

Desorden linfoproliferativo de células B asociado al virus *Epstein Barr* y relacionado a la edad: reporte de 9 casos y revisión de la literatura

Age-related and Epstein Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder: a 9-case report and literature review

Brady Beltran Garate¹, Domingo Morales Luna², Pilar Quiñones Ávila², Fernando Hurtado de Mendoza Acurio³, Esther Cotrina Montenegro¹, Luis Riva Gonzáles².

RESUMEN

Introducción: el desorden linfoproliferativo de células B asociado al virus Epstein Barr (VEB) y relacionado a la edad es una nueva entidad en nuestro medio. La infección por el VEB puede producir un crecimiento incontrolado de los linfocitos B que son normalmente inactivos, reportándose la aparición de desórdenes linfoproliferativos de curso agresivo y una pobre sobrevida.

Casos clínicos: nueve pacientes de nacionalidad peruana diagnosticados como desorden linfoproliferativo de células B asociado al VEB y relacionado a la edad fueron incluidos en este reporte.

Todos los pacientes fueron positivos para la prueba del EBER por hibridación *in situ* cromogénica (CISH). La morfología en todos los casos fue de linfoma de células grandes. La expresión inmunohistoquímica de CD20, BCL6, CD10 y MUM-1/IRF4 fueron evaluados usando la técnica de *tissue microarray*. Los nueve pacientes tuvieron un fenotipo no centro germinal like. La mayoría de nuestros pacientes fueron pacientes con edad avanzada con pobre *status performance*, síntomas B, alto IPI y enfermedad avanzada. La sobrevida fue muy corta.

Conclusión: reportamos en nuestro medio una nueva entidad denominada desorden linfoproliferativo de células B asociada al VEB, el cual presenta un curso agresivo y pobre pronóstico.

Palabras clave: virus Epstein Barr, herpesvirus 4 humano, desorden linfoproliferativo, sobrevida.

ABSTRACT:

Introduction: Age-related B-cell lymphoproliferative disorder associated with Epstein-Barr virus (EBV) is a newly described condition in our country. EBV infection may lead to a non-controlled growth of normally inactive B-lymphocytes, so lymphoproliferative disorders with an aggressive course and poor survival occur.

Clinical cases: Nine Peruvian patients diagnosed with age-related B-cell lymphoproliferative disorder associated EBV were included in this report. All patients were positive for EBER test using chromogenic *in situ* hybridization (CISH). Morphology in every case corresponded to large-cell lymphoma. CD20, BCL6, CD10, and MUM-1/IRF4 histochemical expression was assessed using a tissue microarray. All nine patients had a phenotype not germinal center-like. Most of our patients were elderly subjects with a poor performance status, type B symptoms, high values in the International Prognostic Index (IPI) and advanced disease. Their survival was quite short.

Conclusion: We report for the first time a new condition called age-related B-cell lymphoproliferative disorder associated EBV, which has an aggressive course and a poor prognosis.

Key words: Epstein Barr virus, human herpes virus 4 lymphoproliferative disorder, survival.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes linfoproliferativos son procesos neoplásicos que se originan en el tejido linfoide tanto central como periférico presentando diversas variedades morfológicas, inmunológicas, genéticas y clínicas, expresión de la variedad citológica y de la diversidad de la función inmune que corresponde a estas estructuras¹.

La actual clasificación de los síndromes linfoproliferativos corresponde a la de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{2,3} que establece formas anatomoclínicas estudiadas mediante criterios morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos, estableciendo la célula de origen de cada uno de estos procesos.

Estos trastornos se encuentran en incremento en incidencia a nivel mundial que no sólo se atribuye a la epidemia del HIV sino también al aumento de prevalencia de linfomas en mayores de 65 años^{1,2}.

En la etiopatogenia de estos trastornos se incluyen como factores a productos químicos y físicos como es el caso defenilhidantoína, herbicidas, ciertos solventes colorantes así como exposición previa a quimioterapia y radioterapia¹. Otro factor causal lo representan virus y bacterias; como el *Helicobacter pylori*, el virus *Epstein Barr* (VEB), el *Retrovirus HTLV 1/2*, el *Herpes virus-8*, el HIV que actuaría como agente permisivo y recientemente el *Virus Simiano SV-40*⁴⁻¹⁰.

La clasificación de la OMS establece los criterios para cada una de las formas anatomoclínicas y considera el grado para los linfomas No Hodgkin (LNH). La clasificación OMS agrupa los síndromes linfoproliferativos como LNH de células B, LNH de células T/NK y linfoma de Hodgkin^{2,3}.

Los linfomas B representan el 85% de los casos de LNH y los linfomas T el 15%^{1,2}. La clasificación de la WHO distingue más de 30 entidades diferentes.

