

## Lymfoom van het mucosa-geassocieerde lymfoïde weefsel

### *Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*

<sup>1</sup>C. Van Hoey, <sup>1</sup>W. Van den Broeck, <sup>2</sup>S. Prims, <sup>2</sup>S. Van Cruchten, <sup>2</sup>C. Van Ginneken, <sup>2</sup>C. Casteleyn

<sup>1</sup>Vakgroep Morfologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

<sup>2</sup>Laboratorium voor Toegepaste Diergeneeskundige Morfologie, Departement Diergeneeskundige Wetenschappen, Faculteit Farmaceutische, Biomedische en Diergeneeskundige Wetenschappen, Universiteit Antwerpen, Universiteitsplein 1, B-2610 Wilrijk, België

christophe.casteleyn@uantwerpen.be

## SAMENVATTING

In deze literatuurstudie wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis van MALT-lymfoom bij de mens en wordt er waar mogelijk aandacht besteed aan het voorkomen van het letsel in de diergeneeskunde. Lymfomen van het mucosa-geassocieerde lymfoïde weefsel (MALT) kunnen ontstaan na inductie van immunologisch weefsel in slijmvliezen. De kennis van deze tumoren is in de diergeneeskunde echter beperkt tot de relatie tussen het gastrische MALT-lymfoom en helicobacterinfecties bij de kat. De vermoedelijke diagnose is gebaseerd op de symptomatologie, zoals braken en anorexia, en de histologie van gastrische biopten. In de humane geneeskunde zijn immunohistochemisch onderzoek en in situ hybridisatie diagnostisch. Behandelingsopties bij de kat bestaan uit de eliminatie van de bacteriële infectie en chirurgie. Bij de mens is chemo-, radiatie- en antistoffentherapie ook mogelijk. De prognose is bij de mens meestal gunstig, maar bij de kat is ze afhankelijk van eventuele complicerende factoren, zoals infectie met het feliene leukemievirus.

## ABSTRACT

In this literature review, an overview of the current knowledge of MALT lymphoma in man is provided. Where appropriate, attention is paid to the presence of the lesion in veterinary medicine. Lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) may originate from lymphoid tissue that is induced in the mucosae. The knowledge of these tumors in veterinary medicine is limited to the relation between gastric MALT lymphoma and infection with *Helicobacter* species in the cat. The diagnosis is based on the symptomatology, such as vomiting and anorexia, and histology of gastric biopsies. In human medicine, immunohistochemical analysis and in situ hybridization have diagnostic value. Cats can be treated by eliminating the bacterial infection and by surgery. In humans, chemotherapy, radiation therapy and antibody therapy are additional options. The prognosis is favorable in most human cases, but is negatively influenced in the cat by complicating factors, such as infection with the feline leukemia virus.

## INLEIDING

Bij de mens werd in 1983 voor het eerst een bijzonder type lymfoom uitgaande van folliculaire centrumcellen of centrocyten waargenomen in de mucosa van het maag-darmstelsel (Isaacson en Wright, 1983). Dergelijke neoplasieën van het mucosa-geassocieerde lymfoïde weefsel (“mucosa-associated lymphoid tissue”, MALT) werden MALT-lymfomen genoemd. In

de humane geneeskunde verschenen vanaf het einde van de vorige eeuw jaarlijks meer dan honderd publicaties over deze tumoren. In de diergeneeskunde daarentegen zijn MALT-lymfomen amper beschreven.

De voorliggende literatuurstudie biedt een overzicht van de hedendaagse inzichten in MALT-lymfoom bij de mens en gaat waar mogelijk dieper in op het voorkomen ervan in de diergeneeskunde. Het MALT wordt eerst gesitueerd binnen de immunologie.

Daarna wordt het MALT-lymfoom gedefinieerd en wordt er ingegaan op de etiologie, pathogenese, diagnosestelling, therapie en prognose.

## MUCOSA-GEASSOCIEERD LYMFOÏD WEEFSEL

Het immuunsysteem verzorgt de aangeboren, aspecifieke of “innate” immuniteit en de specifieke, adaptieve of verworven immuniteit (Tizard, 2013). Macrofagen, neutrofielen (microfagen) en “natural killer”-cellen zijn enkele typische spelers van het aangeboren immuunsysteem. Fagocyten kunnen pathogenen opnemen wanneer ze pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (“pathogen-associated molecular patterns”, PAMP's) herkennen met hun pathogeen-recognitiereceptoren (PRRn). “Natural killer”-cellen doden tumorcellen of geïnfecteerde gastheercellen wanneer hun inhiberende receptoren niet gestimuleerd worden. Tumorcellen brengen immers niet steeds normale MHC I (“major histocompatibility complex molecule class I”) moleculen tot expressie en geïnfecteerde gastheercellen presenteren niet langer lichaamseigen (“self”) epitopen via MHC I. Het aangeboren afweersysteem is dus niet zo aspecifiek als deze synonieme term doet vermoeden.

De cellen van het adaptieve immuunsysteem werken vernuftig samen in de strijd tegen pathogenen. Na herkenning van PAMP's gaan antigeen-presenterende cellen, zoals dendritische cellen en macrofagen, pathogenen fagocyteren en via MHC II-specifieke epitopen presenteren aan T-lymfocyten. Deze kunnen als cytotoxische T-cellen (Tc) de cellulaire immuniteit bewerkstelligen of als helper T-cellen de ontsteking faciliteren (helper T-cel type 1, Th1) of assisteren in de omvorming van B-lymfocyten tot plasmacellen (helper T-cel type 2, Th2). Deze cellen verzorgen de humorale immuniteit doordat ze antistoffen secretoren (Tizard, 2013).

