

**TITULO: ASOCIACION DE LINFOMAS MALIGNOS CON
HERPES VIRUS I y II**

Autor Principal: Ashley Efrain Alarcon-Rozas

(Medico Residente Oncologia Clinica Hospital Guillermo Almenara)

**Correspondencia: Ashley Efrain Alarcon-Rozas
Mrcal Miller 2345 Apt 03 Lince
Lima 14
PERU**

**A MI MADRE, MI HERMANA Y MI
FAMILIA QUE SIEMPRE ME APOYO,
GRACIAS A DIOS Y MARIA
AUXILIADORA.**

Resumen. -

Objetivos.- Conocer la prevalencia de la seropositividad para herpes virus I y II en pacientes con linfomas no hodking y su asociación con el linaje celular (B o T).

Pacientes y Metodos.- Se tomo una muestra de 60 pacientes en el Hospital Almenara de Agosto de 1999 a Diciembre del 2000 todos ellos pacientes con diagnostico establecido de linfoma no hodking nuevos o en primera recaída, el analisis se realizo mediante bioestadística descriptiva.

Resultados.- La mediana de la edad fue de 59 años, 2/3 fueron varones, 65% pacientes nuevos y el primario fue extraganglionar en un 58% de los casos. El 80% de los linfomas fueron a células B y más del 90% en estadios avanzados (III y IV), ningún caso fue positivo para IgM herpes I o II y 25% tuvieron serología positiva para herpes I o II (2/3 positivos para IgG I) de los cuales más del 90% fueron a células B.

Conclusiones.- La prevalencia de seropositividad para herpes virus I y II en pacientes con linfoma no hodking es del 25%, mayormente asociado a células B, además de tener un porcentaje considerable de linfomas a células T (25%) y linfomas extranodales (58%); para evaluar la posibilidad de asociación entre este virus y los linfomas requerimos de un estudio caso-control.

Summary.-

Objetives.- We intent to know the prevalence of seropositivity for herpes virus I and II in patients with malignant non hodking lymphoma (NHL), and the association with the cell lineage (B or T). Patients and Methods.- We considered 60 new or in first recurrence patients with NHL at the Almenara Hospital from August 1999 to December 2000, we analyzed the data by descriptive biostatistics in the Epi-Info program. Results.- The median age was 59 years, two thirds were men, 65% new patients and the primary site was extranodular in 58% of the cases. 80% were NHL to B cells, and more than 90% in advance stage (III and IV), none of them were positive for IgM herpes virus I or II and 25% were positive for IgG I or II (2/3 positive for IgG I) and more than 90% of them were for B cell, Conclusion.- The prevalence of seropositivity for herpes I or II in patients with NHL was 25%, usually associated to B cells, on the other hand we have an elevated percentage of T cell NHL (25%) as well as extranodulas NHL (58%). We need more studies specially a case-control study to define the association of herpes virus I or II with NHL.

ASOCIACION DE HERPES VIRUS I y II CON LINFOMAS MALIGNOS

INTRODUCCION

Se conoce desde hace mas de medio siglo la asociacion de neoplasias malignas con algunos virus, desde aquel insigne experimento de Rous, en el siglo pasado, posteriormente se identificaron algunos virus en relacion a los linfomas malignos siendo el primero en ser conocido el Epstein Barr Virus (EBV), cuyo secuenciamiento de DNA se identifico en linfomas B y de estos en los mas agresivos (linfomas de Burkitt) en pacientes pediatricos del Africa, presentando una alteracion del c-Myc principalmente (1). Adicionalmente han aparecido nuevos virus relacionados a los linfomas o a un subgrupo de ellos en especial, hablamos del virus de la hepatitis C, del HTLV 1 mayormente relacionado al ATL y por supuesto al desarrollo de neoplasias linfoproliferativas en pacientes HIV positivos (2), en quienes los linfomas toman un especial comportamiento existiendo ademas del virus HIV una coinfeccion con otros DNA virus, especialmente el virus del sarcoma de Kaposi actualmente conocido como herpes virus 8 (HHV8)(3)(4) el cual se asocia a linfomas de cavidades.

