

# Lymphome gastrique de type MALT chez deux frères : coïncidence ou hérédité ?

E. CHAUVEAU \*, M. RICHCÈUR \*, J.-L. GRIPPARI \*\*, Y. FOLL \*, F. KLOTZ \*

\* Service d'Hépatogastroentérologie

\*\* Laboratoire d'Anatomie Pathologique, H.I.A. Clermont-Tonnerre, Brest (France)

## Malt gastric lymphoma in 2 brothers : coincidence or heredity ?

### RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent la double observation de deux frères ayant présenté, à six ans d'intervalle, un lymphome gastrique du MALT de haut grade de malignité. Le rôle de l'infection par *Helicobacter pylori* peut être incriminé pour l'un d'entre eux. L'existence d'autres facteurs, notamment environnementaux, n'est pas exclue. Le profil génétique doit influencer la survenue de ces lymphomes gastriques, mais les études actuelles ne permettent pas encore d'en préciser la nature.

### SUMMARY

Two brothers have presented a high grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue gastric lymphoma. *Helicobacter pylori* infection is responsible for one of them. Other factors are raised, particularly environmental. Genetic factors may influence the occurrence of gastric lymphomas, but they are not precisely defined.

Le lien entre l'infection par *Helicobacter pylori* (*Hp*) et la survenue d'un lymphome gastrique de type MALT est un fait bien établi. Mais la grande fréquence de l'infection par *Hp* et des gastrites associées, contraste avec la rareté des lymphomes gastriques. D'autres facteurs interviennent à des degrés divers dans l'émergence du lymphome : virulence des souches d'*Hp*, mécanismes immunopathologiques ou encore profil génétique de l'hôte. Nous rapportons la première observation de deux frères atteints d'un lymphome gastrique de type MALT de haut grade de malignité.

### OBSERVATION 1

Monsieur M. Jean, âgé de 60 ans, résident à la Martinique, sans antécédent médico-chirurgical ni habitude toxique, était hospitalisé en 1992 pour des épigastralgies évoluant depuis six mois, associées à un amaigrissement de dix kilos. L'examen clinique était sans particularité, les aires ganglionnaires étaient libres. La gastroscopie montrait un ulcère antral à fond fibrineux, à bords irréguliers, de six centimètres de diamètre. En histologie, il s'agissait d'un lymphome gastrique du MALT centroblastique de haut grade de malignité, associé à une surinfection fongique. Il n'y avait pas d'infection par *Hp*. En immu-

nohistochimie, la prolifération lymphoïde B était monoclonale (CD45+, CD20+, CD3-). L'échoendoscopie retrouvait un épaissement localisé de la paroi sans effraction de la séreuse et trois adénopathies périgastriques. Le bilan d'extension était négatif : le transit du grêle, la coloscopie, l'examen tomodensitométrique du thorax et de l'abdomen, l'examen des voies aériennes supérieures et la biopsie ostéo-médullaire étaient normaux. L'hémogramme et l'albuminémie étaient sans anomalie. La lactico-déshydrogénase (LDH) était modérément augmentée (474 UI / l pour une normale inférieure à 450), sans élévation de la  $\beta$ 2-microglobuline. Le phénotype HLA du patient était le suivant : A11, A23, B44, B51, Bw4, Bw6. La recherche d'un réarrangement Bcl 2 dans le sérum était négative. Il s'agissait donc d'un **lymphome B gastrique du MALT de haut grade de malignité, stade IIE1** de la classification d'Ann Arbor modifiée par Musshof. Le traitement a consisté en une gastrectomie des deux tiers suivie d'une chimiothérapie complémentaire (quatre cures AVmCP). Après six ans de recul, le patient est toujours en rémission complète.

### OBSERVATION 2

Monsieur M. Antonin, frère aîné du patient précédent, âgé de 66 ans en octobre 1997, résident en Bre-

Tirés à part : E. CHAUVEAU, Service d'Hépatogastroentérologie. H.I.A. Clermont-Tonnerre, rue Colonel-Fonferrier, BP 41, 29240 Brest Naval (France).

