

LINFOMA MALT GÁSTRICO EM DECORRÊNCIA DA INFECÇÃO PELO *Helicobacter pylori**

Evelyn Carla Vitolano Guerra

AGRADEÇO a Deus, que incomparável e inconfundível na sua infinita bondade, compreendeu os meus anseios e me deu a necessária coragem para atingir o meu objetivo;

aos professores Dr. Paulo César Naoum, Dr. Flávio Augusto Naoum, Dra. Roberta Maria Fachini, à vivacidade e incentivo aos que estão no começo da estrada, à mão sempre amiga disposta a aplaudir nossos acertos e a compreender e corrigir nossos erros;

aos colegas que compartilharam comigo meses de estudo e expectativas, a todos que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho;

em especial, a Magali e Yone da Academia de Ciências;

meu agradecimento e amor profundo a mestre-colaboradora-amiga Roseli Aparecida Leite de Freitas, pela amizade, apoio, confiança, crescimento e realização.

RESUMO

O linfoma malt gástrico é uma neoplasia de células B, pertencente ao grupo de linfomas com localização extranodal. A bactéria *H. pylori* infectante tem sido considerado importante desenvolvimento dessa neoplasia. No presente artigo faz-se a revisão dessa neoplasia maligna, cuja a única modalidade terapêutica consiste na erradicação da bactéria *H. pylori*.

Palavras chave: Linfoma. Gástrico. *H. pylori*.

ABSTRACT

Gastric MALT lymphoma is a cancer of B cells belonging to the group of lymphomas with extranodal localization. The bacterium infecting *H. pylori* has been considered important development of this neoplasia. In the present article is to review this malignancy, whose only treatment modality is the eradication of the bacterium *H. pylori*.

Key words: Lymphoma. Gastric. *H. pylori*.

* Artigo de conclusão do curso de pós-graduação em Hematologia e Banco de Sangue (maio de 2007 a junho de 2008).
Endereço para correspondência: Rua Ceará, n. 274 – CEP: 14600-000 – São Joaquim da Barra, SP.
e-mail: evelinguerrasjb@bol.com.br

1- INTRODUÇÃO

Frente a uma sociedade pós moderna com comportamentos pessoais distintos observa-se aumentos alarmantes de diagnósticos tumorais. Sabe-se que o linfoma Malt corresponde a um dos tipos de linfomas de células B extranodais compostos essencialmente por células pequenas que partilham uma série de características clínicas, patológicas e moleculares, independentemente do local de origem (CAVALLI et al., 2001).

A maioria dos linfomas gástricos de células B correspondem a linfomas com auto grau de complexidade que se crê, resultar da progressão de um linfoma de baixo grau. Apesar disso não se pode excluir a sua origem primária em alguns casos. Esse tipo particular de neoplasia desde há muito tempo tem sido associados com estudos de base epidemiológica em que a infecção pelo *H. pylori* e o conseqüente processo de gastrite crônica com extenso infiltrado linfocítico tem grande influência no desenvolvimento da doença (DOGLIONI et al. 1992; PARSONNET et al., 1994).

O linfoma Malt gástrico é usualmente uma doença indolente, mantendo-se localizada por longo período de tempo. Em alguns casos, não se observa progressão para formas mais agressivas, mesmo sem tratamento durante alguns anos. No entanto o prognóstico não é bom nos doentes com doença em estágios avançados.

Esse artigo terá o objetivo de realizar uma revisão de literatura buscando atualizar o assunto que é caracterizado de grande interesse pela comunidade científica.

2- CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Linfoma é neoplasia que se inicia a partir da transformação de um linfócito no sistema linfático. Essa alteração ou mutação do DNA do linfócito gera uma transformação maligna que resulta no crescimento descontrolado e excessivo dos linfócitos, que se multiplicam sem controle (FLINN; BERDEJA, 2006).

O grupo de linfomas classificado como linfoma Malt corresponde a um tipo específico com alterações de células B extranodais compostos essencialmente por células pequenas que partilham várias características clínicas, patológicas e moleculares, independentemente do local de origem (CAVALLI et al., 2001).

