



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

INCIDENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. VELÁZQUEZ FIGUEROA JUAN MANUEL

TUTOR DE TESIS: DRA. SILVIA RIVAS VERA

DR. SERGIO ARTURO SÁNCHEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA
AUTORIZACIÓN DE TESIS

**INCIDENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS EN PACIENTES CON
LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

Dra. Silvia Rivas Vera
Jefe del Departamento de Hematología
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Sergio Arturo Sánchez
Jefe del Departamento de Banco de
Sangre
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Velázquez Figueroa Juan Manuel
Residente de Tercer Año
Hematología
Instituto Nacional de Cancerología

A mis padres por el inmenso apoyo.

A mi maestro, Dr. Juan R. Labardini, por sus grandes enseñanzas.

A todos los que participaron en mi desarrollo personal.

“Dime y lo olvido, enseñame y lo recuerdo, involucrame y lo aprendo”

Benjamín Franklin

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	9
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA.....	10
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIÓN.....	19
GLOSARIO.....	20
REFERENCIAS.....	21

INCIDENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

INTRODUCCIÓN

Numerosos factores ambientales han sido implicados en la patogénesis de linfoma no Hodgkin (LNH), entre ellos algunos virus que no de causa directa inducen neoplasias en la misma forma que lo hacen algunos virus oncogénicos¹. El virus de Epstein Barr se asociado como causa linfomagénesis para el desarrollo de Linfoma de Burkitt, pero también es principalmente causante para el desarrollo de LNH en paciente inmunosuprimidos. Otros virus, Herpesvirus 8 asociado a Sarcoma de Kaposi² y linfoma primario de serosas, también relacionado a enfermedad de Castleman multicéntrico identificado en el 100% pacientes VIH positivo y 50% VIH negativo.

El virus de la hepatitis B, virus del ácido desoxirribonucleico (DNA) doble cadena circular, tiene aproximadamente 3200 pares de bases, su cadena DNA negativa está completa, en tanto, la cadena positiva se extiende en dos terceras partes³⁻⁴; tiene 4 genes: S, P, C y X; el primer gen determina la formación del antígeno de superficie, el gen P

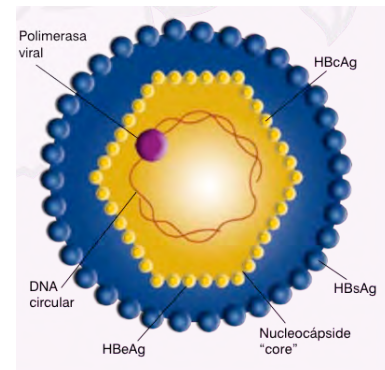


Fig. 1 Diagrama de la estructura del VHB

determina la síntesis de la enzima polimerasa, el gen C codifica la proteína core y

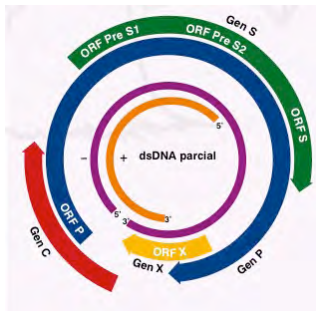


Fig. 2 Estructura del genoma del VHB

e, y el último gen X produce la proteína HBx necesaria para la infección y replicación in vivo; se conocen 8 genotipos denominados de la A a la H, tiene una nucleocápside icosaédrica conocida como "core". El virus de la hepatitis B tiene un virión llamado partícula Dane con

un diámetro de 42 a 47 nm, tiene una proteincinasa y una polimerasa con actividad de transcriptasa inversa y ribonucleasa H, una proteína P adherida al genoma que esta rodeado del antígeno del core vírico de la hepatitis

B (HBcAg) y una proteína que contiene al antígeno de superficie (HBsAg); el HBsAg está en la parte exterior embebido en la envoltura lipídica, formado por tres proteínas (L, M, S); a pesar de ser un virus envuelto tiene resistencia a solventes orgánicos, altas temperaturas y pH³.

El mecanismo mediante el cual infecta a los hepatocitos ha sido difícil debido a que no se cuentan con líneas celulares susceptibles a la infección por el VHB; al adherirse a la superficie celular, por un receptor aún no identificado, su envoltura se fusiona con la membrana celular liberando el core al citoplasma de la célula,

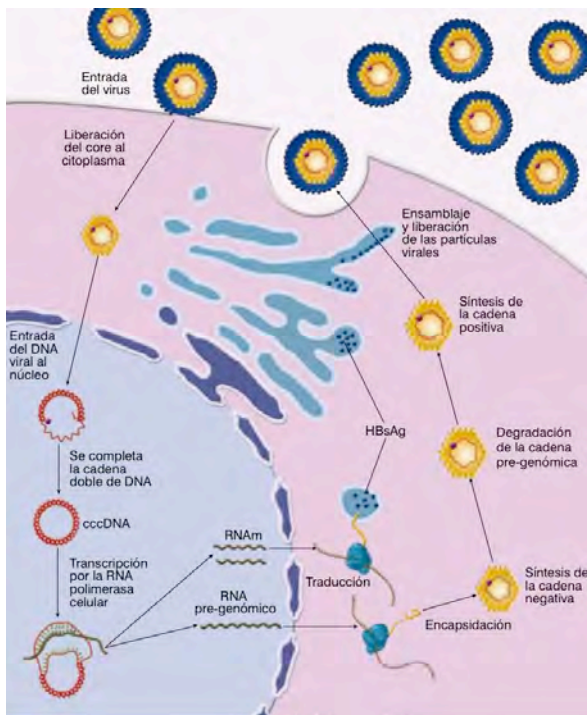


Fig. 3 Ciclo de replicación del VHB

posteriormente, las proteínas del core se separan de la cadena parcialmente doble de DNA y el genoma viral de desplaza hacia el interior del núcleo; por otro lado la enzima polimerasa viral completa los fragmentos que hacen falta, hasta generarse la cadena doble de DNA circular (cDNA). Posteriormente comienza la transcripción del DNA viral mediante una enzima RNA polimerasa de la célula, para formar el RNA que servirá de plantilla para el DNA genómico viral y para los RNAm, que darán origen a las proteínas virales.

Estos RNA salen del núcleo y son traducidos como proteínas virales estructurales y como una cadena RNA pre-genómica, la cual es encapsulada por las proteínas core; dentro del core, la cadena de RNA viral es transcrita a una cadena de DNA por la misma enzima polimerasa viral que completó la cadena doble de DNA inicialmente. Las proteínas que constituyen el HBsAg son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso de donde saldrán posteriormente las cápsides con ellas en su superficie para finalmente, ser secretado fuera de la célula³.