Mots-clés : estomac, *Helicobacter pylori*, hérédité, lymphomes du MALT.

Key-words : *Helicobacter pylori*, heredity, lymphoma, MALT, stomach.

tagne, sans antécédent médico-chirurgical ni habitude toxique, consultait pour des épigastralgies évoluant depuis deux mois. L'examen clinique était normal. La gastroscopie montrait, en région antrale, de très nombreuses papules ombiliquées en leur centre donnant un aspect de gastrite varioliforme (Fig. 1). L'histologie objectivait un lymphome B gastrique du MALT de haut grade de malignité, associé à la présence de *Hp* (Fig. 2). En immunohisto-chimie (Fig. 3), la prolifération lymphoïde B était monoclonale (CD45+, CD20+, CD3-). L'échoendoscopie montrait un épaississement pariétal ne dépassant pas la musculuse, avec de multiples adénopathies périgastriques. Le reste du bilan d'extension était négatif. La LDH n'était pas augmentée. Le phénotype HLA était A11, A-, B44, B51. La recherche d'un réarrangement Bcl 2 dans le sérum était négative. Il s'agissait donc d'un **lymphome B gastrique du MALT de haut grade de malignité, stade IIE1** de la classification d'Ann Arbor modifiée par Musshof, **associé à une hélicobactériose**. Le traitement a été exclusivement médical : éradication d'*Hp* par une tri-thérapie selon le protocole de consensus, et chimiothérapie (6 cures CHOP). Le bilan de réévaluation au terme du traitement a confirmé la cicatrization endoscopique sous forme de plages atrophiques (Fig. 4), et la disparition complète des anomalies écho-endoscopiques et histologiques, déjà constatée dès la fin de la troisième cure. Les biopsies ont montré aussi la disparition d'*Hp*.

## DISCUSSION

Cette double observation est originale à plusieurs titres : un lymphome gastrique de type MALT du même type histologique est découvert chez deux frères à six ans d'intervalle, l'extension initiale est similaire (stade IIE1), le phénotype HLA est identique, mais un seul des malades est contaminé par *Hp*. Si des syndromes lymphoprolifératifs familiaux ont été rapportés [1, 2], le risque relatif de présenter un lymphome non hodgkinien (LNH) pour un autre membre de la même famille n'est pas plus élevé que dans la population générale [3]. Green *et al.* [4] ont recensé trente huit familles dont plusieurs membres étaient atteints de LNH. Lynch *et al.* ont rapporté le cas d'une famille regroupant, sur trois générations, sept femmes atteintes de LNH ganglionnaire, mimant une affection transmise sur le mode autosomique dominant [5]. Pour ces auteurs, ces familles seraient porteuses d'un « déficit immunologique » héréditairement transmis, mais non identifié. Ces situations exceptionnelles ne semblaient pas intéresser les lymphomes gastriques du MALT (LGM). A notre connaissance, aucun cas familial n'avait été rapporté, ni dans les grandes séries [6, 7], ni de façon isolée.

L'aspect endoscopique des LGM est variable. En 1991, l'étude de Cogliatti [8] portant sur 145 dossiers a montré que la localisation la plus fréquente est l'antra gastrique ou la région pré-pylorique (58 %), suivis par le corps gastrique (28 %). Dans nos observations, les deux lymphomes étaient aussi de localisation antrale. Mais si le premier se présentait sous forme d'une vaste ulcération creusante, qui est la

plus fréquemment rencontrée (50 %), l'autre offrait l'aspect de formations ombiliquées et ulcérées en leur centre. Néanmoins, l'aspect macroscopique n'étant pas spécifique, la présence d'une lésion ulcérée gastrique, quelle que soit sa localisation, doit faire pratiquer systématiquement des prélèvements multiples.