Acredita-se que a infecção crônica com *H. pylori* leva à formação de infiltrados linfóides em que as células B proliferam ativamente e podem adquirir anormalidades genéticas, tais como a translocação t11;18. O crescimento do tumor é inicialmente dependente de estímulo imune pelo *H. pylori*, mas em estágios posteriores não mais requer a presença da bactéria (DU; ISACCSO, 2002).

É também possível que ocorram alterações genéticas nas células neoplásicas que, a partir de determinado momento lhes confirmam capacidade para manter o crescimento tumoral de forma autônoma, isto é, independente da presença do *H. pylori* (DU et al., 1995; MARTINEZ-DELGADO et al., 1997).

Este microrganismo tem sido encontrado na mucosa gástrica em praticamente todas as fases do linfoma Malt, havendo várias ordens de evidência para a estreita relação entre a gastrite crônica associada ao *H. pylori* e o desenvolvimento de linfoma (DOGLIONI et al. 1992; PARSONNET et al., 1994; BAYENDORFFER et al., 1995; GREINER et al., 1997).

3- EPIDEMIOLOGIA

O linfoma é a segunda neoplasia maligna mais frequente do estômago, após o adenocarcinoma, correspondendo a cerca de 5% dos casos de neoplasias gástricas, onde o linfoma gástrico primário representa 10% da totalidade dos linfomas, sendo o estômago a localização extranodal mais frequente de linfoma não-hodgkin (DOGLIONI et al. 1992).

O linfoma não-hodgkin (LNH) é a sexta causa mais frequente de câncer, correspondendo a aproximadamente 4% de todos os cânceres e 70% de todos os linfomas. A incidência do linfoma não-hodgkin aumenta progressivamente com a idade; em torno de quatro casos/100.000 indivíduos ocorrem aos vinte anos de idade. A taxa de incidência aumenta dez vezes, chegando a oitenta casos/100.000 indivíduos após os 75 anos de idade (NOWAKOWSKI; WITZIG, 2006).

Estima-se que cerca de 50% da população mundial esteja infectada pelo *H. pylori*, sendo que essa prevalência é maior nos países em desenvolvimento. No Brasil a prevalência do *H. pylori* tem sido relatada entre adultos e crianças, em taxas que variam de 34% a 80% da população (COELHO et al., 1987; CARVALHO et al., 1991; ROCHA et al., 1992; OLIVEIRA et al., 1994).

No entanto, há casos de linfoma Malt em que não pode ser demonstrada a infecção pelo *H. pylori*, devido a influência de outros fatores de ordem ambiental, genética e alimentar que devem ser considerados (COVACCI et al., 1999).

4- PATOGENIA

Há muitas evidências que relacionam a infecção gástrica com a bactéria *H. pylori* na etiologia dos carcinomas e linfomas gástricos (COVACCI; RAPPUOLI, 2003).

Quando *H. pylori* coloniza a mucosa gástrica, produz uma lesão no epitélio mucoso de superfície, atribuída à produção de mucinase bacteriana, havendo perda parcial ou total da porção apical mucosa do epitélio gástrico (MORAN; SVENNERHOLM; PENNCH, 2002).

O *H. pylori* causa inicialmente inflamação, geralmente leve, superficial no antro gástrico. Após alguns anos a inflamação vai se estendendo ao corpo gástrico, resultando na redução da secreção e, às vezes, na perda de células parietais, causando atrofia gástrica (SUERBAUM; MICHETTI, 2002).

As características da bactéria são de fundamental importância na participação do processo patogênico, na persistência pelo *H. pylori* que ocorre apesar da existência de diversos mecanismos de defesa da mucosa gástrica (WEHKAMP; SCHAUBER; SANGE, 2007) e compreendem: motilidade, aderência da bactéria à superfície epitelial, citotoxina vacuolizante, produção acentuada de urease.

Assim as diferentes cepas da bactéria com padrões de virulência distintos devem atuar no hospedeiro, levando a diferentes graus de inflamação da mucosa gástrica. A virulência do *H. pylori* tem sido relacionada a diferentes fatores, incluindo a produção de urease, a presença de flagelos e a citotoxina vacuolizante (PEEK JÚNIOR; BLASER, 1997; LADEIRA et al., 2003).

