

***Helicobacter pylori*, Gastritis Nodular y lesiones premalignas de estómago: un estudio de casos y controles**

Seudónimo: NODULARES

Resumen.

Introducción. La gastritis nodular (GN) es un tipo de gastritis fuertemente relacionada con *Helicobacter pylori* y puede ser un factor de riesgo para cáncer gástrico. Es una patología altamente prevalente en niños infectados por *H.pylori*. En Colombia no hay estudios sobre esta entidad y por eso decidimos realizar la presente investigación. **Materiales y métodos.** Estudio de casos y controles. Caso; gastritis nodular endoscópica e histológica, controles, gastritis crónica sin folículos linfoides a la histología. Población: adultos mayores de 18 años, a quienes se les realizó una endoscopia digestiva alta y que firmaron el consentimiento informado. A todos los pacientes se les tomaron biopsias con el sistema OLGA. **Resultados.** Se incluyeron 344 pacientes, 172 en cada grupo. Los casos tuvieron 10 años menos que los controles (40.9 vs 50.9, $p=0.045$). En los casos se encontró *H.pylori* en el 91.9% vs 47.8% ($p< 0.001$). Los folículos linfoides fueron más frecuentes en el antro que en el cuerpo (60.5 vs 4.7% $p<0.00001$). OLGA II en los casos 6.4% versus 1.2% ($p=0.01$), OLGA III fue similar. No hubo OLGA IV en ningún paciente. En los casos se encontró un cáncer gástrico.

Conclusiones: Los pacientes con gastritis nodular son más jóvenes que los controles. El 92% de los casos tenía *H.pylori*. **Recomendaciones.** Se recomienda que se investigue y se erradique esa infección en los pacientes con ese tipo de gastritis.

Introducción

El término gastritis nodular (GN) fue acuñado en 1962 por Takemoto (1), refiriéndose a un hallazgo endoscópico en la mucosa gástrica, caracterizado por la presencia de elevaciones nodulares en un patrón miliar (2), que comprometía principalmente el antro gástrico, sin ser exclusivo del mismo(3).

Son múltiples las definiciones que ha recibido desde entonces (4), gastritis micronodular, gastritis folicular, gastritis linfoide, antritis nodular, hiperplasia nodular antral (5), solo hasta 1990 se logró homogeneizar los términos de semiología endoscópica, incluyendo dichas definiciones dentro del concepto de gastritis nodular (7).

No hay consenso sobre la definición endoscópica definitiva de la gastritis nodular, la afección puede ser focal o difusa (8), Es posible clasificarlo en relación a las características de las nodularidades (9), siendo el subtipo granular aquellas menores a 5 mm (10). Las características histopatológicas más comunes son infiltración mononuclear e hiperplasia folicular linfoide (11), su prevalencia es de 0.23% (12), siendo más frecuente en hombres, con una proporción tres veces mayor comparado con mujeres (13), hay una mayor tendencia, en jóvenes, con una edad pico de presentación de 20 a 30 años (14). Hace más de veinte años, se describió la estrecha asociación existente con la infección por *Helicobacter pylori* (15), la cual, según estudios epidemiológicos está presente en más del 90% de los casos (16). Esto da razón en forma parcial al compromiso inflamatorio subyacente; no obstante pareciera existir un componente adicional(17) ya que luego de estudios con controles positivos para infección por *H. pylori* sin alteración endoscópica, demuestran la existencia mayores títulos de interleucina 1, 32, y proteinasa 3, así como niveles más bajos de interleucina 10, en los pacientes con gastritis nodular (18), generando un ambiente propicio para el desarrollo de patologías neoplásicas (19).