*Helicobacter pylori* jouerait un rôle prépondérant dans l'émergence des LGM [9]. Malgré la fréquence de la contamination par *Hp* (25 %) dans la population générale [10], l'incidence des LGM demeure faible, estimée à  $0,7/10^5$  [11]. *Hp* favorise, par le biais d'une gastrite folliculaire, l'apparition de clones cellulaires puis de LGM de bas grade [12]. La filiation LGM de bas grade et de haut grade, étayée par certaines études, est fréquemment associée à des mutations de la protéine p53, trouvées dans plus de 50 % des lymphomes de haut grade [13, 14]. La virulence de la bactérie semble jouer un rôle important. Deux marqueurs de cette virulence semblent particulièrement concernés [15] : la cytotoxine vacuolisante, synthétisée par environ la moitié des souches, et la protéine cagA (cytotoxin associated gene A protein). Toutefois, si l'étude cas-témoins de Witherell *et al.* [16] confirme que le risque relatif de survenue de lymphomes gastriques est supérieur chez les individus en contact avec *Hp*, elle ne permet pas pour autant de conclure au rôle prépondérant des souches exprimant le gène cagA. De plus, dans notre observation, l'un des deux malades n'était pas infecté par *Hp*, ce qui doit faire évoquer l'existence d'autres facteurs prédisposants.

Nos deux malades étaient certes originaires de l'Ouest de la France, et l'exposition à des facteurs environnementaux communs pendant l'enfance demeure possible. Mais l'un résidait depuis 25 ans dans un département d'outre-mer au moment du diagnostic, tandis que l'autre habitait dans le Finistère. En revanche, ils possédaient un phénotype HLA de classe I identique, bien que ceci ne semble pas être un facteur déterminant selon Clark [2]. Une réponse est peut-être dans les molécules de classe II. Le gène DBQ1\*0301 serait plus souvent trouvé chez les malades contaminés par *Hp* et atteints de cancer ou de lymphomes gastriques [17]. Dans ce cas, le titre d'anticorps anti-*Hp* était significativement moins élevé chez les patients HLA-DBQ1\*0301 positifs. Les auteurs suggèrent ainsi que ce gène, par le biais d'une insuffisance de réponse sérologique vis-à-vis d'*Hp*, conduirait à la persistance de la bactérie. La chronicité de l'infection augmenterait le risque de néoplasie. Cependant, à l'encontre de cette hypothèse, nous avons déjà signalé qu'un seul de nos deux patients était contaminé par *Hp*. Il faut donc considérer la possibilité d'un autre dénominateur commun « héréditaire ».

L'évolution de ces deux lymphomes est difficilement comparable. Le premier patient a été gastrectomisé, et le geste chirurgical a été suivi d'une chimiothérapie complémentaire. Le recul de six ans après le diagnostic est suffisant pour affirmer une rémission complète prolongée. Ce bon pronostic est d'ailleurs retrouvé dans l'étude récente de Hoshida *et al.* [13], la

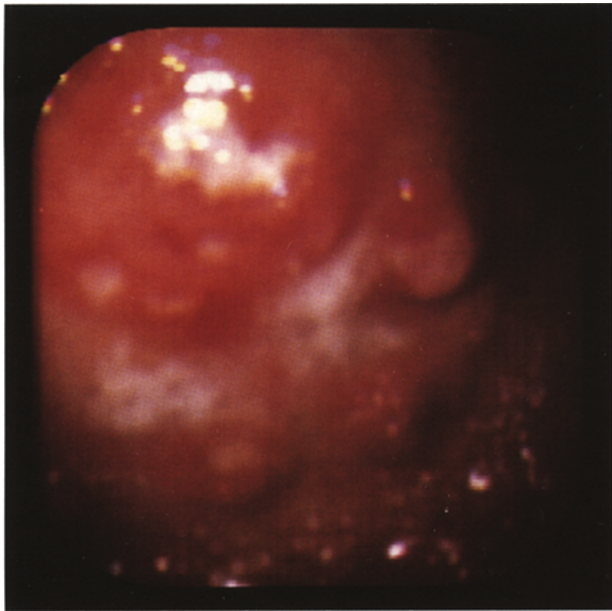


Figure 1  
Gastrite varioliforme (Pentax Vidéo EG2940).  
Varioliformis gastritis (VideoPentax EG2940).

