

## ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DA MUCOSA GÁSTRICA NO CURSO DA INFECÇÃO PELO *Helicobacter pylori*

OBIRAJARA RODRIGUES\*\*  
DAOIZ MENDOZA-AMARAL\*\*  
MARCIA SILVEIRA GRAUDENZ\*\*  
MARCOS HENRIQUE MATTOS DE SÁ\*\*\*  
ANTÔNIO CARDOSO SPARVOLI\*\*\*  
JOSÉ FERNANDO PIRES\*\*\*\*  
LEONARDO PIANO\*\*\*\*\*

### RESUMO

Desde a detecção do *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica em 1983, este tem sido considerado a principal etiologia da gastrite crônica. As alterações histológicas da gastrite crônica no curso da infecção pelo *H. pylori* foram investigadas neste trabalho. Estudo retrospectivo de 171 diagnósticos, a partir de biópsias de estômago, foi realizado no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário, Fundação Universidade Federal do Rio Grande, usando-se a técnica de coloração de hematoxilina e eosina e giemsa, com o objetivo de avaliar o grau de gastrite e a presença de alterações morfológicas da mucosa gástrica, associada à presença do *H. pylori*. Nos 171 diagnósticos foi avaliado o grau de gastrite (leve, moderado e severo) e alterações morfológicas (infiltrado linfocitário, infiltrado neutrofilico, atrofia glandular e infiltrado linfocitário na camada muscular da mucosa). Quanto ao grau de gastrite, observaram-se 57 casos de gastrite leve, sendo 43 casos *H. pylori* positivo; 78 casos de gastrite moderada, sendo 68 casos *H. pylori* positivo; 36 casos de gastrite severa, sendo 35 casos *H. pylori* positivo. Quanto a alterações morfológicas foi observado: 114 casos de infiltrado linfocitário, dos quais 111 (90,3%) *H. pylori* positivo; 118 casos de infiltrado neutrofilico, dos quais 95 (80,5%) *H. pylori* positivo; 30 casos com atrofia glandular, dos quais 27 (90%), *H. pylori* positivo; 86 casos de infiltrado linfocitário na camada muscular da mucosa, dos quais 74 (86%) *H. pylori* positivo. Estes resultados demonstram uma relação significativa entre as alterações histológicas da mucosa gástrica e a presença do *H. pylori*.

PALAVRAS-CHAVES: *Helicobacter pylori*, gastrites, gastrite crônica.

### ABSTRACT

---

\* Trabalho realizado pelos Departamentos de Patologia e Medicina Interna – FURG.

\*\* Professores de Patologia, Departamento de Patologia – FURG.

\*\*\* Professores de Clínica Médica, Departamento de Medicina Interna – FURG.

\*\*\*\* Bolsista de Iniciação Científica – CNPq.

\*\*\*\*\* Bolsista de Iniciação Científica – FURG.

Since the detection of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa in 1983 it has been appointed as the major cause of chronic gastritis. To elucidate the role of *H. pylori* in the development of chronic gastritis, the histopathological features of the *H. pylori* infection of the gastric mucosa were investigated retrospectively in 171 gastric biopsies diagnosed by the Pathology Laboratory of the University Hospital, FURG. Analysis of H&E and Giemsa stained slides evaluated the histological degree of gastritis, morphologic alterations of the gastric mucosa and the presence of *H. pylori*. In 171 diagnoses the degree of gastritis (light, moderate and severe) and the morphologic alterations (mononuclear cell infiltration, neutrophilic infiltration, glandular atrophy, mononuclear infiltration in the muscularis mucosae) were studied. With respect to the degree of gastritis were observed: 57 cases of light gastritis, being 43 cases *H. pylori* positive; 78 cases of moderate gastritis, being 68 cases *H. pylori* positive; 36 cases of severe gastritis, being 35 cases *H. pylori* positive; as to morphologic alterations were observed: mononuclear infiltration 123, of these 104 (84,6%) *H. pylori* positive; neutrophilic infiltration 118, of these 95 (80,5%) positive *H. pylori* in 95 (80,5%); glandular atrophy 30, of these 27 (90%) *H. pylori* positive; mononuclear infiltration in the muscularis mucosae 86, of these 74 (86%) *H. pylori* positive. The data above described are similar to the literature, demonstrating strong relationship of *H. pylori* with the morphologic alterations of the gastric epithelium.

KEY-WORD: *Helicobacter pylori*, gastritis, chronic gastritis.

