

LINFOMAS ASOCIADOS CON LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA: SUBTIPOS HISTOLOGICOS Y ASOCIACION CON LOS VIRUS DE EPSTEIN BARR Y HERPES-8

MARCELO CORTI¹, MARCELA DE DIOS SOLER², PATRICIA BARE², MARIA F. VILLAFAÑE¹, MIGUEL DE TEZANOS PINTO², RAUL PEREZ BIANCO², MARINA NARBAITZ²

¹Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muniz; ²Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

Resumen Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen la segunda neoplasia definitiva de Sida más frecuente.

En el presente trabajo se evaluaron 48 casos de linfomas asociados con la enfermedad debida al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) diagnosticados en la División Histopatología del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina. Se incluyeron en la investigación 5 mujeres y 43 hombres con una mediana de edad al momento del diagnóstico de la neoplasia de 37 años. La evaluación morfológica se realizó en cortes coloreados con hematoxilina-eosina, estudio inmunohistoquímico para la detección del virus de Epstein Barr (VEB) en 48/48 casos, y mediante sonda oligonucleotídica biotinilada para la detección del ADN del Herpes virus humano tipo-8 (HHV-8) en 14/14 linfomas plasmoblásticos (LP). Todos fueron linfomas de fenotipo B, con un curso clínico agresivo y enfermedad neoplásica avanzada al momento del diagnóstico. Se pudo demostrar la fuerte asociación del VEB con los linfomas asociados al sida, con frecuencias que variaron según el subtipo histológico: 16/21 (76%) para los linfomas difusos de grandes células; 1/3 casos (33%) de linfomas de Burkitt y 3/4 (75%) en los linfomas primarios del sistema nervioso central. Globalmente, el genoma del VEB se detectó en 20/28 (71%) de las muestras de biopsias de LNH de esta serie. La detección del HHV-8 resultó negativa en los 14 LP. Los linfomas de Hodgkin fueron más frecuentes en varones, 18/20 (90%), con un curso clínico agresivo y franco predominio de los subtipos histológicos de peor pronóstico (90% de casos). En estas neoplasias también se comprobó una frecuente asociación patogénica con el VEB (90% de casos).

Palabras clave: linfomas, sida, HIV, HHV-8, VEB

Abstract *AIDS related lymphomas: Histopathological subtypes and association with Epstein Barr virus and Human Herpes virus type-8.* Non-Hodgkin lymphomas (NHL) of the B-cell type are the second most common neoplasm among patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection and AIDS.

Here, we evaluated 48 cases of AIDS-related lymphomas (ARL) diagnosed at the Histopathological Division of the *Instituto de Investigaciones Hematológicas* of the National Academy of Medicine. Five were females and 43 were males with a median of age of 37 years at the time of the diagnosis. Micrometer sections were prepared and stained with hematoxylin-eosin; immunohistochemical examination for the presence of Epstein-Barr virus (EBV) was carried out in 48/48 cases. Additionally, biotinilated oligonucleotides were used to determine the presence of DNA of the Human Herpes virus type-8 (HHV-8) in 14/14 biopsy smears corresponding to plasmablastic lymphomas (PL). All were phenotype B cell lymphomas with an aggressive course and advanced neoplasm disease at the time of diagnosis. Virological findings showed the strong association between EBV and AIDS-related NHL. According to the histopathological subtype, the EBV genome was detected in 16/21 (76%) diffuse large B cell lymphomas, 1/3 Burkitt lymphoma and 3/4 (75%) of primary central nervous system lymphomas. Globally, EBV genome was detected in 20/28 NHL of this series. Detection of HHV-8 was negative in all cases of PL. Hodgkin lymphoma were more frequent in males 18/20 (90%), with an aggressive clinical course and a significant predominance of the subtypes associated with worse prognosis (90% of cases). We detected a significant association between EBV and HL (90% of cases). We consider that all cases of AIDS related lymphomas should be assessed for the presence of EBV because its presence may play a role in the prognosis.

Key words: lymphomas, AIDS, HIV, HHV-8, EBV

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen la segunda neoplasia en frecuencia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y su consecuencia, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). En 1982, aproximadamente un año después que se describiera el primer caso de sida, Doll y List¹ publican el primer caso de un linfoma de Burkitt en un paciente inmunocomprometido y en 1984 se publica el primer estudio multicéntrico sobre LNH en pacientes HIV positivos². A partir de 1985, los LNH se incorporan a la lista de enfermedades definitorias de sida. Se estima que entre un 30% a 40% de los pacientes HIV positivos desarrollará alguna neoplasia durante el curso de la historia natural de la enfermedad, y que la prevalencia de LNH como primera enfermedad marcadora del sida es de 3% a 5%³. Más del 50% de los pacientes tiene diagnóstico de sida previo al del linfoma, mientras que en un 30% de los casos el diagnóstico de la neoplasia coincide con el de la infección por el retrovirus⁴. Más del 95% de estas neoplasias son de fenotipo B y representan la causa de muerte en el 12 al 16% de los casos⁵.