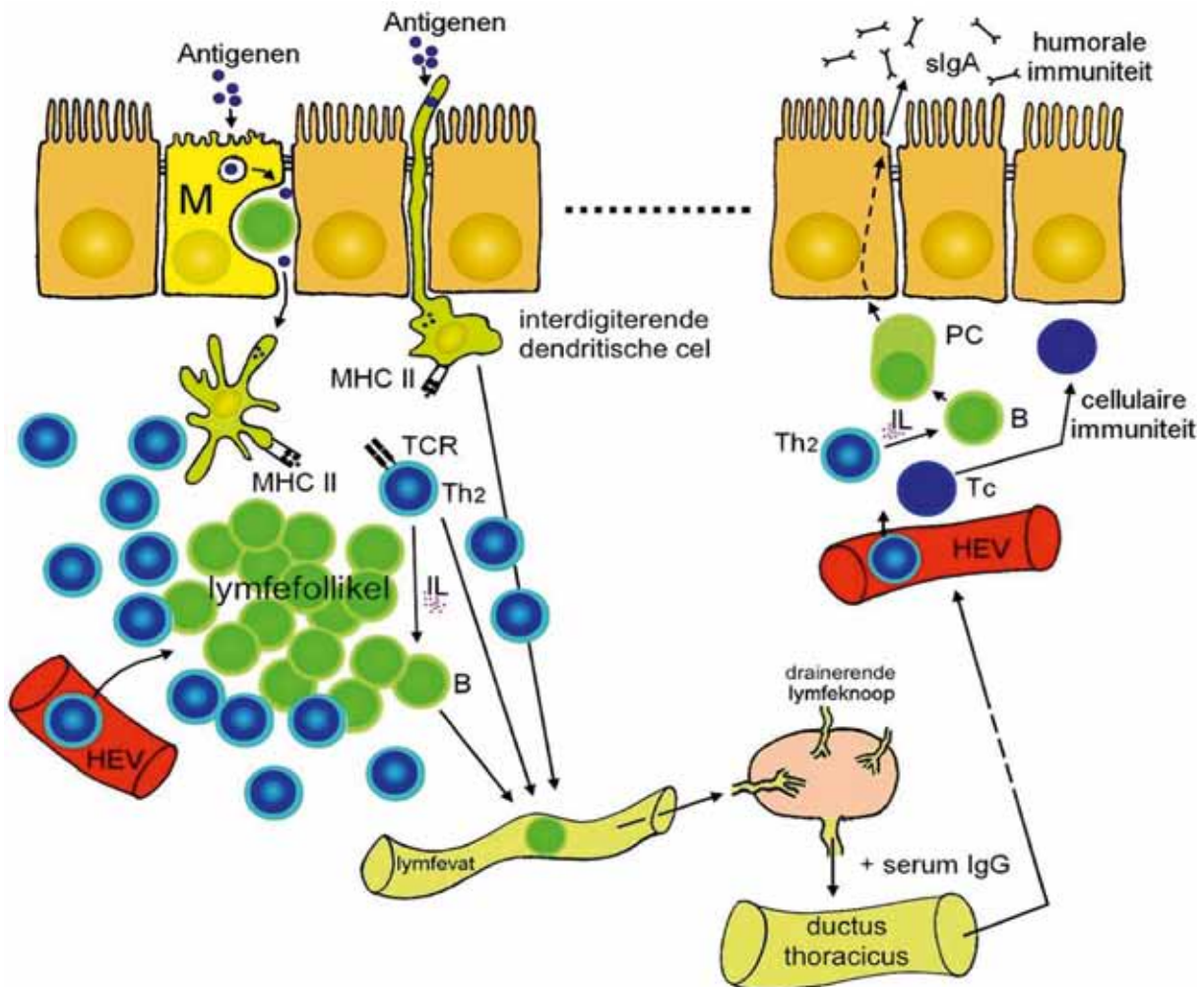
Het primaire lymfoïde orgaan dat instaat voor de ontogenese van T-lymfocyten is de thymus. B-lymfocyten daarentegen worden bij vogels aangemaakt in de bursa van Fabricius (bursa cloacalis), bij herkauwers in de ileale Peyerse platen, bij knaagdieren in het cecum, bij konijnen en primaten in de appendix en bij de andere zoogdieren in het beenmerg. In tegenstelling tot de primaire lymfoïde organen die postnataal regresseren, ontwikkelen secundaire lymfoïde organen zich verder na antigeenstimulatie (Tizard, 2013). Niettegenstaande de milt en lymfeknopen welbekend zijn, bevindt het merendeel van alle lymfocyten zich ter hoogte van de slijmvliezen. De mucosale secundaire lymfoïde weefsels die samen het MALT vormen, worden naargelang hun ligging ingedeeld in “bronchus-associated lymphoid tissue” (BALT), “conjunctiva-associated lymphoid tissue” (CALT), “salivary duct-associated lymphoid tissue” (DALT), “gut-associated lymphoid tissue” (GALT), “gastric mucosa-associated lymphoid tissue” (gastric MALT), “larynx-associated lymphoid tissue” (LALT), “lacri-

mal drainage-associated lymphoid tissue” (LDALT), “nose-” of “nasopharynx-associated lymphoid tissue” (NALT), “trachea-associated lymphoid tissue” (TALT) en “vessel-associated lymphoid tissue” (VALT) (Liebler-Tenorio en Pabst, 2006). De huid wordt beschermd door het “skin-associated lymphoid tissue” (SALT) (Strid et al., 2004).

Het GALT is veruit het grootste MALT-compartiment en bestaat voornamelijk uit de orofaryngeale tonsillen (Casteleyn et al., 2011), en de discontinue jejunale en continue ileale Peyerse platen (Liebler-Tenorio en Pabst, 2006). Alle bevatten ze georganiseerd lymfoïd weefsel bestaande uit lymfepitheliale (lymphonoduli aggregati), die voornamelijk B-lymfocyten bevatten, en parafolliculair weefsel waarin T-lymfocyten en antigeen-presenterende cellen voorkomen. Naast het georganiseerde lymfoïde weefsel bevinden zich in de lamina propria helper T-lymfocyten (lamina propria-lymfocyten, LPLn), terwijl cytotoxische T-lymfocyten zich tussen de epitheelcellen wringen (intra-epitheliale lymfocyten, IELn). Daarenboven komen er ook “lymphocyte-filled villi” (enkel bij de rat en de mens), cryptopatches (enkel bij de muis), geïsoleerde lymfepitheliale (“isolated lymphoid follicles”, ILF's) en lymfoglandulaire complexen (enkel bij het varken) in de darmwand voor (Brandtzaeg en Pabst, 2004).