## 1 – INTRODUÇÃO

A presença de bactérias na mucosa gástrica de humanos e animais é descrita desde o século passado<sup>2</sup>. Contudo, somente em 1983, quando Warren<sup>35</sup> detectou bacilos de formas curvas no epitélio gástrico de pacientes com gastrite crônica e Marshall & Warren (1984)<sup>20</sup>, em trabalhos retrospectivos, conseguiram isolar do antro gástrico bactérias gram-negativas, é que grande interesse surgiu no sentido de investigar a presença de uma bactéria na patogênese das gastrites e úlcera gástrica.

Marshall & Warren<sup>22</sup> (1984) conseguiram isolar do antro gástrico bactérias que foram identificadas como *Campylobacter pyloridis*, nomenclatura anteriormente modificada para *Campylobacter pylori*. Goodwin et al. (1989)<sup>16</sup> demonstraram que o organismo não possuía características ultra-estruturais, seqüência de DNA, propriedades bioquímicas e enzimáticas, entre outras, próprias do gênero *Campylobacter*, ficando estabelecido um novo gênero, o *Helicobacter*, passando este microorganismo a ser designado *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Após os trabalhos iniciais de Marshall & Warren (1984)<sup>35</sup>, uma série de trabalhos publicados em todo o mundo demonstraram ser esta bactéria o principal agente causal da gastrite crônica<sup>4,23,30</sup>, e parece irrefutável sua participação na patogênese das úlceras duodenais<sup>4,30</sup> e gástricas<sup>33</sup>, câncer gástrico<sup>7,12,13,28</sup> e linfoma não-Hodgkin tipo MALT<sup>5,10,17,36,37</sup>.

A ingestão da bactéria em humanos voluntários produziu uma gastrite aguda<sup>21,24,32</sup>, sendo a colonização por *H. pylori* acompanhada de sinais

histológicos de inflamação crônica<sup>9</sup>. A infecção bacteriana pode ser diagnosticada em quase todos os pacientes com gastrite<sup>11</sup>, e a inflamação desaparece completamente dentro de 6 a 12 meses após a erradicação da bactéria<sup>30,14</sup>. Muitas infecções são adquiridas na infância e adolescência<sup>1,18</sup>.

Assim, a gastrite crônica tem sido ligada como importante fator de risco para desenvolvimento de atrofia da mucosa, metaplasia intestinal e, eventualmente, câncer gástrico<sup>6</sup>. Os folículos linfóides<sup>3,15</sup> e a metaplasia intestinal<sup>3,29</sup> são quase exclusivamente vistos em pacientes com *H. pylori* ou naqueles que tiveram a bactéria no passado, e quando a bactéria não é encontrada, a inflamação está reduzida<sup>3</sup>.

O *H. pylori* pode produzir substâncias que degradam a mucina<sup>31</sup> e prejudica as células epiteliais<sup>8,19</sup>. Estudo<sup>27</sup> demonstrou que o *H. pylori* induz a atividade inflamatória de várias células, principalmente dos neutrófilos.

Existe forte correlação entre a densidade de colonização pelo *H. pylori* e a contagem de neutrófilos, e uma relação significativa entre a colonização de *H. pylori* e a contagem de linfócitos CD4. A severidade da colonização está relacionada com a densidade do *H. pylori*<sup>26</sup>.

Segundo Yang et al. (1996)<sup>34</sup>, os principais achados histológicos ligados ao *H. pylori* são atividade inflamatória aguda, infiltração neutrofílica, metaplasia intestinal e atrofia glandular, e a erradicação da bactéria reduz significativamente a atividade inflamatória.

O presente trabalho tem como objetivo determinar as alterações histológicas no curso das gastrites crônicas associadas ao *H. pylori*.

## 2 – MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo de 171 diagnósticos, a partir de biópsias gástricas remetidas ao Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Fundação Universidade Federal do Rio Grande, no período compreendido entre janeiro de 1995 e junho de 1997.

Os fragmentos de biópsia, fixados em solução de formol a 10%, eram remetidos ao Laboratório de Anatomia Patológica (LAP-FURG), provenientes de endoscopias digestivas altas realizadas no Hospital Universitário. O material sofreu processamento histológico de rotina, com inclusão em parafina, cortado com espessura de 5 micrômetros, corado pela Hematoxilina & Eosina e pelo Giemsa.

O estudo histopatológico foi realizado adotando-se a classificação de Sydney para as gastrites, que compreende a análise da presença e intensidade da inflamação crônica, da atividade da gastrite dada pelo infiltrado polimorfonuclear, da atrofia glandular, da metaplasia intestinal e do achado do *H. pylori*, além da pesquisa sistemática de folículos linfóides, presença de abscessos de criptas (*pit abscess*) e o infiltrado linfocitário na camada muscular da mucosa.