Los LNH asociados con la enfermedad HIV/sida, al igual que aquellos que se presentan en la población general, son más frecuentes entre los varones^{6,7} y el riesgo de desarrollo parece mayor en los adictos a drogas intravenosas (ADIV), con la única excepción de los LNH primarios de la cavidad oral y los de la región anorrectal que ocurren con mayor frecuencia en homosexuales⁸⁻¹¹.

De acuerdo con la bibliografía, el genoma del virus de Epstein Barr (VEB) se identifica en un 60% de los linfomas asociados con el sida¹². La frecuencia de esta asociación varía fundamentalmente en relación con el sitio anatómico comprometido y el subtipo histológico. La asociación es de casi el 100% para los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC)^{13,14}, alcanza el 50% a 60% en los linfomas difusos de grandes células (LDGC)¹⁵ y es de 30% a 50% en los linfomas de Burkitt (LB)¹⁶⁻¹⁸. En cambio, su asociación con el linfoma primario de cavidades (PEL) es menor del 1%^{16,19,20}. El Herpes virus tipo-8 (HHV-8) se relaciona con la patogenia del PEL, en tanto su asociación con los linfomas plasmoblásticos (LP) ha sido comprobada por algunos autores pero no por otros²¹⁻²³. El linfoma de Hodgkin (LH) no está incluido como neoplasia marcadora del sida, pero tiene mayor incidencia a la esperada en estos pacientes en los que, además, muestra algunas características particulares como la mayor frecuencia de la variedad histológica celularidad mixta (CM), compromiso extraganglionar (especialmente médula ósea e hígado) y enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. A diferencia de lo que ocurre con los LNH sistémicos e igual

que se observa en los LPSNC es muy marcada su asociación patogénica con el VEB^{14,24}.

En el presente trabajo se analizan los hallazgos histopatológicos y virológicos en 48 casos de linfomas asociados con la enfermedad debida al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) diagnosticados en la División Histopatología del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina.

Materiales y métodos

Se estudiaron 48 casos de linfomas en pacientes HIV+ diagnosticados en el Servicio de Histopatología del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Para la estadificación de la infección por HIV se utilizó la clasificación de los Centros para el Control de Enfermedades de los EE.UU. (CDC), en tanto que para determinar el estadio clínico de la neoplasia al momento del diagnóstico se utilizó la clasificación de Ann Arbor²⁵.

En función de las características morfológicas e inmunohistoquímicas se clasificó a los distintos tipos de linfomas asociados con la infección por el HIV según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁶.

La asociación patogénica con el VEB se analizó mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) e hibridización *in situ* (HIS) en cada subtipo de linfoma. Para tal fin, sobre material fijado en formol al 10%, procesado rutinariamente e incluido en parafina, se realizó la evaluación morfológica a partir de cortes de 4-5 µm coloreados con hematoxilina-eosina y estudio IHQ por método indirecto con técnica de streptavidina-biotina-peroxidasa (LSAB + System HRP -Dako, Carpintería, USA- y Vectastain ABC Kit-Vector Laboratorios, Burlingame, CA, USA - en el caso de los anticuerpos primarios LANA y LMP-1). Los anticuerpos primarios utilizados en el diagnóstico de los diferentes tipos de linfomas fueron los siguientes: CD20 (L26 -1:200-); CD3 (F7.2.38 -1:150-); CD45 (PD7/26 & 2B11 -1:50-); ALK (ALK1 -1:50-); Ki-67 (Ki-S5 -1:50-); EMA (E29 -1:50-); proteína MUM 1 (MUM 1p -1:50-); VS38c (VS38c -1:50-); Bcl 6 (PG-B6p -1:20-); CD79a (HM57 -1:30-); CD138 (MI15 -1:50-); TdT (1:20); CD30 (Ber-H2 -1:30-) cadenas livianas Lambda (N10/2 -1:400-); cadenas livianas Kappa (A8B5 -1:400-); proteína latente de membrana tipo-1 (LMP 1 - CS1-4 -1:50-) todos ellos Dako; CD10 (56C6 -1:10-) Cell Marque (Hot Springs, USA); CD15 (MMA -1:10-) Becton Dickinson Biosciences (San Jose, CA, USA); Bcl-2 (bcl-2/100/D -1:50-) y LANA (13B10 -1:50-) Novocastra Laboratories (Newcastle, UK).