Het georganiseerde mucosale lymfoïde weefsel induceert adaptieve immunresponsen tegenover vreemde antigenen die contact maken met het epitheel (Brandtzaeg, 2009). M- (“membranous” of “microfold”) cellen, die gekenmerkt worden door hun sterk geplooide apicale celmembraan, transporteren de antigenen naar het onderliggende lymfoïde weefsel waar ze gefagocyteerd worden door antigeen-presenterende cellen (Neutra et al., 1999). Luminale antigenen kunnen ook rechtstreeks gefagocyteerd worden door verschillende types intestinale, dendritische cellen die een vingervormige uitloper sturen tussen twee epitheelcellen tot in het lumen (Howard en Hope, 2000). B-cellen kunnen vervolgens met behulp van helper T-cellen, die geactiveerd werden door de antigeen-presenterende cellen, ter plaatse omgevormd worden tot antistoffen-secreterende plasmacellen. Wanneer deze antistoffen doorheen het intestinale epitheel getransporteerd worden naar het lumen ontstaat lokale, humorale immuniteit (Brandtzaeg en Pabst, 2004; Brandtzaeg, 2009). Vaak verlaten plasmacelprecursoren de inductieplaats om eerst via de drainerende lymfevaten en vervolgens de bloedcirculatie andere mucosale effectorplaatsen te bevolken na diapedese vanuit hoog endotheliale venulen (HEVn) (Brandtzaeg, 2009). T-cellen migreren eveneens naar en recirculeren tussen effectorplaatsen waar ze de cellulaire immuniteit verzorgen (Liebler-Tenorio en Pabst, 2006) (Figuur 1).

In tegenstelling tot de hierboven beschreven secundaire lymfoïde weefsels die constitutief aanwezig zijn, kan lymfoïd weefsel ook geïnduceerd worden (Bende et al., 2009). De vorming van induceerbaar



**Figuur 1.** Schematische voorstelling van de immunresponsen in het MALT. Vreemde antigenen kunnen het lymfoïde weefsel van een inductieplaats bereiken doordat M-cellen (M) hen doorsluizen naar subepitheliale antigeen-presenterende cellen of via rechtstreekse opname door een dendritische cel. Wanneer antigeen-presenterende cellen na fagocytose epitopen presenteren aan een helper T-cel type 2 (Th2) op MHC II – TCR (T-celreceptor) gerestricteerde wijze kan de T-cel vervolgens hulp bieden aan een B-cel (B) om zich om te vormen tot een plasmacel (PC) of geheugen B-cel. Veel plasmacelprecursoren verlaten de inductieplaats om afgevoerd te worden naar de drainerende lymfeknoop, bijvoorbeeld de mesenteriale lymfeknopen ter hoogte van het darmkanaal, om vervolgens de bloedbaan te bereiken. Via hoog endotheliale venulen (HEV) bereiken ze de effectorplaatsen, waar ze als plasmacellen antistoffen secreteren. Deze kunnen transepitheliaal naar het lumen vervoerd worden waar ze instaan voor de luminale, humorale immuniteit (Naar: Casteleyn, 2010).