O *H. pylori* foi identificado pela coloração de Giemsa a microscopia óptica, como um bacilo curvo, disposto junto às células do epitélio gástrico superficial ou nas criptas.

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente com um teste de comparação entre proporções (Qui-quadrado), adotando-se  $p < 0,05$  como nível de significância.

### 3 – RESULTADOS

Do total de 171 diagnósticos histopatológicos, 88 eram pacientes do sexo masculino e 93 do sexo feminino.

A idade média dos pacientes estudados foi de 48,56 anos, variando entre 21 e 89 anos. Na tabela 1 encontra-se a distribuição da freqüência do *H. pylori* em diagnósticos histopatológicos de 171 pacientes com gastrite crônica, de acordo com a idade.

TABELA 1 – Distribuição da freqüência do *Helicobacter pylori* em diagnósticos histopatológicos de 171 pacientes com gastrite crônica, de acordo com a idade.

| IDADE               | N.º CASOS | <i>H. pylori</i> positivo |
|---------------------|-----------|---------------------------|
| 20-29               | 14        | 13                        |
| 30-39               | 19        | 14                        |
| 40-49               | 53        | 48                        |
| 50-59               | 34        | 27                        |
| 60-69               | 30        | 28                        |
| 70-79               | 13        | 11                        |
| 80-89               | 03        | 00                        |
| idade não-informada | 05        | 05                        |

Na tabela 2 é apresentada a freqüência do *H. pylori* segundo o grau de gastrite crônica (leve, moderada e severa). Cinquenta e sete casos de gastrite crônica leve, dos quais 43 tiveram *H. pylori* positivo e 14 ausência da bactéria; 78 casos de gastrite crônica moderada, dos quais 68 tiveram *H. pylori* positivo e 10 ausência da bactéria; 36 casos de gastrite crônica severa, dos quais 35 tiveram *H. pylori* positivo e um ausência da bactéria.

TABELA 2 – Freqüência do *Helicobacter pylori* em 171 pacientes com diagnóstico histológico de gastrite crônica.

| GRAU DA GASTRITE | NÚMERO DE CASOS | PRESENÇA DE <i>H. pylori</i> | AUSÊNCIA DE <i>H. pylori</i> |
|------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| leve             | 57              | 43                           | 14                           |
| moderada         | 78              | 68                           | 10                           |
| severa           | 36              | 35                           | 01                           |
| <b>TOTAL</b>     | <b>171</b>      | <b>147 (85%)</b>             | <b>25 (15%)</b>              |

A tabela 3 relaciona os achados histológicos observados na mucosa gástrica com o diagnóstico de gastrite crônica de 171 pacientes e a relação destes achados com o diagnóstico histológico de *H. pylori*. Cento e vinte e três diagnósticos apresentaram infiltrado linfocitário, variando de moderado a severo, na lâmina própria, dos quais 111 (90,3%) com presença de *H. pylori* e 11 (9,6%) sem a bactéria. O infiltrado neutrofílico na lâmina própria esteve presente em 118 diagnósticos, dos quais 95 (80,5%) com *H. pylori* positivo e 23 (19,5%) negativo. A formação de abscessos de criptas (*pit abscess*) foi vista em 76 casos, dos quais 73 (96,1%) eram *H. pylori* positivos e 3 (3,9%) *H. pylori* negativo. Observou-se atrofia glandular em 30 diagnósticos, dos quais 27 (90%) tinham a presença de *H. pylori* e três (10%) não. A formação de folículos linfóides esteve presente em 99 casos, estando a bactéria presente em 89 (89,9%) dos diagnósticos e ausente em 10 (10,1%). Observou-se infiltrado linfocitário na camada muscular da mucosa em 86 casos, estando o *H. pylori* presente em 74 (86%) e ausente em 12 (14%). Através do teste de Qui-quadrado, foi realizada comparação, para cada alteração histológica estudada, entre os grupos com presença e ausência do *H. pylori*. Todas as alterações histológicas tiveram significância estatística ( $p < 0,05$ ) para presença da bactéria, quando comparados ao grupo com ausência da bactéria.