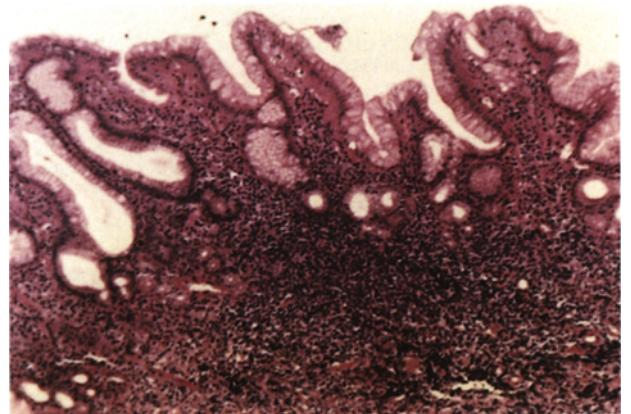


Figure 2  
Prolifération lymphoïde effaçant les structures glandulaires  
et refoulant la muqueuse (coloration HES,  $\times 100$ ).  
Lymphoid proliferation obliterating glandular structures and repulsing  
mucosa (HES coloration,  $\times 100$ ).

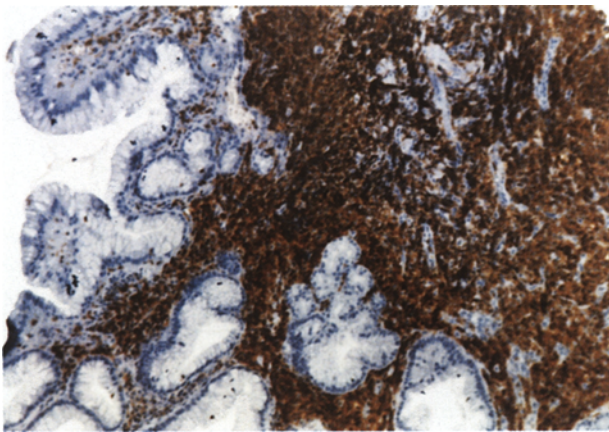


Figure 3  
Marquage anti-CD45 : la muqueuse est infiltrée et refoulée  
(immunohistochimie ;  $\times 250$ ).  
Anti-CD45 staining : the mucosa is invaded and repulsed  
(immunohistochemistry ;  $\times 250$ ).

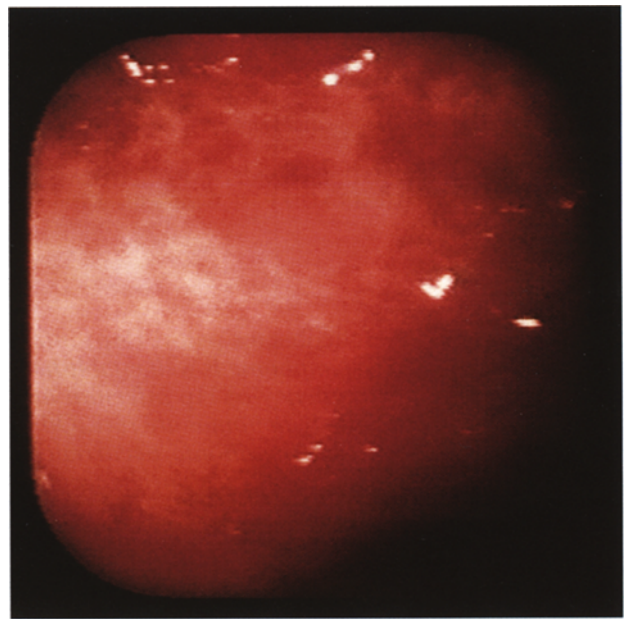


Figure 4  
Cicatrisation des lésions gastriques, plages atrophiques  
(Pentax Vidéo EG2940).  
Gastric lesions are scarred, atrophic zones (VideoPentax EG2940).

survie à 5 ans des stades I et IIE1 étant de 81,7 %. Chez le deuxième patient, un traitement d'éradication d'*Helicobacter* a été associé d'emblée à une chimiothérapie. Le stade initial était également IIE1, et peut donc laisser un espoir de rémission prolongée.

