

Linfoma no hodgkiniano y virus de la hepatitis C

Armando López-Guillermo

Servicio de Hematología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Hospital Clínic. Barcelona.

La génesis de un linfoma es un proceso multifactorial en el que intervienen factores genéticos y ambientales, así como ciertos agentes infecciosos. En este sentido, en la etiopatogenia de algunos subtipos de linfoma se ha demostrado una participación directa de determinados gérmenes: el virus de Epstein-Barr en los síndromes linfoproliferativos posttrasplante y en las formas endémicas del linfoma de Burkitt, el herpes virus de tipo 8 en el linfoma primario de cavidades, los virus HTLV-1 y HTLV-2 en el linfoma-leucemia del adulto o la bacteria *Helicobacter pylori* en el linfoma MALT gástrico¹⁻³. En otros grupos de linfomas se ha apuntado un origen vírico, aunque, por el momento, no hay pruebas de ello. El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus muy prevalente en el mundo occidental que, además de la afección hepática, puede producir alteraciones dermatológicas, renales, endocrinas y hematológicas⁴. Entre tales anomalías destaca la crioglobulinemia mixta de tipo II, un tipo de síndrome linfoproliferativo indolente de origen clonal B, cuya relación etiopatogénica con el VHC se sustenta en evidencias muy sólidas⁵. Este hecho y algunos datos epidemiológicos, básicamente procedentes de grupos del sur de Europa, apuntan a que el VHC podría estar involucrado en la patogenia de, al menos, algunos tipos de linfomas. En efecto, la proporción de pacientes con serología positiva para el VHC de entre la población de enfermos con linfoma no hodgkiniano podría ser del 20 al 30%, lo que sin duda sería muy superior a lo esperado en la población normal⁶⁻⁹.

Los principales datos a favor de un papel etiológico del VHC en los linfomas se pueden resumir en los siguientes puntos. En primer lugar, el tropismo del VHC no se limita a las células hepáticas, sino que está demostrado el notable linfotropismo de este virus por las células B¹⁰. Hay evidencias de que los linfocitos reactivos presentes en el tejido hepático de los pacientes con hepatitis crónica por el VHC tienen integrado el virus y expresan antígenos de éste¹¹. Por otro lado, el virus GBV-C, que acompaña al VHC en hasta un 40% de los pacientes con hepatitis crónica, presenta asimismo un notable tropismo linfocitario, por lo que también podría desempeñar algún papel en la génesis del linfoma¹². Otra línea de evidencia se basa en la integración del VHC en el genoma de algunas células linfomatosas. Así, ya se ha indicado que en el caso particular de la crioglobulinemia mixta hay una clara evidencia de la intervención etiológica con el VHC⁴. En la misma línea, en estudios *in vitro* en pacientes portadores del VHC se ha observado la presencia en la sangre periférica de una población monoclonal B reactiva a la infección vírica¹³. Incluso se ha llegado a evidenciar la desaparición de dicha población monoclonal B al erradicar el

VHC mediante el tratamiento con interferón- α ¹⁴. El problema fundamental para interpretar estos datos radica en aclarar si esta «expansión monoclonal de linfocitos B» es realmente una población neoplásica, esto es, un linfoma, si se trata más bien de una alteración premaligna que puede finalmente hacerse independiente del estímulo antigénico y derivar en un linfoma (de modo similar a lo que ocurre en los linfomas MALT y el *H. pylori*), o si, por el contrario, se trata de un simple fenómeno reactivo que nunca da lugar a un síndrome linfoproliferativo. Obviamente, hacen falta más estudios para dilucidar estas cuestiones. Por último, hay que señalar de nuevo los hallazgos epidemiológicos como dato más importante a favor de la intervención del VHC en la aparición de linfomas. En efecto, en diversos estudios de grupos del sur y centro de Europa^{6-9,15-17}, y también de otras zonas¹⁸, se ha observado una tasa de infección por el VHC en individuos con linfoma de entre un 9 y un 37%. Estas cifras, mucho más elevadas que las esperadas en una población normal (del 0,1 al 3%, según las áreas geográficas), harían muy verosímil una relación entre el VHC y la aparición de un linfoma. Sin embargo, estudios recientes, básicamente de grupos anglosajones, no sólo no han confirmado estas cifras, sino que en análisis prospectivos no han llegado a evidenciar diferencias en la prevalencia del VHC entre la población de pacientes con linfoma (tasas de infección entre el 0 y el 7%) y una población control¹⁹⁻²³. Para explicar esta disparidad se invoca la existencia de diferencias poblacionales. En efecto, la prevalencia de la infección por el VHC es mayor en el sur de Europa y Japón que en el Reino Unido y Estados Unidos. Sin embargo, esto no explica el hecho de que incluso en el sur de Europa la tasa de personas infectadas por el VHC sería mucho menor entre la población normal que entre los pacientes afectados de linfoma no hodgkiniano.