Para la HIS, sobre material fijado en formol, procesado e incluido en parafina se realizaron: a) En 48/48 casos detección de los pequeños ARN no poliadenilados del VEB (EBERs) utilizando una sonda de PNA complementaria conjugada con fluoresceína (Dako), y b) en 14/14 casos de LP detección del ADN del HHV-8 utilizando una sonda oligonucleotídica biotinilada. En ambos casos la técnica se llevó a cabo sobre cortes de tejido de 3-5 µm obtenidos a partir del bloque de parafina según especificaciones del fabricante para el kit de detección (Dako, Carpintería, USA).

Finalmente, para el estudio de los LP se establecieron parámetros morfológicos e inmunofenotípicos para favorecer su correcta identificación y diagnóstico, y mediante técnicas de IHQ e HIS se determinó su probable asociación con el HHV-8.

Resultados

Cinco pacientes fueron mujeres y 43 hombres, con una mediana de edad, al momento del diagnóstico de la neoplasia, de 37 años (rango 26 a 61 años). De acuerdo con los criterios morfológicos e inmunohistoquímicos aceptados por la OMS, los 48 linfomas estudiados se clasificaron como se detalla a continuación.

Linfomas difusos de grandes células (LDGC)

Este grupo incluyó 21 pacientes; 7 correspondieron a la variante morfológica centrolabística y 14 al subtipo histológico de LP. El genoma del VEB se detectó en 16/21 casos (76%). Los 7 casos (33%) correspondientes a la variante morfológica centrolabística se presentaron en hombres con una mediana de edad de 35 años al momento del diagnóstico de la neoplasia (rango 28 a 42 años). Cinco de estos 7 pacientes tenían un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 100 células/μl, en tanto los dos restantes tuvieron recuentos de 266 células/μl y 420 células/μl, respectivamente. Todos presentaban enfermedad neoplásica avanzada (estadio IV de la clasificación de Ann Arbor) al momento del diagnóstico. Cuatro fueron extraganglionares (pulmón, hígado, esófago y órbita) y los 3 restantes nodales.

El examen histológico mostró histoarquitectura tisular reemplazada por una proliferación celular difusa, constituida por elementos de mediano y gran tamaño con núcleos vesiculosos, redondos a ovales, de contorno discretamente irregular y, en algunos casos, presencia de formas multilobuladas. Algunos presentaban de 2 a 4 nucléolos lateralizados hacia la membrana nuclear y con escaso citoplasma (centroblastos), y otros un nucléolo central único y citoplasma amplio y basófilo (inmuno-blastos). Estos hallazgos coexistían con numerosas mitosis. Mediante técnicas de IHQ la proliferación celular descrita fue: ACL (antígeno común leucocitario) (+), CD20 (+), Bcl-6 (±), Bcl-2 (-/+), CD3, CD138, ALK y EMA negativos. El índice de proliferación valorado mediante el anticuerpo primario Ki-67 fue mayor al 50% en todos los casos. La búsqueda del VEB mediante técnica de IHQ (LMP-1) fue positiva en 1/7 casos estudiados. La misma se observó como marcación citoplasmática en células aisladas. La detección del genoma del VEB mediante técnica de HIS fue positiva en 5/7 casos (71%). En todos ellos la positividad se evidenció como señal nuclear intensa en la población celular neoplásica. Las características epidemiológicas, clínicas y la asociación patogénica con el VEB se resumen en la Tabla 1.

Los restantes 14 casos de LDGC correspondieron al subtipo histológico de LP. Once fueron hombres y 3 mujeres con una mediana de edad de 37 años (rango 32 a 52 años). Todos estaban en etapa avanzada de la infección por el retrovirus, con recuentos de linfocitos T CD4+

inferiores a 200 células/μl y enfermedad neoplásica avanzada (estadios III y IV de Ann Arbor) al diagnóstico. Once de ellos fueron de cavidad oral, incluyendo 2 que comprometieron el maxilar superior y la mandíbula, respectivamente, y los 3 restantes se localizaron en la región anal. El examen morfológico mostró proliferación difusa de células de gran tamaño con contornos poligonales dispuestas de manera cohesiva, con citoplasma basófilo y halos paranucleares claros. Se observaron núcleos vesiculosos de disposición excéntrica y nucléolos prominentes. El aspecto citológico combinaba una apariencia inmuno-blastica con acentuados rasgos plasmocitoides o plasmoblásticos. Fueron hallazgos constantes una elevada tasa mitótica y el aspecto de "cielo estrellado". El examen mediante IHQ demostró el siguiente perfil: CD45 (±); CD20 (±); EMA, CD138 y VS38c (±). La actividad proliferativa calculada según la expresión de Ki67 siempre fue muy elevada (más del 50% de los núcleos expresaron inmunorreactividad hacia Ki67). Ninguno de los casos examinados presentó expresión de CD3, CD10, ALK ni Bcl-6. La búsqueda del VEB mediante técnica de IHQ (LMP-1) fue positiva en 1/14 casos estudiados, y se observó como marcación citoplasmática en células aisladas. La búsqueda del VEB mediante técnica de HIS fue positiva en 11/14 casos (78%). En todos ellos la positividad se evidenció como señal nuclear en un alto número de la población celular neoplásica. La búsqueda del HHV-8 mediante técnica de IHQ (LANA) e HIS fue negativa en todos los casos. Las características clínicas, epidemiológicas y la relación patogénica con el VEB y el HHV-8 se resumen en la Tabla 2.