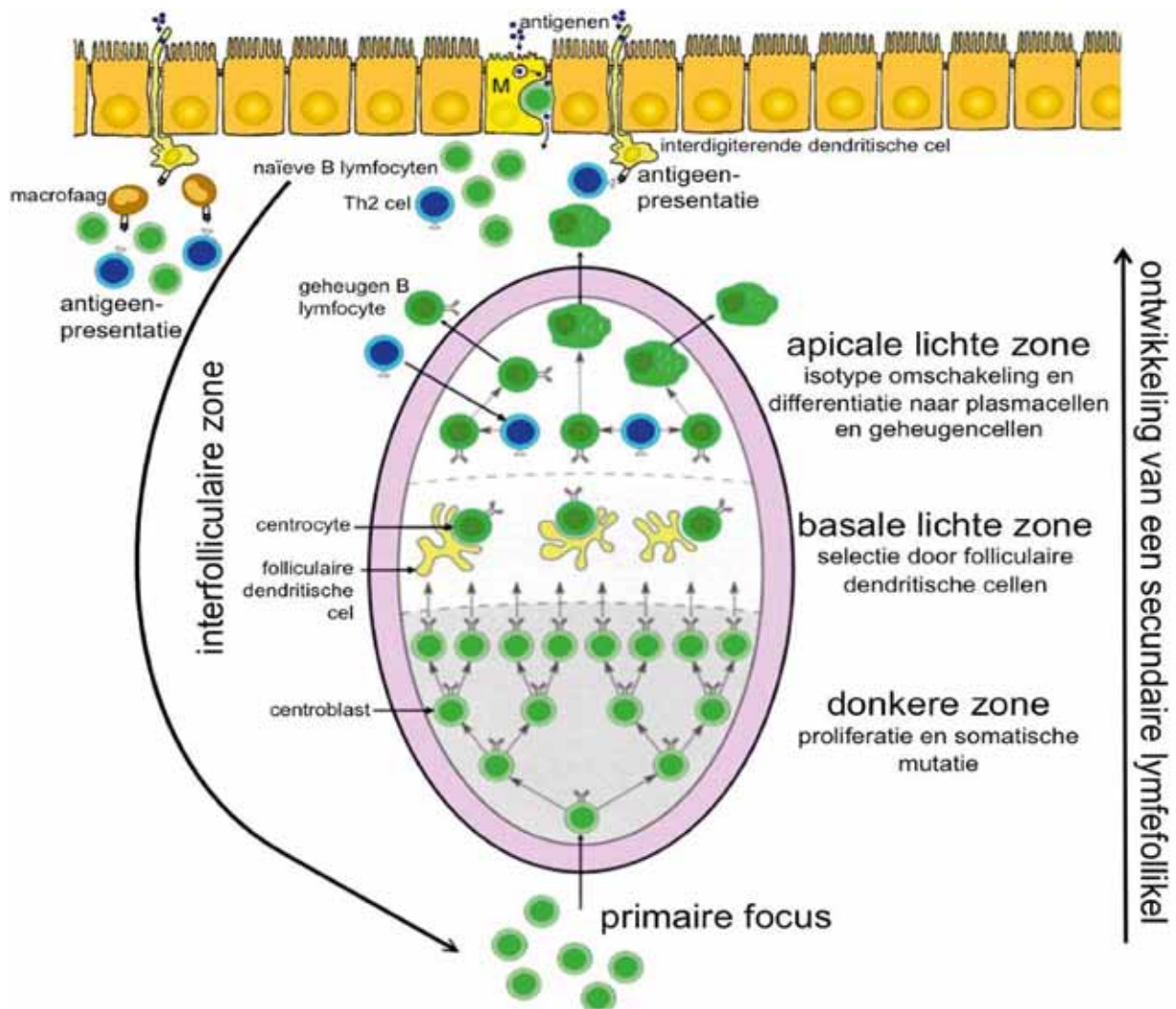
(“inducible” of tertiair) lymfoïd weefsel is typisch bij bepaalde infecties, auto-immuunziekten en tumoren (Shomer et al., 2003; Pabst, 2007). Het staat onder invloed van tumor-necrosisfactor (TNF) die vrijgesteld wordt door lokale weefselmacrofagen die de weefsels voortdurend inspecteren op de aanwezigheid van vreemde antigenen. TNF zorgt op zijn beurt voor de productie van chemokineligand (CCL) 19 en 21 door stromale cellen, waardoor B- en T-lymfocyten aangetrokken worden. De geïnfilteerde lymfocyten brengen vervolgens lymfotoxine tot expressie op hun celmembranen, waardoor macrofagen en stromale cellen die dit waarnemen CXCL13 (BLC, “B lymphocyte chemoattractant”) beginnen te secreteren. Als antwoord hierop ondergaan B-lymfocyten “homing” naar het zich ontwikkelende lymfoïde weefsel. De

toenemende influx van B-lymfocyten zorgt voor versterkte interactie met de stromale cellen die zich omvormen tot folliculaire dendritische cellen die immuncomplexen binden.

## MALT-LYMFOOM

### Definitie

Isacson en Wright (1983) beschreven voor het eerst geïnduceerd lymfoïd weefsel bestaande uit een genetisch instabiele populatie van centrocyten in de mucosa van het maag-darmstelsel van twee humane patiënten. Dergelijke MALT-lymfomen zijn volgens de Revisited European-American Lymphoma (REAL)-



**Figuur 2.** Schematische voorstelling van de ontwikkeling van een secundaire lymfefollikel. B-lymfocyten die door Th2-cellen gestimuleerd worden vormen een germinaal centrum in een primaire lymfefollikel of gaan na vorming van een primaire focus migreren naar eerder gevormde secundaire lymfefollikels. In de donkere zone van de secundaire lymfefollikel gaan de B-cellen als centroblasten proliferatie en somatische mutatie ondergaan waardoor B-cellen met verschillende B-celreceptoren, dus met verschillende affiniteiten voor het antigeen, gevormd worden. De B-cellen met de hoogste affiniteitsreceptoren worden uitgeselecteerd door folliculaire dendritische cellen ter hoogte van de basale lichte zone waar de B-cellen aangeduid worden als centrocyten. Deze gaan vervolgens migreren naar de mantelzone (roze gebied) rondom de secundaire lymfefollikel (Naar: Breugelmans, 2011).

classificatie van het non-hodgkintype, dus neoplasieën van lymfocyten zonder het voorkomen van de binucleaire reed-sternbergcellen die het kwaadaardige hodgkinlymfoom typeren (Cohen et al., 2006). Ze worden verder ingedeeld als marginale zone B-cellymfomen, omdat ze ontstaan uit B-lymfocyten die gelegen zijn in de mantelzone van secundaire lymfefollikels (Harris et al., 1999) (Figuur 2). Er dient op gewezen te worden dat de REAL-classificatie de term marginale zone, die de grenszone tussen de witte en rode miltpulpa aanduidt, verkeerd aanwendt. MALT-lymfomen zijn daarenboven extranodale lymfomen, omdat ze uitgaan van het MALT en in tegenstelling tot nodale lymfomen buiten de lymfeknoop (lymphonodus) gelegen zijn (Harris et al., 1999).

### Etiologie

Het voorkomen van MALT-lymfoom is duidelijk gelinkt aan bepaalde bacteriële infecties en auto-immuunziekten (Bacon et al., 2007). Bij de mens speelt *Helicobacter (H.) pylori* een overduidelijke rol in de inductie van gastrische MALT-lymfomen (Wotherspoon et al., 1993). Deze bevinding heeft men in muismodellen kunnen reproduceren (O'Rourke et al., 2004). Daarnaast bestaat een relatie tussen infecties met *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* en *Chlamydia psittaci* en het voorkomen van respectievelijk immunoproliferatieve dunnedarmziekte, cutaan MALT-lymfoom en oculair MALT-lymfoom (Sagaert et al., 2007).