En este contexto, el interesante estudio que Sánchez Ruiz et al presentan en este número de MEDICINA CLÍNICA²⁴ es el primer trabajo publicado sobre la prevalencia de la infección por el VHC en pacientes afectados de linfoma no hodgkiniano en nuestro medio. En un grupo de 77 enfermos estudiados, hubo 8 casos (esto es, un 12%) con serología positiva para el VHC. Esta tasa es más alta que la esperada para una población normal²⁵ y más elevada que la reseñada en los estudios anglosajones, si bien es inferior a la descrita por los grupos italianos y suizos. Ya se ha indicado que estas diferencias podrían deberse a las características particulares de la población estudiada. Por lo que respecta a la distribución por subtipos histológicos, ésta correspondía a la esperable para una serie no seleccionada de pacientes con linfoma, sin observarse un predominio significativo de ningún tipo histológico concreto en los pacientes positivos para el VHC. Aunque es una lástima que la histología no se haya estudiado a la luz de la clasificación REAL/OMS de los linfomas^{1,2}, estos datos coinciden esencialmente con los de otros estudios en que la infección por el VHC no se asocia a ningún tipo histológico particular⁹. Esta información es importante, toda vez que algunos autores han propuesto una relación específica del VHC con los linfomas de tipo linfoplasmocitoide y MALT^{26,27}. Otro aspecto destacable del estudio de Sánchez Ruiz et al, de gran interés para el abordaje clínico de estos pacientes, es el referente al grado de toxicidad y las subsiguientes limitaciones del tratamiento por el hecho de que un enfermo con linfoma sea, además, portador del VHC. En primer lugar, ningún paciente falleció por hepatopatía. Por otro lado, la diferencia en términos de supervivencia entre los enfermos negativos y positivos para el VHC a favor de los primeros hay que tomarla, como muy bien indican los autores, con reservas dado el escaso nú-

Correspondencia: Dr. A. López-Guillermo.
Servicio de Hematología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido el 2-1-2001; aceptado para su publicación el 31-1-2001

Med Clin (Barc) 2001; 116: 337-338

mero de pacientes positivos para el VHC. En cualquier caso, en otro estudio reciente también se ha observado que los pacientes negativos para el VHC tienen un devenir más favorable en términos de tiempo hasta la progresión, si bien no se halló una diferencia significativa por lo que se refiere a la supervivencia⁹. Aunque la mortalidad del tratamiento es mayor en pacientes afectados de hepatopatía crónica evolucionada, no está claro si el mero hecho de ser portador del VHC representa un factor limitante para el tratamiento con quimioterapia. En este sentido, en el contexto de tratamientos más intensivos, del tipo del trasplante de progenitores hemopoyéticos, parece que el estado serológico no sería el factor de riesgo para las complicaciones hepáticas, sino más bien el grado de citólisis.