El LNH más frecuente en el Perú es el linfoma de células Grandes B difuso (LCGBD) que representa el 56% de todos los tipos histológicos de acuerdo a un estudio retrospectivo de 1034 casos de nuestro hospital colectados desde 2002 al 2006.

1 Departamento Oncología-Hematología Radioterapia Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.

2 Departamento Anatomía Patológica- Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.

3 Departamento Oncología-Hematología Radioterapia Hospita Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.

4 Departamento Enfermería- Hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.

Recientemente se ha reconocido al LCGBD como una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico y morfológico con la ayuda de las técnicas de microarreglos de ADN¹¹. Empleando esta técnica y estudios de inmunohistoquímica como el CD10, BCL-6, o MUM-1, el LCGBD pueden ser reclasificado en tres subgrupos pronósticos distintos, con dos fenotipos distintos: centrogerminal-like y no-centrogerminal-like^{12,13}

La infección por el virus del Esptein Barr (VEB) ha sido relacionada con varias entidades linfoproliferativas como el linfoma de Burkitt¹⁴, el linfoma T/NK extranodal¹⁵, el linfoma/Leucemia NK agresivo¹⁶, la granulomatosis linfomatoide¹⁶, el linfoma angioinmunoblástico de células T¹⁷, el linfoma de Hodgkin¹⁸ y el linfoma de células T hidroa-like¹⁹.

El valor pronóstico y predictivo de la infección del VEB en enfermedades linfoproliferativas no ha sido establecido aún. Park, reportó que pacientes con LCGBD con presencia del VEB pueden tener un mayor deterioro clínico, pobre respuesta al tratamiento y peor sobrevida²⁰.

Oyama, redefine a este grupo de LCGBD con expresión del VEB como una nueva entidad denominada desorden linfoproliferativo de células B asociado al VEB relacionado a la edad²¹.

El presente artículo pretende mostrar los primeros 9 casos peruanos reportados portadores de esta nueva entidad.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre el 2002 y 2004, se detectaron nueve pacientes con esta entidad. Los datos clínicos fueron recavados de las historias clínicas. Cada uno de los casos contó con la prueba de EBER (Epstein Barr-encoded RNA) por la técnica de hibridación *in situ* cromogénica (CHIS) para

la valoración del VEB. Además todos los casos tuvieron el panel de inmunohistoquímica basado en CD20, BCL6, CD10 y MUM1.

RESULTADOS

En el presente artículo describimos nueve pacientes portadores de esta nueva entidad, con las características clínicas que muestran en la Tabla 1.

De todos los pacientes, la edad media fue de 70.4 años, y sólo un paciente presentó una edad inferior a 60 años. Cinco fueron varones y cuatro mujeres, 5 de 9 presentaron síntomas B (pérdida de peso inexplicable, fiebre, sudación profusa -suficiente para mojar la ropa- particularmente en la noche, o comezón grave). El Zubrod 3/4 se presentó en 7 de 9 pacientes. Siete pacientes tuvieron un estadio clínico avanzado (III/IV). Cinco presentaron enfermedad exclusivamente ganglionar periférica y los otros cuatro tuvieron linfadenopatías con compromiso extraganglionar. Los lugares extranodales más frecuentes: fueron pleura(2), glándula suprarrenal(1), estómago(1), piel(1), médula ósea(1).

El IPI (Índice Pronóstico Internacional) mayor a 2 se presentó en ocho de los casos.

Todos los pacientes presentaron como tipo histológico el de linfoma a células grandes y en todos los casos expresaron positividad para el EBER por CISH. Todos los pacientes expresaron el marcador CD20, confirmándose su linaje B y además fueron catalogados como de origen no centrogerminal like por su expresión positiva al MUM1, expresión variable de BCL6 y negatividad a CD10. Dos casos presentaron positividad para CD30.

Recibieron quimioterapia sólo cinco pacientes con el regimen CHOP-21 logrando una respuesta completa