La hepatitis C es una enfermedad hepática contagiosa provocada por el virus hepatitis C (VHC). El virus es endémico en todo el mundo y se estima que

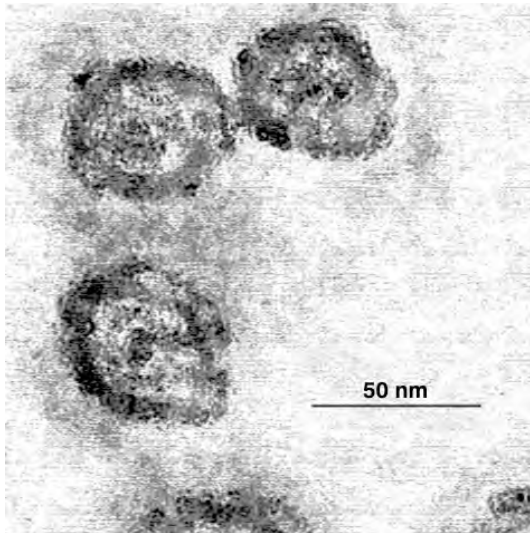


Fig. 4 Morfología VHC bajo microscopía electrónica

actualmente hay 175 millones de personas infectadas a nivel mundial. El número de personas con anticuerpos anti-VHC en el mundo ha aumentado desde una cifra estimada de 122 millones en 1990 a una cifra estimada en 184 millones en 2005. La OMS estimó que alrededor de 3% de la población mundial tiene VHC y que hay alrededor de 4 millones de portadores tan

solo en Europa⁵. El anticuerpo Anti-VHC es un signo de infección previa y actual y no distingue entre infecciones agudas y crónicas. El virus de la hepatitis C es un virus RNA de cadena simple positiva envuelto, pertenece a la familia Flaviviridae, género Heparnavirus; hay 6 genotipos, se nombran del 1 al 6, dentro de cada genotipo hay más 50 subtipos (denominados de acuerdo a las letras del alfabeto), y dentro de cada individuo infectado se encuentran causiespecies que representa la gran heterogeneidad de este virus dado por su enzima RNA polimerasa, y que ha dificultado el desarrollo de una vacuna efectiva⁶. La partícula viral tiene forma esférica, con un diámetro 40 – 70 nm, su genoma está en el interior de una cápside icosaédrica con una longitud de 9600 pares de bases que codifica para una poliproteína única, traducida en al menos 10 proteínas, incluidas las proteínas estructurales (core, E1 y E2), incluidas la RNA polimerasa viral⁷; se ha documentado que el virus circula en varias formas y tiene la capacidad de unirse a la lipoproteínas (VLDL y LDL)⁸, lo que facilita su entrada a la célula.

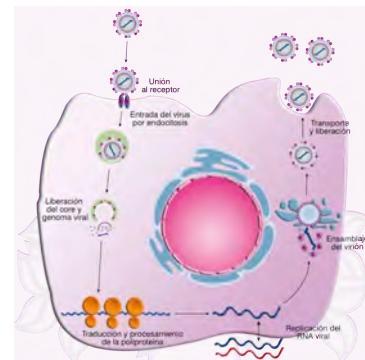


Fig. 5 Ciclo de replicación del VHC

El ciclo de vida del VHC comienza con su adhesión al receptor que le permite la entrada a la célula por endocitosis, se fusiona a la membrana del endosoma y se libera el genoma viral al citoplasma celular, dicho genoma actúa como RNAm y comienza la traducción y producción de poliproteína, esta última es segmentada por proteasas que genera proteínas estructurales y no estructurales. Posteriormente el RNA se replica y comienza la producción de nuevas partículas virales en el retículo endoplásmico para finalizar con su transporte y expulsar de la célula por exocitosis.

VIRUS	FAMILIA/GÉNERO	VÍA TRANSMISIÓN	CARACTERÍSTICAS	INCUBACIÓN (DÍAS)
VIRUS HEPATITIS B	HEPADNAVIRIDAE HEPADNAVIRUS	Parenteral, sexual, sanguínea, perinatal, percutánea	Simetría icosaédrica, genoma de DNA doble cadena, envuelto, distribución mundial, 8 subtipos diferentes.	45-180 (60-90)
VIRUS HEPATITIS C	FLAVAVIRIDAE HEPARNAVIRUS	Parenteral, sexual, sanguínea, perinatal, percutánea	Simetría icosaédrica, genoma de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva, envuelto, distribución mundial, 6 subtipos.	15-180 (40-60)

La hepatitis de origen viral (infecciosa) puede ser causada por diversos agentes, actualmente se han reunido en dos grupos de virus, en el primero se encuentran aquellos que la producen solo como consecuencia de su diseminación en el organismo; entre ellos tenemos a los virus del dengue,

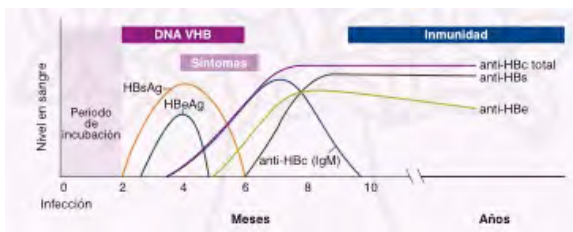


Fig. 6 Marcadores serológicos en la infección por VHB

fiere amarilla, Epstein Barr y citomegalovirus, entre otros. En el

segundo grupo se encuentran virus que tienen como órgano blanco el hígado

(hepatotropos)⁹; se han identificado 8 tipos: A, B, C, D, E, F, G y GB.