TABELA 3 – Alterações histológicas observadas em mucosa gástrica de 171 pacientes com diagnóstico histológico de gastrite crônica.

| ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS                                  | Nº TOTAL | PRESENÇA DE      | AUSÊNCIA DE      |
|--|----------|------------------|------------------|
|  |          | <i>H. pylori</i> | <i>H. pylori</i> |
| infiltrado linfocitário                                  | 114      | 111 (90,3%)      | 11 (9,6%)        |
| infiltrado neutrofílico                                  | 118      | 95 (80,5%)       | 23 (19,5%)       |
| abscessos de criptas ( <i>pit abscess</i> )              | 76       | 73 (96,1%)       | 03 (3,9%)        |
| atrofia glandular  | 30       | 27 (90%)         | 03 (10%)         |
| folículos linfóides (MALT)                               | 99       | 89 (89,9%)       | 10 (10,1%)       |
| infiltrado linfocitário na muscular da mucosa            | 86       | 74 (86%)         | 12 (14%)         |
| <b>Teste <math>X^2</math> (<math>p &lt; 0,05</math>)</b> |          |                  |                  |

#### 4 – DISCUSSÃO

Com a identificação do *H. pylori* nos processos inflamatórios crônicos do estômago, várias alterações morfológicas e processos patológicos gástricos foram relacionados com a presença da bactéria junto à mucosa gástrica<sup>4,5,7,10,12,13,17,23,28,30,33,36,37</sup>.

Dixon<sup>9</sup> demonstrou que o *H. pylori* está ligado com sinais inflamatórios crônicos junto ao epitélio, enquanto que Rauws et al.<sup>30</sup> e Genta et al.<sup>14</sup> observaram que 6 a 12 meses após a erradicação do *H. pylori* ocorria a diminuição do processo inflamatório. Seguindo a mesma linha de raciocínio dos autores já citados, Cherkur et al.<sup>3</sup> em suas pesquisas

observaram que quando o *H. pylori* não é encontrado junto à mucosa o processo inflamatório está reduzido. Segundo trabalho realizado por Yang et al.<sup>34</sup>, os principais achados histológicos ligados à presença do *H. pylori* são a atividade inflamatória aguda, infiltração neutrofílica, metaplasia intestinal e atrofia glandular.

Em nosso estudo observamos que em 85% das biópsias analisadas ocorria a presença do *H. pylori*. Nessas biópsias, a presença de alterações histológicas como infiltração linfocitária mononuclear e neutrofílica, na lâmina própria da mucosa e atrofia glandular, foi significativa ( $p < 0,05$ ) para a presença *H. pylori*, quando comparada àqueles diagnósticos de gastrite crônica com ausência da bactéria.

Abscesso de cripta (*pit abscess*) e folículos linfóides (MALT) foram as alterações mais significativas para as formas de gastrite crônica severa e moderada, presentes em todos os diagnósticos de gastrite crônica severa.

A presença dos abscessos de criptas foi observada em 51,3% das formas moderadas de gastrites, e os folículos linfóides estiveram presentes em 76% das gastrites moderadas. Estas duas alterações podem ser consideradas importantes indicativos para presença de infecção pelo *H. pylori*.

O infiltrado linfocitário na camada muscular foi um outro achado histológico que se mostrou significativo quando da presença da bactéria. Este fato chama atenção, pois, como acontece com a histologia da apendicite aguda, em que o infiltrado polimorfonuclear na camada muscular é critério diagnóstico, poderíamos prestar mais atenção aos infiltrados mononucleares da camada muscular, nos diagnósticos de gastrite crônica por *H. pylori*.

