

11227

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

227



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR BERNARDO SEPULVEDA G"

PREVALENCIA DE VIRUS DE HEPATITIS C
EN PACIENTES CON LINFOMA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

M E D I C I N A I N T E R N A

P R E S E N T A

DRA. ADRIANA LETICIA VALDEZ GONZALEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR
DR JOSÉ HALABÉ CHEREM



MEXICO, D.F.

FEBRERO DEL 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

26.FEB 1992

Jose
DR. JOSE HALABE CHEREM

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G"
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
ASESOR

[Signature]
DR. AGUSTÍN AVILES

MEDICO DE BASE ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA HOSPITAL DE
ONCOLOGIA CMN SXXI
ASESOR

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DEDICATORIA

A mis padres que gracias a su apoyo y amor me han permitido realizar mis metas

A mis hermanos por su comprensión y cariño

A mis maestros por transmitirme y compartir conmigo sus conocimientos, además por brindarme su amistad

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo de las personas que colaboraron conmigo para la realización del presente protocolo

Dra Edna García
Jefa del Servicio de Hematología del Hospital de Oncología CMN SXXI

Dr José Díaz Maqueo
Medico Adscrito al Servicio de Hematología del Hospital de Oncología CMN SXXI

Dra Noemí Castillo
Jefa del Servicio de Laboratorio del Hospital de Especialidades Dr Bernardo Sepúlveda

Dra. Erika Echaui Marroquí
Residente de Medicina Interna

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

1 - Resumen	2
2 -Abstract	3
3 -Introducción	4
4 -Planteamiento del Problema	9
5 -Hipótesis	9
6 -Objetivos	10
7 -Material y Métodos	11
8 -Resultados	13
9 -Discusión	23
10 -Bibliografía	27
11 -Anexo	29

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN

Introducción: Existen diversos estudios que proponen que los linfomas presentan una etiología viral. Se ha considerado que el virus de la hepatitis C (VHC) pueda tener un papel en la génesis del linfoma. Se sugiere que la persistencia del VHC en las células monoclonales puede estimular de forma crónica los linfocitos B, condicionar expansión monoclonal de estas células y resultar más tarde en un trastorno linfoproliferativo. Se han informado varias series de pacientes con linfomas no Hodgkin en los cuales la frecuencia de VHC varía desde 8% hasta 34%, lo cual representa una prevalencia significativamente más alta que en la población general.

Objetivo: Determinar la prevalencia de marcadores positivos para VHC en pacientes con diagnóstico de linfoma en nuestro centro hospitalario.

Material y Métodos: Se estudiaron pacientes con diagnóstico de linfoma que acudieron por primera vez al servicio de Hematología del H. Oncología del CMN SXXI; se excluyó a aquellos pacientes con tratamiento quimioterapéutico previo. La búsqueda de anticuerpos anti-VHC se realizó mediante el sistema inmunoenzimático de ELISA (ORTHO HCV 3.0 ELISA).

Resultados. Se incluyeron en el análisis 129 pacientes, se dividieron en 2 grupos: 1) pacientes con linfoma no Hodgkin y 2) pacientes con enfermedad de Hodgkin. En el grupo con linfoma no Hodgkin 63 fueron mujeres (60%) y 42 varones (40%), con una edad de 21-91 años, (media 59.6). El 57% correspondió a linfoma difuso de células grandes, 17% a linfoma folicular, 5% linfoma de células T, 10% linfomas tipo Maltt, 6% a linfoma de linfocitos pequeños, 2% micosis fungoide. En el grupo 2, los pacientes con Enfermedad de Hodgkin, el 70% correspondió a esclerosis nodular y el 24% al tipo celularidad mixta. Se detectó solamente 2 pacientes (1.9%) con anticuerpos positivos para VHC en el grupo de pacientes con linfoma no Hodgkin y ninguno en el de enfermedad de Hodgkin. En el grupo control de donadores se encontraron anticuerpos positivos para VHC en 131 pacientes de 58,132, con una prevalencia de 0.22%. Definiéndose una diferencia significativa entre ambas poblaciones con una p de 0.024.

Conclusiones: En función de los resultados encontrados en nuestro estudio podemos establecer que en nuestra población estudiada, el ser portador de virus de hepatitis C conlleva un alto riesgo de desarrollar un padecimiento linfoproliferativo. Sin embargo, a pesar de estos datos que concuerdan con otros informes en la literatura mundial, no podemos sustentar una relación causal entre el VHC y padecimientos linfoproliferativos del tipo de los linfomas, pero sí puede considerarse como un factor de riesgo. Tal vez existan otras variables que intervengan en esta asociación, dado que es importante establecer que la misma no sea casual más que causal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABSTRACT

An association of viral agents with lymphoma has been proposed. Some studies have suggested that the hepatitis C virus (HCV) has a role in the pathogenesis of lymphoma. The chronic persistence of HCV in blood mononuclear cells stimulate B lymphocytes and produces monoclonal expansion with consequent lymphocyte proliferation and induce lymphoproliferative disorders. Several studies reported a prevalence of HCV and lymphoma that varies from 8-34%, a significantly high prevalence compared with the general population.

Objective: To determine the prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with lymphoma in our hospital center.

Material and Methods: We included patients referred to the haematological department of Oncology Hospital CMN SXXI, patients with previous treatment with chemotherapy were excluded. The presence of anti-HCV antibodies were assayed by immunoenzymatic screening test ORTHO-HCV.