Bij de kat dragen *Helicobacter*-species, in het bijzonder *H. heilmannii* maar niet *H. pylori*, bij tot het ontstaan van het felieine gastrische lymfoom (Bridgeford et al., 2008). De chronische inflammatie die deze bacterie teweegbrengt zou niet enkel aanleiding geven tot het ontstaan van lymfomen, maar kan ook het DNA van lokale weefselcellen beschadigen, waardoor gastrische epitheliale proliferaties kunnen optreden. Aangezien katten in de meeste gevallen geïnfecteerd zijn met de subtypes 2 en 4 van *H. heilmannii*, vormt deze diersoort een gering zoönotisch gevaar. De mens wordt immers het vaakst met subtype 1 besmet (Take-mura et al., 2009).

De prevalentie van gastrische helicobacterinfecties bij de kat varieert afhankelijk van de studie van 38% (Strauss-Ayali et al., 2001) tot 91% (Neiger et al., 1998). Aangezien gastrische MALT-lymfomen bij de kat eerder zeldzaam zijn, mag de rol van *Helicobacter* in de cancerogenese niet overschat worden (Barker et al., 1993). Naast helicobacterinfecties hebben er bij de kat inderdaad nog tal van andere infectieuze agentia een invloed op de ontwikkeling van MALT-lymfomen. Zo is infectie met het felieine leukemievirus (FeLV) predisponerend voor de transformatie van lymfocyten (Bridgeford et al., 2008).

De rol van auto-antigenen in het ontstaan van MALT-lymfomen werd reeds aangetoond bij mensen lijdend aan het sjögrensyndroom, een aandoening gekenmerkt door immuungemedieerde destructie van de traan- en speekselklieren, en Hashimoto's thyroiditis, een auto-immuunziekte die de schildklier aantast (Munemasa et al., 2009). Deze DALM- en GALT-lymfomen (de schildklier stamt embryologisch af van het gastro-intestinaalkanaal) bestaan uit autoreactieve B-lymfocyten die zich organiseren in een lymfoïd infiltraat dat de architectuur van het MALT benadert (Sagaert et al., 2007).

## Pathogenese

MALT-lymfomen kunnen ontstaan in organen waar MALT constitutief aanwezig is, alsook in deze die normaal vrij zijn van georganiseerd lymfoïd weefsel zoals de maag bij de mens en de kat (Cohen et al., 2006). Het lymfoïde weefsel wordt dan geïnduceerd door de aanhoudende stimulatie van de B-celreceptor door immuuncomplexen op folliculaire dendritische cellen. Tijdens de daaropvolgende klonale expansie van de B-cellen kunnen genetische alteraties ontstaan die mogelijk resulteren in neoplastische transformatie (Zucca et al., 2003). De oorzaak hiervan is de van nature aanwezige somatische hypermutatie van B-cellen en de beschadiging van hun DNA door de inwerking van zuurstofradicalen die uitgestort worden door de gerekruteerde neutrofielen (Sagaert et al., 2007).

Opvallend genoeg vertonen MALT-lymfomen vaak dezelfde genetische alteraties, die weliswaar behoorlijk specifiek zijn voor de anatomische lokalisatie (Streubel et al., 2004). Deze behelzen aneuploidieën,

zoals trisomie 3, 7, 12 en 18, en chromosomale translocaties, zoals t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(11;18)(q21;q21) en t(3;14)(p13;q32) (Sagaert et al., 2007). Een dergelijke notatie duidt erop dat in het geval van t(1;14)(p22;q32) bijvoorbeeld een chromosomale translocatie van chromosoom 1, korte arm (p), regio 2, band 2 naar chromosoom 14, lange arm (q), regio 3, band 2 heeft plaatsgevonden (Dierlamm et al., 2000).

Zowel de aneuploidieën als de chromosomale translocaties verhinderen de apoptose van gemuteerde cellen, waardoor deze ongebreideld verder kunnen prolifereren. Meer specifiek zorgen de aneuploidieën voor inactivatie van de tumorsuppressorgenen p53 en p16 die coderen voor eiwitten die de celcyclus controleren (Rayess et al., 2012). De chromosomale translocaties daarentegen veroorzaken functieverlies van het "apoptosis inhibitor 2" (API2) proteïne, of zorgen ervoor dat het B-cellymfoom (Bcl) 10 adapterproteïne en MALT1 "caspase-like"-proteïne in overmaat tot expressie gebracht worden (Nakagawa et al., 2006). Het uiteindelijke resultaat van deze overexpressie is de overmatige activatie van NF-κB ("nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells"), waardoor B-cellen gestimuleerd worden te vermenigvuldigen (Sagaert et al., 2007; Bende et al., 2009).

## Diagnose

### Symptomatologie

De symptomatologie van MALT-lymfoom is bij de mens goed beschreven. Gastrische lokalisaties kunnen dyspepsie en maagbloedingen veroorzaken (Zucca et al., 2013). Bij pulmonaire MALT-lymfomen worden zelden specifieke symptomen zoals hoest, dyspnee en hemoptysis gezien (Ahmed et al., 2004). MALT-lymfomen van de oculaire adnexa en de traanklier resulteren in een pijnloze conjunctivale inflammatie, fotofobie en/of irriterende oranje massa's (Wotherspoon et al., 1993; Agulnik et al., 2001). Wanneer de schildklier aangetast is, wordt een kropgezwel gediagnosticeerd (Gogas et al., 2002). MALT-lymfomen van de huid leiden tot enkele of multipele roze of rode tot violetachtige papulae, plaques of nodulen die voornamelijk ter hoogte van de romp of extremiteiten gelokaliseerd zijn (Fernandez-Flores, 2013).

Bij de kat beperkt de symptomatologie zich tot tekenen van gastritis. Dit is duidelijk het gevolg van de sterke associatie tussen gastrische MALT-lymfomen en het voorkomen van *Helicobacter*-species bij deze diersoort. Katten worden dan ook vaak aangeboden met klachten van braken en anorexia (Bridgeford et al., 2008).