La hepatitis viral aguda tiene 4 fases: incubación, prodrómica, icterica y coalescencia. Todos los virus son capaces de producir 4 formas clínicas de hepatitis: aguda, fulminante, subclínica y crónica; la forma aguda forma clásica con un período de incubación, una fase de síntomas clínicos inespecíficos que dura entre 3 a 7 días (prodrómica), seguida de síntomas de hepatitis clásicos: ictericia, acolia, coluria, puede haber náusea, vómito con incremento de las bilirrubinas a expensas de la directa (valor más de 3 g/dl) y transaminasemia, fase conocida como icterica, seguida de un período de coalescencia. La forma fulminante puede ocurrir en la fase icterica con

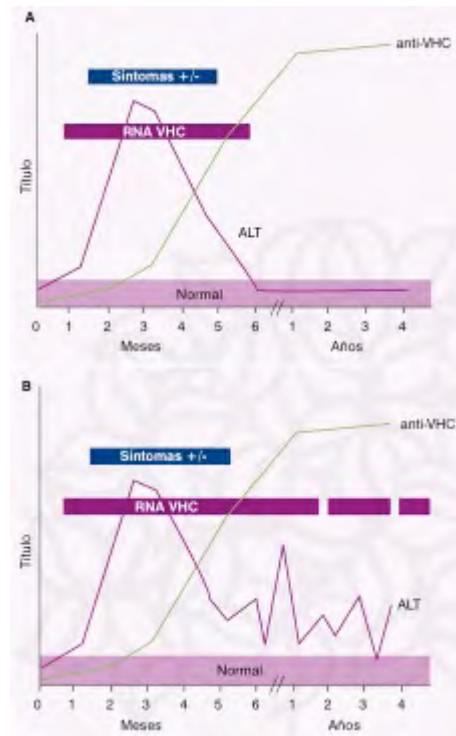


Fig. 7 Marcadores serológicos en la infección por VHC

encefalopatía que inclusive pueden llegar a coma o muerte. Los agentes productores de hepatitis viral son capaces de establecer infecciones crónicas, en las cuales el paciente convive con el agente viral, debido a que este permanece de manera latente en el hepatocito. La hepatitis crónica se caracteriza por la presencia de síntomas completamente inespecíficos como son fatiga y dolor corporal intermitente. Algunas veces puede presentarse náusea, anorexia, pérdida de peso

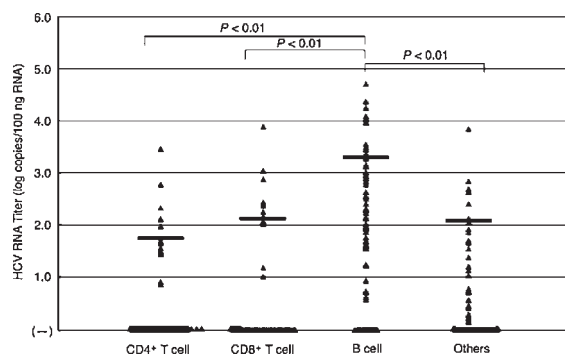


Fig. 8 Títulos serológicos VHC RNA en diversos compartimentos linfoides

y dolor abdominal. La cronicidad varía desde 1-2% para el VHB, hasta 60-70% para el VHC⁹.

El virus de la Hepatitis B (VHB) o C (VHC) se pueden replicar en células linfoides, se ha encontrado una prevalencia de los marcadores serológicos del VHB para el AgS 8.5% entre los casos de LNH de células B con un *odds ratio* de 3.67 siendo similar la

asociación para linfomas indolentes o agresivos¹⁰. Se ha comparado los títulos de VHC en diversos grupos celulares linfoides, obteniéndose más alto niveles en células B que células T CD4+, CD8+ u otras células (3.35 3.85 vs. 1.75 2.52, 2.15 2.94 o 2.10 2.90 log copias/100 ng, P < 0.01 para cada uno)¹¹. El VHC se ha asociado con el desarrollo de procesos linfoproliferativos como crioglobulinemia mixta¹², linfoma de bajo grado que pueden progresar a alto grado.

La prevalencia entre la infección por VHC y/o VHB entre los pacientes LNH de células B fue 25.1% (OR 3.76%)¹¹.

Una alta prevalencia del VHC en LNH de células B se encontró en Europa mediterránea (Italia 20% [18-22%]) y oriental, Japón 14% (10-18%) y el sur de Estados Unidos, pero no en Europa central y del norte, Canadá, norte de Estados Unidos, o unos pocos países asiáticos; se discuten las posibles fuentes de heterogeneidad y sesgo¹³⁻¹⁴.

Se ha propuesto que mediante la unión al receptor CD81 en la superficie del linfocito B desencadena

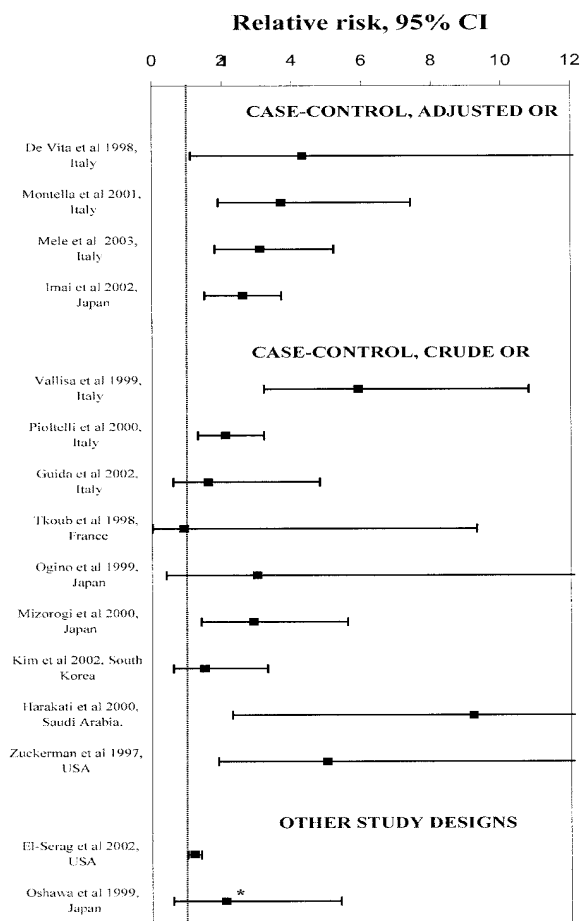


Fig. 9 Riesgo relativo de LNH de células B en sujetos con infección por VHC comparado con controles negativos

una respuesta antigénica o induce mutaciones en el DNA¹⁵; la estimulación crónica de la célula B lleva a una expansión policlonal y después monoclonal de células secretoras de inmunoglobulinas que lleva a la célula a eventos de transformación maligna; recientemente se ha demostrado que la estimulación crónica activa la isoforma de la oxido nítrico sintetasa induciendo la producción de oxido nítrico en la célula B¹⁶; esto lleva a mutaciones frecuentes en la cadena

pesada de las Igs, BCL-6, TP53, β -catenina; otra evidencia soporta el papel de las proteínas core en la activación de la vía del factor nuclear κ -B llevando a la producción de especies reactantes de oxígeno e impacto en las vías apoptóticas¹⁷; además individuos infectados por VHC tienen una elevada prevalencia de linfocitos circulantes con translocaciones cromosómicas asociadas a LNH, por ejemplo t(14;18).

