

# LINFOMA ESPLÉNICO PRIMARIO EN PACIENTE CON HEPATITIS C

F. Márquez-Galán, V. Cívico-Amat

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infanta Margarita. Cabra, Córdoba.

## Resumen

En los últimos años se ha observado una clara asociación del desarrollo de linfomas no Hodgkin, con la infección por los virus de la hepatitis B y C, en muchos de los casos el tumor se descubre con técnicas de imagen que se utilizan para el seguimiento rutinario de estos pacientes y el despistaje del hepatocarcinoma, encontrándose muchos pacientes asintomáticos cuando son diagnosticados. A continuación presentamos un nuevo caso de linfoma esplénico primario asociado a hepatitis C. Se revisa la bibliografía acerca de la patogenia de la producción del linfoma, las nuevas modalidades de tratamiento y las complicaciones que se pueden presentar durante el mismo.

**Palabras clave:** Hepatitis C; linfoma no Hodgkin; neoplasias esplénicas.

## Abstract

In recent years there has been a clear association of the development of non-Hodgkin lymphomas, with hepatitis B and C infection, in many cases, the tumor is discovered with imaging techniques used for routine monitoring of these patients

and screening of hepatocellular carcinoma, found many patients are asymptomatic when diagnosed. Here is a new case of primary splenic lymphoma associated with hepatitis C and review the literature on the pathogenesis of lymphoma production, new treatment modalities and complications that may occur during the therapy.

**Keywords:** Hepatitis C; non-Hodgkin lymphoma; splenic neoplasms.

## Introducción

En los linfomas la afectación secundaria del bazo es frecuente, incluso formando parte del espectro clínico, bien al debut o en su evolución, al contrario de la rara afectación primaria, que sólo supone menos del 1% de todos los linfomas<sup>1</sup>. Los linfomas de células B, se asocian a procesos infecciosos diversos, como *helicobacter pylori* a linfoma gástrico tipo MALT, *campylobacter jejuni* a la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, *borrelia burgdorferi* al linfoma cutáneo, *chlamydia psittaci* al ocular, y los virus B y C de las hepatitis a distintos tipos de linfomas no hodgkinianos (LNH).

En estos casos, se piensa que dichas infecciones producen un estímulo, responsable de un estado de proliferación continuo del sistema inmunitario, mientras que en otros casos son los propios virus, los causantes de la transformación de las células linfoides en linfoma, por su poder oncogénico directo, como ocurre con el virus de Epstein Barr, el herpesvirus humano tipo 8 y el virus humano tipo 1 linfotrópico (HTLV-1)<sup>2</sup>.

### CORRESPONDENCIA

Francisco Márquez-Galán  
Plaza del Carmen, 2-1ª  
14920 Aguilar de la Frontera, Córdoba  
Teléfono: 957 688 389

fmarquezg@adslmail.es

La infección por el virus de la hepatitis C se ha asociado a diferentes tipos de linfomas no Hodgkin, incluyendo el linfoma de zona marginal (esplénico, nodal y extranodal), linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfoide crónica, linfoma linfoplasmocítico y linfoma difuso de células B grandes. Son muchos los estudios que confirman la incidencia de linfomas en pacientes con hepatitis crónica VHC. Así se ha descrito una frecuencia de infección VHC en hasta el 11.3% de pacientes con linfoma en comparación con una tasa del 2.5% de donantes de sangre sanos; el mismo estudio, cita que de 21 casos de linfoma esplénico B de células grandes, 10 presentaban infección crónica VHC<sup>3</sup>.

En un amplio estudio internacional sobre 4784 casos de linfoma en comparación con 6269 controles, realizado entre 1988 y 2004, se observó un aumento del riesgo de linfoma de zona marginal, del linfoplasmocítico y del tipo B de células grandes, no así del folicular, en enfermos con hepatitis crónica C<sup>4</sup>.

