a través de los miembros de factores de transcripción de la familia del factor nuclear- κ B (NF- κ B). Los miembros de la familia de NF- κ B son los reguladores clave de la expresión de genes esenciales para la activación y proliferación de linfocitos así como para la generación de respuestas inmunológicas.⁴⁸ En los linfocitos B y T no neoplásicos, la activación mediada por el complejo antígeno-receptor depende de la interacción entre las cinasas que se encuentran asociadas a receptores de membrana y un complejo de tres moléculas que incluye al miembro CARMA1 de la familia de guanilato-cinasas asociadas a membrana (MAGUK),⁴⁹ la proteína adaptadora Bcl-10 y la para-caspasa humana MALT1.⁵⁰ Después de la estimulación mediada por el complejo antígeno-receptor, la proteína CARMA1 induce la

oligomerización de Bcl-10 a través de interacciones entre los dominios de reclutamiento de caspasas (CARD) presentes en la molécula.⁵⁰ A su vez, la molécula oligomerizada de Bcl-10 se une al dominio tipo-Ig ('*Ig-like domain*') de MALT1 a través de los mismos CARD e induce, de la misma manera, la oligomerización de MALT1. Esto último promueve la activación del complejo de la cinasa-inhibidora de NF- κ B (IKK).⁵¹

La familia de proteínas de NF- κ B se encuentra normalmente en forma inactiva en el citoplasma, secuestrada por medio de su unión con el inhibidor del factor κ B (I κ B). La activación del complejo IKK permite la fosforilación y consecuente ubiquitinización y degradación de I κ B, liberando así al NF- κ B, el cual se transloca al núcleo e inicia la transactivación de genes que son importantes para la activación, proliferación y supervivencia celular, así como para la inducción de funciones efectoras de linfocitos.

En los linfomas MALT que presentan traslocaciones que implican a Bcl-10 o MALT1, se puede inducir la activación de NF- κ B sin la necesidad de interacción entre el complejo antígeno-receptor y de toda la señalización intracelular antes mencionada.⁵²⁻⁵⁴ En los casos que presentan t(1;14)(p22;q32), la expresión de Bcl-10 queda bajo el control de los genes reguladores ('*enhancers*') de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgH) y sufre sobreexpresión. Se cree que el Bcl-10 puede formar oligómeros a través de los CARDS sin la necesidad de señales previas y comprometer a la molécula MALT1 en eventos subsecuentes lo cual culmina en la activación de NF- κ B. Los linfomas MALT que presentan t(14;18)(q32;q21), MALT1 se encuentra sobreexpresado y ocurre la oligomerización espontánea de la molécula, posiblemente con ayuda de Bcl-10.⁵⁵ Asimismo, en aquellos linfomas MALT con t(11;18)(q21;q21) en los que se produce la proteína de fusión API2-MALT1, ésta puede volverse independiente de la oligomerización por Bcl-10 y hacerlo a través de los dominios BIR de la molécula de API2, lo cual finaliza también con la traslocación de NF- κ B al núcleo.⁵⁴

La traslocación más recientemente descrita en linfomas MALT es la t(3;14)(p14;q32) e implica al locus de los genes de IgH y una proteína conocida como FOXP1 ('*forkhead box protein P1*').⁵⁶ La proteína FOXP1 es un miembro de la subfamilia de factores de transcripción de FOXP (FOXP1-4), la cual se caracteriza por presentar en su estructura un sitio común de unión a DNA, una región de hélice alada (o dominio '*forkhead*'), un dedo de zinc con un grupo N-terminal y varios dominios de cierres de leucina.⁵⁶ FOXP1 se expresa en células B normales y activadas; sin embargo, el papel fisiológico de este factor de transcripción en los linfocitos es aún desconocido. En los linfomas MALT, la t(3;14)(p14;q32) yuxtapone al gen de FOXP1 cerca de los genes reguladores de las IgH ('*enhancers*'), llevando así a la sobreexpresión de la proteína. No se conoce aún la forma molecular de cómo este mecanismo contribuye a la transformación neoplásica.¹⁰ En los linfomas difusos de células grandes B, se ha descrito que la expresión de FOXP1 identifica un subgrupo de pacientes con un pronóstico clínico adverso.^{57,58} Hasta la fecha, la traslocación de FOXP1 no ha sido descrita en los linfomas MALT de pulmón.