Los herpes virus presentan varios subserotipos por lo que han sido clasificados como entre los mas recientes como pertenecientes a las familias b y Y . Desde 1986 tres nuevos herpes virus HHV6, HHV7 y HHV8 se han identificado (4,5) perteneciendo los 2 primeros a la familia b herpes con comportamientos biologicos y clinicos diferentes pudiendo infectar linfocitos B y T (6,7), mientras el HHV8 pertenece a la familia Y herpes e infecta solo linfocitos B y comparte secuencias homologas con el EBV (1). Recordemos ademas que los herpes virus se han asociado a otras neoplasias tales como el cancer de cervix en mujeres asociado al HHV2 y al cancer de pene en el varon asociado al mismo serotipo.

Sin embargo aun necesitamos de mayores estudios epidemiologicos para conocer la prevalencia de infeccion por este virus en diferentes grupos etnicos y etareos (2).

La bibliografia no es muy vasta sobre la asociacion de HHV1 y II con los linfomas , en este estudio pretendemos mediante un estudio serologico determinar la prevalencia en los linfomas malignos y sus características.

PACIENTES Y METODOS

El presente es un estudio prospectivo realizado en 60 pacientes enrolados de Agosto de 1999 a Diciembre del 2000 en el Hospital Guillermo Almenara en Lima Peru (HNGAI)

Para este estudio se tomaron criterios de inclusion y exclusion que los pasaremos a detallar.

-Los criterios de inclusion fueron:

Pacientes mayores de 18 años con linfoma no hodking

Pacientes nuevos para tratamiento con linfoma no hodking

Pacientes en primera recaida de linfoma no hodking

Pacientes con estudio histologico o citologico para linfoma no hodking

-Los criterios de exclusion fueron

Pacientes menores de 18 años

Pacientes con mas de una recaida de linfoma no hodking.

Pacientes con linfoma de hodking

Todos los pacientes tuvieron estudio serologico para herpes I y II IgG e IgM, cabe señalar que los valores de IgM para HHV I y II son los mismos y esta inmunoglobulina es la misma como marcador en infecciones agudas para ambos serotipos. Los valores a ser considerados positivos se tomaron de acuerdo al rango de nuestro laboratorio , para IgG I de 0.2 a 0.4; para IgG II de 0.3 a 0.6; y para IgM de 0.7 a 1.0 Asi mismo se realizaron estudios serologicos para HIV que inicialmente se hizo mediante pruebas de ELISA y de ser positivos mediante pruebas de Western Blot. Todos los pacientes tuvieron un estadiaje completo en cuanto a imágenes y bioquímica sanguínea Todos los datos fueron archivados en el programa Excel Window 2000, y el analisis de los datos se realizo mediante pruebas de bioestadística descriptiva en Epi Info

RESULTADOS

De los 60 pacientes estudiados 40 fueron varones (67%), y 20 mujeres (33%), la mediana en edad para el grupo total fue de 59 años , mientras que solo para los varones fue 57.5 años y para el grupo de mujeres de 59 años, no habiendo diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla I)

Del grupo total de pacientes veintinueve pacientes ingresaron al estudio en primera recurrencia (35%) y 39 fueron pacientes nuevos (65%) siendo en su gran mayoría (78%) estadios avanzados (III y IV). En cuanto a la localización se refiere 25 pacientes tuvieron linfomas de origen ganglionar (42%) y 35 de ellos de origen extraganglionar (58%) , es importante señalar que de los linfomas extranodales los más frecuentes fueron los del tracto gastrointestinal (44%) seguido de los linfomas primarios de médula ósea. Del grupo total 48 linfomas (80%) fueron a células B y 11 (19%) a células T y solo 1 a células NK (Tabla II), de los linfomas a células B la mayoría de ellos fueron difusos.