Tabla 1. Características clínicas e inmunofenotípicas de los pacientes

| Paciente | Edad | Sexo | Sintomas | Escala de Zubrod | Estadío | Sitios extra ganglionares | IPI | EBER | CD20 | CD10 | BCL6 | MUM1 | Quimioterapia | Sobrevida en meses |
|----------|------|------|----------|------------------|---------|---------------------------|-----|------|------|------|------|------|---------------|--------------------|
| 1 | 85 | ♂ | - | 1 | 1 | Ninguno | 1 | + | + | - | + | + | RC | 7 |
| 2 | 34 | ♂ | + | 4 | 4 | Piel, estómago pleura | 4 | + | + | - | + | + | PE | 2 |
| 3 | 72 | ♀ | - | 3 | 3 | Ninguno | 3 | + | + | - | - | + | PE | 3 |
| 4 | 71 | ♂ | + | 4 | 3 | Médula ósea | 3 | + | + | - | - | + | NO | 1 |
| 5 | 73 | ♀ | + | 4 | 3 | Ninguno | 3 | + | + | - | - | + | NO | 1 |
| 6 | 73 | ♀ | - | 4 | 3 | Ninguno | 3 | + | + | - | - | + | PE | 3 |
| 7 | 79 | ♂ | + | 2 | 4 | Suparrenales | 3 | + | + | - | + | + | NO | 1 |
| 8 | 69 | ♀ | + | 3 | 3 | Ninguno | 4 | + | + | - | - | + | RC | 42 |
| 9 | 78 | ♀ | - | 4 | 4 | Pleura | 4 | + | + | - | - | + | NO | 1 |

PE: progresión de enfermedad, RC: respuesta completa.

sólo dos de ellos. Cuatro de los pacientes no recibieron tratamiento por fallecer al diagnóstico por infecciones intrahospitalarias.

La mayoría de pacientes mueren dentro de los siete meses del diagnóstico y sólo uno continúa vivo a 42 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Este artículo representa el primer reporte Latinoamericano que describe casos de esta nueva entidad denominada desorden linfoproliferativo de células B asociado al VEB y relacionado a la edad.

Recientemente Oyama, describe esta patología como una nueva entidad linfoproliferativa diferente al LCGBD, por su asociación al VEB. Este autor describe 96 casos, la mayoría pacientes mayores de 70 años, con mal status performance, síntomas B (pérdida de peso inexplicable, fiebre, sudación profusa -suficiente para mojar la ropa- particularmente en la noche, o comezón grave), elevación de la deshidrogenasa láctica y mayor compromiso extranodal a piel y pulmón. La sobrevida es inferior comparando pacientes con LCGBD no asociados al VEB²¹.

Sólo estudios pequeños han especulado con una correlación negativa entre el status VEB y el pronóstico en el LCGBD basado en un número limitado de casos²⁰⁻²⁵.

De acuerdo con los estudios previos, el LCGBD asociado a VEB (LCGBD VEB +) se presentó en pacientes mayores de 60 años, estadios avanzados y altos índices de *score* IPI. En nuestros nueve casos se confirma esta correlación.

Es generalmente conocido que la mayoría de los tumores asociados al VEB responden pobremente a la quimioterapia intensa y presentan una tasa de recaída alta. Un pequeño estudio japonés que investigó el rol de la infección del VEB en los linfomas primarios gástricos del tipo LCGBD que recibieron CHOP; encontró que el 50% (4 de 8) fueron pacientes refractarios VEB positivos²⁵.

Park, reporta que los pacientes con LCGBD VEB + mostraban una pobre respuesta a la primera línea de tratamiento comparado con los pacientes LCGBD VEB negativo (72,0% vs 92,3%). Además estos investigadores reportaron que los pacientes VEB positivo tuvieron una peor sobrevida global y sobrevida libre de progresión comparado con los pacientes VEB negativos en el análisis univariable²⁰. Oshima et al determinó que los síntomas B y la edad mayor a 70 años son factores pronósticos en el análisis multivariable²¹.

Recientemente, una nueva subclasificación de LCGBD en fenotipos centrogerminal-like y no-centrogerminal-like ha permitido optimizar el pronóstico¹¹⁻¹³. Nuestros nueve casos fueron categorizados como fenotipo no-centrogerminal-like.

La morfología pleomórfica y la de células grandes se describen para esta entidad. La morfología no se correlaciona con sobrevida. La positividad para CD30 puede darse en esta entidad con mayor frecuencia que en

LCGBD como ocurrió en dos de los casos reportados en el presente reporte²¹.

El rol de la infección del VEB en la patogénesis del LCGBD es aún desconocido.

Estudios recientes demostrarían que una inmunodeficiencia selectiva al VEB favorecería la infección crónica de este virus y posteriormente el desarrollo del linfoma²⁶.

El deterioro inmunológico que ocurre con la edad, fenómeno conocido como inmunosenescencia puede explicar la mayor incidencia de esta entidad en población geronte²⁷.

El VEB puede infectar linfocitos B no activados y luego convertirlos en formas activadas. Los efectos de la transformación están asociados con la expresión restringida de genes latentes codificados por el VEB como el LMP-1. LMP-1 es una proteína de membrana integral que activa la proteína antiapoptótica Bcl2 y funciona como un miembro constitutivo activo de la superfamilia del receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TNFR) activando varias vías de señalización incluyendo el Factor de Transcripción nuclear kappa-B (NF-kB), la cascada MAP quinasa y la vía AKT / fosfatidilinositol 3 quinasa. Las proteínas activadas constitutivamente en estas vías podrían contribuir a las características clínicas de los tumores asociados al VEB.