Desde el punto de vista diagnóstico, las alteraciones genéticas encontradas en los linfomas MALT son altamente

específicas y se han convertido en una herramienta útil. Todas las traslocaciones pueden ser detectadas por hibridación in-situ con fluorescencia (FISH) en material incluido en parafina, ya sea utilizando cortes histológicos o extractos nucleares purificados.^{33,45, 55,59} La traslocación más frecuente en el linfoma MALT, t(11;18)(q21;q21), puede ser identificada utilizando RT-PCR.⁶⁰ Este método también puede ser empleado cuando se utilizan tejidos incluidos en parafina.⁶⁰

Las alteraciones en el patrón de expresión de las proteínas Bcl-10 y MALT1 pueden ser utilizadas como marcadores para identificar las traslocaciones. En los casos con t(1;14)(p22;q32) (IgH-BCL-10) en donde está implicado el gen de Bcl-10, se puede detectar la sobreexpresión de este último por el método de inmunohistoquímica.³⁰ El Bcl-10 se expresa débilmente en el citoplasma de las células B normales y la traslocación, presente en los linfomas MALT, no sólo conlleva a la sobreexpresión de Bcl-10 sino también a la localización nuclear de la proteína. Los casos con t(11;18)(q21;q21) (API2-MALT1) pueden mostrar expresión nuclear de Bcl-10, aunque muy débilmente⁶⁰ y los casos con t(14;18)(q32;q21) (IgH-MALT1) sobreexpresión de MALT1.⁵⁵

El tratamiento con antibióticos para erradicar el *H. pylori* ha surgido como la primera línea de tratamiento en el manejo de estadios tempranos del linfoma gástrico.⁶¹ Sin embargo, aproximadamente el 25 % de los casos presenta resistencia que casi siempre muestra la t(11;18)(q21;q21).⁶² Es probable que estas células tumorales no sean sensibles a los cambios inducidos por el tratamiento desde el momento en que los reordenamientos moleculares sobrepasan los mecanismos de señalización normales. En los casos de linfoma MALT pulmonar, la significancia pronóstica de t(11;18)(q21;q21) no ha sido ampliamente estudiada debido a lo poco frecuente de este tumor y a su buen pronóstico.

Conclusiones

Los linfomas de la zona marginal extraganglionar (linfomas MALT), descritos originalmente en 1983, son una variedad de linfomas de bajo grado, muchos de ellos desarrollados después de procesos autoinmunes y de diversas infecciones crónicas. Con referencia a las infecciones, la erradicación de *H. pylori* en el estómago por medio de antibióticos representa una observación nueva e interesante a considerar en la patogenia y tratamiento del cáncer. Setenta y cinco por ciento (75 %) de los linfomas MALT gástricos en estadios tempranos (generalmente los localizados en la lamina propria) pueden ser curados con antibióticos para erradicar *H. pylori*, mientras que los resistentes a tratamiento anti-*Helicobacter* han generalmente invadido capas profundas del estómago y presentan alteraciones genéticas específicas. Aproximadamente el 5 al 10 % de los linfomas MALT gástricos no presentan evidencias de infección por *H. pylori*, condición en donde el mecanismo de patogénesis se desconoce.

Diversos estudios han informado sobre los distintos mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de los linfomas MALT. Las alteraciones moleculares presentes en este tipo de linfomas son blancos atractivos para el desarrollo

de nuevas estrategias terapéuticas ya sea logrando la interferencia del mecanismo de señalización de Bcl-10 y MALT1 o la activación de NF-κB. Esta información parece ser útil para futuras investigaciones sobre la patogenia y el tratamiento de este tipo de linfomas. Sin embargo, son muchos puntos los que quedan aún por resolver.