## Observación clínica

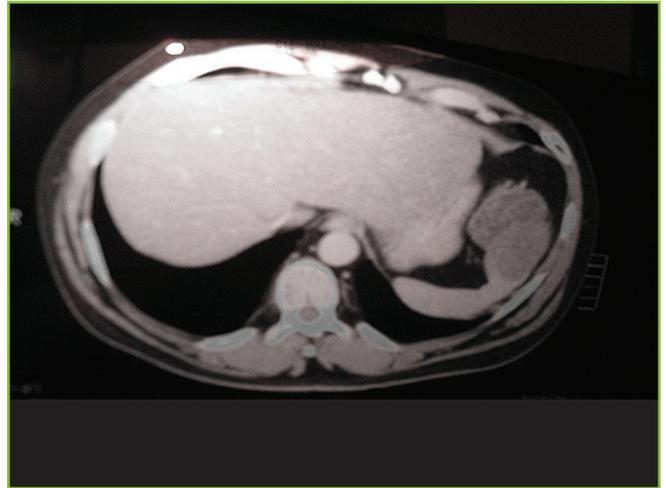
Varón de 57 años, asintomático, que acude a revisión de rutina por presentar una hepatitis C crónica. Antecedentes personales: Hepatopatía etílica en estadio II de Gerber y Popper (biopsia hepática en 1997), detectándose una infección por el VHC, genotipo 1b en el mismo ingreso. Ha seguido bebiendo alcohol desde entonces, no ha querido tratarse la infección por el virus C. No fumador. Colonoscopia total hace años por hematoquezia, observándose hemorroides externas e internas. La exploración física fue normal, no apreciándose adenopatías periféricas, hepatomegalia ni esplenomegalia.

**Analítica:** Hemograma y coagulación normales. Bioquímica completa, incluyendo proteinograma e Ig, marcadores tumorales (AFP, CEA, CA19.9 y PSA) normal, salvo glucosa 126 mg/dl, triglicéridos 473 mg/dl, AST 96 U/l, ALT 130 U/L, GGT 117 U/L, ferritina 936 ng/ml, B2 microglobulina 3,2 mg/l. Serología de VHB y VIH, negativas. RNA-VHC: 2,34 x10<sup>6</sup> UI/ml. Rx de tórax P-A y L: normales.

**Ecografía abdominal:** hepatomegalia con ecogenidad aumentada de forma difusa compatible con esteatosis; a nivel del polo superior del bazo se observa una LOE hipocogénica de 8 cm de diámetro máximo, siendo el resto de la exploración normal.

**TAC abdominal:** tumoración esplénica de 8.5 cm. que crece de forma exofítica, a nivel del polo superior del bazo, localizándose bajo la cúpula diafragmática con densidad disminuida y poco homogénea; hígado con densidad disminuida por esteatosis, adenopatías en hilio hepático, la mayor de 2 cm, resto sin alteraciones (Figura 1).

**Resonancia magnética abdominal y colangiografía:** aumento moderado del volumen del bazo con una masa esplénica de 8 cm. localizada en el polo superior, con un crecimiento exofítico hacia la región



**Figura 1**

Tac abdominal con masa a nivel del polo superior del bazo de 8,5 cm.

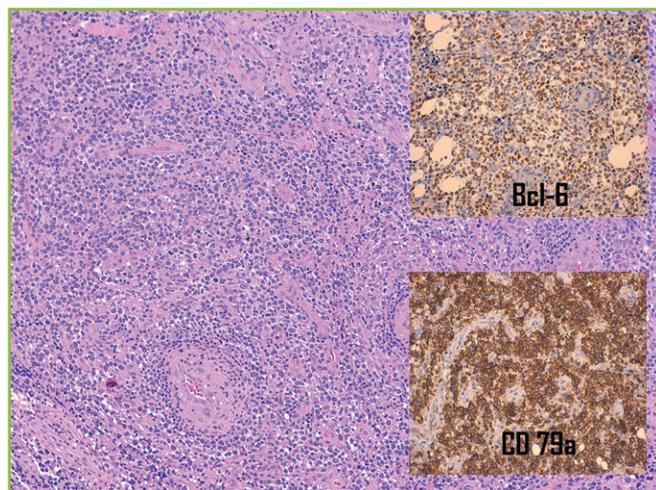
gastroesplénica, sin signos de infiltración de estructuras de vecindad; tras la administración de contraste existe realce tardío. Signos de esteatosis hepática, sin LOE. Vesícula y vías biliares normales y el resto de la exploración abdominal normal.