O diagnóstico preciso da presença do *H. pylori*, em pacientes com gastrite, exige a associação de dois métodos diagnósticos de boa sensibilidade para presença da bactéria. Tal metodologia nem sempre é observada na prática diária de consultórios e laboratórios de diagnósticos, o que muitas vezes dificulta a adoção do tratamento de erradicação da bactéria, pois o médico vê-se frente a um paciente com clínica sugestiva de gastrite, diagnóstico histológico de gastrite crônica e ausência de *H. pylori* no estudo histológico, sendo este o único método então utilizado na pesquisa da bactéria. As alterações histológicas compatíveis com a presença do *H. pylori*, observadas neste trabalho, sugerem que o tratamento para erradicação da bactéria seja adotado mesmo na ausência de achado histológico do *H. pylori*. O fato de que a bactéria tem distribuição em mosaico na mucosa antral e de que áreas de metaplasia dificilmente são colonizadas pode algumas vezes favorecer o diagnóstico de falsos negativos nas biópsias por endoscopia, o que reforça ainda mais nossa sugestão de que as alterações histológicas deveriam ser consideradas no momento da decisão da adoção ou não do tratamento de erradicação do *H. pylori*.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, et al. The cohort effect of *Helicobacter pylori*. J infect Dis 1993;6:288-98.
- 2 Bizzozero G. Ueber die schlauchfoerimghs Dreusen des Magendarmakands und die Bieziehungen ihres Epithelszudem Oberfacheneipithel der Schleimhaut. Arq Mikrob Anat 1893;42:82-152.
- 3 Cherkur M, Khan MI, Farrel RJ, Maloney M, Noovan N, et al. *Helicobacter pylori*: an occupational hazard? Gastroenterology 106:4(part 2).
- 4 Coelho LGV, Das SJ, Krin GN, et al. *Campylobacter pyloridis* in the upper gastrointestinal tract: a Brazilian study. Arq Gastroenterol 1987;24:5-9.
- 5 Cogliatti SB, Schmid U, Schimacher U, Eckert F, Hansmann M-L, Hedderich J, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. Gastroenterology 1991; 101:1159-70.
- 6 Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Arch M. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet 1975;ii:58-9.
- 7 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer 1988;48:3554-60.
- 8 Cover TL, Puryear W, Prez-Prez GJ, Blaser MJ. Effect of urease on hela cell vacuolition induced by *Helicobacter pylorides* citotoxin. Infect Immun 1991;59:1264-70.
- 9 Dixon MF. *Helicobacter pylori* and peptic ulceration: histopatological aspects. Gastroenterol Hepatol 1991;6:125-30.
- 10 Dogliani C, Wotherspoon AC, Moschini A, De Boni M, Isaacson PL. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. Lancet 1992;339:834-5.
- 11 Dooley CP, Chien H, Fitzgbbons PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histological gastritis in asymptomatic persons.
- 12 Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 subjects in 17 populations. Gut 1993;34:1672-6.
- 13 Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yornell JW, Stacey AR, Wold N, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. Br Med 1991;302:1302-5.
- 14 Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. Modern Pathol 1993;6:288-98.
- 15 Genta RM, Shammer HW, Graham DY. Gastric lymphoide follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to therapy. Hum Pathol 1993;24:577-83.
- 16 Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers ST, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gender as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. Inst J Syst Bacteriol 1989;39:397-405.
- 17 Hessel T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:571-4.
- 18 Kuipers EJ, Peña AS, Van Kamp G, et al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:328-31.
- 19 Leunk RD, John SPT, David BC, Kraft WG, Morgan DR. Citotoxic activity of-culture filtrates of *Campilobacter pylorides*. J Med Microbiol 1988;26:93-9.
- 20 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curve in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311.
- 21 Marshall BJ, Mcgechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for *Campilobacter pylori*. Med Augst 1985;142:436-9.
- 22 Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of *Campilobacter pyloridis*. Inst J Sujst Bacteriol 1987;37:68.
- 23 Mello ES, Melo CR. Prevalência dos diferentes tipos de gastrites em pacientes com queixas digestivas altas. Arq Gastroenterol 1992;29(2):43-50.
- 24 Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campilobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am Gastroenterol 1987;82:192-9.
- 25 Mulinss PD, Sarfield P, Fine D, Steer HW, et al. The quantitative relationship between *H.*

- pylori* colonization density of gastric antrum and mucosal infiltration by neutrophil and lymphocyte populations. Gut 1996;38(supl 1).
- 26 Noda M, Nakano K, Konish H, et al. Histopathological study of *Helicobacter pylori* associated gastritis. Gastroenterology 106:4 (part2).
  - 27 Norgaard A, Andersen LP, Nielsen H. Neutrophil degranulation by *Helicobacter pylori* proteins. Gut 1995;36:354-7.
  - 28 Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Volgeman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Eng J Med 1991;325:1127-31.
  - 29 Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. *Helicobacter pylori* in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst 1991;83:640-3.
  - 30 Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, et al. *Campylobacter pyloridis* associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antiacid treatment Gastroenterology 1988;94:33-40.
  - 31 Sloway BL, Aloiy A. A mechanism of *Helicobacter pylori* pathogenesis: focus on mucus. J Clin Pathol Gastroenterol 1992;142:S114-S121.
  - 32 Sobal GM, Crabtree JE, Dixon MF, et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. Gut 1991;32:1415-8.
  - 33 Tatsuta M, Ishikawa H, Okuda S, Yokata Y. Reduction of gastric ulcer recurrence after suppression of *Helicobacter pylori* by cefixime. Gut 1990;31:973-6.
  - 34 Yang HB, Shen BS, Su IJ, et al. Clinical application of gastric histology to monitor treatment of dual therapy in *Helicobacter pylori* eradication. Gut 1996;39(supl 2)A106.
  - 35 Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. Lancet 1983;1:1273.
  - 36 Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1775-6.
  - 37 Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:575-7.