Los hallazgos clínicos más frecuentes son dispepsia, náuseas, y bloat (20), con relativa frecuencia se relaciona a úlceras duodenales y en menor proporción úlceras gástricas (21). En el modelo de carcinogénesis, la infección por *H. pylori*, el microambiente proinflamatorio, las alteraciones regulatorias del sistema inmune,

son fenómenos relacionados y necesarios para su desarrollo (22), todas estas presentes en los pacientes con gastritis nodular (23). Es por esto, que se ha despertado un gran interés en establecer la posibilidad que un hallazgo endoscópico, previamente considerado como normal, sea realmente el sustrato para el desarrollo de lesiones premalignas o tumorales (24).

El cáncer gástrico, es un problema importante en salud pública, más de veinte mil pacientes son diagnosticados cada año (25), de estos el 50 % mueren por una causa directamente relacionada, siendo más frecuente en hombres (26), con una mayor prevalencia países pobres, actualmente se considera la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial (27).

Estudios recientes han demostrado que existe una posible asociación entre GN, y la cascada de precursores del cáncer gástrico (29) (atrofia, metaplasia intestinal, displasia) (30), así como también con neoplasias gástricas (31) sin embargo los resultados disponibles son controversiales (32). Teniendo en cuenta lo anterior y que en Colombia, no existen investigaciones sobre este tema, decidimos realizar la presente investigación.

Objetivo General

Determinar si la presencia de gastritis nodular, se relaciona con infección por *H. pylori* y el desarrollo de lesiones pre malignas gástricas.

Objetivos Específicos

1. Establecer la prevalencia de infección por *H. Pylori* en paciente con gastritis nodular.
2. Correlacionar la presencia endoscópica de gastritis nodular y el desarrollo de lesiones pre malignas gástricas.
3. Describir los síntomas relacionados al diagnóstico endoscópico de gastritis nodular.
4. Caracterizar los hallazgos histopatológicos en pacientes con gastritis nodular en relación a edad, género, y extensión mucosa

Materiales y métodos

Diseño del estudio: estudio prospectivo de casos y controles incidentes.

Los sujetos participantes de estudio son mayores de 18 años, a quienes se les realizó endoscopia digestiva alta (EVDA) en la unidad de gastroenterología de una Institución Universitaria de Colombia. SE incluyeron los que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de la Institución y de la Universidad.

Casos. Pacientes cuyos hallazgos endoscópicos de gastritis nodular y corroborados histológicamente. Endoscópicamente la alteración consistió en elevaciones nodulares múltiples de entre 3-5 mm de disposición y extensión variable. Las EVDA fueron realizadas por endoscopistas expertos, docentes universitarios. La visualización la corroboraron dos docentes simultáneamente y cuando no hubo consenso se realizó cromo-endoscopia digital o tinción con indigo carmín con visión tangencial de la mucosa para confirmar los hallazgos endoscópicos típicos.

Controles. Pacientes sin las alteraciones endoscópicas e histológicas de gastritis nodular. Cuando había dudas en la visualización con luz blanca, se complementó con cromo-endoscopia digital o índigo carmín. Estas coloraciones adicionales también se utilizaron, cuando había dudas sobre la presencia de un cáncer gástrico temprano. A todos los pacientes incluidos (casos y controles), se les realizó un estudio histopatológico de rutina. Las biopsias se tomaron según el protocolo OLGA (Operative Link of Gastritis Assessment), el cual además de permitir la estadificación de la atrofia también identifica la presencia de *H. pylori* (34). El protocolo de biopsias era básicamente dos biopsias del cuerpo, dos biopsias del antro (curva menor y mayor en ambos sitios) y una biopsia de la incisura. Estas biopsias iban en frascos separados. y realizar la estadificación del sistema OLGA: dos biopsias del cuerpo, dos biopsias del antro y una biopsia de la incisura. Igualmente se tomaron biopsias adicionales si había otras lesiones. Todas las biopsias fueron fijadas en formol y embebidas en parafina y se les hicieron cortes de tres micras. Las biopsias gástricas fueron evaluadas con

coloración Hematoxilina & Eosina y coloración Giemsa para determinar la presencia de *H. pylori*, así como también lesiones malignas o premalignas gástricas (atrofia, metaplasia).