El genoma VHC codifica para tres proteínas estructurales y siete no estructurales: core, envelope 1 (E1), E2, p7, no estructural 2 (NS2), NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B; NS4A y NS3 se unen y funcionan como cofactor de proteinasas y enzima RNA helicasa, NS3/4 A se sabe que modulan la actividad antiviral protagonista del sistema inmune, interactuando con el gen ATM (ataxia telangiectasia mutated) y reparar el DNA defectuoso en células no linfoides,

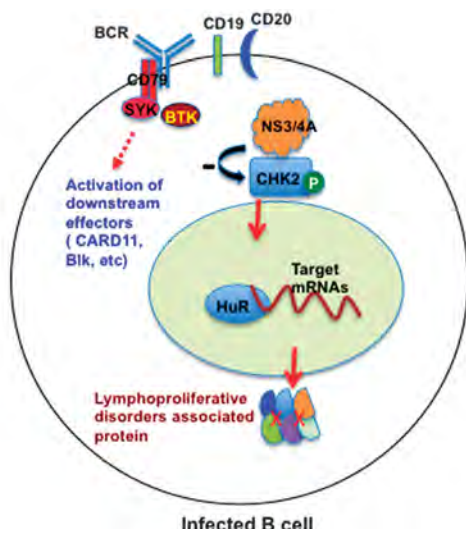


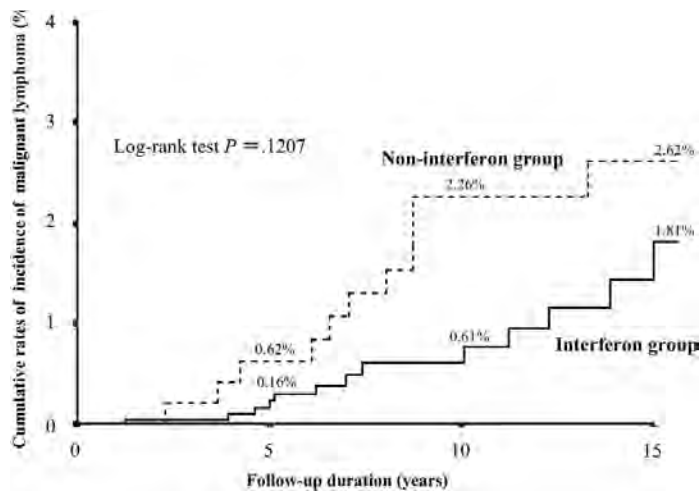
Fig. 10 Mecanismo propuesto de la linfomagenesis por la infección por VHC

siendo el regulador del gen ATM la cinasa control 2 (CHK 2) se cree que CHK2 puede ser modulada por infección VHC¹⁸. En el estudio publicado por Dai y colaboradores proponen que el virus inicialmente puede estimular la proliferación de la célula B; para posteriormente las células transformada ya no requieren la estimulación continua del virus y su BCR (receptor de célula B) tienen reactividad detectable con el virus. Aunque el mecanismo por el cual la infección por VHC lleva a transformarse célula B en linfoma

no está bien definido; se demostró que NS3/4 A regula a la baja la actividad CHK 2, disminuyendo la fosforilación de p53 a serina¹⁹; CHK 2 tiene un papel clave en respuesta al daño al DNA celular, mediante la estabilización del factor de transcripción FoxM²⁰.

Numerosos estudios casos controles retrospectivos han evaluado la relación LNH y VHC, con *odds ratio* de un rango de 2 a 10²¹. El estudio de cohorte

que analizó a militares estadounidenses veteranos, 146 934 infectados VHC vs 572 293 no infectados, demostró que la infección de VHC precede al desarrollo de



LNH sobre un período de al menos 7 años (Hazard ratio 1.28, 95% CI 1.12–1.4). Sin embargo, la asociación entre VHC y el riesgo de LNH de todos los subtipos o solo ciertos subtipos no ha sido resuelta²²⁻²³. En el análisis de siete estudios de casos y controles se reporto

la asociación con linfoma difuso de células grandes B, linfoma linfomaplasmocítico y de la zona marginal, con un prevalencia del 30 y 26.6% respectivamente²⁴; además demostró que no hay diferencias en los genotipos del VHC; en contraste otros estudios sugieren que los genotipos 1b y 2 a son factores de riesgo para desarrollar linfoma en pacientes con VHC²⁵. El estudio ELIPHYM se demostró un incremento tres veces elevado de riesgo para LDCGB e infección por VHC RNA+, sin encontrar evidencia para linfoma folicular, linfoma T o enfermedad de Hodgkin²⁶. Entre pacientes con linfoma de la zona marginal esplénico e infección VHC se observó que el tratamiento con interferón alfa con resolución de la enfermedad producía de manera simultanea regresión LNH²⁷. Otro estudio demostró que el desarrollo de linfoma en pacientes con eliminación de la infección por VHC tiene un hazard ratio 0.133 comparado con pacientes con persistencia de la enfermedad²⁸.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Si se ha reportado en la literatura que la infección por virus de la hepatitis, principalmente C, es factor causal de la patogénesis del linfoma de células B, sin embargo, aún esta relación es mayor para los LNH de bajo o alto grado, son pocos los estudios que demuestran su asociación con linfoma de Hodgkin.

En México, no hay registros de la infección de virus de la hepatitis y su relación con linfoma, menos aún en el Instituto Nacional de Cancerología. Si se documenta esta asociación, su relación con el subtipo, si hay progresión o recaída, la respuesta al tratamiento, ¿tendrá algún impacto en el pronóstico en los pacientes con linfoma de células B?

En este contexto, ¿qué impacto tendrá el tratamiento de la infección activa VHC en el pronóstico de linfoma? Con esto permitirá desarrollar nuevos proyectos para prevenir la infección por virus de la hepatitis, haciendo hincapié en profilaxis y en tratamiento oportuno por ende disminuir complicaciones también desarrollar nuevos proyectos que permiten integrar la relación e impacto virus hepatitis como agente causal de linfoma de células B e inclusive formular planteamientos en pacientes con linfoma de células T.

HIPÓTESIS

La infección por virus de la hepatitis B o C tiene relación etiopatogénica para la génesis de linfoma de células B (no Hodgkin) en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología.

OBJETIVOS

Objetivos generales

- Determinar la incidencia de infección por virus de la hepatitis B o C y linfoma no Hodgkin de células B en los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología del período enero 2009 a diciembre 2014.
- Corroborar el impacto sobre pronóstico en pacientes con infección de la hepatitis B o C y desarrollo de linfoma de células B.