### Endoscopie

De endoscopische karakteristieken van gastrische MALT-lymfomen werden tot nog toe enkel bij de

mens beschreven. Er worden drie voorname patronen herkend, met name ulceratie, diffuse infiltratie of poliepvorming. Kenmerkend voor het ulceratieve type zijn grote, oppervlakkige ulcera die stervormig vertakt kunnen zijn. Meer penetrerende ulcera komen echter ook voor. Het diffuse infiltratiepatroon wordt herkend aan de grote tot zeer grote nodulaire plooiën. Polypoïde massa's tenslotte variëren sterk in grootte en kunnen soms moeilijk waargenomen worden (Taal et al., 1996).

### Histologie

Wanneer een kat op basis van het klinisch onderzoek verdacht wordt van een gastrisch MALT-lymfoom kan het letsel histologisch onderzocht worden na biopsie (Bridgford et al., 2008). Beschrijvingen van het histologische aspect van gastrische MALT-lymfomen beperken zich echter tot de mens. Hier is bekend dat MALT-lymfomen ondanks de verscheidenheid aan anatomische lokalisaties dezelfde morfologische eigenschappen delen. Neoplastische centrocyten, die middelgrote cellen zijn met een kleine onregelmatige kern, bevolken de mantelzone rondom reactieve secundaire lymfefollikels. Van hieruit spreiden ze verder om diffuse interfolliculaire bladen of vage nodulen te vormen. De neoplastische cellen kunnen echter ook lijken op monocytën of kleine, mature lymfocyten. Een variabel aantal plasmacellen, doorgaans geïnfiltrerd in het epitheel, is ook suggestief (Bacon et al., 2007). Dergelijke lymfo-epitheliale laesies zijn diagnostisch erg belangrijk, al moet er herinnerd worden aan het feit dat de aanwezigheid van intra-epitheliale lymfocyten een normaal kenmerk van MALT is (Rothkötter et al., 1994).

### Immunohistochemie

Momenteel bestaat er nog geen specifieke immunohistochemische merker voor neoplastische centrocyten. Bij de mens beschikken zij over een identiek immunofenotype als normale mantelzone B-cellen, met name "cluster of differentiation" (CD) 20<sup>+</sup>, IgD<sup>-</sup>, IgM<sup>+</sup>, CD5<sup>-</sup>, CD10<sup>-</sup>, Bcl 6<sup>-</sup> en cycline D1<sup>-</sup>. Echter, erg suggestief zijn dense infiltraties van CD20<sup>+</sup> B-cellen tussen klieren en geïnduceerde secundaire lymfefollikels. Deze laatste kunnen aangekleurd worden door een anti-CD10-kleuring. Intacte folliculaire mantelzones bezitten daarenboven ook IgD. Hierrond kunnen dan IgD<sup>-</sup> neoplastische cellen liggen. Verder wordt in ongeveer de helft van de MALT-lymfomen overmatige expressie van CD43 door kleine, CD20<sup>+</sup> B-cellen waargenomen. Lymfo-epitheliale laesies tenslotte kleuren positief tegenover verschillende anticytokeratines (Bacon et al., 2007).

### Moleculaire technieken

De moleculaire technieken die aangewend kunnen worden om MALT-lymfomen te diagnosticeren

zijn gebaseerd op de genetische alteraties die aanwezig zijn bij de mens. De "polymerase chain reaction" (PCR) kan B-celklonaliteit aantonen door de selectieve amplificatie van gereorganiseerde genen die coderen voor de zware keten van antistoffen. Doordat de PCR-techniek vaak een valspositief resultaat geeft, bijvoorbeeld wanneer louter gastritis aanwezig is, mag de diagnose van MALT-lymfoom enkel gesteld worden wanneer hier ook duidelijke histologische aanwijzingen voor zijn (Bacon et al., 2007).

Veel betrouwbaarder is de fluorescentie-in situ hybridisatie (FISH) techniek. Hierbij wordt een fluorescerende, complementaire RNA-probe gebonden aan het stukje DNA dat men wil aantonen. Zo kan de fusie van het API2-gen op chromosoom 11 met het "MALT lymphoma-associated translocation" (MLT) gen op chromosoom 18 bij de vaak voorkomende translocatie t(11;18)(q21;q21) door middel van een tweekleuren-FISH aangetoond worden in interfasecellen (Dierlamm et al., 2000).

### Therapie

Aangezien gastrische MALT-lymfomen zowel bij de mens als de kat in de meeste gevallen veroorzaakt worden door *Helicobacter*-species is een specifieke antibioticumbehandeling aangewezen (Wotherspoon et al., 1993). Niet-responsieve tumoren (20-30%) kunnen chirurgisch verwijderd worden. Mensen kunnen ook met chemo-, radiatie- of antistoffentherapie behandeld worden (Cohen et al., 2006).

Voor de andere types MALT-lymfoom die bij de mens voorkomen bestaat er steeds een gepaste behandeling. MALT-lymfomen van de oculaire adnexa en de traanklier (LDALT) worden standaard behandeld met radiotherapie (Agulnik et al., 2001). Daarnaast dragen subconjunctivale, intralaesionale injecties met interferon- $\alpha$  en de eliminatie van *Chlamydia psittaci* door middel van antibioticumbehandeling bij tot de genezing (Cohen et al., 2006). In het geval van een gelokaliseerd MALT-lymfoom van de schildklier wordt er over het algemeen behandeld met chirurgie, radiotherapie of een combinatie van beide. Indien de ziekte vergevorderd is, wordt bijkomend chemotherapie opgestart (Gogas et al., 2002). De behandeling van pulmonaire MALT-lymfomen (BALT) is nagenoeg identiek (Cohen et al., 2006). Lymfomen van het SALT worden chirurgisch verwijderd of bestraald en een mogelijke *Borrelia burgdorferi*-infectie wordt aangepakt met antibiotica (Cohen et al., 2006). MALT-lymfomen van de speekselklieren (DALT) tenslotte zouden bestreden kunnen worden door middel van antistoffentherapie met rituximab (Conconi et al., 2003).

