

# SERIE DE CASOS DE LINFOMA NO-HODGKIN Y HEPATITIS C. LA IMPORTANCIA DEL MANEJO MULTIDISCIPLINAR.

SERIE OF CASES OF NON-HODGKIN AND HEPATITIS C. IMPORTANCE OF THE MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT.

C. Lara-Romero, A. García-García, E. Romero-Pérez, A. García-Ferreira, R. Alcántara-Benítez  
M. García-Cortés

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

## Resumen

**Introducción:** el virus de la hepatitis C es responsable de enfermedades extrahepáticas, incluyendo el Linfoma No Hodgkin de células B. Nuestro objetivo es mostrar la experiencia en nuestro centro respecto a estas dos entidades.

**Material y métodos:** hemos analizado de forma retrospectiva todos los casos de LNH-B con hepatitis C asociada, en cualquier estadio de fibrosis, recogidos en nuestro centro entre los años 2013 y 2016.

**Resultados:** se obtienen un total de 8 pacientes con LNH-B y hepatitis C. El 50% son hombres y la edad media es de 58,1 años. Seis pacientes presentaban una fibrosis avanzada al diagnóstico de LNH-B. Los cuatro pacientes que presentaron una evolución tórpida tenían >60 años y un estadio de fibrosis avanzado;

sin embargo, el estadio virológico no pareció influir: de los cuatro, dos pacientes tenían RVS y otros dos tenía carga viral positiva por ser no respondedores. El 50% de los pacientes desarrolló hepatocarcinoma. Los pacientes que consiguieron la remisión completa del LNH (50%) tenían una media de edad de 47,7 años y ningún caso fue tratado de forma exclusiva con terapia antiviral.

**Palabras clave:** Linfoma No-Hodgkin de células B, LNH-B, hepatitis C, VHC, serie de casos.

## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C es responsable no sólo de producir hepatitis crónica que puede conducir a cirrosis, estadio final de la hepatopatía crónica y carcinoma hepatocelular, sino también de enfermedades extrahepáticas. El amplio rango de manifestaciones extrahepáticas sugiere que la hepatitis crónica por virus C podría ser considerada una enfermedad sistémica<sup>1</sup>.

En 1994 Ferri C *et al* publicó la primera serie de casos de pacientes con Linfoma no-Hodgkin B (LNH-B) que presentaban infección concomitante VHC. La hipótesis más aceptada para explicar la relación entre estas dos entidades es la estimulación

### CORRESPONDENCIA

Carmen Lara Romero  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria  
29010 Málaga  
[carmenlararomero@gmail.com](mailto:carmenlararomero@gmail.com)

Fecha de envío: 16/01/2017  
Fecha de aceptación: 16/04/2017

crónica del sistema inmune por el VHC. Este tipo de linfoma se puede desarrollar por la progresión de una Crioglobulinemia Mixta, o como una entidad idiopática en pacientes con hepatitis C<sup>2</sup>.

Nuestro objetivo es mostrar la experiencia en nuestro centro respecto a estas dos entidades.

## Metodología

Hemos analizado de forma retrospectiva los casos de pacientes diagnosticados de Linfoma no-Hodgkin-B entre 2013 y 2016 en nuestro centro, asociado a hepatitis C en cualquier estadio de fibrosis.

## Resultados

De un total de 72 pacientes con LNH-B, se encontraron ocho casos con hepatitis C. De éstos, cuatro eran hombres y otras cuatro mujeres. La edad media al momento del diagnóstico de LNH-B fue de 58,1 años. Tres pacientes presentaban un grado de fibrosis avanzada (F3-F4) medida mediante elastografía y otros tres tenían una biopsia hepática compatible con cirrosis. Un paciente era F2 y otro F1. En tres de los pacientes el diagnóstico de LNH fue como hallazgo casual de adenopatías patológicas en pruebas de imagen por seguimiento de CHC; mientras que en los casos

restantes el estudio diagnóstico se inició por hiporexia, pérdida de peso, nódulos patológicos a la exploración o síntomas B.

La carga viral al momento del diagnóstico de Linfoma fue positiva en cuatro pacientes (no respondedores a triple terapia o biterapia). De estos pacientes NR, tres desarrollaron CHC: en dos se trató el CHC con éxito, posteriormente consiguieron remisión completa del LNH tras QT y finalmente se trató de nuevo el VHC; el tercer paciente con CHC se encontraba en remisión completa del LNH cuando se diagnostica el CHC y finalmente fue éxito por progresión del CHC sin llegar a recibir de nuevo tratamiento antiviral. El paciente que no desarrolló CHC presentó progresión del LNH y finalmente fue éxito.

Tres pacientes se encontraban en RVS al diagnóstico de linfoma: uno presentó CHC y fue éxito por descompensación hepática, por lo que no llegó a tratarse el LNH; otro fue éxito por progresión del LNH y otro consiguió la remisión completa del LNH tras QT.

Hubo un caso con carga viral negativa por aclaramiento espontáneo al momento del diagnóstico de LNH, que consiguió remisión completa tras QT.

Los pacientes que presentaron una evolución tórpida con desenlace fatal (50%) tenían >60 años y un estadio de fibrosis avanzado. El 50% de los pacientes desarrolló hepatocarcinoma. Los

Tabla 1. Resumen de las características de los pacientes.