**Evolución:** ante la sospecha de neoplasia vascular, seudotumor inflamatorio o proceso linfoproliferativo, el enfermo fue sometido a esplenectomía por vía laparoscópica, en la intervención se observó el tumor esplénico con reacción desmoplástica en epiplon y curvatura mayor gástrica. Anatomía patológica macroscópica: tumor esplénico en polo superior de 10.5 x 7 cm bien delimitado, que rompe la cápsula interna del bazo y se extiende al tejido adiposo del hilio esplénico de forma masiva, siendo normal el aspecto del resto del bazo (Figura 2). Microscópica: linfoma B difuso de células grandes de tipo centroblastico polimorfo (CD20, CD79a, BCL 2 y BCL 6 positivos) (Figura 3), que infiltra el tejido fibroadiposo del hilio esplénico. Tras estudio completo con biopsia de médula ósea, TAC toracoabdominal y PET donde no se observaba infiltración tumoral, el enfermo recibió cinco



**Figura 2**

Pieza de esplenectomía con tumor de 10.5 x 7 cm. a nivel del polo superior.



**Figura 3**

H/E e inmunohistoquímica del tumor compatible con linfoma B difuso de células grandes con Bcl-6 y CD 79a positivos. (x40).

ciclos con R-CHOP, encontrándose bien dos años después del diagnóstico sin signos de recidiva.

## Discusión

La infección por el virus de la hepatitis C, abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que oscilan desde una infección asintomática hasta el desarrollo de una hepatitis crónica de diferente gravedad, cirrosis hepática y riesgo de hepatocarcinoma, en cuanto a la afectación del hígado, pero también se ha relacionado con una serie de enfermedades extrahepáticas, que pueden afectar casi a un tercio de los pacientes.

En la crioglobulinemia mixta, enfermedad que puede cursar de forma asintomática o bien afectando la piel, el sistema neurológico, el riñón y las articulaciones, se ha detectado un porcentaje de infección por el virus C de casi el 100%<sup>5,6</sup>; también se ha observado asociación a la vasculitis sistémica, la porfiria cutánea tarda y el síndrome seco.

Las primeras descripciones de la asociación de la infección por el virus de la hepatitis C al linfoma no Hodgkin (LNH) corresponden a Ferri y Pozzato en 1994<sup>7,8</sup>, desde entonces existen múltiples publicaciones a nivel mundial, en las que se ha demostrado un aumento del riesgo de este tipo de linfoma en estos pacientes<sup>9-13</sup>. En 2010 se realizó un estudio en Dinamarca, con el objetivo de valorar el riesgo de cáncer en 4.349 pacientes con infección por el virus C, observándose un aumento del doble de riesgo para desarrollar linfoma en relación a la población general. Además este riesgo aumentó cien veces en los pacientes coinfectados con el VIH<sup>14</sup>. En otro estudio, metaanálisis reciente que comprendía 15 publicaciones, se detectó un riesgo de 2,5 de LNH entre los enfermos con hepatitis C<sup>15</sup>.

Tres son las teorías que tratan de explicar el desarrollo de LNH de tipo B entre los pacientes con hepatitis C: a) el estímulo crónico de las inmunoglobulinas solubles en los receptores de superficie de la célula B por el antígeno del VHC<sup>16</sup>, b) la unión de la proteína E2 del virus C a los receptores CD81 de la célula B<sup>17</sup>, c) el poder oncogénico directo del VHC sobre la célula B. Así la estimulación antigénica crónica provocaría aberraciones genéticas, como la translocación y/o sobreexpresión, o ambas de la proteína Bcl-2 de la célula B. Se ha demostrado que la interacción de la proteína E2 del VHC y el CD81 de la célula B mejoran la activación de la citidina desaminasa y puede producir rupturas del DNA de doble cadena, conduciendo a mutaciones<sup>18</sup>. La asociación más importante para demostrar el poder oncogénico directo del VHC, ha sido la curación de muchos linfomas de bajo grado de malignidad con el tratamiento antiviral para el VHC, lo cual no ocurría en los pacientes no infectados<sup>19,20</sup>.