### Prognose

De prognose van een MALT-lymfoom is afhankelijk van het stadium waarin de tumor zich bevindt. In de meerderheid van de gevallen blijven MALT-

lymfomen gelokaliseerd. Een op drie zaait echter uit. Gastrische lymfomen metastaseren het vaakst (Bacon et al., 2007). Verder wordt de prognose negatief beïnvloed door een slechte algemene gezondheidsstatus, de aanwezigheid van een omvangrijke tumor en hoge gehalten aan lactaatdehydrogenase,  $\beta_2$ -microglobuline en serumalbumine die kenmerkend zijn voor metastasering. Daarnaast is de aanwezigheid van grote cellen eveneens geassocieerd met een slechte prognose (Thieblemont, 2005). Marginale zonelymfomen die voor minstens 80% uit B-lymfoblasten bestaan worden bestempeld als diffuse, grootcellige lymfomen (El-Zimaity et al., 2005). De transformatie van een MALT-lymfoom naar een diffuus, grootcellig lymfoom wordt gekenmerkt door een verhoogde expressie van FOXP1 (Forkhead box protein P1). De mechanismen die instaan voor deze verhoogde expressie zijn niet volledig bekend, maar vast staat dat andere mechanismen dan genetische alteraties een rol spelen (Sagaert et al., 2006).

## CONCLUSIE

Sinds de eerste beschrijving van MALT-lymfomen door Isaacson en Wright in 1983 is er bij de mens heel wat onderzoek verricht naar deze laaggradige B-celtumor. Onder meer de etiologie en de hoofdmechanismen van de pathogenese zijn bekend en de diagnosestelling staat op punt. De kennis over MALT-lymfomen bij huisdieren steekt hier schril tegen af. Alleen gastrische MALT-lymfomen bij de kat zijn beschreven (Bridgeford et al., 2008; Takemura et al., 2009). Enkele jaren geleden werd immers het verband met *Helicobacter*-infecties, die reeds langere tijd op veel wetenschappelijke belangstelling kunnen rekenen, aangetoond. Niet alleen het weliswaar geringe, zoönotische karakter van deze bacteriële infecties, maar ook het feit dat de kat steeds frequenter als diermodel aangewend wordt, kan de aandacht voor MALT-lymfomen bij deze diersoort verklaren (Narfström et al., 2013). Een van de potentiële obstakels die de kennisverwerving over MALT-lymfomen in de diergeneeskunde in de weg staat, is de beperkte langetermijnopvolging van patiënten. Hierdoor kan men enkel hypothesen opstellen aangaande het ziekteverloop en de uitkomst van een eventuele behandeling. Mogelijke verschilpunten in de pathogenese tussen mens en dier komen derhalve moeilijk aan het licht. Gerichtte wetenschappelijke studies dringen zich dus op, wil men een MALT-lymfoom bij dieren correct diagnosticeren en desgewenst behandelen.

## REFERENTIES

Agulnik M., Tsang R., Baker M.A., Kazdan M.S., Fernandes B. (2001). Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the lacrimal gland. *American Journal of Clinical Oncology* 24, 67-70.

- Ahmed S., Kussick S.J., Siddiqui A.K., Bhuiya T.A., Khan A., Sarewitz S., Steinberg H., Sison C.P., Rai K.R. (2004). Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: A clinical study of a rare disease. *European Journal of Cancer* 40, 1320-1326.
- Bacon C.M., Du M., Dogan A. (2007). Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: A practical guide for pathologists. *Journal of Clinical Pathology* 60, 361-372.
- Barker I.K., Van Dreumel A.A., Palmer N. (1993). The alimentary system. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. (editors). *Pathology of Domestic Animals*. Vierde editie, vol. 2, Academic Press, London, pp. 1-318.
- Bende R.J., van Maldegem F., van Noessel C.J. (2009). Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Haematologica* 94, 1109-1123.
- Brandtzaeg P. (2009). Mucosal immunity: Induction, dissemination, and effector functions. *Scandinavian Journal of Immunology* 70, 505-515.
- Brandtzaeg P., Pabst R. (2004). Let's go mucosal: Communication on slippery ground. *Trends in Immunology* 25, 570-577.
- Breugelmans S. (2011). *Identification and Quantification of Lymphoid Cell Populations in Ovine Tonsils*. Doctoraatsthesis Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent.
- Bridgeford E.C., Marini R.P., Feng Y., Parry N.M., Rickman B., Fox J.G. (2008). Gastric *Helicobacter* species as a cause of feline gastric lymphoma: A viable hypothesis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 123, 106-113.
- Casteleyn C. (2010). *Morphological Characteristics of the Ovine Tonsils - A study of their Volume and Surface Area, Lymphoid Tissue Organization, Lining Epithelia and Vascular Architecture*. Doctoraatsthesis Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent.
- Casteleyn C., Breugelmans S., Simoens P., Van den Broeck W. (2011). The tonsils revisited: Review of the anatomical localization and histological characteristics of the tonsils of domestic and laboratory animals. *Clinical and Developmental Immunology* 2011. Open access journal; doi: 10.1155/2011/472460.
- Cohen S.M., Petryk M., Varma M., Kozuch P.S., Ames E.D., Grossbard M.L. (2006). Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *The Oncologist* 11, 1100-1117.
- Conconi A., Martinelli G., Thiéblemont C., Ferreri A.J., Devizzi L., Peccatori F., Ponzoni M., Pedrinis E., Dell'Oro S., Pruneri G., Filipazzi V., Dietrich P.Y., Gianni A.M., Coiffier B., Cavalli F., Zucca E. (2003). Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 102, 2741-2745.
- Dierlamm J., Wlodarska I., Michaux L., Stefanova M., Hinz K., Van Den Berghe H., Hagemeijer A., Hossfeld D.K. (2000). Genetic abnormalities in marginal zone B-cell lymphoma. *Hematological Oncology* 18, 1-13.
- El-Zimaity H.M.T., Wotherspoon A., de Jong D. (2005). Interobserver variation in the histopathological assessment of MALT/MALT lymphoma: Towards a consensus. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 34, 6-16.
- Fernandez-Flores A. (2013). Cutaneous MALT-lymphoma: From cutaneous immunocytoma and pseudolymphoma to the current (and future) conceptions. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 54, 7-12.
- Gogas J., Kouskos E., Markopoulos C., Androulakis A.,