El 100% de estos linfomas tuvieron serología negativa para IgM HHV I y II, 10 casos (16%) fueron positivos para IgG I (T=1, B=9) y 5 casos (8%) fueron positivos para IgG II (T=0, B=5) (Tabla III), constituyendo el 93% de los linfomas a células B con serología positiva. Hubieron dos pacientes con linfoma no hodking de efusión ambos a células B , solo 1 de ellos fue positivo para IgG I y ambos casos tuvieron serología negativa para HIV

Tabla I Características de los Linfomas Malignos

	<u>N°</u>	<u>%</u>
Sexo		
Masculino	40	67
Femenino	20	33
Presentacion		
Nuevos	39	65
Recurrentes	21	35
Mediana de la edad		
Masculino	57.5	
Femenino	59	
Total	59	
Estadio		
I	3	5
II	10	17
III	18	30
IV	29	48

Tabla II.- Tipos de celulas y localización de los linfomas no hodking

	<u>N°</u>	<u>%</u>
Localizacion		
Nodales	25	42
Extranodales	35	58
Celula afectada		
B	48	80
T	11	19
NK	1	1

Tabla III Serología para Herpes virus en pacientes con linfoma Maligno

	<u>Positivo</u>	<u>Negativo</u>
Herpes IgG I	10	50
Nodal	(7)	
Extranodal	(3)	
Herpes IgG II	5	55
Nodal	(2)	
Extranodal	(3)	
Herpes IgM	0	60

DISCUSION

El descubrimiento de nuevos virus en la familia herpes ha dado lugar a estudios de secuenciamiento para relacionar tumorigenicidad de cada serotipo. El EBV actualmente conocido como herpes virus 4 (HHV 4) y el HHV 8 son los que mas se asocian a linfoma no hodking, especialmente el HHV 4 asociado a enfermedades tales como linfoma de Burkitt, linfoma nasal NK/T, linfomas oportunistas en inmunosuprimidos, enfermedad de hodking, linfoma difuso de celulas grandes y anaplasticas y finalmente a la enfermedad de Castleman (8). La efusion linfomatosa primaria (PEL por sus siglas en Ingles) inicialmente catalogado como linfoma de cavidades fue reconocido como entidad independiente en 1995 (9).

Reportes iniciales refieren que los linfomas de cavidades en un inicio fueron exclusivamente vistos en pacientes HIV positivos asociado al HHV8 tambien llamado virus del sarcoma de Kaposi y cuya alteracion se da a nivel del eMyc afectando casi exclusivamente a celulas B (10,11). Posteriormente se determino que la infeccion por HIV no es esencial para la coinfeccion de HHV8 y desarrollo posterior del PEL., sin embargo esta entidad se presenta mayormente en pacientes con estadio de SIDA

En cuanto al HHV I y II existen reportes donde se asocian a cancer de ovario (12) y cuando ademas se asocia a Papiloma virus (HPV) serotipos 16/18 en cervix, desencadena una transformacion maligna con un potencial altamente maligno (13), asi mismo en linfomas cerebrales se reporto desaparicion del virus cuando recibieron tratamiento con acyclovir (14). Recordemos que los virus HHV I y II son basicamente citoliticos y que pueden permitir hasta un maximo de 6 dias de vida a la celula cuando esta es infectada agudamente, ademas la imposibilidad de su no supervivencia en cultivos de tejidos normales (15), lo que va de acuerdo con nuestros resultados pues el

100% fueron negativos para infección aguda (IgM negativos), sin embargo en células cancerosas son capaces de permanecer por tiempo indefinido sin causar lisis (16,17) mediante mecanismos inmunológicos aun no del todo dilucidados

El 25% de nuestros pacientes presentaron serología positiva para HHV I y II de los cuales los dos tercios correspondieron a IgG I y el resto a IgG II creemos que de todas maneras es un porcentaje considerable a tomar en cuenta en posteriores estudios. El 60% (9 pacientes) de los pacientes positivos a IgG I o IgG II fueron linfomas ganglionares frente a los extranodales que fueron 6 pacientes representando un 40%, sin embargo es llamativo el porcentaje de linfomas extranodales en el grupo total lo cual pudiera estar alterando el porcentaje de positividad para los linfomas extranodales debido a que casi un 50% del total fueron linfomas extranodales.