Results: 129 patients with lymphoma were studied, were divided in two groups. 1) patients with non-Hodgkin lymphoma, 2) patients with Hodgkin disease. In group of non-Hodgkin lymphoma 63 were women (60%) and 42 men (40%); their mean age was 59 years (range 21-91 years). Of these 57% were diffuse large-cell lymphoma, 17% follicular lymphoma, 5% T cell-type lymphoma, 10% mucosa-associated lymphoma tissue (MALT), 2% mycosis fungoides. In the group 2, with Hodgkin disease, 70% were nodular sclerosis, and 24% mixed cellularity. Only in 2 patients (1.9%) anti-HCV antibodies was detected, who belong to the non-Hodgkin lymphoma group, in the group 2 not any patients with HCV was detected. In the donors group, with 58,132 patients, the presence of anti-HCV antibodies were found in 131 patients (0.22%). These represent a significant difference with a p value of 0.024.

Conclusions: With these results we can support the relationship between HCV and lymphomas, like others studies have demonstrated. Probably the presence of chronic infection with HCV represent a high risk for the development of haematological malignant disease. Maybe there are many other variables that interfere in these association.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son transformaciones neoplásicas que residen predominantemente en los tejidos linfoides. En nuestro país las neoplasias de los ganglios linfáticos ocuparon el 4to lugar en la distribución de las neoplasias malignas en 1997; en relación al diagnóstico histológico el linfoma no Hodgkin (LNH) ocupó el 5to y la enfermedad de Hodgkin el 11º lugar.

En cuanto a los factores etiológicos de los linfomas, agentes ambientales y anomalías genéticas pueden participar en el desarrollo de alteraciones cromosómicas que sirven de base para el desarrollo de estas neoplasias. Entre los factores ambientales epidemiológicamente asociados con un incremento en el riesgo de desarrollo de LNH, se encuentran: agentes infecciosos (virus Epstein-Barr, virus de hepatitis C, herpesvirus humano 6 y 8, H. Pylori, HTLV-I, HTLV-II), exposición a tóxicos (herbicidas, pesticidas, solventes), medicamentos (fenitoina, agentes inmunosupresores), historia de cáncer, antecedentes familiares de linfoma.

Estudios realizados en animales de experimentación sugieren que los linfomas presentan una etiología viral. Bajo condiciones experimentales algunos retrovirus han condicionado el desarrollo de leucemias y linfomas, y algunos de ellos incluso bajo condiciones naturales, tal es el caso del virus de la enfermedad de Marek que causa epizootia de linfoma en gallinas.

En el ser humano, estudios clínico-epidemiológicos y virológicos han sugerido una posible relación de ciertos virus específicos en al menos 15% de los cánceres humanos (Eur J Cl Inv 1997) Los virus son el agente infeccioso más frecuentemente involucrado en la patogénesis del cáncer humano; sin embargo una característica común es que la infección por sí sola no es suficiente para el desarrollo de malignidad Otros factores ambientales, infecciosos y del huésped son necesarios para la transformación maligna Finalmente solo una proporción de los individuos infectados desarrollan malignidad y generalmente después de un largo período de latencia Esto es probablemente debido a que el potencial oncogénico de muchos virus representa solo un efecto secundario de su ciclo de vida normal

El virus del Epstein-Barr (VEB), un herpesvirus linfotrópico humano, es actualmente la contribución viral al desarrollo de linfoma en humanos más estudiada Posee una gran capacidad transformadora sobre los linfocitos B, a los cuales puede convertir en inmunoblastos activados *in vitro* e *in vivo* El 97% de los linfomas de Burkitt endémico (en África y Nueva Guinea) y el 20% de los linfoma de Burkitt esporádico contiene VEB (NEJM) La translocación genética (8.14, 2:8 y 8:22), se ha considerado un evento primordial en el desarrollo de linfoma de Burkitt, y el VEB incrementa la probabilidad de presentar este evento, debido a su capacidad de condicionar expansión de linfocitos B, prolongando su vida media e incrementando el número de divisiones celulares, lo cual aumenta el riesgo de accidentes genéticos Por otro lado, se ha encontrado que el virus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1), un miembro del grupo de los lentivirus puede causar leucemia/linfoma de células T El HTLV-1 crea una condición pre-leucémica,

probablemente induciendo a las células diana a dividirse y posteriormente expandiendo esta población celular

A raíz de la frecuente asociación observada entre la cirrosis hepática y trastornos linfoproliferativos (lancet 1971), se empezó a sugerir la participación de virus hepatotrópicos en la patogénesis de ambas patologías. Inicialmente el virus de hepatitis B, debido a su tropismo por células hematológicas parecía estar involucrado en algunas neoplasias hematológicas frecuentemente asociadas con hepatitis o cirrosis por VHB. Durante los últimos años, el virus de la hepatitis C (VHC), se ha convertido en un factor epidemiológico importante en la patogénesis del carcinoma hepatocelular y linfomas (Eur J Clin Inv 1997)

El virus de Hepatitis C juega un papel etiológico bien definido en varias patologías hepáticas: hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Diversos trastornos autoinmunes y linfoproliferativos se han relacionado con VHC como manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por este agente: crioglobulinemia mixta, gamopatías monoclonales, glomerulonefritis, porfiria cutánea tarda, vasculitis necrotizante, fibrosis pulmonar, entre otras (1-5)