En conclusión, sólo un estudio prospectivo epidemiológico, biológico y clínico, con un número significativo de pacientes procedentes de diferentes áreas geográficas, podrá establecer de manera concluyente si el VHC tiene o no algún interés etiopatogénico en todos o en algún subtipo específico de linfoma no hodgkiniano. Por supuesto, además de intentar demostrar una relación epidemiológica, habría que profundizar en los mecanismos etiopatogénicos subyacentes. En este sentido, hay que decir que está en marcha un proyecto en el que participan grupos del norte y sur de Europa, así como de Norteamérica y Australia, que podría aportar una respuesta definitiva en unos pocos años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink K, Vardiman J et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000; 1: 53-66.
- Luppi M, Torelli G. The new lymphotropic herpesvirus (HHV-6, HHV-7, HHV-8) and hepatitis C virus (HCV) in human lymphoproliferative diseases: an overview. *Haematologica* 1996; 81: 265-281.
- Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-620.
- Agnello V. Hepatitis C virus infection and type II cryoglobulinemia: an immunological perspective. *Hepatology* 1997; 26: 1375-1379.
- Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S, Tulissi P, Pussini E, Fanni M et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1996; 94: 544-550.
- Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infantil L et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996; 87: 4296-4301.
- Luppi 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 cryoglobulinemia. *Ann Oncol* 1998; 9: 495-498.
- Zucca E, Roggero E, Maggi-Solcà N, Conconi A, Bertoni F, Reilly I et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus infections among non-Hodgkin's lymphoma patients in Southern Switzerland. *Haematologica* 2000; 85: 147-153.
- Muller HM, Kallinowski B, Solbach C, Theilmann L, Goeser T, Pfaff E. B-lymphocytes are predominantly involved in viral propagation of hepatitis C virus. *Arch Virol Suppl* 1994; 9: 307-316.
- Muratori L, Gibellini D, Lenzi M, Cataletta M, Muratori P, Morelli MC et al. Quantification of hepatitis C virus-infected cells by *in situ* reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood* 1996; 88: 2768-2774.
- Karayannis P, Hadziyiannis SJ, Kim J, Pickering JM, Piatak M, Hess G et al. Hepatitis C virus infection: clinical characteristics and response to interferon. *J Viral Hepat* 1997; 4: 37-44.
- Franzin F, Efremov DG, Pozzato G, Tulissi P, Batista F, Burrone O. Clonal B-cell expansions in peripheral blood of HCV-infected patients. *Br J Haematol* 1995; 90: 548-552.
- Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, Pussini E, Crovatto M, Carniello GS et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinaemia responsive to interferon therapy. *Cancer* 1996; 77: 2604-2613.
- Pioltelli P, Zehender G, Monti G, Monteverdi A, Galli M. HCV and non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 1996; 347: 624-625.
- DeVita S, Sacco C, Sansonno D, Gloghini A, Dammacco F, Crovatto M et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997; 90: 776-782.
- Vallisa D, Bertè R, Rocca A, Civardi G, Giangregorio F, Ferrari B et al. Association between hepatitis C and non-Hodgkin's lymphoma, and effects of viral infection on histologic subtype and clinical course. *Am J Med* 1999; 106: 556-560.
- Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekinst 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.
- Brind AM, Watson JP, Burt A, Kesteven P, Wallis J, Proctor SJ et al. Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection. *Leuk Lymph* 1996; 21: 127-130.
- Kashyap A, Molina A, Tegtmeier B. Hepatitis C and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1996; 7: 140A.
- McColl MD, Singer IO, Tait RC, McNeil IR, Cumming RL, Hogg RB. The role of hepatitis C virus in the aetiology of non-Hodgkin's lymphoma - regional association? *Leuk Lymph* 1997; 26: 127-130.
- Germanidis G, Haioun C, Pourquier J, Gaulard P, Pawlotsky JM, Dhumeaux D et al. Hepatitis C virus infection in patients with overt B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a French center. *Blood* 1999; 93: 1778-1779.
- Collier JD, Zanke B, Moore M, Kessler G, Krajden M, Shepherd F et al. No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology* 1999; 29: 1259-1261.
- Sánchez Ruiz AC, Yebra Bango M, Portero F, Provencio Pulla M, Miralles Flores C, España Saz P. Linfoma no hodgkiniano y virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 333-334.
- Sacristán B, Gastañáres 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.
- Luppi M, Longo G, Ferrari MG, Ferrara L, Marasca R, Barozzi P et al. Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma of MALT type. *Br J Haematol* 1996; 94: 373-375.
- Ascoli V, LoCoco F, Artini M, Leviero M, Martelli M, Negro F. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 600-609.