

## ORIGINALES BREVES

### Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en pacientes con linfomas no hodgkinianos

Antonio Carlos Sánchez Ruiz, Miguel Yebra Bango<sup>a</sup>, Francisca Portero<sup>b</sup>, Mariano Provencio Pulla, Celia Miralles Flores y Pilar España Saz

Servicios de Oncología Médica, <sup>a</sup>Medicina Interna I y <sup>b</sup>Microbiología. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.

**FUNDAMENTO:** Conocer la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH-B).

**PACIENTES Y MÉTODO:** Estudio transversal de pacientes con LNH-B, comparando serología y ARN del VHC, datos analíticos, toxicidad y respuesta al tratamiento.

**RESULTADOS:** De 77 pacientes, 9 eran positivos para el VHC (11,68%). El 66% presentaban elevación de las transaminasas frente al 10,3% en los pacientes negativos para el VHC.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia del VHC es más alta en pacientes con LNH-B que en la población normal. El VHC podría tener un papel en la etiopatogenia de estos linfomas.

**Palabras clave:** Linfomas no hodgkinianos. Virus de la hepatitis C. Linfoproliferación. Prevalencia.

Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma

**BACKGROUND:** To know the prevalence of HCV infection in patients diagnosed with B-NHL in our area.

**PATIENTS AND METHOD:** A group of patients diagnosed with B-NHL between 1998-99 were carefully reviewed (serological tests, HCV RNA, laboratory studies, toxicity, response to treatment and evolution) in a transversal study.

**RESULTS:** Overall 9/77 (11.68%) of patients tested positive for HCV. Of the 9 patients HCV(+) showed abnormal elevated transaminases in opposition with 10.3% of patients that tested seronegative.

**CONCLUSION:** Compared with normal individuals, we have seen a higher prevalence of HCV in our B-NHL patients. It may be possible that HCV play a role in that lymphoma's pathogenesis.

**Key words:** Non-Hodgkin's lymphoma. Hepatitis C virus. Lymphoproliferation. Prevalence.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 333-334

Los linfomas no hodgkinianos son un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología no aclarada en cuya etiopatogenia están implicados los virus. El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus hepatotropo y linfotropo que se ha asociado a procesos linfoproliferativos benignos y malignos<sup>1</sup>. Algunos estudios señalan que la prevalencia del VHC es más elevada entre los pacientes con linfoma no hodgkiniano B (LNH-B) que en la población general<sup>2-5</sup>.

La prevalencia de la infección por el VHC en la población española se sitúa en torno al 2%<sup>6</sup>, mientras que en pacientes diagnosticados de LNH-B, en estudios realizados fuera de nuestro país, la prevalencia está entre el 0 y el 40%<sup>1-5</sup>.

Para intentar conocer el papel que el VHC pudiera desempeñar en los enfermos con linfoma de nuestro medio, decidimos realizar un estudio de la prevalencia de esta asociación en nuestros pacientes afectados de LNH-B, y determinar las características, respuesta, tolerancia al tratamiento del subgrupo de pacientes con el VHC.

#### Pacientes y método

En este estudio transversal incluimos a un grupo de pacientes no seleccionados, diagnosticados de LNH-B, que acudieron a nuestra consulta por primera vez o en sucesivas revisiones durante 1998 y 1999. Se excluyó a los pacientes con historia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, adictos a drogas por vía intravenosa y los varones homosexuales. El diagnóstico de LNH-B se hizo en todos los casos mediante biopsia, y la clasificación se basó en las normas de la Working Formulation.

En todos los pacientes se estudió la función hepática mediante la determinación de transaminasas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa), gammaglutamiltransferasa, fosfatasa alcalina y latico-deshidrogenasa. La serología del VHC se realizó mediante ELISA (Bioelisa HCV-biotest® S.A., Barcelona) e Inmunoblot (Innolínia HCV® Innogenetics, Ghent, Bélgica). El ARN del virus se analizó mediante RT-PCR (Amplicor® HVC, Roche Diagnóstico Branchburg, NJ, EE.UU.). Para la identificación del genotipo se utilizó Inno-Lipa® (Innogenetics, Ghent, Bélgica).