- Mantas D., Gogas H., Kostakis A. (2002). Mucosa-associated lymphoid tissue thyroid lymphoma: A rare and not aggressive tumour. *European Journal of Surgery* 168, 572-574.
- Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H.K., Vardiman J., Lister T.A., Bloomfield C.D. (1999). The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Annals of Oncology* 10, 1419-1432.
- Howard C.J., Hope J.C. (2000). Dendritic cells, implications on function from studies of the afferent lymph veiled cell. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 77, 1-13.
- Isaacson P., Wright D.H. (1983). Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52, 1410-1416.
- Liebler-Tenorio E.M., Pabst R. (2006). MALT structure and function in farm animals. *Veterinary Research* 37, 257-280.
- Munemasa M., Yoshino T., Kobayashi K., Miyaka T., Takase-Sakugawa S., Mannami T., Sinagawa K., Tanimoto M., Akagi T. (2009). Expression of thyroglobulin on follicular dendritic cells of thyroid mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Acta Medica Okayama* 63, 71-78.
- Nakagawa M., Seto M., Hosokawa Y. (2006). Molecular pathogenesis of MALT lymphoma: Two signaling pathways underlying the antiapoptotic effect of API2-MALT1 fusion protein. *Leukemia* 20, 929-936.
- Narfström K., Deckman K.H., Menotti-Raymond M. (2013). Cats: A gold mine for ophthalmology. *Annual Review of Animal Biosciences* 1, 157-177.
- Neiger R., Dieterich C., Burnens A., Waldvogel A., Cortesy-Theulaz I., Halter F., Lauterburg B., Schmassmann A. (1998). Detection and prevalence of *Helicobacter* infection in pet cats. *Journal of Clinical Microbiology* 36, 634-637.
- Neutra M.R., Mantis N.J., Frey A., Giannasca P.J. (1999). The composition and function of M cell apical membranes: Implications for microbial pathogenesis. *Seminars in Immunology* 11, 171-181.
- O'Rourke J.L., Dixon M.F., Jack A., Enno A., Lee A. (2004). Gastric B-cell mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in an animal model of "*Helicobacter heilmanni*" infection. *Journal of Pathology* 203, 896-903.
- Pabst R. (2007). Plasticity and heterogeneity of lymphoid organs. What are the criteria to call a lymphoid organ primary, secondary or tertiary? *Immunology Letters* 112, 1-8.
- Rayess H., Wang M.B., Srivatsan E.S. (2012). Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *International Journal of Cancer* 130, 1715-1725.
- Rothkötter H.J., Kirchoff T., Pabst R. (1994). Lymphoid and non-lymphoid cells in the epithelium and lamina propria of intestinal mucosa of pigs. *Gut* 35, 1582-1589.
- Sagaert X., De Wolf-Peters C., Noels H., Baens M. (2007). The pathogenesis of MALT lymphomas: Where do we stand? *Leukemia* 21, 389-396.
- Sagaert X., de Paep P., Libbrecht L., Vanhentenrijk V., Verhoef G., Thomas J., Wlodarska I., De Wolf-Peters C. (2006). Forkhead box protein P1 expression in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas predicts poor prognosis and transformation to diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 24, 2490-2497.
- Shomer N.H., Fox J.G., Juedes A.E., Ruddle N.H. (2003). *Helicobacter*-induced chronic active lymphoid aggregates have characteristics of tertiary lymphoid tissue. *Infection and Immunity* 71, 3572-3577.
- Strauss-Ayali D., Scanziani E., Deng D., Simpson K.W. (2001). *Helicobacter* spp. infection in cats: Evaluation of the humoral immune response and prevalence of gastric *Helicobacter* spp. *Veterinary Microbiology* 79, 253-265.
- Streubel B., Simonitsch-Klupp I., Mullauer L., Lamprecht A., Huber D., Siebert R., Stolte M., Trautinger F., Lukas J., Püspök A., Formanek M., Assanasen T., Müller-Hermelink H.K., Cerroni L., Raderer M., Chott A. (2004). Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 18, 1722-1726.
- Strid J., Hourihane J., Kimber I., Callard R., Strobel S. (2004). Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *European Journal of Immunology* 34, 2100-2109.
- Taal B.G., Boot H., van Heerde P., de Jong D., Hart A.A., Burgers J.M. (1996). Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: Endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 39, 556-561.
- Takemura L.S., Camargo P.L., Alfieri A.A., Bracarense A.P.F.R.L. (2009). *Helicobacter* spp. in cats: Association between infecting species and epithelial proliferation within the gastric lamina propria. *Journal of Comparative Pathology* 141, 127-135.
- Thieblemont C. (2005). Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology*, 307-313.
- Tizard, I.R. (2013). *Veterinary Immunology*. Ninth edition, Elsevier, Missouri.
- Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss T.C., Pan L., Moschini A., de Boni M., Isaacson P.G. (1993). Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 342, 575-577.
- Zucca E., Bertoni F., Cavalli F. (2003). Pathogenesis and treatment of extranodal lymphomas: The fascinating model of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Haematologica* 88, 841-844.
- Zucca E., Copie-Bergman C., Ricardi U., Thieblemont C., Raderer M., Ladetto M. (2013). Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 Suppl 6:vi, 144-148.