Se conoce que el VHC es tanto hepatotrópico como linfotrópico, además se ha detectado RNA de VHC en células mononucleares sanguíneas periféricas de pacientes con hepatitis C crónica (6,7). Se ha sugerido que la persistencia de VHC en estas células puede estimular de forma crónica los linfocitos B, condicionar expansión monoclonal de estas células y resultar más tarde en un trastorno linfoproliferativo maligno de células B (8). Además dada la estrecha relación que se ha observado entre la infección de VHC y

crioglobulinemia mixta, y que incluso se ha considerado a esta patología linfoproliferativa como una linfoma de bajo grado (6), se ha estimado que el VHC podría estar relacionado con la linfomagénesis

Se han informado varias series de pacientes con linfoma no Hodgkin en los cuales la prevalencia de virus de la hepatitis C es más alta que en la población general. En 1994 Ferri et al publicaron los resultados de su estudio, obteniendo una prevalencia de VHC de 34% en pacientes con LNH, comparada con 3 y 1,5% de pacientes con linfoma Hodgkin y pacientes sanos respectivamente (9); otros investigadores italianos han descrito una prevalencia significativamente alta que varía de 9-28% de seropositividad para VHC en enfermos con diagnóstico de LNH (10-16). Así mismo, en Japón Izumi et al reporta una prevalencia del 22-36,4% (17,18); y en Estados Unidos Zuckerman et al encontraron una prevalencia del 21,6% (19) y Kashyap reportó 11,5% de infección por hepatitis C en portadores de LNH (20). En Alemania en 1998 Ellenrieder reportó una prevalencia de 4,3% (21), en Turquía en 1999 Timaraglu encontró 8,6% (22) y Paydas describió 9,1% de prevalencia de seropositividad a VHC en pacientes con LNH (23). También en Rumania Caciuanu en 1999 refirió una prevalencia de 29,5% (24).

Sin embargo, así mismo se han publicado otros resultados, en los cuales no se observa una relación entre el VHC y el linfoma, dado que en estos pacientes no se detecta diferencias significativas con la población general en relación a ser portadores de VHC. En el Reino Unido, en dos series de pacientes con linfoma no Hodgkin no se localizaron marcadores para VHC (25,26); situación también descrita en Canadá, donde Collier reportó 0% de prevalencia (27) y Shariff solo 2,3% sin diferencia significativa con la población

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

control (28) Tampoco en Francia se ha reportado una prevalencia significativamente alta en estos pacientes, Germanidis encontró solo 2% de pacientes con LNH positivos para VHC (29) En México, se efectuó un estudio en Puebla donde se informa la prevalencia de VHC en pacientes con LNH del 2.7%

En base a estas observaciones y a los reportes de una alta prevalencia de seropositividad para VHC en pacientes con linfoma no Hodgkin, Ferri et al han propuesto la hipótesis de un posible papel del VHC en la patogénesis del linfoma de células B (9)

Considerando los resultados de los diferentes estudios mencionados, existe un claro contraste entre la prevalencia reportada en distintos países. Esto ha dado la pauta hacia la posibilidad de una variación geográfica en la posible asociación entre VHC y LNH. También es importante mencionar otros factores que podrían estar influyendo en estas diferencias, como: la prevalencia de seropositividad para VHC entre la población general de distintas áreas geográficas difiere entre sí lo cual puede modificar el porcentaje de pacientes con LNH positivos para VHC; así mismo la edad de los pacientes también influye dado que se ha propuesto que el posible papel patogénico del VHC en el linfoma se encuentra en función de la cronicidad de la infección por virus de hepatitis C; lo cual haría suponer que esta asociación es más frecuente en personas ancianas.

En nuestro medio, desconocemos si esta asociación entre linfoma no Hodgkin y virus de hepatitis C también se presenta. El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de marcadores de virus de hepatitis C en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de virus de Hepatitis C en pacientes con linfoma Hodgkin y No Hodgkin ?

HIPÓTESIS

*Hipótesis Positiva:

El virus de hepatitis C tiene una alta prevalencia en la población mexicana portadora de linfoma no Hodgkin

*Hipótesis Negativa:

El virus de hepatitis C tiene una baja prevalencia en la población mexicana portadora de linfoma no Hodgkin

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de virus de Hepatitis C en pacientes con linfoma Hodgkin y No Hodgkin ?

HIPÓTESIS

*Hipótesis Positiva:

El virus de hepatitis C tiene una alta prevalencia en la población mexicana portadora de linfoma no Hodgkin

*Hipótesis Negativa:

El virus de hepatitis C tiene una baja prevalencia en la población mexicana portadora de linfoma no Hodgkin

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS:

1 - Determinar cual es la tasa de prevalencia del virus de hepatitis C en una población de pacientes con linfoma Hodgkin y No Hodgkin

2 - Comparar esta prevalencia con la población general sin neoplasia hematológica

3 - Evaluar si las características de los pacientes seropositivos son iguales a las de la población infectada con virus C pero sin linfoma, analizadas en forma retrospectiva, en relación a factores de riesgo para adquirir esta infección

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL Y METODOS

Pacientes:

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de linfoma que acudieron a consulta de primera vez en el servicio de Hematología del Hospital de Oncología del CMN SXXI

-Criterios de Inclusión

Pacientes de ambos sexos, de cualquier grupo de edad con diagnóstico de linfoma de cualquier estirpe histológica, localización y grado de extensión

-Criterios de No Inclusión:

- 1) Pacientes en tratamiento de quimioterapia
- 2) Pacientes con antecedente de transfusión sanguínea como parte del tratamiento del linfoma 6 meses previos a su inclusión al estudio,
- 3) Pacientes con antecedente de otra neoplasia hematológica, y
- 4) Pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Se capturaron los pacientes en el período de tiempo comprendido de junio del 2000 a febrero del 2001 con las características antes mencionadas

Se interrogó sobre factores de riesgo para infección por VHC: antecedentes transfusionales, en caso de ser positivos tipo de producto transfundido y fecha de la misma; número de parejas sexuales, y uso de drogas intravenosas. Para la obtención de estos datos se efectuó la aplicación de un cuestionario con 11 preguntas (anexo 1)

El diagnóstico histológico de linfoma se basó en la clasificación de la OMS

El grupo de control se formó con la población que acudió al Banco de Sangre del CMN SXXI durante el año 2000, tomando en cuenta la prevalencia de marcadores de virus de hepatitis C en este conjunto

Pruebas Serológicas

La búsqueda de anticuerpos contra el virus de hepatitis C se realizó mediante el sistema inmunoenzimático ELISA para la detección cualitativa de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (ORITHO HCV 3.0 ELISA)

Se realizó detección de marcadores serológicos de virus de hepatitis B (VHB): antígeno de superficie VHB (COBAS CORE HBsAg II EIA); anticuerpo contra el antígeno de superficie de VHB; anticuerpos dirigidos contra el antígeno de núcleo (core) del VHB (COBAS CORE Anti-HBc EIA); anticuerpos contra el antígeno del núcleo tipo IgM (COBAS CORE Anti-HBc IgM EIA). También se efectuó ensayo inmunoenzimático para la

determinación de anticuerpos dirigidos contra HIV-1 (COBAS CORE Anti-HIV-1/HIV-2 EIA DAGS)

Al momento de la inclusión al estudio se efectuaron pruebas de función hepática, las cuales incluyeron: niveles de bilirrubinas, fosfatasa alcalina, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, albúmina, globulina, cuenta plaquetaria y tiempo de protrombina

Análisis Estadístico:

El análisis estadístico se realizó mediante la comparación entre los factores de riesgo y el tipo de linfoma a través de la prueba χ^2 , se consideró un valor significativo de $p \leq 0.05$. También se utilizó la prueba exacta de Fisher

RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio se captaron 144 pacientes en total, de los cuales se excluyeron 15 individuos debido a que el diagnóstico final descartó linfoma, incluyéndose en el análisis 129 pacientes

Los enfermos fueron divididos en dos grupos de acuerdo al diagnóstico histológico: grupo 1: Linfoma no Hodgkin, y grupo 2: Enfermedad de Hodgkin

Dentro del grupo con linfoma no Hodgkin, se incluyeron 105 pacientes, de los cuales el 60% (63 pacientes) correspondió a mujeres y el 40% (42 individuos) a hombres; con un rango de edad de 21 a 91 años (media 59.6 años). En cuanto a los factores de riesgo para contagio por virus de hepatitis C, encontramos que el 20% de estos tenían el antecedente de transfusión de algún componente sanguíneo desde 6 meses antes del diagnóstico de linfoma hasta 42 años previos. Solo en 2 pacientes (1.9%) se detectó el factor de promiscuidad sexual, y en ningún caso se encontró uso de drogas intravenosas y homosexualidad (tabla 1). En relación a la diferenciación histológica (figura 1), se encontró que 62 casos (57%) correspondieron a linfoma difuso de células grandes, 18 (17%) a linfoma folicular, 10 (10%) a linfoma tipo Malt, 6 (6%) a linfoma de células pequeñas, 5 (5%) a linfoma de células NK/T, 2 (2%) a micosis fungoide; en dos pacientes (2%) no se pudo establecer el diagnóstico definitivo de la clasificación histológica dado la escasez de material tisular y por defunción de los pacientes; y en un paciente se estableció el diagnóstico de linfoma de bajo grado de piel (1%).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En el grupo de enfermedad de Hodgkin, incluyó 17 pacientes, 10 mujeres (58%) y 7 varones (42%), con un rango de edad de 19 a 80 años (media 48 años) Se identificó antecedente de hemotransfusión en dos enfermos (12%) y en ningún individuo el factor de promiscuidad sexual, todos refiriéndose heterosexuales y negando uso de drogas intravenosas (tabla 1) La distribución en cuanto a la variante histológica fue como sigue: esclerosis nodular 70% y celularidad mixta 24%, en un caso (6%) no se pudo establecer variante histológica, reportándose como enfermedad de Hodgkin con reacción histiocítica extensa (figura 2)

Los resultados de las pruebas serológicas para virus de hepatitis, mostraron positividad en 7 pacientes En dos casos se encontraron anticuerpos positivos contra virus de hepatitis C, ambos enfermos correspondieron al grupo de linfoma no Hodgkin Identificando una prevalencia de 19% en los pacientes con linfoma no Hodgkin y de 0% en sujetos con enfermedad de Hodgkin En 5 personas se encontraron algunos componentes de la serología para virus de hepatitis B positiva en tres pacientes se identificaron anticuerpos contra el antígeno de superficie de VHB, en uno se detectó el antígeno de superficie VHB positivo y en tres se registró anticore VHB presente Es importante mencionar que en 1 paciente se encontraron presentes HBsAg y Anti-HBc de forma simultánea, y en otro caso Anti-HBsAg y Anti-HBc Este último perteneció al grupo de enfermedad de Hodgkin, el resto correspondió al conjunto de linfoma no Hodgkin (tabla 2 y 3)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