#### Resultados

Se estudiaron 77 pacientes, 42 varones y 35 mujeres, con una edad media de 54 años (20-88). Hubo 8 pacientes con serología y PCR positivas para el VHC y un paciente con sólo PCR positiva. Las características clínicas de la serie se expo-

nen en la tabla 1. La prevalencia de la infección por el VHC en nuestra serie fue del 11,68%. El genotipo del virus se halló en 4/9 pacientes (44%), siendo todos 1b de la clasificación de Simmonds. En tres casos se documentó la positividad para el VHC al menos 2 años antes del diagnóstico del linfoma; otros dos habían sido diagnosticados previamente de hepatopatía crónica de origen desconocido mediante biopsia hepática (uno presentaba cirrosis hepática y el otro hepatitis crónica), y en 4 pacientes el diagnóstico de la infección por el VHC fue posterior al de LNH-B, pero sólo uno de ellos fue transfundido antes de la determinación de la serología del VHC, en 1997, fecha posterior a la obligatoriedad de la determinación de la serología del VHC en donantes de sangre. Tres pacientes habían sido diagnosticados de crioglobulinemia, en uno de ellos asociada al VHC.

Los grupos histológicos más frecuentes entre los pacientes negativos para el VHC fueron linfomas difusos de células grandes (29,7%) y linfomas foliculares de células pequeñas (25%), y en los que te-

TABLA 1

Características de los pacientes positivos y negativos para el virus de la hepatitis C (VHC)

Pacientes	VHC-	VHC+
Número	68	9
Edad (años)		
Media	55,5	61,2
Rango	20-76	35-75
Sexo		
Varón	37	5
Mujer	31	4
Estadio		
I	22	2
II	11	2
III	14	1
IV	21	4
Síntomas		
A	55	6
B	13	3
Grado		
Bajo	33	3
Intermedio	14	2
Alto	21	4
Transaminasas		
Normales	61	2
x 1,5-2	7	4
> x 2	0	3
Evolución		
Respuesta completa	36 (53%)	5 (55%)
Enfermedad estable	17	1
Progresión	5	3

Correspondencia: Dr. A.C. Sánchez Ruiz. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. Correo electrónico: mespana@ene.es  
Recibido el 3-5-2000; aceptado para su publicación el 3-10-2000

nían positividad para el VHC fueron linfomas difusos de células grandes (3/9) y linfomas foliculares mixtos (2/9), no observándose diferencia significativa entre ambos.

Se detectó elevación de las transaminasas ( $> 1,5$  veces el valor normal) en 14/77 pacientes, 7/68 (10,3%) en pacientes negativos para el VHC y 7/9 (77,77%) en sujetos positivos para el VHC, con una diferencia significativa ( $p = 0,0001$ ). La elevación de transaminasas dos veces por encima de su valor normal se encontró sólo en tres pacientes, todos ellos con positividad para el VHC. En dos pacientes positivos para el VHC el aumento de las transaminasas se observó después del tratamiento con quimioterapia.

En los pacientes positivos para el VHC hubo que reducir 11/58 ciclos al 75% y 1/58 al 50%, lo que supone una reducción global en el 20% de los ciclos administrados; 7/58 ciclos se retrasaron y hubo tres episodios de neutropenia febril. El 52,94% de los pacientes negativos para el HCV y el 55,55% de los positivos para el HCV obtuvieron respuesta completa con el tratamiento. La mediana de la supervivencia de los pacientes negativos para el VHC fue de 225 meses, y de 95 meses para los que presentaban positividad al HVC ( $p = 0,0096$ , no considerada significativa por el escaso número de pacientes positivos para el HCV y por el tipo de estudio). La principal causa de muerte, tanto en los sujetos positivos como negativos para el VHC, fue la progresión del linfoma. Ningún enfermo falleció por complicaciones relacionadas con su hepatopatía.