Finalmente de este estudio definimos que la prevalencia de positividad para HHV I y II es del 25% en pacientes con linfoma maligno, quedando por dilucidar si estas características se correlacionan con la alta incidencia de linfomas extranodales; así mismo en este grupo de estudio llama la atención la alta incidencia de linfomas T que llega a ser un 25% del total probablemente debido a causas ambientales dentro de los cuales los virus podrían jugar un rol importante.

Creemos importante conocer la prevalencia de infección por este virus en la población general para así establecer una posible asociación con el desarrollo de linfomas malignos, tal como el que se realizó en USA y Europa para el HHV8 (18,19) (20)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Niitsu N, Chizuca A, Sasaki N, Umeda M. Human herpes virus-8 associated with two cases of primary-effusion lymphoma. *Ann Hematol* (2000) 79: 336-339
- 2.- Fogarty International Center, NIH, Institute Pasteur. Viruses and Human Cancers: Challenges for preventive strategies. *Environ Health Perspect.* 1995 Nov; 1003 Suppl 8: 269-273
- 3.- Nador R, Cesarman F, Chadburn A, Dawson D, Ansari M, Sald J, Knowles DM. Primary effusion lymphoma: a distinct clinico pathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645-656.
- 4.- Chang Y, Cesarman F, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865
- 5.- Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patient with lymphoproliferative disorders. *Science*; 1986; 234:596
- 6.- Wyatt LS, Frenkel N. Human herpes virus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. *J Virol* 1992; 66:3206
- 7.- Yamanishi K, Okuno T, Shiraki, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;1:1065
- 8.- Mori S. Human herpes virus and malignancies. *Rinsho Byori* 2001 Aug;49(8):775-778
- 9.- Ansari MQ, Dawson DB, Nador R, et al. Primary body-cavity based AIDS-related lymphomas. *AM J Clin Pathol* 1996;105:21-229

- 10.- Polito P, Carzonien V, Cilice AM, et al. Structural abnormality of 1q in an AIDS-related body-cavity based lymphoma. *Int J Cancer* 1996;67: 588-590
- 11.- Strauchen JA, Heuser AD, Burnstein D, et al. Body-cavity based malignant lymphoma containing Kaposi sarcoma-associated herpes virus in an HIV-negative men with primary Kaposi sarcoma *Ann Int Med* 1996; 125:222-225
- 12.- Cokic-Damjanovic J, Jovanovic J. Herpes simplex virus and ovarian malignancies. *Med Pregl* 1995;48(9,10):311-314
- 13.- Di Paolo JA, Woodworth CD, Cantlec F, Zimovic DB, Bryant J, Kernoes A. Relationship of stable integration of herpes virus simplex-2 Bg/IIIN subfragment Xho to malignant transform of HPV-immortalized cervical keratinocytes. *Int J Cancer* 1998 Jun 10;76(6):865-867
- 14.- Ambroster C; Drlicek . Herpes virus type II infection as an exophytic endobronchial tumor. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107(11):344-346
- 15.- Kao Y, Sundin D, Gebhardt B. Persistent infection of a lymphoma cell line by herpes simplex virus *Am J Hem* 1999;62:93-98
- 16.- Rinaldo CR, Richter BS, Black PH, Callery R, Chess L, Hirsh MS. Replication of herpes simplex virus and citomegalovirus in human leukocytes. *J Immunol* 1978;120:130-136.
- 17.- Youssufian H, Hammer SM, Hirsh MS, Mulder C Methylation of the virus genome in an in vitro model of herpes simplex virus latency. *Proct Natl Acad Scie* 1982;79:2207-2210.
- 18.- Gao SJ, Kinsley I, Li M, et al. KSHV antibodies among americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi{s sarcoma. *Nat Med* 1996;2:925-928

19.- Kedes D, Operalski E, Busch M, et al . The seroepidemiology of human herpes virus 8: Distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission . Nat Med 1996;2:918-924

20.- Enbern M, Tolfrestain T, Ghebrekidan h, et al. Seroprevalence of Human herpes virus 8 in different Eritrean population groups. J Clin Virol 1999;14(3):167-172