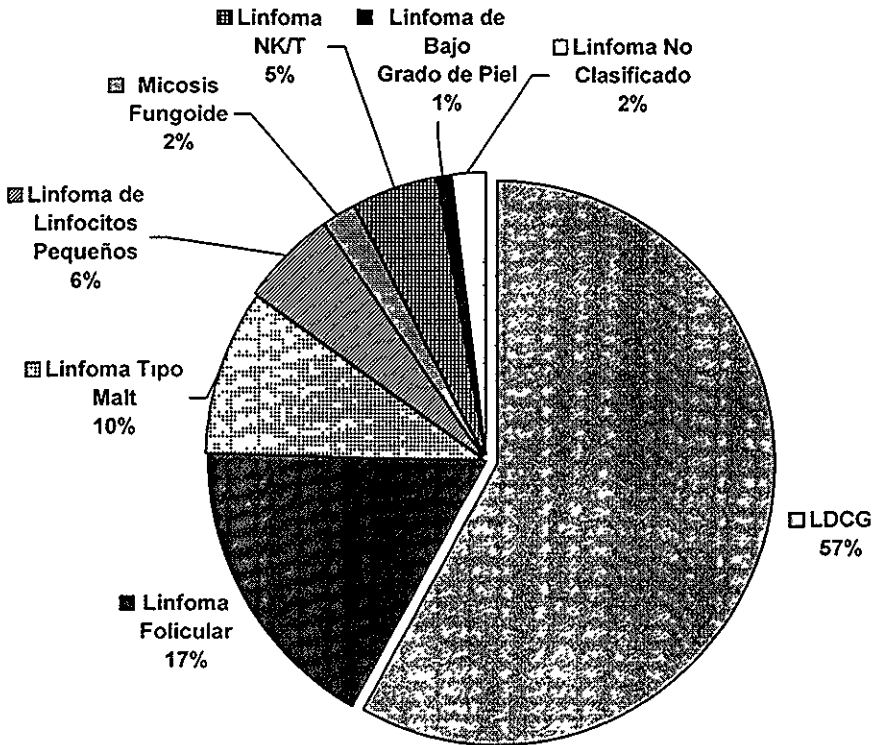
TABLA 1
Datos Demográficos

	Grupo 1 Linfoma No Hodgkin 105 pacientes (%)	Grupo 2 Enfermedad de Hodgkin 17 pacientes (%)
Género:		
Femenino	63 (60%)	10 (58%)
Masculino	42 (40%)	7 (42%)
Edad		
16-40 años	13 (12%)	8 (47%)
41-65 años	53 (50%)	4 (23.6%)
66-75 años	29 (30%)	2 (11.8%)
≥ 76 años	9 (8%)	3 (17.6%)
Transfusión		
No	83 (79%)	15 (88%)
Sí	22 (21%)	2 (12%)
Uso drogas IV		
No	105 (100%)	17 (100%)
Sí	0	0
No Parejas Sexuales		
≤ 3	103	17% (100%)
≥ 4	2	0

Figura 1

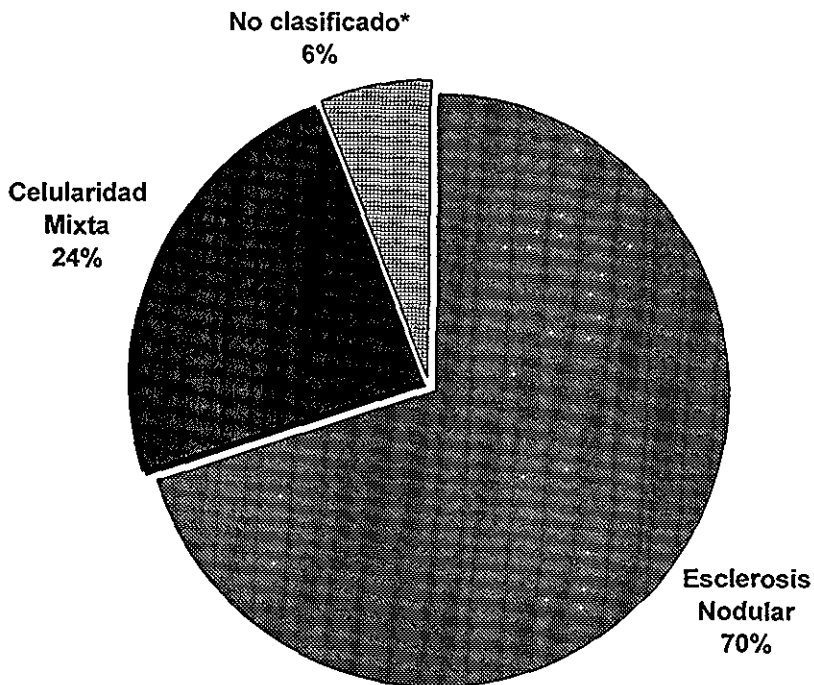
CLASIFICACION HISTOLÓGICA

GRUPO 1
LINFOMA NO HODGKIN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2
CLASIFICACION HISTOLÓGICA
GRUPO 2
ENFERMEDAD DE HODGKIN



*Catalogado como enfermedad de Hodgkin con reacción histiocítica extensa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7