En conclusion, les lymphomes gastriques du Malt constituent une entité d'individualisation récente. Leur survenue est probablement multifactorielle. L'infection par *Helicobacter pylori* constitue un élément déterminant mais non exclusif. Le profil géné-

tique de l'hôte joue certainement un rôle, expliquant la rareté de ces lymphomes par rapport à l'extrême fréquence de la contamination par *Hp*. Notre observation de deux frères atteints de lymphomes du Malt

de haut grade de malignité, dont l'un seulement est contaminé par *Hp*, suggère la possibilité d'une telle susceptibilité génétique à développer une pathologie maligne.

#### RÉFÉRENCES

1. FRAUMENI J.F., WERTELECKI W., BLATTNER W.A., JENSEN R., LEVENTHAL B.G. — Varied manifestations of a familial lymphoproliferative disorder. *Am. J. Med.*, 1975, 59, 145-151.
2. CLARK J.W., TUCKER M.A., GREENE M.H. — Clinical and laboratory observations in a lymphoma-prone family. *Cancer*, 1987, 60, 864-869.
3. HAIM N., COHEN Y., ROBINSON E. — Malignant lymphoma in first-degree blood relatives. *Cancer*, 1982, 49, 2117.
4. GREENE M.H. — Non-Hodgkin's lymphoma and mycosis fungoides. In *Cancer Epidemiology and Prevention*, Schottenfeld and Fraumeni (eds) p. 754. Saunders: Philadelphia.
5. LYNCH H.T., MARCUS J.N., WEISENBERG D.D., WATSON P., FITZSIMMONS M.L., GRIERSON H. *et al.* — Genetic and immunopathological finding in a lymphoma family. *Cancer*, 1989, 59, 622-626.
6. RADASZKIEWICZ T., DRAGOSICS B., BAUER P. — Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factor relevant to prognosis. *Gastroenterology*, 1992, 102, 1623-1638.
7. AMER M.H., EL-AKKAD S. — Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology*, 1994, 106, 846-858.
8. COGLIATTI S.B. — Primary B-cell lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology*, 1991, 101, 1159-1170.
9. WOTHERSPOON A.C., ORTIZ-HIDALGO C., FALZON M.R., ISAACSON P.G. — *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*, 1991, 338, 1175-1176.
10. BROUET N., TISSOT S., CANTET F., TARRAL E., LETHUAIRE D., MEGRAUD F. — What is the magnitude of *Helicobacter pylori* infection in patients consulting gastroenterologists in France. *Gut*, 1996, 39 (suppl. 2): A85.
11. DUCREUX M., BOUTRON M.C., PIARD F., CARLI P.M., FAIVRE J. — Les lymphomes non-hodgkiniens du tube digestif (LNHD) en Côte-d'Or: étude épidémiologique et pronostique sur 15 ans (abstract). *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1994, 18, A41.
12. HUSSEL T., ISAACSON P.G., CRABTREE J.E., SPENCER J. — The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*, 1993, 342, 571-577.
13. HOSHIDA Y., KUSAKABE H., FURUKAWA H. — Reassessment of gastric lymphoma in light of the concept of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer*, 1997, 80, 1151-1159.
14. CHAN J.K.C., ISAACSON P.G. — Relationship between high-grade lymphomas and low-grade B-cell mucosa associated lymphoid tissue (MALToma) of stomach. *Am. J. Pathol.*, 1990, 136, 315-320.
15. TAUPIN A., RUSKONE-FOURMESTRAUX A., DELCHIER J.C., RAMBAUD J.C., GELD et MEGRAUD F. — La réponse anticorps dirigée contre les souches homologues et hétérologues de *Helicobacter pylori* chez les patients atteints de lymphome du Malt. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1997, 1, A48.
16. WITHERELL H.L., PARSONNET J. — Risk for gastric lymphoma in persons with *cagA* positive and *cagA* negative *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 1997, 112, A681.
17. LEE J.E., LU M., MANSFIELD P.F., REVEILLE J.D., SAMPLE D., OSATO M. *et al.* — Genomic HLA-DBQ1\*0301 status predicts the serologic response to *Helicobacter pylori* infection in patients with gastroduodenal malignancy. *Gastroenterology*, 1997, 112, A1024.