Tamaño de muestra

Se realizó cálculo un tamaño de muestra mediante la calculadora “online open epi” version 3.0 (<http://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>) interfaz EpiInformatcs.com, estimando un intervalo de confianza del 95%, para una potencia de 80%, y una razón de casos y controles de 1:1, teniendo una prevalencia estimada de 0.19% según el estudio de Nakashima R et al (33), teniendo como resultado un total 268 pacinetes, distribuidos en 134 casos y 134 controles.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico endoscópico de gastritis nodular, que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

Pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes con antecedente de cáncer gástrico.

Estudio previo, con reporte histopatológico sugestivo de atrofia, metaplasia o displasia en mucosa gástrica.

Terapia de erradicación para *H pylori*.

Cualquier antibiótico 4 semanas antes de la endoscopia o IBP dos semanas antes de la endoscopia

Análisis estadístico. Las variables cualitativas se expresaron como proporciones y números absolutos y las variables cuantitativas como promedios y desviación estándar si estas tienen un comportamiento normal, en caso contrario se presentaron en forma de medianas y rangos intercuartílicos. Se realizó una prueba de Chi-cuadrado y un OR con intervalo de confianza del 95% para buscar la relación entre la presencia de GN y *H.pylori* y también lesiones pre-malignas

Resultados.

Fueron incluidos 172 casos y 172 controles. Los casos (diagnóstico endoscópico de gastritis nodular) tenían en promedio una edad de 40,9 años (DE 16,6 años), 22,7% de ellos eran de género masculino y la sintomatología predominante que motivo la realización de la endoscopia fue dispepsia 57,6% (n=99). Los controles tenían en promedio una edad de 50,9 años (DE 13,5 años), 27,2% eran de género masculino y como sintoma predominante era dispepsia 46,2% (n=80). Las variables socio-demográficas y sintomatología se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas de casos y controles

	Casos (n=172)	Controles (n=172)
Edad, media (DE)	40,9 (16,6)	50,9 (13,5) p=0.45
Género		
Masculino n (%)*	39 (22,7)	46 (27,2)
Femenino n (%)	133 (77,3)	126 (72,8)
*OR (IC95%)= 1,27 (0,78-2,1)		
Indicación de la endoscopia n (%)		
Dispepsia	99 (57,6)	80 (46,2)
Reflujo	38 (22,1)	40 (23,7)
Dolor abdominal	14 (8,1)	17 (9,8)
Otros**	21 (12,2)	35 (20,2)
**Otros: anemia, diarrea, disfagia, bloating, familiar con cáncer gástrico, gastritis, hemorragia, hepatitis, pérdida de peso.		

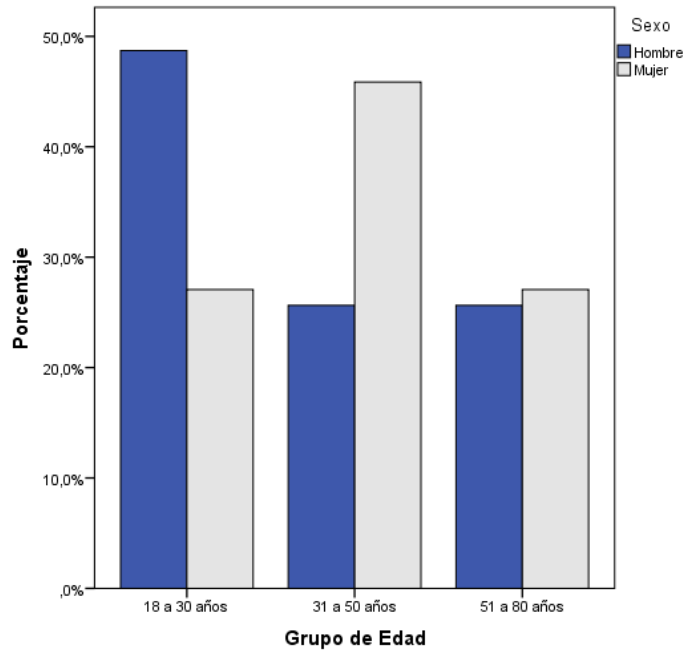
Con el fin de establecer la relación entre la edad y la probabilidad de desarrollar gastritis nodular, se dividieron los casos en tres grupos etarios de la siguiente manera:

Grupo A: 18 a 30 años, **Grupo B:** 31 a 50 años, **Grupo C:** 51 a 80 años

En términos generales, el grupo de edad con mayor proporción de casos de gastritis nodular fue el grupo A, en el cuál el género con mayor proporción de casos fue el masculino.

En los otros se establece una relación inversamente proporcional entre la edad y la posibilidad de desarrollar gastritis nodular (a mayor edad menos casos de gastritis nodular) tal y como se evidencia en la Figura 1.

Figura 1. Proporción de casos de gastritis nodular por grupo etario y genero



La probabilidad de presentar gastritis nodular entre el grupo de 18 a 30 años es 5,8 veces (OR=5,8; IC95% 3,0-11,1), en la medida que se incrementa la edad el riesgo disminuye de forma significativa.

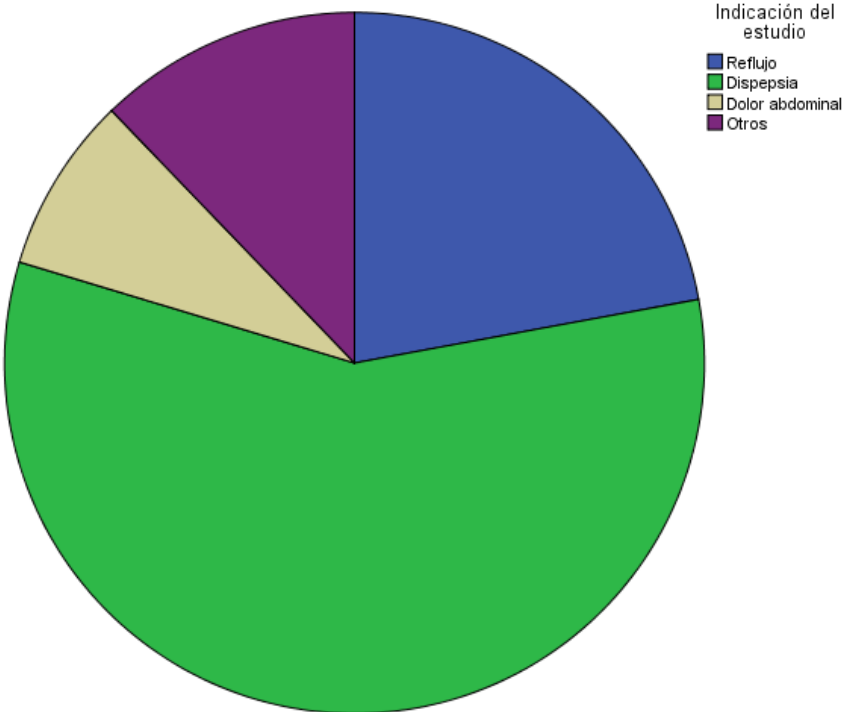
En la tabla 2 se encuentran los valores del riesgo calculados y sus intervalos de confianza.

Tabla 2. Riesgo de gastritis nodular según grupo etario

Clasificación por grupos etarios	Casos, n (%)	Controles, n (%)	OR (IC95%)
18 a 30 años	55 (32,0)	13 (7,5)	5,8 (3,0-1,1)
31 a 50 años	71 (41,3)	63 (36,4)	1,2 (0,8-1,9)
51 a 80 años	46 (26,7)	96 (56,1)	0,29 (0,2-0,4)

Los síntomas asociados a gastritis nodular fueron principalmente dispepsia (57,6%), seguida del reflujo (22,1%) y el dolor abdominal (8,1%). En la figura 2 se muestran esas alteraciones.