5- CAUSAS

Apesar de não ser possível excluir as pré-disposições raciais, acredita-se em geral que a maioria das diferenças geográficas seja consequência de influências ambientais. Fatores ambientais e culturais assinalam fortemente em vez de pré-disposição genética (GRAHAM et al., 1991). E em geral é difícil estabelecer qual é a base hereditária e adquirida de um tumor porque esses fatores apresentam interação discreta.

Mesmo nos tumores com um componente hereditário bem definido, o risco de desenvolver o tumor pode ser muito influenciado por fatores não-genéticos (KING et al., 2003; LEVY-LAHAD; PLON, 2003).

A transmissão do *H. pylori* é favorecida em algumas situações específicas. A aglomeração intra familiar é um fator importante (FRANCK JÚNIOR; CLEMENS, 2003). Hábitos higiênicos como lavar as mãos, beber água em copo único, alimentar-se no mesmo prato, estão relacionados aos índices de infecção (BROWN et al., 2002) assim como etilismo, tabagismo (CARDENAS; GRAHAM, 2005).

6- DIAGNÓSTICO

Diversos métodos para o diagnóstico da infecção pelo *H. pylori* são atualmente descritos (BUTOV et al., 1998; ELITSUR et al., 1998; STERNBERG et al., 1998).

6.1- ANAMNESE

Presença e duração de sintomas locais e sistêmicos. A dor epigástrica tipo ulcerosa e a dispepsia inespecífica e apresentação clínica mais frequente do linfoma gástrico Malt, que podem ter meses a anos de evolução (PINOTTI et al., 1997).

6.2- EXAME FÍSICO

O exame físico do doente geralmente não revela alterações, sendo a palpação de uma massa abdominal um achado extremamente raro (PINOTTI et al., 1997).

6.3- TESTES LABORATORIAIS

6.3.1- Hemograma

Conforme o grau de disseminação da doença, pode haver anemia, leucopenia ou leucocitose e plaquetopenia. O achado de células linfomatosas no sangue periférico e na medula óssea é importante para avaliar a disseminação do LNH, em casos de doenças aparentemente localizada.

6.3.2- Desidrogenase Láctica e β^2 -microglobulina

Pacientes linfomatosos devem submeter-se à avaliação global de suas condições clínicas.

A desidrogenase láctica (LDH) costuma estar elevada nos linfomas em atividade. A β^2 -microglobulina também se eleva nessas circunstâncias, constituindo um indicador indireto de disseminação a distância da neoplasia.

6.4- BIÓPSIA DE MEDULA

É importante para localizar células neoplásicas. Estas dispõem-se em agrupamentos que lembram nódulos linfóides.

6.5- FENOTIPAGEM DO SANGUE

A imunofenotipagem é feita com os anticorpos monoclonais que detectam anticorpos de diferenciação celular. É feita também em material medular ou ganglionar incluindo em parafina ou em plástico, revelando positividade para anticorpos monoclonais anti-Igs ou anticadeias leves.

6.6- ECOENDOSCOPIA GÁSTRICA

Constitui, de forma inequívoca o melhor método para a avaliação da extensão locorregional da neoplasia, permitindo definir o grau de penetração na parede gástrica bem como avaliar o envolvimento ganglionar regional (SACKMANN et al., 1997; NAKAMURA et al., 2001; ROUSKONÉ-FOURMESTRAUX et al., 2001).

Os achados endoscópicos são variados e vão desde aspectos tão sutis como o eritema da mucosa ou o espessamento de pregas gástricas até lesões ulceradas e/ou de aspectos infiltrativo (ISAACSON et al., 1999).

6.7- TESTES RADIOLÓGICOS

Dos exames imageológicos, são obrigatórios a tomografia computadorizada torácica e abdômino-pélvica (NAKAMURA et al., 2001).

6.8- REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR)

Evidenciou através da determinação do rearranjo do gene de imunoglobulina pela técnica de PCR, a remissão completa após a terapêutica de erradicação do *H. pylori* (ISAACSON et al., 1999; ROUSKONÉ-FOURMESTRAUX et al., 2001).

O uso desta técnica aumenta muito o rendimento da análise molecular, pois permite a amplificação da sequência de um determinado gene por intermédio da ação catalisadora da polimerase (MONTALBAN et al., 2001).