Linfoma de Burkitt

Los 3 casos evaluados correspondieron a hombres con una mediana de edad de 42 años (rango 40 a 44 años) en etapa avanzada de la infección por HIV con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 100 células/μl y enfermedad neoplásica en estadio IV al momento del diagnóstico. Uno fue nodal y los otros 2 extranodales, localizados en el duodeno y la mucosa oral. En el examen histológico la arquitectura tisular se hallaba reemplazada por una proliferación difusa monomorfa constituida por células atípicas de mediano tamaño, con núcleos redondos de contorno regular, con 2 a 5 pequeños nucléolos centrales evidentes y escaso citoplasma basófilo. Coexistían numerosas mitosis y células apoptóticas e histiocitos con fagocitosis de restos celulares que configuraban la imagen "en cielo estrellado". Mediante técnicas de inmunohistoquímica la proliferación descrita mostró reactividad frente a los anticuerpos primarios CD20, Bcl-6 y CD10, en tanto fue negativa frente a CD3, Bcl-2 y TdT. El índice de proliferación, evaluado con el anticuerpo primario Ki 67 fue de casi el 100% en todos los casos. La búsqueda del VEB mediante técnica de

TABLA 1.— Hallazgos registrados en 7 pacientes con linfomas difusos de grandes células (LDGC) variante centroblastica

Paciente	Edad	Sexo	Localización	VEB-IHQ	VEB-HIS
1	42	M	Esófago	–	–
2	42	M	Ganglionar	–	–
3	39	M	Pulmón	ND	+
4	29	M	Orbita	+ ocasional	+ aislada
5	32	M	Ganglionar	–	+
6	28	M	Hígado	–	+
7	35	M	Ganglionar	–	+

M: masculino; ND: no disponible

TABLA 2.— Hallazgos obtenidos en 14 pacientes con linfomas plasmoblásticos

Paciente	Edad	Sexo	Localización	VEB-IHQ	VEB-HIS	HHV-8
1	41	F	Ano	+ aislada	+	–
2	32	M	Ano	–	+	–
3	33	F	Cavidad oral (Max.Superior)	–	+	–
4	40	M	Cavidad oral	–	+	–
5	38	M	Cavidad oral	–	+	–
6	30	M	Cavidad oral	–	+	–
7	52	M	Cavidad oral (Mandíbula)	–	+	–
8	33	F	Cavidad oral	–	+	–
9	42	M	Ano	–	–	–
10	32	M	Cavidad oral	–	–	–
11	38	M	Cavidad oral	–	–	–
12	34	M	Cavidad oral	–	+	–
13	39	M	Cavidad oral	–	+	–
14	35	M	Cavidad oral	–	+	–

M: masculino; F: femenino

HIS fue positiva en 1/3 casos (33%) evidenciada como señal nuclear en un alto número de la población celular neoplásica. No se efectuó la búsqueda del VEB mediante técnica de inmunohistoquímica (LMP-1) dado que el VEB, por el patrón de infección latente que establece en este tipo de linfomas, no expresa LMP-1.

Linfomas primarios del sistema nervioso central

Los 4 casos evaluados correspondieron a hombres con una mediana de edad de 35 años (rango 26 a 49 años) en etapa avanzada de la infección por el retrovirus HIV, con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 50 cél/μl. En el examen histológico se observó parénquima cerebral con histoarquitectura alterada, que en 3/4 casos examinados presentaba extensas áreas de necrosis y proliferación celular viable que predominaba a nivel perivascular, de apariencia en algunos casos monomorfa y en