Por mencionar solo dos:

- 1) Sería importante identificar las características moleculares de los linfomas MALT que no presentan traslocaciones: ¿poseerán diferentes vías moleculares de linfomagénesis?, ¿tendrá esta información repercusión clínica y/o terapéutica?
- 2) ¿Existirán otros organismos o procesos autoinmunes involucrados en la génesis de los linfomas MALT?

En los últimos años, el conocimiento clínico, histopatológico y molecular de los linfomas MALT descritos originalmente en 1983, ha aumentado en forma exponencial. En el Hospital General de Southampton, Isaacson y Wright, contaron con el material de rutina de trabajo del laboratorio de patología y, con su aguda observación, pudieron delinear esta nueva entidad de linfomas asociados a mucosas. Posteriormente diversos grupos de trabajo, apoyados en estos estudios iniciales, han confirmado los hallazgos originales y corroborado desde el punto de vista molecular que efectivamente el linfoma MALT corresponde a una entidad específica.

Aunque actualmente se encuentran retirados, Isaacson y Wright continúan trabajando activamente en el tema de los linfomas MALT, dirigiendo grupos de investigación en sus respectivas Universidades del Reino Unido; Peter G. Isaacson es profesor emérito del University College of London y Dennis H. Wright es profesor emérito de la Universidad de Southampton.

Referencias

1. Isaacson PG, Müller-Hermelink HK, Piris MA, Berger F, Nathwani BN, Swerdlow SH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). En: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). IARC Press. Lyon, 2001, pp 157-160.
2. Campo E, Chott A, Kinney MC, Leoncini L, Meijer CJ, Papadimitriou CS, et al. Update on extranodal lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the SH in Thessaloniki, Greece. Histopathology 2006;48:481-504.
3. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinct type of B-cell lymphoma. Cancer 1983;52:1410-1416.
4. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. Cancer 1984;53:2515-2524.
5. Isaacson PG, Du Ming-Quing. MALT lymphoma: from morphology to molecules. Nature Rev Cancer 2004;4:644-652.
6. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology 1987;11:445-462.
7. Ferry JA, Harris NL. Non-Hodgkin's Lymphomas. En: Atlas of Lymphoid Hyperplasia and Lymphoma. Chapter 3. B-Cell Neoplasms. W. B. Saunders Company. Philadelphia, PA. 1997;92-99.
8. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175-1176.
9. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1993;342:575-577.
10. Farinha P, Gascoyne RD. Helicobacter pylori and MALT lymphoma. Gastroenterology 2005;128:1579-1605.
11. Parsonnet J, Isaacson PG. Bacterial infection and MALT lymphoma. N Eng J Med 2004;350:213-215.

12. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzone M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:586-594.
13. Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with Campylobacter jejuni. *N Eng J Med* 2004;350:239-248.
14. Slater DN. Borrelia burgdorferi-associated primary cutaneous B-cell lymphoma. *Histopathology* 2001;38:73-77.
15. Fox JG. The non-H pylori helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 2002;50:273-283.
16. De Vita S, De Re V, Sansonno D, Sorrentino D, Corte RL, Pivetta B, et al. Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis. *Hepatology* 2000;31:182-189.
17. Dogan A, Du M, Koulis A, Briskin MJ, Isaacson PG. Expression of lymphocyte homing receptors and vascular addressins in low-grade gastric B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997;151:1361-1369.
18. Du MQ, Peng HZ, Dogan A, Diss TC, Liu H, Pan LX, et al. Preferential dissemination of B-cell gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma to the splenic marginal zone. *Blood* 1997;90:4071-4077.
19. Isaacson PG, Diss TC, Wotherspoon AC, Barbazzia R, De Boni M, Doglioni C. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of H. pylori with antibiotics. *Gastroenterology* 1999;117:750-751.
20. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005;307-313.
21. Myhre MJ, Isaacson PG. Primary B-cell gastric lymphoma—a reassessment of its histogenesis. *J Pathol* 1987;152:1-11.
22. Spencer J, Perry ME, Dunn-Walters DK. Human marginal-zone B cells. *Immunol Today* 1998;19:421-426.
23. Morse HC 3rd, Kearney JF, Isaacson PG, Carroll M, Fredrickson TN, Jaffe ES. Cells of the marginal zone—origins, function and neoplasia. *Leuk Res* 2001;25:169-178.
24. Camacho FI, García JF, Sánchez-Verde L, Sáez AI, Sánchez-Beato M, Mollejo M, et al. Unique phenotypic profile of monocytoid B cells: differences in comparison with the preneoplastic profile observed in marginal zone B cells and so-called monocytoid B cell lymphoma. *Am J Pathol* 2001;158:1363-1369.
25. Hsi ED, Eisbruch A, Greenson JK, Singleton TP, Ross CW, Schnitzer B. Classification of primary gastric lymphomas according to histologic features. *Am J Surg Pathol* 1998;22:17-27.
26. García JF, Piris MA, Morente MM. Procesos linfoproliferativos no Hodgkin de células B. *Rev Esp Patol* 2004;37:139-158.
27. Rooney N, Dogan A. Gastrointestinal lymphoma. *Curr Diagn Pathol* 2004;10:69-78.
28. Kurtin PJ. Marginal zone B cells, monocytoid B cells, and the follicular microenvironment. Determinants of morphologic features in a subset of low-grade B-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2000;114:505-508.
29. Ortiz-Hidalgo C, Wright DH. The morphological spectrum of monocytoid B-cell lymphoma and its relationship to lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1992;21:555-561.
30. Ye H, Dogan A, Karran L, Willis TG, Chen L, Wlodarska I, et al. BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue. Nuclear localization in MALT lymphoma. *Am J Pathol* 2000;157:1147-1154.
31. Dierlamm J, Pittaluga S, Wlodarska I, Stul M, Thomas J, Boogaerts M, et al. Marginal zone B-cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and morphologic features. *Blood* 1996;87:299-307.
32. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, Stefanova-Ouzounova M, Hernandez JM, Hossfeld DK, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-3609.
33. Dierlamm J, Baens M, Stefanova-Ouzounova M, Hinz K, Wlodarska I, Maes B, et al. Detection of t(11;18)(q21;q21) by interphase fluorescence in situ hybridization using API2 and MLT specific probes. *Blood* 2000;96:2215-2218.
34. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, Cerroni L, Stolte M, Ott G, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2335-2339.
35. Streubel B, Ye H, Du MQ, Isaacson PG, Chott A, Raderer M. Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology* 2004;66:476-480.
36. Willis TG, Jadavay DM, Du MQ, Peng H, Perry AR, Abdul-Rauf M, et al. Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell* 1999;96:35-45.
37. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995;85:2000-2004.
38. Baens M, Maes B, Steyls A, Geboes K, Marynen P, De Wolf-Peters C. The product of the t(11;18), an API2-MLT fusion, marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *Am J Pathol* 2000;156:1433-1439.
39. Isaacson PG, Du Ming-Qing. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *J Pathol* 2005;255-274.