Género	Edad al diagnóstico de LNH-B	Grado de fibrosis	Diagnóstico de linfoma	Situación virológica (al diagnóstico de LNH)	CHC	Evolución LNH con QT/QT-RT
F	63	Cirrosis BHP	TAC realizado por estudio de fiebre sin foco	RVS	No	Progresión y éxito
M	52	F2	TAC realizado por estudio de Sd constitucional	RVS	No	Remisión completa
M	66	Cirrosis BHP	Adenopatías patológicas en TAC de seguimiento de CHC	RVS	CHC tratado con RF y QE	No tratamiento por descompensación hepática
M	76	Cirrosis BHP	Adenopatías en imagen por estudio de dolor abdominal	NR	No	Progresión y éxito
F	62	F4	Adenopatías patológicas en TAC de seguimiento de CHC	NR	CHC tratado con RF	Remisión completa
F	69	F3-F4	Estudio de síndrome constitucional	NR	CHC no tratado	LNH en remisión al momento del diagnóstico de CHC. Éxito por progresión del CHC
M	48	F3	Adenopatías patológicas en TAC de seguimiento de CHC	NR	CHC intervenido	Remisión completa
F	29	F1	Síntomas B, + nódulo supraclavicular	Aclaramiento espontáneo	No	Remisión completa

F: femenino. M: masculino. LNH-B: linfoma no-Hodgkin células B. VHC: virus hepatitis C. RF: radiofrecuencia. QE: quimioembolización. RVS: respuesta viral sostenida. NR: no respondedor. QT-RT: quimioterapia-radioterapia. CHC: carcinoma hepatocelular.

pacientes que consiguieron la remisión completa (50%) tenían una media de edad de 47,7 años y menor estadio de fibrosis. En ningún caso se consiguió la remisión completa del LNH con tratamiento antiviral exclusivo. En ninguno de nuestros casos el tratamiento quimioterápico coincidió con la terapia antiviral.

## Conclusiones

El grado de fibrosis y la edad se asociaron a una menor supervivencia en estos pacientes, tanto por la peor tolerancia y desarrollo de complicaciones con tratamiento QT/QT-RT como por el mayor riesgo de descompensación hepática y desarrollo/progresión de hepatocarcinoma.

## Discusión

La relación del VHC y el LNH parece explicarse por el linfotropismo del VHC en pacientes infectados de forma crónica, si bien la etiopatogenia exacta es desconocida. Esta linfoproliferación maligna inducida por el VHC se puede presentar como dos variantes clínicas: LNHB como manifestación neoplásica de una crioglobulinemia Mixta-VHC, o más frecuentemente como complicación tardía sin manifestaciones hepáticas relevantes. Los pasos que llevan al desarrollo de un trastorno linfoproliferativo son desconocidos, si bien la expansión monoclonal junto con varios reajustes moleculares, translocaciones cromosómicas y la sobreexpresión de bcl-2 podrían ser responsables del desarrollo de linfoma no-Hodgkin<sup>3</sup>.

El pronóstico de los linfomas B difusos de células grandes asociados a la hepatitis C es peor que el de los linfomas no asociados a hepatitis C. La transformación de linfomas de bajo grado a linfomas difusos de células B grandes es más frecuente en pacientes positivos para VHC que en los negativos. Los pacientes con hepatitis C y linfoma difuso de células grandes de estirpe B mostraron menos supervivencia media en los estudios hasta la fecha. Por tanto, la hepatitis C tiene una influencia negativa en la historia natural del linfoma no-Hodgkin<sup>4</sup>.

Si bien es cierto que en nuestra serie en ninguno de los casos se consiguió la remisión completa de linfoma tras tratamiento antiviral, ésta sí se ha demostrado en pacientes VHC+ tras tratamiento con Interferón +/- Ribavirina, tal y como reporta la Fundación Italiana de Linfomas<sup>5</sup>.

Los datos sobre el uso de ADD como tratamiento primario de LNH de bajo grado son más recientes y aún escasos, pero parece que una RVS es capaz de inducir la respuesta parcial o completa del tumor, a pesar de la ausencia de interferón<sup>6</sup>.

Por su seguridad y eficacia la terapia con AAD deberían ser recomendada como primera línea de tratamiento en pacientes con LNH indolentes VHC positivos, tanto por su efecto en la curación del tumor como por los beneficios de la erradicación del VHC para el paciente, evitando complicaciones tardías y permitiendo mejor tolerancia a posibles futuros tratamientos quimioterápicos<sup>7</sup>.

Sin embargo, en los pacientes sintomáticos o con alta carga tumoral, debe primar el tratamiento oncológico e iniciar el tratamiento antiviral de forma simultánea o de forma precoz durante el mismo.

## Bibliografía

1. Romero-Gómez M, García-Romero D. Hepatitis C: Cryoglobulinemia and non-Hodgkin lymphoma. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 164-170.
2. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 392-394
3. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, et al. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and Overt B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 143-15
4. Pozzato G, Mazzaro C, Dal Maso L, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: Meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World J Hepatol* 2016; 8: 107-116
5. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 2014; 25: 1404-1410
6. Arcaini L, Besson C, Peveling-Oberhag J, et al. Anti-Lymphoma Activity of Interferon-Free Antiviral Treatment in Patients with Indolent B-Cell Lymphomas Associated with Hepatitis C Virus Infection. *Blood* 2015; 126: 3938
7. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del linfoma en estos pacientes. osis peor es la evolucice del linfoma deta del sol.n del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETHAlejandro Forner, María Reig, María Varela et al; *Med Clin (Barc)*. 2016 jun 3; 146(11):511