De esta forma, análisis correlativos involucrando el EBER y otras proteínas clave de estas cascadas podrían ser investigadas con el objeto de clarificar el rol patogénico del VEB en esta entidad.

CONCLUSIÓN

El desorden linfoproliferativo de células B asociado al VEB y relacionado a la edad es una nueva entidad reportada en nuestro medio que presenta un curso agresivo y una pobre sobrevida.

Los pacientes con esta nueva entidad presentan un patrón clínico caracterizado por presentar edades mayores a los 70 años, enfermedad avanzada, mala evolución, síntomas B y alto *score* IPI.

Tratamientos más efectivos deberían ser adoptados en este grupo de pacientes como la adición de una terapia dirigida al VEB asociada a la quimioterapia convencional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CortésFunés H, Diaz-Rubio E, et al. Oncología Medica. Libros Princeps, Madrid, España. 1999
2. De Vita V, Hellman S, Rosemberg S. Cancer principles and practice of oncology. Lippincot Raven Publisher, Philadelphia, New York, 1996.
3. Harris NI, Jaffe ES, Diebold J, et al: World Health Organization: classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissue, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17: 3835-3849.

4. Oudejans JJ, Jiwa Nm, Adrian JC, van den Brule et al. Epstein Barr virus and its posible role in the patogénesis of B-cell lymphoma. *Critical Rew Oncol Hematol* 1997;25:127-138.
5. Moses A, Nelson J, Bagby Gc: The influence of human immunodeficiency virus 1 on hematopoiesis. *Blood* 1998;91:1479-1495.
6. Wothersspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al: Helicobacter pilori associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338:1175-1176.
7. Vilchez Ra, Madden ER et al. Association between simian virus 40 in Non- Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002 Mar 9, 359 (9309):817-823.
8. Casanova L., Zaharia M et al. Prognostic factors in primary nodal lymphoma *Abstrac Asco* 2001 :1189.
9. Carrasco A: Beltrán B. et al. "Clinical and phenotypi ccharacteristics of adult T-Cell Leukaemia / Lymphoma Report of 36 cases in Lima-Perú". Abstract VI Meeting of the European Haemathology Association 2001.
10. Solidoro A, Casanova L et al. Linfoma del tracto gastrointestinal: Una enfermedad neoplásica del subdesarrollo. *Rev Gastroent Peru* 1993;13:148-149.
11. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:1937-1947.
12. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103:275-282.
13. Poulsen CB, Borup R, Nielsen FC, et al. Microarray-based classification of diffuse large Bcell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2005;74:453-465.
14. Kieff EaR, AB. In *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
15. Siu LL, Chan JK, Kwong YL. Natural killer cell malignancies: clinicopathologic and molecular features. *Histol Histopathol.* 2002;17:539-554.
16. Heslop HE. Biology and treatment of epstein-barr virus-associated non-hodgkin lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:260-266.
17. Anagnostopoulos I, Hummel M, Finn T, et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood.* 1992;80:1804-1812.
18. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet.* 1991;337:320-322.
19. Barrionuevo C, Anderson VM et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2002;10(1):7-14.
20. Park S, Lee J et al. The impact of Epstein Barr Virus on clinical outcome in diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2007;01: 6776- 6782.
21. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R et al. Age-Related EBV-Associated B-Cell lymphoproliferative disorders constitute Distinct clinicopathologic group: A Study of 96 patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5124- 5132.
22. Shimoyama Y, Oyama T, Asano N, et al. Senile Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: a mini review. *J Clin Exp Hematop.* 2006;46:1-4.
23. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:16-26.
24. Kuze T, Nakamura N, Hashimoto Y, Sasaki Y, Abe M. The characteristics of Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma: comparison between EBV(+) and EBV(-) cases in Japanese population. *Jpn J Cancer Res.* 2000;91:1233-1240.
25. Yoshino T, Nakamura S, Matsuno Y, et al. Epstein-Barr virus involvement is a predictive factor for the resistance to chemoradiotherapy of gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2006;97:163-166.
26. Ouyang Q, Wagner WM, Walter S, et al. An age related increase in the number of CD8+ Tcells carrying receptors for an immunodominant Epstein-Barr virus (EBV) epitope is counteracted by a decreased frequency of their antigen-specific responsiveness. *Mech Ageing Dev* 2003;124: 477-485.
27. Heller KN, Steinherz PG, Portlock CS, Münz C. EBV-positive lymphoma patients have a selective deficiency in EBV immunity. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I; 25 (18S): 21032.

CORRESPONDENCIA

Brady Beltrán Gárate

bgbrady@hotmail.com

Recibido: 01/10/07

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/02/08