## Discusión

Los agentes biológicos adquieren un papel cada vez más relevante en la patogenia de los procesos linfoproliferativos, habiéndose identificado el virus de Epstein-Barr, el herpes virus tipo 8, el virus HTLV I y II, el virus de la inmunodeficiencia humana y *Helicobacter pylori*, como agentes promotores de determinados linfomas. El VHC es un flavivirus, diferente de los otros virus hepatotropos pertenecientes a la familia de los Hepadnavirus. Es el

agente causal más importante de la hepatitis postransfusional, produce secuencialmente hepatitis crónica, cirrosis, hepatopatía autoinmune y, finalmente, hepatocarcinoma. Se considera que el VHC<sup>7</sup> es un posible factor etiológico de la crioglobulinemia mixta (CM) y desencadenante de la proliferación clonal B y de su posterior evolución a linfoma maligno. La presencia de datos experimentales y clínicocoopidemiológicos ha llevado a relacionar el VHC con determinados LNH-B: *a)* el VHC es un virus linfotropo que tiene capacidad de replicación e infección de linfocitos B y T; *b)* en los linfocitos B y T que infiltran el hígado, se expresa el Ag del VHC; *c)* se ha identificado genoma viral en lesiones linfomatosas<sup>8</sup>, y *d)* la infección del VHC se asocia con más frecuencia a linfomas de bajo grado, determinados subtipos histológicos como inmunocitoma (en pacientes con CM), linfoma de la zona marginal (monocitoide, MALT) o el linfoma difuso de célula grande y con determinadas localizaciones (p. ej., linfoma hepatosplénico). Las diversas series de pacientes con LNH y VHC publicadas en los últimos años en distintos países ofrecen datos de prevalencia dispares: Ferri et al<sup>1</sup>, en Italia, del 30%; Silvestri et al<sup>2</sup>, también en Italia, del 9%; Zuckerman et al<sup>3</sup>, en los EE.UU., del 22%; Lupi et al<sup>4</sup>, en Italia, del 22%; Collier et al<sup>5</sup>, en Canadá, del 0%; Vallisa et al<sup>6</sup>, en Italia, del 37%, y Shariff et al<sup>10</sup>, en Canadá, del 2,3%. Dichas variaciones pueden ser debidas a causas geográficas y ambientales.

La prevalencia aproximada del VHC en la población española es del 2%, según datos de estudios epidemiológicos<sup>6</sup>. En nuestra serie de pacientes diagnosticados de LNH-B existe una prevalencia de infección por el VHC considerablemente más alta (11,43%). El genotipo encontrado es el 1b, como en la mayoría de la población española afectada por el VHC. No se encontró relación entre los LNH VHC+ con el grado ni con el tipo histológico. La respuesta al tratamiento no se vio afectada por la infección por el VHC, siendo la respuesta completa por encima del 50% en ambos grupos. El aumento de transaminasas fue estadísticamente más frecuente entre los pacientes con

positividad para el VHC, sobre todo cuando la elevación sobrepasaba dos veces el valor normal, lo que indica que, ante una hipertransaminasemia en un paciente diagnosticado de LNH, ha de sospecharse la coexistencia de infección por el VHC.

En nuestro ambiente, la prevalencia es menor que en otros estudios, aunque la infección por el VHC podría tener también relación con la etiopatogenia de los LNH-B.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longobardo G et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 392-394.
2. Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infanti L et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996; 87: 4296-4300.
3. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127: 423-428.
4. Lupi M, Longo G, Ferrari MG, Barozzi P, Marasca R, Morselli M et al. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinaemia. *Ann Oncol* 1998; 9: 495-498.
5. Vallisa D, Berte R, Rocca A, Civardi G, Giangorio F, Ferrari B et al. Association between hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma, and effects of viral infection on histologic subtype and clinical course. *Am J Med* 1999; 106: 556-560.
6. Sacristán B, Gastañares MJ, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC et al. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de La Rioja. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 331-335.
7. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia. *Blood* 1994; 84: 3047-3053.
8. Ferri C, Monti M, La Civita L, Longobardo G, Greco F, Pasero G et al. Infection of peripheral blood mononucleated cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinaemia. *Blood* 1993; 82: 3701-3704.
9. Collier J, Zanke B, Moore M, Kessler G, Kradjian M, Shepherd F et al. No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology* 1999; 29: 1259-1261.
10. Shariff S, Yoshida EM, Gascoyne RD, Le N, Connors JM, Middleton PJ et al. Hepatitis C infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in British Columbia: a cross-sectional analysis. *Ann Oncol* 1999; 10: 961-964.