En el tratamiento de estos pacientes infectados por el VHC en relación a los no infectados, los resultados de la quimioterapia son similares en cuanto a la supervivencia, que en general es buena, se utilizan las mismas pautas de quimioterapia en ambos. En algunos casos de LNH de bajo grado se ha empleado solo terapia antiviral con buen resultado, y se ha observado en algunos estudios, un aumento de la hepatotoxicidad en los enfermos tratados, aunque tan sólo en pocos casos se produjo una insuficiencia hepática severa con resultado de muerte<sup>21</sup>.

En la gran mayoría de los casos de LNH en enfermos con hepatitis C, la enfermedad hepática no está muy evolucionada. En nuestro caso, el enfermo presentaba una hepatopatía etílica sin ninguna alteración histológica producida por el VHC. En el seguimiento de estos pacientes no se incluye la ecografía semestral para despistaje de hepatocarcinoma, salvo que estén en estadio de cirrosis. Dado el riesgo aumentado de desarrollo de LNH en pacientes con hepatitis C, que puede llegar hasta 2,5 veces en relación a sujetos sanos, lo ideal sería realizar ecografía abdominal cada 6 meses, lo que permitiría el despistaje de linfoma hepático o esplénico. No obstante se necesitan estudios más amplios para valorar el coste beneficio de la práctica de esta exploración con esta periodicidad, en pacientes no cirróticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Freedman AS, Friedberg JW. Classification of the lymphomas. In:UpToDate 14.3, Rose BD (Ed), UpToDate,Wellesley,MA, 2006.
- 2.- Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120(suppl 12):1-39.
- 3.- Takeshita M, Sakai H, Okamura S, Higaki K, Oshiro Y, Uike N, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in cases of B-cell lymphoma in Japan.*Histopathology*. 2006; 48(2): 189-98.
- 4.- De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium.*Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(4):451-8.

5. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis.* 1990;162(2):569-570.
6. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in typical cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1490-1495.
7. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994;88(2):392-394.
8. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 1994;84(9):3047-3053.
9. Arcaini L, Varettoni M, Boveri E, Orlandi E, Rattotti S, Zibellini S, et al. Distinctive clinical and histological features of Waldenström's macroglobulinemia and splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(1): 103-5.
10. Chuang SS, Liao YL, Chang ST, Hsieh YC, Kuo SY, Lu CL, 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 Jul;63(7): 595-8.
11. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, Ott M, Maynadié M, Benavente Y, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology.* 2006; 131(6): 1879-86. Epub 2006 Sep 20.
12. de Sanjose S, Nieters A, Goedert JJ, Domingo-Domenech E, Fernandez de Sevilla A, Bosh R, et al. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain. *Int J Cancer.* 2004; 111(1) :81-5.
13. Gisbert JP, García-Buey L, Arranz R, Blas C, Pinilla I, Khorrani S, Acevedo A, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(2): 135-8.
14. Haulai L, Körmendine D, Jepsen P, Obel N, Pederesen L. Hepatitis C virus infection and risk of cancer; a population-based cohort study. *Clinical Epidemiology.* 2010. ( 2): 179-186
15. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2078-2085
16. Quinn ER, Chan CH, Hadlock KG, Fung SKH, Flint M, Levy S. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis. *Blood.* 2001; 98(13): 3745-3749.
17. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science.* 1998; 282(5390):938-941 (1998).662
18. Machida K, Cheng KTN, Sung VMH, et al. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(12): 4262-4267.
19. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 653-62.
20. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 468-473
21. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, Kojima M, Izutsu K, Takizawa J, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood* 2010; 116: 5119-5125