Figura 2. Proporción de síntomas en los pacientes con gastritis nodular



La proporción de pacientes con gastritis nodular e infección demostrada por *H. pylori* fue de 91,9% (n=158), comparado con el grupo control en quienes la proporción de infección por *H. pylori* fue del 49,8% (n=71). El riesgo de infección por *H. pylori* es 11,4 veces en pacientes con gastritis nodular comparado con pacientes sin la condición, tabla 3.

Tabla 3. Infección por *H.pylori*

	Casos (n=172)	Controles (n=172)	OR (IC95%)
Infección por <i>H. pylori</i> , n (%)	158 (91,9)	86 (47,8) p<0.001	11,4 (6,1-21,2)

En los casos se encontró que el lugar más frecuente de compromiso mucoso fue el antro gástrico (60,5%), seguido por el compromiso corporo-antral y finalmente aquella que se limita exclusivamente al cuerpo gástrico (4,7%) Tabla 4.

Tabla 4. Extensión mucosa de la gastritis nodular

	n	%
Antro	104	60,5
Cuerpo	8	4,7
Cuerpo y antro	60	34,9

Tanto en los casos como en los controles se encontraron lesiones premalignas gástricas, atrofia (17,4 y 7,0%, respectivamente) y metaplasia (15,7 y 7,0%, respectivamente), encontrando un riesgo mayor en aquellos con gastritis nodular Ver tabla 5.

Tabla 5. Tipo de lesión gástrica en la población de estudio

	Casos, n (%)	Controles n (%)	p
<i>Sin lesiones premalignas</i>	137 (80,1)	160 (92,5)	0,001
<i>Con lesiones premalignas</i>			
Atrofia	30 (17,4)	12 (6,9)	0,003
Metaplasia	27 (15,7)	10 (5,8)	0,003
Cáncer	1(0,6)	0	0,315

Al evaluar la asociación entre gastritis nodular y la probabilidad de desarrollar lesiones premalignas (atrofia o metaplasia) según la edad, se encontró que el riesgo de desarrollar atrofia es mayor para el grupo C (51 a 80 años) siendo de 2,79 veces (OR=2,79; IC95% 1,4-5,6) comparado con los otros grupos de edad, Tabla 6.

Tabla 6. Riesgo de atrofia por grupo etario

Grupos etarios	Atrofia, n(%)	OR (IC95%)
18 a 30 años	4 (10,0)	0,43 (0,1-1,2)
31 a 50 años	10 (25,0)	0,52 (0,2-1,1)
51 a 80 años	26 (65,0)	2,79 (1,4-5,6)

Lo mismo ocurre cuando se evalúa su relación con metaplasia; siendo el riesgo 2,10 veces mayor en este grupo de edad, en comparación a los otros grupos evaluados (OR=2,10; IC95% 1,0-4,2). En tabla 7 se encuentran los valores del riesgo calculados y sus intervalos de confianza.

Tabla 7. Riesgo de metaplasia según grupo etario

Grupos etario	Metaplasia, n(%)	OR (IC95%)
18 a 30 años	3 (8,1)	0,34 (0,1-1,1)
31 a 50 años	12 (32,4)	0,8 (0,4-1,6)
51 a 80 años	22 (59,5)	2,1 (1,0-4,2)

La relación entre la extensión mucosa y la probabilidad de desarrollar lesiones premalignas, es mucho mayor cuando esta afección está limitada al antro, tabla 8.

Tabla 8. Asociación de la localización de la gastritis nodular y lesiones premalignas gástricas.