otras discretamente polimorfa. Estaba constituida por elementos de mediano y gran tamaño con núcleos vesiculosos redondos a ovales, de contorno regular o discretamente irregular, en algunos casos presencia de formas polilobuladas, alternando con formas de nucléolo central único (inmunoblastos) que en 3/4 casos representaban más del 90% de la población celular atípica. En el cuarto caso la población celular se hallaba integrada por células con 2 a 4 nucléolos lateralizados hacia la membrana nuclear (centroblastos) alternando con un menor número de inmunoblastos. En todos los casos se comprobaron numerosas mitosis. Mediante técnicas de IHQ la proliferación descrita reveló positividad frente a ACL y CD20 en tanto fue negativa para CD3 (PAN-T), CD138, ALK, EMA y Bcl-1. El índice de proliferación valorado mediante el anticuerpo primario Ki-67 fue mayor al 50%. La búsqueda del VEB mediante técnica de IHQ (LMP-1) fue negativa en 4/4 casos estudiados. En cam-

bio, la detección del genoma del VEB mediante técnica de HIS fue positiva en 3/4 casos (75%). En todos ellos la positividad se evidenció como señal nuclear en un alto número de la población celular neoplásica.

Linfoma de Hodgkin clásico

Los 20 casos evaluados correspondieron a 18 hombres y 2 mujeres, con una mediana de edad de 37 años (rango 26 a 61 años), en etapa menos avanzada de la infección por HIV en comparación con los LNH antes descritos (recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 300 cél/μl) y enfermedad neoplásica avanzada al diagnóstico: estadio IV en 17 casos; estadio III en 1 caso y estadio II en 1 caso. El caso restante correspondió a un LH del SNC. De acuerdo con los criterios morfológicos internacionalmente aceptados, los subtipos histológicos identificados incluyeron celularidad mixta (CM 17 casos), esclerosis nodular (EN 2 casos) y depleción linfocitaria (DL 1 caso). El examen histológico de los 17 casos clasificados como CM mostró parénquima ganglionar con histoarquitectura reemplazada por una proliferación celular polimorfa conteniendo numerosas células de Reed Sternberg (RS) y sus variantes (células de Hodgkin y células momificadas) y un componente de células inflamatorias que incluía linfocitos, plasmocitos, eosinófilos y numerosos fibroblastos e histiocitos. En los 2 casos de EN se comprobó la presencia de bandas de colágeno que circunscribían nódulos constituidos por numerosas células de RS entre las que destacaban un número predominante de la variante lacunar, alternando con una población de células inflamatorias similar a la ya descrita en la variante CM. En el único caso clasificado como DL el parénquima ganglionar se hallaba reemplazado por células de RS, algunas de ellas de gran tamaño y aspecto bizarro, inmersas en un fondo de aspecto fibroso. Mediante técnicas de IHQ las células de RS resultaron ACL (-); CD 20 (±); CD3 (-); CD15 (±); CD30 (+). La búsqueda del VEB mediante técnica de IHQ (LMP-1) fue positiva en 18/20 casos estudiados (90%). En todos ellos la positividad se evidenció exclusivamente en las células de RS y mostró una patente citoplasmática difusa. Además, la detección del VEB mediante técnica de HIS fue positiva en 17/20 casos (85%). En todos ellos la positividad se observó exclusivamente en las células neoplásicas de RS como señal nuclear en un alto número de las mismas.

Discusión

La infección por HIV representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de linfomas tanto de tipo Hodgkin como no Hodgkin. Además, los pacientes con sida presentan un riesgo relativo para el desarrollo de linfomas

165 veces mayor dentro de los 3 años del diagnóstico en comparación con aquellos que no han progresado al sida²⁷. En la serie que se presenta, el 92% de los pacientes se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad HIV/sida con recuentos de linfocitos T CD4+ de < de 200 cél/μl. En relación con el género, y en forma similar a la población seronegativa para el retrovirus, la incidencia de linfomas en los pacientes con sida es más común en los varones. En la serie que se presenta, 89% de los casos ocurrieron en hombres (25/28)^{28, 29}.

Otra de las características de los LNH en pacientes con sida es su frecuente compromiso extraganglionar como forma de presentación, con el tracto digestivo, el sistema nervioso central, la piel y el pulmón como sitios comprometidos con mayor frecuencia^{14, 18, 30-32}. En nuestra serie, 89% de los casos tuvieron presentación extranodal, con el tubo digestivo como sitio más frecuente de diagnóstico de la neoplasia en 18 de 28 pacientes (64%). En 15 de estos 18 casos (83%) el sitio inicial de presentación de la neoplasia, fue la cavidad oral.

Todos los pacientes de esta serie presentaron tumores de alto grado, de curso clínico agresivo y con enfermedad avanzada (estadios III y IV) al momento del diagnóstico de la neoplasia de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor²⁵.