7- DISPONIBILIDADE TERAPÊUTICA

A orientação terapêutica depende mais do tipo histológico do que do estadiamento clínico. Nos tumores considerados realmente localizados, a evidência crescente é a de que a terapêutica de erradicação do *H. pylori* com antibióticos pode ser recomendada como terapêutica inicial de forma

isolada (WOTHERSPOON et al., 1993; BAYERDORFFER et al., 1995; NOBRE-LEITÃO et al., 1998; STEINBACH et al., 1999; WESTON et al., 1999).

Como nem sempre é fácil ter-se o perfeito conhecimento do quadro clínico e das características biológicas do tumor, corre-se o risco de submeter o paciente a tratamento aquém ou além da sua necessidade. Com a utilização do esquema habitual de erradicação do *H. pylori*, isto é, associação de dois antibióticos (amoxicilina, claritromicina e/ou metronidazol) a um inibidor da bomba de prótons durante um período de sete ou 15 dias, têm-se obtido taxas de erradicação superiores aos 90% (NAKAMURA et al., 2001; ROUSKONÉ-FOURMESTRAUX et al., 2001; PINOTTI et al., 1997).

Para os casos resistentes ou aqueles recidivados, o tratamento quimioterápico, seguido de transplante medular ou de células jovens periféricas, esta sendo cada vez mais usado. Já a imunoterapia dos linfomas recidivados está sendo desenvolvida pesquisando-se anticorpos dirigidos contra estruturas das células linfomatosas com o intuito de destruí-las, evitando os esquemas de quimioterapia agressivos (FREYTES et al., 2004).

A radioterapia também tem papel importante no tratamento de linfoma não-hodgkin, porém discute-se qual o melhor modo de empregá-la. No caso de não se verificar a erradicação da bactéria, pode ser tentada nova erradicação, utilizando um esquema triplo ou quádruplo alternativo (MALFERTHEINER ET AL., 1997).

O tratamento desse linfoma pela erradicação do *H. pylori*, foi proposto para casos de baixo grau citológico, em fase precoce, localizados apenas à mucosa (submucosa e eventualmente atingindo a camada muscular própria, mas sem a ultrapassar) (CAVALLI et al., 20011).

8- ESTADIAMENTO DE DOENÇA

O sistema de classificação do estadiamento do linfoma Malt gástrico tem evoluído com o decorrer do tempo e, provavelmente, ainda não foi descrito nenhum que fosse considerado o ideal (ROHATINER et al., 1994; STEINBACH et al., 1999).

O estadiamento é realizado com base em dados clínicos, exames de imagem (tomografia, ressonância magnética com ou sem avaliação funcional por medicina nuclear (cintilografia) e biópsia de medula óssea, onde o estadiamento tem por finalidade indicar o prognóstico e orientar na escolha do tratamento de cada paciente (CILLEY; WINTER, 2006).

O linfoma não-hodgkin (LNH) é estadiado utilizando-se a classificação de Ann Arbor, que consiste na administração de um análogo da glicose, marcada com flúor-18, que emitem partículas que sofrem aniquilação e emitem radiação gama, detectada por aparelhos e quando transformada em

imagens, refletem a taxa metabólica do tecido. Apresentando alta acurácia na detecção de acometimento tanto linfonodal quanto extranodal (MUSSHOFF, 1977).

9- DISCUSSÃO

O linfoma Malt gástrico é adquirido através de um processo antigénio-dependente que é representado pela infecção associado ao *H. pylori*, presente em mais de 90% dos casos precoces e de baixo grau citológico (CAVALLI et al., 2001). Trata-se de um modelo de tumor gênese complexo, mas altamente estimulante, motivado principalmente por uma etio-patogênese em que participam diversos fatores que têm constituído um amplo campo de investigação científica (CAVALLI et al., 2001).

Embora a infecção por *H. pylori* esteja presente em todas as regiões do mundo, a epidemiologia da infecção ainda não está totalmente esclarecida. A água e a comida contaminadas têm sido frequentemente citadas como fatores de risco para a infecção, especialmente nos estudos epidemiológicos realizados em países em desenvolvimento. Alguns estudos mostram a associação da infecção com o tipo de água ingerida (KLEIN et al., 1991).

É provável que em países desenvolvidos predomine a transmissão direta de pessoa-pessoa por saliva, vômitos ou fezes e que outras vias de transmissão, como a água contaminada, possam ser mais importantes nos países em desenvolvimento (SUERBAUM; MICHETTI et al., 2002).