Objetivos específicos

- Determinar los subtipos de linfoma de células B (no hodgkin) asociada a infección por virus de la hepatitis B o C.
- Comparar las características epidemiológicas de pacientes con infección por virus de la hepatitis B o C en el subtipo de linfoma de células B a lo reportado en la literatura.
- Evaluar el pronóstico en el tratamiento y la supervivencia global en pacientes con infección por virus de la hepatitis B o C y linfoma de células B en el período de enero 2009 a diciembre 2014.

METODOLOGIA

Tipo & Diseño del estudio

Tipo retrospectivo, longitudinal con una evolución a 6 años, descriptivo y observacional.

Población y tamaño de muestra

Se estudió a los pacientes con linfoma de células B (no Hodgkin) de reciente diagnóstico del Instituto Nacional de Cancerología con perfil de serología para infección por virus de la hepatitis (B o C) bajo los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) e infección por virus de la hepatitis B o C activa o crónica.
- Paciente mayores de 18 años con criterios de infección por VHB o VHC activa o crónica documenta por serología por ELISA o quimiluminiscencia.
- Pacientes con expediente clínico completo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con linfoma de células B e infección por VIH.
- Pacientes con linfoma de células B e infección por VEB.
- Pacientes con linfoma de células T.
- Pacientes postransplantados.
- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes que se haya perdido seguimiento.

VARIABLES

- 1) Género: masculino/femenino
- 2) Edad: años al diagnóstico
- 3) Factores de riesgo: transfusionales (año), drogas intravenosas, contacto sexual
- 4) Historia de hepatitis B u otro
- 5) Datos Clínicos
 - ECOG
 - Estadio clínico
 - Masa mediastinal
 - Enfermedad voluminosa
 - Número de Sitios ganglionares (obtenido por estudio imagen inicial)
 - Número Sitios extraganglionares (obtenido por estudio imagen inicial)

- 6) Diagnóstico histopatológico (No ICE)
- 7) Fecha diagnóstico
- 8) Variedad histológica de linfoma
- 9) Laboratorio
 - Hemoglobina
 - Leucocitos
 - Linfocitos
 - Albumina
 - Deshidrogenasa láctica
 - Bilirrubina total
 - Bilirrubina directa
 - Bilirrubina indirecta
 - Transaminasa glutámico pirúvico (TGP)
 - Transaminasa glutámico oxalacético (TGO)
- 10) Serología viral hepatitis: Anti HBAgS, HBAbs, HBc, Anti HBc Ag.
- 11) Factores pronósticos:
 - a. Para linfoma no Hodgkin (IPI, FLIPI, MIPI)
- 12) Quimioterapia
 - Esquema primera línea
 - Fecha de inicio
 - Número de ciclos
 - Respuesta: completa, parcial o progresión
 - Fecha de respuesta
 - Fecha de recaída
 - Esquema de segunda línea: si/no
 - Esquema segunda línea
 - Fecha de inicio
 - Número de ciclos
 - Respuesta: completa, parcial o progresión
 - Fecha de respuesta
- 13) Estado actual

- Vivo con actividad tumoral
- Muerto con actividad tumoral
- Vivo sin actividad tumoral
- Muerto sin actividad tumoral

PROCEDIMIENTO

- Se recabaron datos de los expedientes clínicos, se eliminaron aquellos expedientes que no estaban completos o que no cumplían con los parámetros de medición establecidos (serología o quimiluminiscencia de virus de la hepatitis, diagnóstico por inmunohistoquímica de subtipo de linfoma). Se diseñó un formato para recabar los datos evaluados dentro del protocolo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se utilizó como prueba de significancia estadística la Chi cuadrada de Pearson porque se compararon variables cuantitativas paramétricas en dos muestra (casos y pacientes con serología reactiva pero no positiva para infección). Se hizo análisis univariado y bivariado; se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0.0.

RESULTADOS

La población total estuda fueron 35 pacientes de 42 pacientes, para el grupo de los casos hubo 12 pacientes (9 pacientes para el grupo de Hepatitis C y 3 para Hepatitis B) y 23 para los controles (pacientes con serología reactiva pero no positiva para infección activa o crónica), evaluados del período enero 2009 a diciembre del 2014.

Respecto a las características demográficas y bioquímicas, mediante el análisis univariado se obtuvieron los siguientes resultados:

Edad	
Mediana (rango)	67 (35-90)
Sitios ganglionares	
Mediana (rango)	3 (0-5)
Hb (x±DE)	14.37±1.83
Leucocitos (x±DE)	9.06 ±12.36
Linfocitos (x±DE)	1.48± 0.74
Albumina (x±DE)	3.5 ±0.55
DHL (x±DE)	408 ±674
BT (x±DE)	0.85±0.36
BI (x±DE)	0.17±0.9
BD (x±DE)	0.67±0.30
TGO (x±DE)	31.33 ± 16.93
TGO (x±DE)	26.88 ±16.67

Tabla 1. Características demográficas y bioquímicas . Se muestran la desviaciones standard.

En el grupo de pacientes con infección por Hepatitis B, se muestra a continuación los resultados de la serología (Tabla 2). Después las características bioquímicas, incluyendo las pruebas de funcionamiento hepático con las que ingresaron al Instituto, así como los parámetros bioquímicos de actividad tumoral (Tabla 3).

Serología	NEGATIVA	POSITIVO	P
Hepatitis C			1.00
Negativo	3 (100)	0	
Positivo	20 (87)	3 (13)	
Antígeno Hep B			1.00
Negativo	20 (87)	3 (13)	
Positivo	3 (100)	10	
HBC			1.00
Negativo	3 (100)	0	
Positivo	20 (87)	3 (13)	
Antígeno Superficie			1.00
Negativo	17 (89.5)	2 (10.5)	
Positivo	6 (85.7)	1 (14.3)	
Anti HBs Ag			0.215
Negativo	17 (94.4)	1 (5.6)	
Positivo	6 (75)	2 (25)	
antiHbc-ag			0.000
Negativo	23 (100)	0	
Positivo	0	3 (100)	
Hepatitis B			0.000
Negativo	25 (100)	0	
Aguda	0	1 (100)	
Crónica	0	2 (100)	

Tabla 2. Características serológicas del grupo HVB . Se muestran entre parentesis los porcentajes.