La clasificación de Kiel³³ subdivide a los LDGC de fenotipo B de acuerdo con su morfología en centroblásticos e inmunoblásticos. Los linfomas asociados con la infección por el HIV incluyen aquellos de grandes células de fenotipo B, con los subtipos inmunoblástico, centroblástico y Burkitt, que representan la gran mayoría; y dos subtipos menos comunes que ocurren casi exclusivamente en pacientes HIV positivos y son el PEL y LP de la cavidad bucal. De los 2 subtipos más comunes, centroblástico e inmunoblástico, el primero presenta características similares a la población general; en cambio, el inmunoblástico es más característico de la población HIV positiva. En este sentido, la relación patogénica con el VEB se comprueba en el 90% de los tumores pertenecientes al subtipo inmunoblástico en comparación con sólo el 30% del subtipo centroblástico³⁴. Sin embargo, en la serie que se presenta, de los 7 pacientes con LDGC variante centroblástica, el genoma del VEB se detectó en 5 casos (71%).

El LB, descrito inicialmente por Denis Persons Burkitt en 1958, tiene dos variantes: la forma endémica o africana con predominio en niños y compromiso predominantemente óseo y la esporádica o no endémica con predominio en adultos inmunodeprimidos. Esta es una neoplasia frecuente en los pacientes HIV positivos, pero no es común en otras inmunodeficiencias, razón por la cual, en la actualidad, se lo denomina LB asociado al sida. En estos pacientes, el LB se caracteriza por su evolución sumamente agresiva y representa entre el 15% al 40% de los linfomas asociados con el sida^{35, 36}. Datos recién-

tes sugieren que la disminución en la incidencia de LB en pacientes con sida bajo TARGA es menos marcada que para otros subtipos histológicos de linfomas^{37, 38}. El pronóstico es habitualmente malo, con tasas de remisión completa de sólo 40% a 50% y una mediana de supervivencia de 4 a 8 meses^{35, 39-41}.

Los LP combinaron el aspecto morfológico de una neoplasia linfoide de alto grado con rasgos plasmoblásticos constantes y acentuados, y un perfil inmunofenotípico que se acerca más a una neoplasia de células plasmáticas que a un LNH. La expresión de CD 138 y MUM1 y la ausencia de Bcl-6 y CD10 sostiene la hipótesis de que el origen de esta neoplasia sería una célula linfoide B post-centrogerminal. En concordancia con la bibliografía internacional los casos diagnosticados en pacientes con enfermedad HIV/sida de esta serie mostraron una clara asociación con el VEB (78%), el cual parecería jugar un rol importante en la patogenia de estos linfomas. En cambio, contrariamente a lo que se describe en la literatura, no se detectó coinfección VEB/HHV-8 en ninguno de estos pacientes⁴². Los datos obtenidos permiten suponer que los LP y el PEL podrían ser entidades biológicamente relacionadas, considerando la frecuente observación de PEL extracavitarios, la similar heterogeneidad inmunofenotípica mostrada por las células tumorales de ambas neoplasias y su observación más frecuente en individuos HIV+.

En esta serie comprobamos la frecuente asociación patogénica del VEB con los LDGC que incluyó en forma global a 20 de 28 de estos tumores (71%). La frecuencia de esta asociación varió según los distintos subtipos histológicos: 16/21 (76%) LDGC con 5/7 (71%) para la variante centroblastica, 11/14 (78%) para el LP; 1/3 LB (33%) y 3/4 LPSNC (75%). Otra característica remarcable de esta serie, a diferencia de los hallazgos de otros autores, es la ausencia de detección del genoma del HHV-8 en los 14 casos de LP analizados.

Los LH asociados con el sida se caracterizaron también por ser más frecuentes en varones 18/20 (90%) y por su curso clínico agresivo. El diagnóstico se efectuó en estadios avanzados de la neoplasia en 19 de 20 casos (95%) con un marcado predominio de los 2 subtipos histológicos de peor pronóstico: CM y DL que incluyeron 18/20 pacientes (90%). En este grupo de pacientes comprobamos un menor deterioro inmunológico al momento de desarrollo de la neoplasia en comparación con los LNH, con recuentos de linfocitos T CD4+ iguales o menores a 300 cél/µl. La mayoría de estos casos se asociaron en su patogenia con el VEB y esta asociación resultó aún más marcada para la variedad CM (18/20 casos por IHQ y 17/20 por HIS). En la serie que se describe el VEB (LMP-1 y EBERs) se detectó exclusivamente en las células de Reed-Sternberg, a diferencia de lo señalado por

otros autores que también lo han identificado en el resto de las células linfoides atípicas^{43, 44}.