Extensión	Atrofia, n (%)	Metaplasia, n (%)	valor <i>p</i>
Antro	16 (53,0)	13 (48,1)	<0,001
Cuerpo	3 (10,0)	4 (14,8)	0,028
Cuerpo y antro	11 (36,7)	10 (37,0)	<0,001

Al comparar los casos y los controles según el puntaje OLGA, se encontró que la mayoría de los pacientes fueron clasificados con un score OLGA 0 (80,8% en casos, 93% en controles). El estado OLGA II fue más frecuente en los casos. La distribución se encuentra en la tabla 10

Tabla 10. Gastritis nodular y clasificación OLGA

	Casos, n (%)	Controles, n (%)	<i>p</i>
Score OLGA			
0	139 (80,8)	161 (93,1)	0,001
I	16 (9,3)	10 (5,8)	0,215
II	11 (6,4)	2 (1,2)	0,011
III	3 (1,7)	0	0,113
IV	0	0	

Se sub-clasificó el puntaje del score OLGA en dos grupos de la siguiente manera:

Grupo D: OLGA 0-I **Grupo E:** OLGA II-III

Los casos tienen riesgo de casi veces de tener OLGA II-III, comparados con los controles, tabla 11.

Tabla 11. Gastritis nodular clasificación de OLGA por grupos de edad

Score OLGA	Casos, n (%)	Controles, n(%)	OR (IC95%)
0 o I	155 (91,7)	170 (98,7)	0,13 (0,03-0,58)
II o III	11 (6,5)	2 (1,2)	5,95 (1,30-27,27)

Se presentó un caso de cáncer gástrico en los casos, tabla 12.

Tabla 12. Gastritis nodular y riesgo de desarrollar cáncer gástrico

	Casos, n (%)	Controles, n (%)	OR (IC95%)
Cáncer gástrico	1 (0,6)	0	NS

Discusión

En el presente trabajo, se encontró más frecuentemente *H.pylori* en los pacientes con gastritis nodular versus los controles (91% vs 47%). La alta prevalencia de *H.pylori*, corrobora hallazgos recientes de Japón en que 100% de los pacientes con GN tenía *H. pylori* (35). Múltiples estudios han demostrado la fuerte asociación de *H.pylori* con GN tanto en adultos (36-38) como en niños (39, 40). La alta prevalencia de *H.pylori* en los casos, se correlaciona con la respuesta inmune contra *H.pylori* que finaliza con la aparición de nódulos linfoides (Tejido MALT) en esos pacientes (41,42). Asimismo, se ha encontrado que la GN, tiene alto riesgo de cáncer gástrico (29-31, 43). Aunque autores están en desacuerdo (32). En el presente estudio, los casos también tenían más frecuentemente lesiones gástricas premalignas (OLGA II), 6.5 vs 1.2%. Fueron muy pocos los casos de OLGA III en ambos grupos y no se encontró OLGA IV. En este estudio no se demostró q la asociación de GN con lesiones gástricas premalignas. ES posible que se necesite un un estudio con muchos más pacientes para determinar si realmente existe asociación de esta gastritis con cáncer gástrico. La baja prevalencia de lesiones premalignas corrobora los recientes hallazgos de investigadores de la Universidad Nacional que encontraron OLGA III-IV en el 12% en una muestra de más de 6000 pacientes (44). En ese estudio se encontró que OLGA IV aparecía en mayores de 60 años. Los hallazgos mencionados, enfatizan la importancia de realizar un adecuado protocolo de biopsias gástricas, para determinar la necesidad de seguimiento de esto pacientes y así determinar la presencia de *H.pylori* , en cuyo caso debe ser erradicado para disminuir el riesgo de cáncer gástrico (45,46). Un corolario derivado de la evidencia mencionada y los hallazgos de este estudio colombiano, en que en los pacientes con gastritis nodular, prácticamente todos tienen infección por *H.pylori*, y les necesario erren este estudio más del 91% y conocido el riesgo de cáncer gástrico con esta infección y más aún en GN, es necesario erradicarlo. Al igual que en otros estudios las lesiones nodulares fueron más frecuentes en el antro que en el cuerpo (60.5 vs 4.7%).