	NEGATIVA	POSITIVA	P
Leucocitos			0.491
Bajo	4 (100)	0	
Normal	16 (84.2)	3 (15.8)	
Alto	4 (100)	0	
Linfocitos			0.612
Bajo	14 (93.3)	1 (6.7)	
Normal	9 (81.8)	2 (18.2)	
Alto	1 (100)	0	
Albumina			0.596
Bajo	13 (92.9)	1 (7.1)	
Normal	11 (84.4)	2 (15.4)	
DHL			1.00
Normal	15 (88.2)	2 (11.8)	
Alta	9 (90)	1 (10)	
BT			
Normal	24 (88.9)	3 (11.1)	
Alta			
BI			1.00
Normal	23 (88.5)	3 (11.5)	
Alta	1 (100)	0	
BD			0.535
Normal	16 (94.1)	1 (5.9)	
Alta	8 (80)	2 (20)	
TGO			1.00
Normal	21 (87.5)	3 (12.5)	
Alta	2 (100)	0	
TGP			1.00
Normal	20 (87)	3 (13)	
Alta	3 (100)	0	

Tabla 3. Características bioquímicas del grupo HVB .

En el grupo de pacientes con infección por VHC, se muestran las características bioquímicas a nivel del funcionamiento hepático y a nivel de la carga tumoral en la Tabla 4.

	NEGATIVA	POSITIVA	P
Leucocitos			0.379
Bajo	4 (80)	1 (20)	
Normal	17 (68)	8 (32)	
Alto	4 (100)	0	
Linfocitos			0.265
Bajo	15 (83.3)	3 (16.7)	
Normal	9 (60)	6 (40)	
Alto	1 (100)	0	
Albumina			0.704
Bajo	14 (70)	6 (30)	
Normal	11 (78.6)	3 (21.4)	
DHL			0.139
Normal	16 (84.2)	3 (15.8)	
Alta	9 (60)	6 (40)	
BT			0.265
Normal	25 (75.8)	8 (24.2)	
Alta	0	1 (100)	
BI			0.465
Normal	24 (75)	8 (25)	
Alta	1 (50)	1 (50)	
BD			0.139
Normal	16 (84.2)	3 (15.8)	
Alta	9 (60)	6 (40)	
TGO			1.00
Normal	22 (71)	9 (29)	
Alta	2 (100)	0	
TGP			0.545
Normal	21 (70)	9 (30)	
Alta	3 (100)	0	

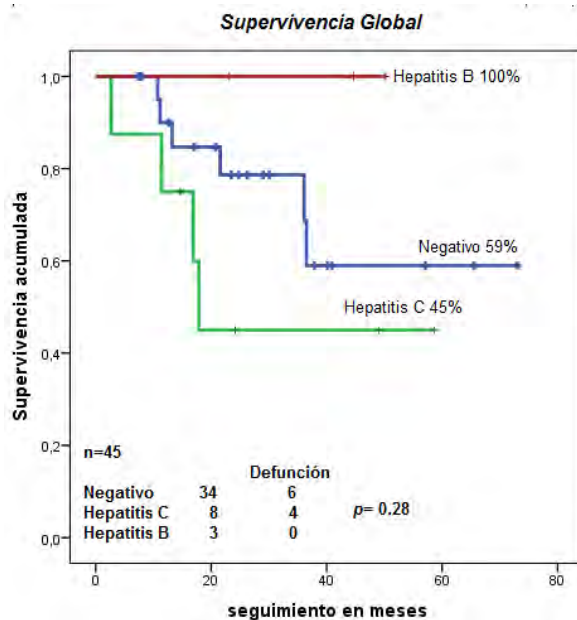
Tabla 4. Características bioquímicas del grupo HVC . Se muestran entre parentesis los porcentajes.

El último análisis que se obtuvo corresponde a los resultados respecto a la estirpe histológica de linfomas no Hodgkin, así como los índices pronósticos y por ende los tipos de respuesta (Tabla 5 y 6).