La asociación patogénica con el VEB es muy marcada para los subtipos histológicos más frecuentes de los pacientes HIV+ (CM y DL). La frecuencia de expresión del VEB en los LH varía ampliamente según el área geográfica considerada, desde 94% en Perú a 27% en Suecia⁴⁵⁻⁴⁷. En nuestro país, Corti y col.²⁴ detectaron el genoma del VEB por HIS e IHQ en el 100% de los pacientes HIV seropositivos con LH en los que esta prueba estuvo disponible.

En conclusión, los linfomas en pacientes con enfermedad HIV/sida pueden presentarse en cualquier estadio de la enfermedad. En esta serie pudimos comprobar que el desarrollo de los LNH se asocia con mayor deterioro inmunológico en comparación con la enfermedad de Hodgkin. El subtipo histológico y el estadio clínico al momento del diagnóstico son marcadores de valor pronóstico. Globalmente, la asociación patogénica con el VEB para ambos tipos de linfomas superó el 70% en los pacientes incluidos en esta evaluación.

Agradecimientos: Los autores agradecemos al personal de la División Histopatología del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina: los histotécnicos Noemí Borasit y Carlos Nastasi y las secretarías Iris Gamboa y Graciela Risoli.

Conflicto de intereses: Ninguno a declarar.

Bibliografía

1. Doll DC, List AF. Burkitt's lymphoma in a homosexual. *Lancet* 1982; 1: 1026-7.
2. Ziegler JL, Beckstead J, Volberding P, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 565-70.
3. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients. *Ann Intern Med* 1988; 108: 744-53.
4. Biggar RJ, Curtis RE, Cote TR, Rabkin CS, Melbye M. Risk of the other cancers following Kaposi's sarcoma: relation to acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 362-8.
5. Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Human Pathol* 2002; 33: 392-404.
6. Levine AM. AIDS-related-malignancies: The emerging epidemic. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1382-97.
7. Beral V, Pateman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805-9.
8. Nelson R, Levine A, Bernstein L. Reproductive factors and risk of intermediate or high grade B cell non-Hodgkin's lymphoma in women. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1381-7.
9. Behler CM, Kaplan LD. Advances in the management of

- HIV-related non-Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 437-43.
10. Levine A, Meyer P, Begandy M, et al. Development of B-cell lymphoma in homosexual men. *Ann Intern Med* 1984; 100: 7-13.
 11. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982; 2: 631-3.
 12. Bower M. Acquired immunodeficiency syndrome-related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 112: 863-73.
 13. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopatologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-Associated Tumors. *Hum Pathol* 1997; 28: 367-74.
 14. Corti ME, Villafañe MF, Trione N, Schtirbu R, Yampolsky C, Narbaitz M. Linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes con sida. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2004; 22: 332-6.
 15. Kersten MJ, Van Gorp J, Pals ST, Boon F, Van Oers MH. Expression of Epstein Barr virus latent genes and adhesion molecules in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: correlation with histology and CD4 cell number. *Leuk Lymphoma* 1998; 30: 515-24.
 16. Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, et al. In situ demonstration of Epstein Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood* 1993; 82: 619-24.
 17. Raphael J, Gentilhomme O, Tulliez M, Byron P, Diebold J. Histopathologic features of high-grade non-Hodgkin's lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome. French Study Group of Pathologic for HIV- Associated Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 15-20.
 18. Corti M, Villafañe MF, Souto L, Schtirbu R, Narbaitz M, de Dios Soler M. Burkitt's lymphoma of the duodenum in a patient with AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40: 1-3.
 19. Cesarman E, Chang Y, Moore P, Said J, Knowles D. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332:1186-91.
 20. Foreman K, Bacon P, His E, Nickoloff B. In situ polymerase chain reaction-based localization studies support role of human herpesvirus-8 as the cause of two-related neoplasms: Kaposi's sarcoma and body cavity lymphoma. *J Clin Invest* 1997; 99: 2971-8.
 21. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89: 1413-20.
 22. Cioc AM, Allen C, Kalmar JR, Suster S, Baiocchi R, Nuovo GJ. Oral plasmablastic lymphomas in AIDS patients are associated with human herpesvirus 8. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 41-6.
 23. Horenstein MG, Nador RG, Chadburn A, et al. Epstein Barr virus latent gene expression of primary effusion lymphomas containing Kaposi's sarcoma associated herpesvirus/human herpesvirus-8. *Blood* 1997; 90: 1186-91.
 24. Corti M, Villafañe MF, Trione N, Narbaitz M. Hodgkin lymphoma associated with human immunodeficiency virus type 1 infection: Epidemiological, clinical and histopathological findings in 18 patients. *Med Clin (Barcelona)* 2005; 124: 116-7.
 25. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin' disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1.
 26. The World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Edited by Elaine S Jaffe et al. World Health Organization (WHO). Lyon France: IARC Press, 2001.
 27. Mocroft A, Katlama C, Johnson A, et al. AIDS across Europe 1994-98: The EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291-6.
 28. Dean M, Jacobson LP, McFarlane G, et al. Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for CCR5-Delta32 mutation. *Cancer Res* 1999; 59: 3561-4.
 29. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1992; 4: 883-93.
 30. Corti M, Villafañe Fioti MF, Lewi D, Schtirbu R, Narbaitz M, de Dios Soler M. Linfomas del tubo digestivo y glándulas anexas en pacientes con SIDA. Serie de casos. *A Ge La* 2006; 36: 190-6.
 31. Corti M, Villafañe MF, Trione N, Schtirbu, Narbaitz M. Primary pulmonary AIDS-related lymphoma. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2005; 47: 231-4.
 32. Corti M, De Carolis L, Solari R, et al. Non Hodgkin's lymphoma with cutaneous involvement in AIDS patients. Report of 5 cases and review of the literature. *Br J Infect Dis*. In Press.
 33. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; 1: 292-3
 34. Ambinder RF. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferations in the AIDS setting. *Eur J Cancer* 2001; 10: 1209-16.
 35. Spina M, Tirelli U, Zagonel V, et al. Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection: a single-institution clinicopathologic study of 75 patients. *Cancer* 1998; 82: 766-74.
 36. Straus DJ. Treatment of Burkitt's lymphoma in HIV-positive patients *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 447-50.
 37. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
 38. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 3406-12.
 39. Carbone A, Gloghini A, Gaidano G, et al. AIDS- related Burkitt's lymphoma. Morphologic and immunophenotypic study of biopsy specimens. *Am Clin Pathol* 1995; 103: 561-7.
 40. Roithmann S, Toledano M, Tourani JM, et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphomas: clinical characteristics and outcome. The experience of the French Registry of HIV-associated tumors. *Ann Oncol* 1991; 2: 289-95.
 41. Davi F, Delecluse HJ, Guet P, et al. Burkitt-like lymphomas in AIDS patients: characterization within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. Burkitt's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3788-95.
 42. Brown RSD, Power DA, Spittle HF, Lankester KJ. Absence of immunohistochemical evidence for Human Herpesvirus 8 in oral cavity plasmablastic lymphoma in HIV-positive man. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12: 194.
 43. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 689-95.
 44. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumors cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 1991; 337: 320-2.