TABLA 2

PREVALENCIA DE VHC EN PACIENTES CON LNH
ENFERMEDAD DE HODGKIN Y CONTROLES

	Grupo 1 LNH 105 p (%)	Grupo Control 58,132 p (%)	<i>p</i>	Riesgo Relativo	Grupo 2 Enfermedad De Hodgkin 17 p (%)	Grupo Control 58,132 p (%)	<i>p</i>
Anti-VHC	2 (1.9%)	131 (0.22%)	0.024*	8.48*	0	131 (0.22%)	----

* *p* estadísticamente significativa

+ Intervalo de confianza 95%

TABLA 3

PREVALENCIA DE VHB EN PACIENTES CON LINFOMA NO
HODGKIN Y ENFERMEDAD DE HODGKIN

	Grupo 1 Linfoma no Hodgkin 105 p (%)	Grupo 2 Enfermedad de Hodgkin 17 p (%)
AgsVHB	1 (0.9%)	0
Anti-AgsVHB	2 (1.9%)	1 (5.8%)
Anti-HBc	2 (1.9%)	1 (5.8%)
Anti-HBsIgM	0	0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el grupo control, con un total de 58, 132 donadores que se presentaron al Banco Central de Sangre durante el año 2000, se identificaron anticuerpos positivos contra VVHC en 131 pacientes, correspondiendo una prevalencia de 0 22% Efectuando la comparación de ambos grupos con los controles, encontramos que en relación al grupo de linfoma no Hodgkin con una prevalencia de VHC de 1 9% presenta una p de 0 024, estadísticamente significativa En lgrupo de enfermedad de Hodgkin no se detecta diferencias (tabla 2)

De los sujetos positivos para VHC en relación a la presencia de factores de riesgo, ambos pacientes presentaron el antecedente de hemotransfusión, en una paciente 23 años previos y en el otro caso 19 años antes del diagnóstico del trastorno linfoproliferativo; en ninguno se identificó promiscuidad sexual En cuanto a la estirpe histológica los dos casos correspondieron a linfoma difuso de células grandes Sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación a estas variables Se efectuó análisis de estimación de riesgo valorando el antecedente de transfusión sanguínea, no detectándose como factor de riesgo para la presencia de positividad serológica para alguno de los marcadores virales

Se encontraron alteraciones en las pruebas de función hepática (PFH), en 12 pacientes, las cuales consistieron básicamente en elevación de los niveles de transaminasas de 1 6 hasta 11 veces por arriba de su valor normal Estos pacientes pertenecieron todos al grupo de linfoma no Hodgkin Dos casos con hipertransaminasemia presentaron panel viral para virus de hepatitis B positivo; en un paciente con Anti-HBc con un incremento de 1 6 veces el valor de aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) con posterior regresión a valores normales sin evidenciarse datos de infiltración hepática u otra

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

alteración a este nivel respondiendo adecuadamente a la quimioterapia; en el segundo caso con presencia de Anti-HbsAg se identificó un aumento de 6 veces los niveles de ASI y ALI, además de patrón colestásico con hiperbilirubinemia directa, se realizó IAC de abdomen y LAPE documentándose obstrucción extrínseca de la vía biliar por actividad tumoral en ganglios mesentéricos, posterior a la cirugía presentó descenso paulatino de transaminasas y bilirrubinas hasta su valor normal 5 meses posteriores, sin cursar con alteraciones hepáticas durante el tratamiento con quimioterapia. En uno de los dos enfermos con anticuerpos para VHC positivos cursó con alteraciones de las PFH, este paciente tenía el antecedente de alcoholismo intenso y presentó con aumento de 3-4 veces por arriba del rango normal de ASI y ALI, en la LAPE realizada se encontró lóbulo derecho hepático macronodular, durante la quimioterapia no se presentó mayor deterioro en las PFH e incluso descendieron discretamente. En el otro paciente con VHC positivo no se observaron alteraciones en las PFH antes, durante ni después del manejo quimioterapéutico.

En relación al resto de los pacientes que cursaron con incremento en los valores de ALI y ASI, en un caso se identificó esteatosis hepática con elevación de 5-7 veces los niveles de transaminasas; en otro paciente se presentó hepatotoxicidad grado III secundaria a metotrexate alcanzando elevaciones hasta de 11 veces el valor normal de ASI y ALI con posterior normalización 1 mes después de suspender la quimioterapia, quedando fuera de tratamiento. En dos casos (con incrementos de 1.6-2 veces) los niveles de transaminasas normalizaron espontáneamente en los siguientes controles de laboratorio, sin identificarse infiltración hepática u otra hepatopatía. En el resto de los casos no se identificó factor desencadenante de daño hepatocelular ni infiltración hepática, y los pacientes no cursaron

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

con mayor deterioro de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con quimioterapia

Aunque no fue una variable a estudiar, durante el curso del estudio se presentaron 10 defunciones, todos los casos pertenecientes al grupo de linfoma no Hodgkin, ninguno de los casos con serología positiva para VHC y solo un paciente con presencia de anticuerpos positivos contra antígeno de superficie VHB

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DISCUSIÓN

En este estudio se incluyeron tanto a pacientes con linfoma no Hodgkin como pacientes con enfermedad de Hodgkin, sin embargo dado que la asociación causal del virus de hepatitis C se ha descrito en relación a linfoma, se decidió analizar a los pacientes por separado