*The link between Helicobacter pylori (Hp) infection and MALT gastric lymphoma is well established. But in spite of high frequency of Hp infection and associated gastritis, gastric lymphomas are rare. Other varied factors interfere in lymphoma occurrence: stump virulence, immunopathological mechanisms or genetic factors in host. The authors present the first case report of two brothers affected by a high grade MALT gastric lymphoma.*

#### CASE-REPORT 1

*A 60 year-old man, living in Martinique, with no evidence of medicosurgical history nor toxic use, was hospitalized in 1992 with a six-month history of epigastric pain and a ten kg weight loss. Clinical features were normal, there was no hyperplasia of lymph nodes areas. Gastroscopic findings showed a 6 cm diameter antral ulcer with fibrinous bed and irregular margins. Histopathologic findings showed a high grade centroblastic MALT gastric lymphoma, associated with a fungal infection. Immunohistochemical features sho-*

*wed a monoclonal B lymphoid proliferation (CD45+, CD20+, CD3-). Echoendoscopic findings showed a localized thickness of the gastric wall, but serosa was not unthreaded, and three perigastric lymph nodes. Extension investigation was negative: small intestine transit, thorax and abdomen tomodensitometry, upper aerial tracts, osteomedullary biopsy were normal. Hemogram and albuminemia were normal. Lactico-deshydrogenase (LDH) was a few raised (474 UI/l, normal less than 450), with normal  $\beta$ 2 microglobulin. Patient HLA phenotype was A11, A23, B44, B51, Bw4, Bw6. Seric Bcl 2 rearrangement was negative. Therefore it was a **high grade MALT gastric B lymphoma, classified IIE1** according to the Ann Arbor classification modified by Musshof. Surgical treatment consisted in two-third gastrectomy and chemotherapy (four courses of AvmCP). Six years later, the patient is always in complete remission.*

#### CASE-REPORT 2

*The elder brother of the previous patient, 66 years old in 1997, was living in Britain and had no past his-*

tory or toxic use. He presented a two-month history of epigastric pain. Clinical features were normal. Gastroscopic findings showed in antral region numerous navel formations with ulcerated center mimicking a varioliformis gastritis (Fig. 1). Histological findings found a high grade MALT gastric B lymphoma, associated with Hp infection (Fig. 2). Immunohistochemical features showed a monoclonal B lymphoid proliferation CD45+, CD20+, CD3- (Fig. 3). Echoendoscopic findings showed a parietal thickness, but muscularis mucosa was not unthreaded, with numerous perigastric lymph nodes. The extension investigation was negative. LDH was not raised. Patient HLA phenotype was A11, A-, B44, B51. Seric Bcl 2 rearrangement was negative. Therefore it was a **high grade MALT gastric B lymphoma, classified IIE1** according to the Ann Arbor classification modified by Musshof, **associated with Hp infection**. Treatment was exclusively medical : tri-therapy for Hp eradication according to consensus, and chemotherapy (six courses of CHOP). Reassessment after treatment confirmed endoscopic cicatrization of atrophic zones (Fig. 4), and complete disappearance of echoendoscopic and histological abnormalities, established as soon as the end of the third course. Gastric biopsy showed also Hp disappearance.