45. Chang KL, Albuja PF, Chen YY, Jonson RM, Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood* 1993; 81: 496-501.
46. Enblad G, Sandvej K, Sundström C, Pallesen G, Glimelius B. Epstein-Barr virus distribution in Hodgkin's disease in an unselected Swedish population. *Acta Oncologica* 1999; 38: 425-9.
47. Al-Salam S, John A, Daoud S, Chong SM, Castella A. Expression of Epstein-Barr virus in Hodgkin lymphoma in a population of United Arab Emirates nationals. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1769-77.

4. *Una máquina tan delicada, y tan compuesta como la del cuerpo humano, puede padecer en su contextura varios desórdenes por innumerables accidentes totalmente impenetrables a toda la especulación de los hombres. Sin recurrir a agentes forasteros, dentro de sí misma tiene los principios, no sólo de infinitos ajamientos suyos, mas también de su total ruina. El más perito Artífice de Relojes de faltriquera, [306] si le presentan uno, a quien faltó el movimiento, nunca podrá atinar con la causa, hasta examinarle por adentro. Es la máquina del cuerpo animado muchos millones de veces más compuesta, y tiene muchos millones de partes incomparablemente más delicadas, que el más artificioso, y menudo Reloj. Están en éstas en continuado movimiento, y en continuado choque recíproco los líquidos, o sólidos. A la incesante agitación intestina de tantas, y tan sutiles partes, es consiguiente, que sin el influjo de causa alguna externa, falte muchas veces el equilibrio justo, en que consiste la salud. ¿Quién podrá de los Angeles abajo, comprender, qué parte, y por qué flaqueó?*

Benito Jerónimo Feijoo
1676-1764

Sobre la ignorancia de las causas de las enfermedades. Cartas eruditas y curiosas (1742-1760), tomo primero (1742). Texto tomado de la edición de Madrid 1777 (en la Imprenta Real de la Gazeta, a costa de la Real Compañía de Impresores y Libreros), tomo primero (nueva impresión), páginas 304-309. [Carta XL].
En: <http://www.filosofia.org/bjf/bjfc140.htm>; consultado el 7/08/08.