En la población estudiada se identificó la presencia de anticuerpos positivos para virus de hepatitis C en 2 casos, lo cual representa una prevalencia de 1.9% en pacientes con linfoma no Hodgkin y de 0% en pacientes con enfermedad de Hodgkin, en relación con 0.22% en la población general. Si bien, aparentemente no se encuentra una prevalencia espectacularmente alta en comparación con la literatura mundial, esta sí representó una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p menor de 0.05. Lo cual nos lleva inmediatamente a concluir, que en nuestra población el ser portador del virus de hepatitis C, conlleva un riesgo alto para el desarrollo de un trastorno linfoproliferativo del tipo de linfoma. Sin embargo es importante hacer notar que el grupo control que se tomó en cuenta, es un grupo pre-seleccionado, dado que son las personas que acuden al Banco de Sangre para realización donación sanguínea deben ser sujetos sanos y sin factores de riesgo para infección por VHC, y esto quizá no refleje la prevalencia exacta de positividad para virus de hepatitis C en la población general de la ciudad de México. Este punto es muy importante, dado que si conocemos la prevalencia de anticuerpos contra VHC en la población general, y esta resulta ser mayor que la registrada por el Banco de Sangre,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nuestros resultados quizá no serían estadísticamente significativos y la hipótesis no se sustentaría

Por otra parte, en los casos que se reportaron positivos para anticuerpos contra VHC, no se efectuó estudio confirmatorio mediante la determinación de carga viral por técnica de PCR

Pero a pesar de esto, nuestros resultados concuerdan con lo encontrado en otros centros hospitalarios, principalmente en Italia, en donde se han reportando una prevalencia de VHC hasta del 30% en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin (30), constituyendo una significativa diferencia con la población general. Pero aquí es importante tomar en cuenta otro punto, en los estudios publicados los grupos controles han sido muy variados, desde considerar a la población general, a una población de donadores o a un grupo de pacientes con neoplasias hematológicas diferentes al linfoma, lo cual hace más difícil la comparación entre estos diferentes trabajos publicados, además que en todos estos se han incluido únicamente a los linfomas de estirpe B, lo cual difiere con nuestro informe, donde incluimos también a los pacientes con linfoma de células NK/T

Nuestros resultados no concuerdan con lo reportado por investigadores en Canadá, Reino Unido, Francia, donde esta asociación no se ha podido demostrar (25,27,29). En trabajos previos se ha considerado que algunos factores ambientales y geográficos pudieran interferir en la presencia de virus de hepatitis C. Dado que en Italia la prevalencia de VHC en la población general se ha reportado de 3.2% (32), mucho mayor que en otros grupos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

poblacionales, lo cual a su vez podría condicionar que se incrementara la misma presencia de VHC en pacientes con linfoma, sin existir una relación directamente causal

Resulta interesante mencionar el trabajo de Zuckerman en Estados Unidos, donde encontró una prevalencia del 22% de VHC en pacientes con linfoma, siendo el 80% de la población estudiada de origen hispano (18) Sugiriéndose que en este grupo poblacional podría tener algunas características que lo hicieran más susceptible a esta infección viral y quizá a proliferación de células B

Por otra parte, en nuestro país existe en un estudio realizado en HE CMN MAC en Puebla donde se informó una prevalencia del virus de hepatitis C del 2.7% en enfermos con linfoma no Hodgkin, sin embargo no se hace referencia a el grupo control y se concluye que la prevalencia es similar a la encontrada en la población general, sin mencionar si estadísticamente tampoco existen diferencias (31)

En función de los resultados encontrados en nuestro estudio podemos apoyar lo reportado en la literatura mundial, que existe una mayor frecuencia de marcadores serológicos para virus de hepatitis C en pacientes con linfoma que en otros grupos. Lo cual se podría inicialmente catalogar como factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias hematológicas. Sin embargo el sustentar la hipótesis de una relación del VHC en la génesis de padecimientos neoplásicos hematológicos del tipo de linfoma resulta difícil únicamente con estudios descriptivos. Es importante el efectuar estudios más amplios, que incluyan un grupo control más homogéneo con la población de estudio. Además del papel que podría jugar el virus de la hepatitis C, tal vez existan otras variables que intervengan en esta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

asociación, que se antoja a ser causal, sin embargo hay que tener cuidado con la interpretación de los resultados, dado que esta relación pudiera ser casual