Diversos métodos para o diagnóstico da infecção pelo *H. pylori* são atualmente descritos (BUTOV et al., 1998; ELITSUR et al., 1998; STERNBERG et al., 1998). Todos são eficientes no diagnóstico da infecção, sendo alta a especificidade, enquanto que a sensibilidade é mais variável (COHEN, 1997).

É atualmente aceito que nesses casos, se associados a infecção por *H. pylori*, a primeira modalidade terapêutica deva consistir na erradicação do microrganismo. A sua eficácia está claramente demonstrada e apesar da ausência de estudos prospectivos controlados presume-se que esta forma de tratamento é tão eficaz como as opções clássicas representadas pela cirurgia, quimioterapia e radioterapia, mas apresenta a grande vantagem da comodidade, do tempo de tratamento, da morbidade e do custo (CAVALLI et al., 2001).

No entanto, a terapêutica de erradicação do *H. pylori* deverá ser sempre efetuada concomitantemente, pois esse microrganismo poderá vir a condicionar uma recidiva com componente de baixo grau citológico, após ter sido atingida a remissão, devido à persistência do estímulo antigénico (CAVALLI et al., 2001).

10- REFERÊNCIAS

BAYERDORFFER, E. et al. Regression of primary gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue after cure of *Helicobacter pylori* infection: MALT Lymphoma Study Group. **Lancet**, n. 345, p. 1591-1594, 1995.

BROWN, L. M. et al. *Helicobacter pylori* infection in rural China: demographic, lifestyle and environmental factors. **Int J Epidemiol**, v. 31, p. 6, 2002.

BUTOV, Lul et al. *Helicobacter pylori* and stomach cancer. **Lik Sprava**, v. 220, n. 4, p. 69-71, 1998.

CARDENAS, V. M.; GRAHAM, D. Y. Smoking and *Helicobacter pylori* infection in a sample of U.S. adults. **Epidemiology**, v. 16, p. 586-590, 2005.

CARVALHO, A. S. T. et al. Diagnosis and distribution of *Helicobacter pylori*: in the gastric mucosa of symptomatic children. **Braz J Med Biol Res**, n. 24, p. 163-166, 1991.

CAVALLI, F. et al. MALT lymphomas. **Hematology**, n. 1, p. 241-258. 2001.

CILLEY, J.; WINTER, J. N. Radioimmunotherapy and autologous stem cell transplantation for the treatment of B-cell lymphomas. **Haematologica**, v. 91, n. 1, p. 113-120, Jan 2006.

COELHO, L. G. et al. *Campylobacter pyloridis* in the upper gastrointestinal tract: a Brazilian study. **Arq Gastroenterol**, n. 24, p. 24-25, 1987.

COHEN, H. Laine L-Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 11, Suppl 1, p. 3-9, 1997.

COVACCI, A. et al. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. **Science**, n. 284, p. 1328-1333, 1999.

COVACCI, A. RAPPUOLI, R. *Helicobacter pylori*: after the genomes, back to biology. **J Exp Med**, n. 197. p. 807, 2003.

DOGLIONI, C. et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. **Lancet**, n. 339, p. 834-835, 1992.

DU, M. et al. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. **Blood**, n. 86, p. 4587-4593, 1995.

DU, M. Q.; ISACSON, P. G: Gastric Malt lymphoma: from etiology to treatment. **Lancet Oncol**, n. 3, p. 97, 2002.

ELITSUR, Y. et al. Prospective comparison of rapid urease tests. (PyloriTek, CLO test) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: a pediatric multicenter study **Am J Gastroenterol**, v. 93, n. 2, p. 217-219, 1998.

FLINN, I. W.; BERDEJA, J. G. Blood and bone marrow transplantation for patients with Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma. **Cancer Treat Res.**, n. 131, p. 251-281, 2006.

FRANCK JUNIOR, R. W.; CLEMENS, J. *Helicobacter* in the developing world. **Microbes Infect** n. 5, p. 705-713, 2003.

FREYTES, C. O. et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. **Blood**, n. 104, p. 3797-3803, 2004.

GRAHAM, D. Y. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect age, race and socioeconomic status. **Gastroenterology**, n. 100, p. 1495-1501, 1991.