40. Chuang SS, Lee C, Hamoudi RA, Liu H, Lee PS, Ye H, et al. High frequency of t(11;18) in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas in Taiwan, including one patient with high-grade transformation. *Br J Haematol* 2003;120:97-100.
41. Cook JR, Sherer M, Craig FE, Shekhter-Levin S, Swerdlow SH. T(14;18)(q32;q21) involving MALT1 and IGH genes in an extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol* 2003;34:1212-1215.
42. Kupperts R, Dalla-Favera R. Mechanisms of chromosomal translocations in B-cell lymphomas. *Oncogene* 2001;20:5580-5594.
43. Liu H, Hamoudi RA, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, Dogan A, Isaacson PG, et al. t(11;18)(q21;q21) of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma results from illegitimate non-homologous end joining following double strand breaks. *Br J Haematol* 2004;125:318-329.
44. Ye H, Liu H, Attygalle A, Wotherspoon AC, Nicholson AG, Charlotte F, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of H pylori in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;102:1012-1018.
45. Remstein ED, Kurtin PJ, Einerson RR, Paternoster SF, Dewald GW. Primary pulmonary MALT lymphomas show frequent and heterogeneous cytogenetic abnormalities, including aneuploidy and translocations involving API2 and MALT1 and IGH and MALT1. *Leukemia* 2004;18:156-160.
46. Streubel B, Huber D, Wohrer S, Chott A, Raderer M. Frequency of chromosomal aberrations involving MALT1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in patients with Sjogren's syndrome. *Clin Cancer Res* 2004;10:476-480.
47. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 57-68.
48. Lucas PC, McAllister-Lucas LM, Nunez G. NK-kappaB signaling in lymphocytes: a new cast of characters. *J Cell Sci* 2004;117:31-39.
49. McAllister-Lucas LM, Inohara N, Lucas PC, Ruland J, Benito A, Li Q, et al. Bim1, a MAGUK family member linking protein kinase C activation to Bcl10-mediated NF-kappaB induction. *J Biol Chem* 2001;276:30589-30597.
50. Che T, You Y, Wang D, Tanner MJ, Dixit VM, Lin X. MALT1/paracaspase is a signaling component downstream of CARMA1 and mediates T cell receptor-induced NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 2004;279:15870-15876.
51. Lucas PC, Yonezumi M, Inohara N, McAllister-Lucas LM, Abazeed ME, Chen FF, et al. Bcl10 and MALT1, independent targets of chromosomal translocation in MALT lymphoma, cooperate in a novel NK-kappaB signaling pathway. *J Biol Chem* 2001;276:19012-19019.
52. Ho L, Davis RE, Conne B, Chappuis R, Berczy M, Mhawech P, et al. MALT1 and the API2-MALT1 fusion act between CD40 and IKK and confer NF-kappa B-dependent proliferative advantage and resistance against FAS-induced cell death in B cells. *Blood* 2005;105:2891-2899.
53. Ruland J, Duncan GS, Elia A, del Barco Barrantes I, Nguyen L, Plyte S, et al. Bcl10 is a positive regulator of antigen receptor-induced activation of NF-kappaB and neural tube closure. *Cell* 2001;104:33-42.
54. Ruland J, Duncan GS, Wakeham A, Mak TW. Differential requirement for Malt1 in T and B cell antigen receptor signaling. *Immunity* 2003;19:749-758.
55. Ye H, Gong L, Liu H, Hamoudi RA, Shirali S, Ho L, et al. MALT lymphoma with t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1 is characterized by strong cytoplasmic MALT1 and BCL10 expression. *J Pathol* 2005;205:293-301.
56. Banham AH, Beasley N, Campo E, Fernandez PL, Fidler C, Gatter K, et al. The FOXP1 winged helix transcription factor is a novel candidate tumor suppressor gene on chromosome 3p. *Cancer Res* 2001;61:8820-8829.
57. Barrans SL, Fenton JA, Banham A, Owen RG, Jack AS. Strong expression of FOXP1 identifies a distinct subset of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients with poor outcome. *Blood* 2004;104:2933-2935.
58. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282.
59. Alpen B, Neubauer A, Dierlamm J, Marynen P, Thiede C, Bayerdörffer E, et al. Translocation t(11;18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication of Helicobacter pylori infection. *Blood* 2000;95:4014-4015.
60. Liu H, Ye H, Dogan A, Ranaldi R, Hamoudi RA, Bearzi I, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001;98:1182-1187.
61. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-419.
62. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology* 2002;122: 1286-1294.