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Morton IA, Kelen GD Hepatitis C *Ann Emerg Med* 1998;31:381-390
- 2 McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26:689-701
- 3 Gumber SC, Chopra S Hepatitis C: a multifaceted disease *Ann Intern Med* 1995;123:615-620
- 4 Pawlotsky JM, Roudot-Thraval F, Simmonds P, Mellor J, Yahia MB, André C, Voisin MC, Intrator L, Zafrani ES, Duval J, Dhumeaux D *Ann Intern Med* 1995;122:169-173
- 5 Hadziyannis SJ Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection *Dig Dis Sci* 1996;41:63-74
- 6 Silvestri F, Baccarani M Hepatitis C virus-related lymphomas *Br J Haematol* 1997;99:475-480
- 7 Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, Maggi E, Romagnani S, Gentilini P, Bréchet C Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus *J Hepatol* 1992;15:382.
- 8 Ferri C, La Civita L, Zignego AL, Pasero G Viruses and cancer Possible role of hepatitis C virus *Eur J Clin Invest* 1997;27:711-718
- 9 Ferri C, La Civita L, Caracciolo F Non-Hodgkin s lymphoma: posible role of hepatitis C virus. *JAMA* 1994;272:355-356.
- 10 Cavanna L, Sbolli G, Tanzi E, Romano L, Givardt G, Buscarini E, Vallisa D, Berte R, Rossi A High prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients with lymphoproliferative disorders *Haematologica* 1995;80:186-187.
- 11 Zignego AL, Ferri C, Giannini C, Monti M, Innocenti F, La Civita L, Bellesi G, Gentilini P HCV and HGV infection in B-cell non-Hodgkin s lymphoma patients *Hepatology* 1996;24:378A
- 12 Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S, Tulissi P, Pussini E, Fanni M, Sorio R, Bortolus R, Crovatto M, Santini G, Firibelli C, Sasso F, Masutti R, Pozzato G Hepatitis C virus and non-Hodgkin s lymphomas *Br J HEMATOL* 1996,94 544-550
- 13 Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infanti L, Russo D, Falasca E, Botta GA, Baccarani M Prevalence of hepatitis C virus infection in aptients with lymphoproliferative disorders *Blood* 1996;87 4296-4301.
- 14 Pioltelli P, Zehender G, Monti G, Monteverde A, Galli M HCV and non-Hodgkin lymphoma *Lancet* 1996;347:624-625
- 15 Luppi M, Longo G, Ferrari MG, Barozzi P, Marasca R, Morselli M, Valenti C, Mascia T, Vandelli L, Vallisa D, Cavanna L, Torelli G. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin s lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia *Ann Oncol* 1998;9:495-498
- 16 Izumi I, Sasaki R, Miura Y Primary hepatosplenic lymphoma: association with hepatitis C virus infection *Blood* 1996.87.5380-5381
- 17 Izumi T, Sasaki R, Miura Y, Okamoto H B cell malignancy and hepatitis C virus infection *Leukemia Research* 1996;20.445

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 18 Zuckerman E, Zuckerman I, Levine A, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, Quan DG, Velankar M, Nathwani B, Fong T Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma *Ann Intern Med* 1997;127:423-428
- 19 Kashyap A, Nedemance A, Molina A Hepatitis C and B-cell lymphoma *Ann Intern Med* 1998;128:695.
- 20 Ellenrieder V, Weidenbach H, Frickhofen N, Michel D, Prummer O, Bernas, Klatt S, Bernas O, Mertens T, Adler G, Beckh K HCV and HGV in B-cell non-Hodgkin's lymphoma *J Hepatol* 1998;28:34-39
- 21 Timuraglu A, Colak D, Ogunc D, Karadogan I, Undar L. Hepatitis C virus association with non-Hodgkin s lymphoma *Haematologia* 1999;29 301-304
- 22 Paydas S, Kilic B, Sahin B, Bugdayci R Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders in southern Turkey *Br J Cancer* 1999;80:1303-1305
- 23 Cucuianu A, Patiu M, Duma M, Basarab C, Soritau O, Bojan A, Vasilache A, Mates M, Petrov L Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Haematol* 1999;107:353-356
- 24 Vallisa D, Berte R, Rocca A, Civardi G, Giangregorio F, Ferrari B, Sbolli G, Cabaña L 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
- 25 McColl M, Tait C Hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders *Br J Haematol* 1996;92:771-772
- 26 Hanley J, Jarvis L, Simmonds P, Parker A, Ludlam C HCV and non-Hodgkin lymphoma *Lancet* 1996;347:1339
- 27 Collier J, Zanke B, Moore M, Kessler G, Krajden M, Shepherd F, Heathcote J No association between hepatitis C and B-cell lymphoma *Hepatology* 1999;29.1259-1261
- 28 Shaniff S, Yoshida EM, Gascoyne RD, Le N, Connors JM, Middleton PJ, Shenkier TN Hepatitis C infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in British Columbia. a cross-sectional analysis *Ann Oncology* 1999;10.961-964
- 29 Germanidis G, Haioun C, Pourquier J, Gaulard P, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Reyes F Hepatitis C virus infection in patients with overt B-cell non-Hodgkin's lymphoma in French center *Blood* 1999;93. 1178-1179
- 30 Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A, Mazzaro C, Pascro G. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin s lymphoma *Br J Haematol* 1994;88:392-394
- 31 Limón F, Lobato I, Valderrama B, Rodríguez C, Romero F, Olvera O, Carrillo E, Ortiz y Caso B Relación causal entre virus de hepatitis C y limfoma no Hodgkin *Gac Med Mex.* 2000; 136, S-193
- 32 -Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos study *Hepatology*, 1994; 20: 1442-1449

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 1

**HOJA DE CAPTURA DE DATOS
PROTOCOLO
LINFOMA Y VIRUS DE HEPATITIS C**

Fecha de Inclusión: _____
Numero de Registro _____

Nombre: _____
Num Afiliación: _____
Sexo: _____
Edad: _____
Diagnostico. _____
Fecha de Diagnostico _____
Dx Histológico: _____

Antecedentes

Transfusionales: No. ____
Sí. ____ Fecha. _____

Num Parejas Sexuales: _____ Tipo de Rel Sexuales. Heterosexuales __
Homosexuales. __
Bisexuales: _____

Enfermedades Concomitantes: No: ____
Sí. ____ Cuales: _____
Tx. _____

Fecha de Toma de Muestra: _____
Num. De Muestra. _____

Resultados Serológicos. VHC _____
VHB. _____
HIV _____

PFH_Prot Tot _____	BI _____	AST: _____	IP: _____
Alb _____	BL. _____	ALI: _____	ITP: _____
Glob _____	BD. _____	GGT: _____	Plaq : _____

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**