GREINER, A. et al. Low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-type.) require CD40-mediated signaling and Th2-type cytokines for in vitro growth and differentiation. **Am J Pathol**, n. 150, p. 1583-1593, 1997.

ISAACSON, P. G. et al. Long term follow-up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of *H. pylori* with antibiotics. **Lancet**, n. 117, p. 750-751, 1999.

KING, M. C. et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. **Science**, n. 302, p. 643, 2003.

KLEIN, P. D. et al. Water source as risk factor for *Helicobacter Pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. **Lancet**, n. 337, p. 1503-1506, 1991.

LADEIRA, M. S. P. et al. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. **J Bras Patol**, v. 39, p. 275-82, 2003.

LEVY-LAHAD, E.; PLON, S. E. A risky business-Assessing breast cancer risk. **Science**, n. 302, p. 574, 2003.

MALFERTHEINER, P. et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht Consensus Report: The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). **Eur J Gastroenterol Hepatol**, n. 9, p. 1-2, 1997.

MARTINEZ-DELGADO, B. et al. Hypermethylation of a 5' CpG island of p16 is a frequent event in non-Hodgkin's lymphoma. **Leukemia**, n. 11, p. 425-428, 1997.

MONTALBAN, C. et al. Treatment of low grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long term results after sequential histologic and molecular follow-up. **Haematologica**, n. 86, p. 609-617, 2001.

MORAN, A. P.; SVENNERHOLM, A. M., PENNCH, V. Pathogenesis and host response in *Helicobacter pylori*. **Trends in Microbiol**, n. 10, p. 545-547, 2002.

MUSSHOFF, K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl). **Strahlentherapie**, n. 153, p. 218-221, 1977.

NAKAMURA, S. et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. **Gut**, n. 48, p. 454-460, 2001.

NOBRE-LEITÃO, C. et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. **Am J Gastroenterol**, v. 93, p. 732-736, 1998.

NOWAKOWSKI, G. S.; WITZIG, T. E. Radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Clin Adv Hematol Oncol**, v. 4, n. 3, p. 225-231, Mar 2003.

OLIVEIRA, A. M. R. et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. **Am J Gastroenterol**, n. 89, p. 2201-2204, 1994.

PARSONNET, J. et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. **M Eng J Med**, n. 330, p. 1267-1271, 1994.

PEEK JÚNIOR, R. M.; BLASER, M. J. Pathophysiology of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and peptic ulcer disease. **Am J Med**, v. 102, p. 200-205, 1997.

PINOTTI, G. et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. **Leuk Lym-phoma**, v. 26, p. 527-537, 1997.

ROCHA, G. A. et al. Studies in abattoir workers and pigs. **Am J Gastroenterol**, n. 87, p. 1525, 1992.

ROHATINER, A. et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. **Ann Oncol**, v. 5, p. 397-400, 1994.

ROUSKONÉ-FOURMESTRAUX, A. et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. **Gut**, n. 48, p. 297-303, 2001.

SACKMANN, M. et al. Regression of MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging: MALT lymphoma Study Group. **Gastroenterology**, n. 11, p. 1087-1090, 1997.

STEINBACH, G. et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosal-associated lymphoid tissue: an uncontrolled trial. **Ann Intern Med**, v. 131, p. 88-95, 1999.

STERNBERG, A. et al. Comparison of various Helicobacter pylori detection methods: serology, histology and Bacteriology. **Irs J Med Sci**, v. 33, n. 3, p. 160-163, 1998.

SUERBAUM, S.; MICHETTI, P. Helicobacter pylori infection. **N Engl J Med**, n. 347, p. 1175-1186, 2002.

WEHKAMP, J.; SCHAUBER, J.; SANGE, E. F. Defensins and cathelicidins in gastrointestinal infections. **Current Opinion in Gastroenterology**, n. 23, p. 32-38, 2007.

WESTON, A. P. et al. Prospective long term endoscopic and histologic follow-up of gastric lymphoproliferative disease of early stage IE low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue type following Helicobacter eradication treatment. **Int J Oncol**, v. 15, p. 899-907, 1999.

WOTHERSPOON, A. C. et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. **Lancet**, n. 342, p. 575-577, 1993.