## DISCUSSION

This is an original double case-report : a MALT gastric lymphoma of same histological type has been discovered in two brothers in an interval of six years, initial extension was similar (stage IIE1), HLA phenotype was the same, but only one of both had Hp infection. If family lymphoproliferative syndroms have been described [1, 2], the relative risk to develop a non Hodgkin lymphoma (NHL) for another member in the same family is not more increased in comparison with general population [3]. Green et al. [4] have studied thirty eight families from which several members were affected by NHL. Lynch et al. have reported a family from which seven women on three generations were affected by glandular NHL, mimicking a dominant autosomal affection [5]. These authors affirmed that these families were carrier of an « immunological deficit » hereditary transmitted, but unidentified. These exceptional situations did not seem to interest the MALT gastric lymphomas (MGL). At our knowledge, no family case-report have been published, neither in great series [6, 7] nor in isolated case.

Endoscopic aspect of MGL is variable. In 1991, Cogliatti [8] have studied 145 patients : MGL were most frequently localized in antral or pyloric zone (58 %), than in gastric body (28 %). In our case-reports, both lymphomas were localized in antral region. The first lymphoma appeared as a large deep ulceration, which is the most usual, whereas the second appeared as navel formations with ulcerated center. Nevertheless, macroscopic aspect is not specific and, whatever the localization, a gastric ulceration has to be biopsied.

*Helicobacter pylori* should be an important cause in MGL occurrence [9]. In spite of high frequency of Hp contamination (25 %) in general population [10], MGL incidence remains slight, about 0,7/105 [11]. Hp favours the occurrence of a lymphoid gastritis, then cellular clones and low grade MGL [12]. Some studies support the affiliation low grade-high grade MGL, which is frequently associated with protein p53 mutation, found in more than 50 % of high grade lymphomas [13, 14]. Bacterial virulence is also an important factor. Two markers of this virulence seem particularly concerned [15] : vacuolising cytotoxin, synthesized by half of the stumps, and cytotoxin associated gene A protein (cagA protein). However, if the Witherell et al. case-control study [16] confirmed the increased relative risk of occurrence of gastric lymphomas in Hp infected patients, this study does not conclude in preponderant part of the cagA positive stumps. Moreover, in our case-report, one of both brothers was not Hp infected : other predisposing factors may exist.

Both our patients were born in Britain (west of France), and environmental factors exposition during childhood is possible. But one of them had been living in overseas department for 25 years at the moment of diagnosis, whereas the other was living in Finistère. In contrast, they owned the same class I HLA phenotype, although Clark does not think that it can be a determinative factor [2]. A response may be in the class II molecule. The DBQ1\*0301 gene should be most frequently found in Hp infected and cancer or gastric lymphomas affected patients [17]. In that case, anti-Hp antibodies title is less increased in positive HLA-DBQ1\*0301 patients. The authors suggest that this gene involves an insufficient serological response against Hp, and thus the bacterial persistence. Chronic infection should increase the risk of neoplasm. Nevertheless, against this hypothesis, we have soon noted the lack of Hp infection in one of our patients. Then, another « hereditary » common denominator is possible.

Comparison of evolution of both these lymphomas is difficult. First patient had gastrectomy, and surgical intervention was followed by an adjuvant chemotherapy. Six years later, we can affirm the prolonged complete remission. This good prognosis is found in recent study of Hoshida et al. [13] : stage I and IIE1 survival at 5 years is 81.7 %. In second patient, Hp eradication treatment was at the same time associated with chemotherapy. Initial stage was also IIE1 : therefore, a prolonged remission can be hopeful.

In conclusion, MALT gastric lymphomas are recently described. Their occurrence is probably due to multiple factors. *Helicobacter pylori* infection is a well but not the only one recognized cause. The part played by host genetic profile can certainly explain the rarity of these lymphomas in contrast with extreme frequency of Hp contamination. Both our brothers case reports affected by a high grade MALT lymphoma, from whom only one is Hp infected, suggest such a possibility of genetic susceptibility for developing a malignancy.