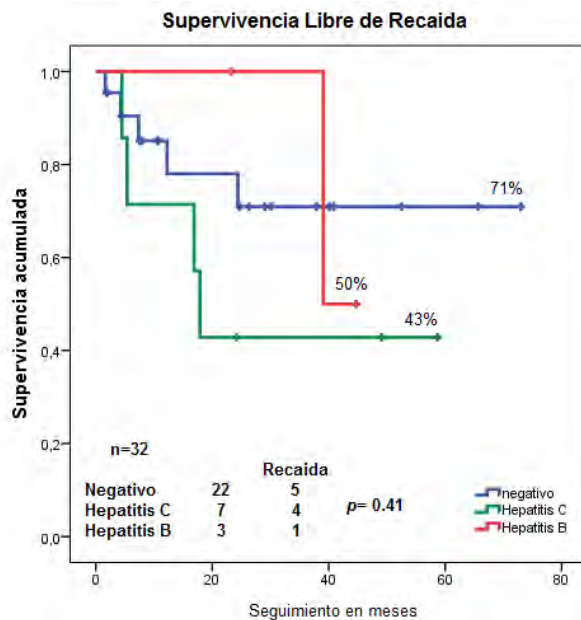
VHB	NEGATIVA	POSITIVA	P	VHC	NEGATIVA	POSITIVA	P
Diagnostico n=35			0.69	Diagnostico n=35			0.868
LDCGB	17 (89.5)	2 (10.5)		LDCGB	18 (72)	7 (28)	
Folicular	3 (75)	1 (25)		Folicular	4 (100)	0	
MALT	4 (100)	0		MALT	3 (75)	1 (25)	
Linfoplasmacitico	0	0		Linfoplasmacitico	0	1(100)	
LLC	1 (10)	0		LLC	1 (100)	0	
ECOG				ECOG			0.648
0-1	19 (86.4)	3 (27.3)		0-1	20 (71.4)	8 (28.6)	
2-4	6 (100)	0		2-4	6 (85.7)	1 (14.3)	
EC			1.0	EC			1.0
I-II	6 (100)	0		I-II	5 (71.4)	2 (28.6)	
III-IV	18 (85.7)	3 (14.3)		III-IV	20 (74.1)	7 (25.9)	
Extragauglionar			1.00	Extragauglionar			1.00
No	10 (90.9)	1 (9.1)		No	11 (73.3)	4 (26.7)	
si	14 (87.5)	2 (12.5)		si	14 (73.7)	5 (26.3)	
Indice pronostico N=28			0.798	Indice pronostico			0.363
Bajo	3 (100)	0		Bajo	2 (66.7)	1 (33.3)	
Intermedio bajo	8 (88.9)	1 (11.1)		Intermedio bajo	9 (69.2)	4(30.8)	
Intermedio alto	5 (83.3)	1 (16.7)		Intermedio alto	6 (100)	0	
Alto	3 (100)	0		Alto	3 (50)	3 (50)	
1ra línea de QT n=32			0.982	1ra línea de QT n=32			0.076
CHOP	7 (87.5)	1 (12.5)		CHOP	7 (53.8)	6 (46.2)	
R-CHOP	8 (88.9)	1 (11.1)		R-CHOP	9(90)	1 (10)	
CHO	1 (100)	0		CHO	1 (100)	0	
COP-R	5 (83.3)	1 (16.7)		COP-R	6 (100)	0	
CHOD				CHOD	0	1 (100)	
CLB-PDN	1 (100)	0		CLB-PDN	1 (100)	0	
1ra respuesta			0.594	1ra respuesta			0.158
RC	12 (85.7)	2 (14.3)		RC	13 (81.3)	3 (18.8)	
RP	6 (100)	0		RP	6 (100)	0	
Recaída/progresión	5 (83.3)	1 (16.7)		Recaída/progresión	6 (60)	4 (40)	
2da línea de QT n=12			0.727	2da línea de QT n=12			0.393
DEP	1 (50)	1 (50)		DEP	2 (100)	1 (50)	
COP	1 (100)	0		COP	1 (100)	0	
R-ICE	1 (100)	0		R-ICE	1 (50)	1 (50)	
ESHAP-R	1 (100)	0		ESHAP-R	1 (100)	0	
FC	1 (100)	0		FC	1 (100)	0	
CLB-PDN	2 (100)	0		CLB-PDN	2 (100)	0	
MTX-EP	1 (100)	0		MTX-EP	1 (100)	0	
Etoposido	1 (100)	0		Etoposido	1 (100)	0	
				ESHAP	0	1 (100)	
2da respuesta			0.704	2da respuesta			0.901
RC	1 (100)	0		RC	1 (100)	0	
RP	3 (75)	1 (25)		RP	4 (80)	1 (20)	
Progresión	3 (100)	0		Progresión	3 (75)	1 (25)	
Recaída	1 (100)	0		Recaída	1 (100)	0	
Edo actual n=34			0.798	Edo actual n=34			0.368
Vivo con enfermedad	5 (83.3)	1 (16.7)		Vivo con enfermedad	6 (85.7)	1 (14.3)	
Vivo sin enfermedad	13 (86.7)	2 (13.3)		Vivo sin enfermedad	14 (82.4)	3 (17.6)	
Muerto con enfermedad	5 (100)	0		Muerto c/enfermedad	5 (55.6)	4 (44.4)	
Muerto sin enfermedad	1 (100)	0		Muerto s/enfermedad	1 (100)	0	
Status			1.000	Status			0.195
Vivo	18 (85.7)	3 (14.3)		Vivo	20 (83.3)	4 (16.7)	
Muerto	6 (100)	0		Muerto	6 (60)	4 (40)	
Recaída			1.00	Recaída			0.165
Sin enfermedad	18 (90)	2 (10)		Sin enfermedad	19 (86.4)	3 (13.6)	
Recaída	5 (83.3)	1 (16.7)		Recaída	6 (60)	4 (40)	

Tabla 5 y 6. Características histológicas, tratamiento y pronósticas de acuerdo a tipo LNH e infección por virus de la hepatitis. Cuadro derecho corresponde VHB y el izquierdo a VHC.

Los resultados respecto a la supervivencia global y la supervivencia libre de libre de recaída, se representan en las siguientes gráficas.



Gráfica 1. Curva Kaplan Meyer de Supervivencia global



Gráfica 2. Curva Kaplan Meyer de Supervivencia libre de recaída.

DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin de células B tiene muchos factores etiopatogénicos, los ambientales juegan un rol crucial en los mismos; los virus han desarrollado un microambiente propicio para su supervivencia. La literatura ha reportar alta incidencia de infección por virus de la hepatitis, principalmente C y asociación con linfoma.

La toda la población estudiada (n=12), se encontró que 9 paciente con infección por VHC (75%) respecto al otro 25% que correspondió a pacientes con infección por VHB. Respecto al género predomino el hombre con 7 pacientes (58%, mujer 42%). La mediana de edad correspondió a 67 años (35-90).

Se observó que los parámetros bioquímicos del funcionamiento hepático se encontraba dentro de los rangos normales; aunque la deshidrogenes láctica se encontraba elevada hasta un doble su valor de cohorte superior (mediana 408), relacionada principalmente a la carga tumoral, contexto que también se refleja en que el promedio de sitios ganglionares fue de tres.

La variante histológica más frecuente de linfoma no Hodgkin fue LDCGB 75% (9 pacientes, 2 pacientes para VHB y 7 pacientes para VHC), situación que corresponde con lo reportado por la literatura. A pesar de la mayoría de los pacientes tuvieron estadios clínicos avanzados (III – IV) 83% (10 pacientes.- 3 VHB y 7 VHC); su estado clínico funcional (ECOG fue 0 – 1.- 11 pacientes el 91.6%). Respecto al índice pronóstico internacional el 50% correspondió a intermedio bajo (11.1 vs 30.8 para VHB vs VHC respectivamente).

La quimioterapia de primera línea fue CHOP con el 58.3% (7 pacientes.- 1 VHB y 6 VHC); con lo que el 50% (14.3% vs 18.8% p 0.158, para VHB vs VHC respectivamente) y otro 50% recaída o progresión (16.7 vs 40%), las segunda líneas de tratamiento fue R – ICE o DEP. Aun seguimiento a 36 meses: siete pacientes siguen vivos (58.3%, 14.3 para el grupo VHB y 16.7% para VHC, p 0.195) y cinco pacientes fallecieron (41.7%, todos para el grupo VHC).

CONCLUSION

El linfoma no Hodgkin son varios los factores que contribuyen a su patogénesis, los ambientales, entre ellos los virus, que al modificar el microambiente del linfocito, logrando proliferar y perpetuar su ciclo de vida; la literatura a nivel mundial, principalmente estudios retrospectivos, el estudio prospectivo multicentrico más grandes por *Nieters Alexandra et al* donde encontró alto asociación de riesgo de linfoma difuso de células grandes B por infección por VHC.

En este presente reporte, se encontró predominantemente la incidencia de VHC y LDCGB; estadios clínicos avanzados con buen estado funcional, reportándose que 50% de los pacientes tuvieron recaída o progresión.