Conclusiones

Prácticamente todos los pacientes con gastritis nodular tienen infección por *H.pylori* (92%) en contraste con 48% de los controles. Lesiones gástricas avanzadas fueron muy pocas, 1.7% OLGA III y ningún caso de OLGA IV. Por lo tanto no se demostró asociación con mayor riesgo de cáncer gástrico en los pacientes con GN. Los casos fueron más jóvenes y este hallazgo implica que hacía el futuro podrían tener más riesgo de cáncer, ya que estarían más tiempo expuestos a esta infección. Es recomendable continuar estudiando esta patología en nuestro medio dada la alta prevalencia y mortalidad por cáncer gástrico (47)

Referencias

1. Hong SN, Jo S, Jang JH, et al. Clinical characteristics and the expression profiles of inflammatory cytokines/cytokine regulatory factors in asymptomatic patients with nodular gastritis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1486–1495.
2. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Five cases of nodular gastritis and gastric cancer: a possible association between nodular gastritis and gastric cancer. *Dig Liver Dis*. 2002;34:819–820.
3. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2003;48:968–975.
4. Onal IK, Sokmensuer C, Onal ED, et al. Clinical and pathological features of nodular gastritis in adults. *Turk J Med Sci*. 2009;39: 719–723.
5. Sokmensuer C, Onal IK, Yeniova O, et al. What are the clinical implications of nodular gastritis? Clues from histopathology. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2150–2154.
6. ver Y, Konikoff F, Baratz M. Nodular gastritis and *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 11: 41-4.
7. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2003; 48: 968-75.
8. Chen MJ, Wang TE, Chang WH, Liao TC, Lin CC, Shih SC. Nodular gastritis: an endoscopic indicator of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 2662-6. 24. Eastham EJ, Elliott TS, Berkeley D, Jones DM. *Campylobacter pylori* infection in children. *J Infect*. 1988; 16: 77-9.
9. Kamada T, Hata J, Tanaka A, et al. Nodular gastritis and gastric cancer. *Dig Endosc* 2006; 18: 79 – 83.
10. DeGiacomo C, Fiocca R, Villani L, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis: clinical, serological, and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 310–6.

11. Maruyama M, Kobayashi M, Sakai Y, et al. Periductal induction of high endothelial venule-like vessels in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 53 – 9.
12. Yeh JC, Hiraoka N, Petryniak B, et al. Novel sulfated lymphocyte homing receptors and their control by a core 1 extension b1,3-N-acetylglucosaminyltransferase. *Cell* 2001; 105: 957 – 69.
13. Uchimura K, Rosen SD. Sulfated L-selectin ligands as a therapeutic target in chronic inflammation. *Trends Immunol* 2006; 27: 559 – 65.
14. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151: 97–110.
15. Berg EL, McEvoy LM, Berlin C, Bargatze RF, Butcher EC. L-selectin-mediated lymphocyte rolling on MAdCAM-1. *Nature* 1993; 366: 695 – 8. 27. Bargatze RF, Jutila MA, Butcher EC. Distinct roles of L-selectin and integrins $\alpha 4\beta 7$ and LFA-1 in lymphocyte homing to Peyer's patch-HEV in situ: the multistep model confirmed and refined. *Immunity* 1995; 3: 99 – 108.
16. 28. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
17. Sado Y, Inoue S, Tomono Y, Omori H. Lymphocytes from enlarged iliac lymph nodes as fusion partners for the production of monoclonal antibodies after a single tail base immunization attempt. *Acta Histochem Cytochem* 2006; 39: 89 – 94.
18. Kobayashi M, Nakayama J. Immunohistochemical analysis of carbohydrate antigens in chronic inflammatory gastrointestinal diseases. *Methods Enzymol* 2010; 479: 271 – 89.
19. Hoshino H, Kobayashi M, Mitoma J, Sato Y, Fukuda M, Nakayama J. An integrin $\alpha 4\beta 7$ -IgG heterodimeric chimera binds to MAdCAM-1 on high endothelial venules in gut-associated lymphoid tissue. *J Histochem Cytochem* 2011; 59: 572 – 83.

20. Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and Helicobacter ecology. *Gastroenterology* 1999; 116: 1217 – 29.
21. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784 – 9.
22. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Nodular gastritis in adults is caused by Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 968–75.
23. Ohara H, Isomoto H, Wen CY, et al. Expression of mucosal addressin cell adhesion molecule 1 on vascular endothelium of gastric mucosa in patients with nodular gastritis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2701–5.
24. Shiotani A, Kamada T, Kumamoto M, et al. Nodular gastritis in Japanese young adults: endoscopic and histological observations. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 610-5.
25. Carney JA. Gastric mucosal lymphoid follicles: histology, distribution, frequency, and etiologic features. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 1019-24.
26. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut*. 1985; 26: 1226-32.
27. Mitamura S, Yasuda M, Muguruma N, et al. Prevalence and characteristics of nodular gastritis in Japanese elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1154 – 60.
28. Kamada T, Tanaka A, Yamanaka Y, et al. Nodular gastritis with Helicobacter pylori infection is strongly associated with diffuse-type gastric cancer in young patients. *Dig Endosc* 2007; 19: 180 – 4.
29. Eastham EJ, Elliott TS, Berkeley D, Jones DM. Campylobacter pylori infection in children. *J Infect* 1988; 16: 77 – 9.
30. Shiotani A, Kamada T, Kumamoto M, et al. Nodular gastritis in Japanese young adults: endoscopic and histological observations. *J Gastroenterol* 2007; 42: 610 – 5.
31. Carney JA. Gastric mucosal lymphoid follicles: histology, distribution, frequency, and etiologic features. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1019 – 24.

32. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577–83.
33. Nakashima R, Nagata N, Watanabe K, Kobayakawa M, Sakurai T, Akiyama J. Histological features of nodular gastritis and its endoscopic classification. *J Dig Dis*. 2011;12:436-42.
34. Operative Link for Gastritis Assessment) (Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650-658.
35. Nakashima R, Nagata N, Watanabe K, Kobayakawa M, Sakurai T, Akiyama J, et al. Histological features of nodular gastritis and its endoscopic classification. *J Dig Dis* 2011; 12; 436–442.
36. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M et al. Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 968–75.
37. Sbeih F, Abdullah A, Sullivan S, Merenkov Z. Antral nodularity, gastric lymphoid hyperplasia, and *Helicobacter pylori* in adults. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 227–30.
38. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M et al. Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 968–75.
39. Bujanover Y, Konikoff F, Baratz M. Nodular gastritis and *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:41–4.
40. Prieto G, Polanco I, Larrauri J, Rota L, Lama R, Corrasco S. *Helicobacter pylori* infection in children: clinical, endoscopic, and histologic correlations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 420–5.
41. Genta RM. The immunobiology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Sem Gastroenterol* 1997;8 (1):2-11.
42. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577–83.

43. Niknam R, Manafi A, Maghbool M, Kouhpayeh A, Mahmoudi L. Is endoscopic nodular gastritis associated with premalignant lesions? *Neth J Med.* 2015; 73(5):236-4.
44. Martínez D, Otero W, Ricaurte O. Impacto del sistema OLGA en la detección de gastritis crónica atrófica en Colombia: un estudio de casos y controles. *Rev Col Gastroenterol* 2016; 31:360-7.
45. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht V/Florence Consensus Report.
46. *Gut* 2017;66:6-30. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
47. Sierra MS, Cueva P, Bravo LE, Forman D. Stomach cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol* 2016;44S: S62–S73