La supervivencia global del 45% para VHC y 100% para VHB (p 0.28); la supervivencia libre de recaída de 43% para VHC y 50% para VHB (p 0.41) vs 71% para los controles. A pesar de no encontrar significancia estadística; la incidencia coincide con lo reportado con la literatura, los hallazgos nos invitan a desarrollar nuevos proyectos de investigación incluyendo cargar viral, así como el uso de terapéutica para el mismo, hay más factores a estudiar, inclusive hincapie en la medicina genómica, midiendo el RNA viral.

GLOSARIO

Anticuerpo.- Molécula también denominada inmunoglobulina, producida por linfocitos B, se unen a antígenos, a menudo con un elevado grado de especificidad y afinidad. La unidad estructural de un anticuerpo consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras ambas idénticas. Las regiones variables N-terminales de las cadenas pesadas y ligeras forman los sitios de unión del antígeno, mientras que las regiones constantes C-terminales de las cadenas pesadas interaccionan funcionalmente con las otras moléculas del sistema inmune. Los anticuerpos secretados realizan diversas funciones efectoras, como neutralización de antígenos, activación del complemento y promoción de la destrucción de microorganismos dependientes de leucocitos.

Antígeno.- Molécula que se une a un anticuerpo o receptor de célula T desencadenando una respuesta inmunológica.

Cápside.- Es la capa más externa del virión, esta estructura constituye el vehículo de almacenamiento, protección, y suministro durante la transmisión de un huésped a otro, así como de su propagación en la célula diana en el interior del huésped.

Factor nuclear κ - B (NF- κ B).- Familia de factores de transcripción compuesta de homodímeros o heterodímeros de proteínas homologas a la proteína c-Rel; importantes en la transcripción de muchos genes en las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas.

Factores de transcripción.- Gran grupo de proteínas que regulan la transcripción formando complejos entre sí y la RNA polimerasa. Estos complejos se enlazan a regiones reguladoras de genes para iniciar o inhibir la transcripción.

Genoma.- La secuencia completa de DNA, que contiene toda la información genética de un gameto, un individuo, una población o una especie.

Odds ratio.- Indica cuántas veces es más frecuente la enfermedad en individuos expuestos en comparación con los no expuestos. En la probabilidad de que una persona presente la enfermedad en un período determinado, el riesgo relativo u odds ratio indica el número de veces que es mayor (o menor) el riesgo de presentar la enfermedad en los expuestos respecto a los no expuestos.

Oncogén.- Gen que derivan de los protooncogenes, es decir de los genes celulares que estimulan el crecimiento y diferenciación normales, que mediante la transducción retroviral o por influencia que alteren su comportamiento in situ los transforma en oncogenes celulares.

Virión.- Es la partícula viral, formada por un genoma de ácido nucleico, envuelto en una capa de proteínas o una membrana.

REFERENCIAS

1. HoffBrand A Victor et al. *Postgraduate Haematology*. Seventh edition 2016.
2. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L et al. *High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease*. *Blood* 2002 99: 2331–6.
3. Dienstag JL. *Hepatitis B virus infection*. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486-1500.
4. Seeger C, Zoulim F, Mason WS. *Hepadnaviruses*. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. (eds). *Fields Virology*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; pp. 2977-3029, 2007.
5. Sarbah SA, Younossi ZM. *Hepatitis C: an update on the silent epidemic*. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:125–43.
6. Chen SL, Morgan TR. *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. *Int J Med Sci* 2006; 3: 47-52.
7. Bassett SE, et al. *Viral persistence, antibody to E1 and E2, and hypervariable region 1 sequence stability in hepatitis C virus-inoculated chimpanzees*. *J Virol* 1999; 73: 1118-1126.
8. Agnello V, et al. *Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor*. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 12766-12771.
9. Viral hepatitis. CDC, 2015.
10. Fabrizio Marcucci et al. *High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. *Haematologica* 2006; 91:554-557.
11. Momoko Inokuchi et al. *Infection of B Cells With Hepatitis C Virus for development of Lymphoproliferative Disorders in Patients With Chronic Hepatitis C*. *Journal of Medical Virology* 2009; 81:619–627.
12. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. *Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a metaanalysis*. *Hepatology* 2002;36:978 –985.
13. Eva Negri, et al. *Mini review. B- Cell Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review*. *Int. J. Cancer* 2004; 111: 1–8.
14. Gisbert Javier P., et al. *Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Gastroenterology* 2003;125:1723–1732.
15. Pileri P, et al. *Binding of hepatitis C virus to CD81*. *Science* 1998;282:938–941.
16. Machida K, et al. *Hepatitis C virus infection activates the immunologic (type II) isoform of nitric oxide synthase and thereby enhances DNA damage and mutations of cellular genes*. *J Virol* 2004;78:8835– 8843.
17. Kato N, et al. *Activation of intracellular signaling by hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer*. *Hepatology* 2000;32:405–412.

18. Lai CK, Jeng KS, Machida K, et al. *Hepatitis C virus NS3/4A protein interacts with ATM, impairs DNA repair and enhances sensitivity to ionizing radiation*. *Virology* 2008; 370: 295–309.
19. Dai B. et al. *Hepatitis C virus upregulates B-cell receptor signaling: a novel mechanism for HCV-associated B-cell lymphoproliferative disorders*. *Oncogene* 2016; 35, 2979–2990 .
20. Tan Y, Raychaudhuri P, Costa RH. *Chk2 mediates stabilization of the FoxM1 transcription factor to stimulate expression of DNA repair genes*. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1007–1016.
21. Negri E, Little D, Boiocchi M, La Vecchia C, Franceschi S. *B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review*. *Int J Cancer* 2004;111:1–8.
22. 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.
23. 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.
24. Mele A, et al. *Hepatitis C virus and B-cell non Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study*. *Blood* 2003; 102: 996-999.
25. Chuang SS, et al. *Hepatitis C virus infection is significantly associated with malignant lymphoma in Taiwan, particularly with nodal and splenic marginal zone lymphomas*. *J Clin Pathol* 2010; 63: 595-598 .
26. Nieters Alexandra et al. *Hepatitis C and Risk of Lymphoma: Results of the European Multicenter Case-Control Study EPILYMPH*. *Gastroenterology* 2006; 131:1879-1886.
27. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. *Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection*. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:653– 662.
28. Yusuke Kawamura et al. *Viral Elimination Reduces Incidence of Malignant Lymphoma in Patients with Hepatitis C*. *The American Journal of Medicine* 2007; 120, 1034-1041.