

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **2**

Marzo-Abril
March-April **2003**

Artículo:

Enfermedades Virales en Hematología

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Hedigraphic.com

I. Enfermedades Virales en Hematología

Renán A. Góngora-Biachi*

Introducción

Los virus y las enfermedades hematológicas están importantemente relacionados. Los virus causan muy frecuentemente alteraciones en la citometría hemática que requieren de diagnósticos diferenciales con condiciones hematológicas que producen anemia, linfopenia, linfocitosis o plaquetopenia. Por otro lado, las enfermedades virales, pueden asociarse a inhibición de la hematopoyesis, a citopenias autoinmunes, a fiebres hemorrágicas, a síndromes hematofagocíticos, a procesos aterotrombóticos y a síndromes linfoproliferativos. Además, las enfermedades virales pueden manifestarse como complicaciones asociadas a tratamientos (medicina transfusional, trasplante de células tronco hematopoyéticas pluripotenciales, inmunosupresión terapéutica).

En este trabajo se revisarán algunos tópicos de actualidad con relación a virus y dos grupos de padecimientos hematológicos: inhibición hematopoyética, y procesos linfoproliferativos.

Virus asociados a inhibición hematopoyética

El parvovirus de humanos B19 es el agente viral más importante en la inhibición de la eritropoyesis, produciendo inclusive aplasia pura de serie roja (APSR) y en algunos casos de anemia aplástica (AA). Es la causa principal de la anemia persistente en pacientes en tratamiento con quimioterapia o en pacientes inmunosuprimidos.^{1,2}

Los pacientes con anemia drepanocítica (AD) son especialmente susceptibles a esta infección y a sus consecuencias. En una serie de 280 pacientes jamaicanos con AD, vigilados desde el nacimiento, se encontró que el 70% de ellos habían sero-convertido a los 20 años de edad. De 177 infecciones documentadas la crisis aplásica ocurrió en 118 (67%) de ellas, la APSR en 16% (9%) y en 43 casos (24%) la infección no produjo alteración hematológica evidente.³

El parvovirus B19 también se ha asociado a anemia aplásica congénita,⁴ a anemia aplásica de niños⁵ y en algunos casos de AA secundaria a enfermedad hepática

aguda.^{6,7} También se han reportado casos de APSR asociados a terapia con rituximab^{8,9} en el tratamiento de pacientes con linfoma, como consecuencia de la depleción de células B.

Otro virus causante de AA es el denominado "Virus de la hepatitis asociado a la AA" (VHAAA). En un estudio israelí,¹⁰ 17 de 68 pacientes (25%) con AA y que entraron a programa de trasplante de células progenitoras, tenían el antecedente de haber cursado previa a la AA, con un cuadro de hepatitis (promedio 62 días, 14-225 días). No hubo relación de la AA con la severidad de la hepatitis. Diez de estos 17 pacientes (59%) tuvieron normalización de la alamino-transferasa antes de desarrollar AA. En ninguno de ellos hubo evidencias de virus A, B, D, C, E, G, del Virus Transmitido por Transfusión (VTT) o parvovirus B19. Este VHAAA aún no ha sido identificado y se postula que probablemente este agente infeccioso sea más frecuente en países en vías de desarrollo en donde la AA ocurre con mayor frecuencia.

Sin embargo en algunos casos se ha identificado al virus de la hepatitis B asociado a la AA, con remisión de la AA cuando el virus desapareció con tratamiento con lamivudina.¹¹ En otros casos de AA asociada a hepatitis, el VTT ha sido postulado como el agente causal, aunque un estudio epidemiológico de Tailandia no logró demostrar esta asociación.¹² También se han reportado, hasta el 2002, 31 casos de AA después de trasplante hepático por hepatitis fulminante por virus que no son A, B ó C, cifra que representa el 23% de los trasplantes hepáticos por esta indicación,¹³ lo que sugiere probablemente de la participación de uno o varios VHAAA aún desconocidos en esta condición.

Virus asociados a procesos linfoproliferativos

Patologías asociadas al virus de Epstein-Barr (VEB)

El VEB se ha asociado con el linfoma de Burkitt y los procesos linfoproliferativos de células B asociados a estados de inmunodeficiencias adquiridas o congénitas y con la granulomatosis linfomatoide pulmonar.¹⁴ Algunos

* Laboratorio de Hematología, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi" Universidad Autónoma de Yucatán Mérida, Yucatán, México.

linfomas de células T periféricas o linfomas de células NK, particularmente los linfomas nasales, se han asociado al VEB.¹⁴ La enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada a VEB es otra entidad cuyas consecuencias derivan de la expansión de células B infectadas con VEB y cuya patogénesis es similar a la EH.¹⁵ En México esta asociación también se ha documentado en 8 de 8 pacientes con trasplante renal, asociados al subtipo A del VEB y con afección gastrointestinal en el 87.5% de los casos.¹⁶

En México se ha demostrado una alta prevalencia del VEB en linfomas intestinales de células T (100%) y B (42%) en comparación a la baja frecuencia de pacientes europeos.^{17,18} Además la edad de los pacientes mexicanos fue significativamente más joven que la de los europeos (32 años vs 64). Estos hallazgos indican que hay diferencias geográficas en la frecuencia de linfomas asociados al VEB.

También se asocia AI VEB con prácticamente todos los casos de carcinoma nasofaríngeo indiferenciados y con carcinoma gástrico indiferenciado; en pacientes con estado de inmunodeficiencia se ha asociado a neoplasias de músculo liso.¹⁴ El síndrome hemofagocítico y la infección crónica activa del VEB son otras condiciones asociadas.¹⁴

VEB y enfermedad de Hodgkin (EH)

Algunos estudios de hibridación con la técnica de Southern blot muestran la presencia de VEB en algunos pacientes con EH con un patrón de integración clonal. Proteínas virales se expresan en el 30-50% de los pacientes con EH de Europa y Estados Unidos de Norteamérica.¹⁹ En Asia y Sur América la asociación entre VEB y EH tiene un índice mayor, con excepción de Costa Rica que ha reportado una frecuencia del 40% de EH-VEB.²⁰ En México, dos estudios publicados en 1995 asocian al VEB con la EH en un 67% y 70% respectivamente.^{21,22} En otro estudio publicado en 1999 muestra una asociación VEB-EH del 61%.²³ En forma interesante, este estudio reporta una prevalencia del 80% de los casos de VEB-EH de una delección de 30 pares de bases del oncogen que codifica la proteína latente de membrana tipo 1, oncogen que se postula tiene implicaciones en el comportamiento clínico y pronóstico de la EH. La prevalencia reportada en este trabajo de esta delección es la más alta reportada en el ámbito mundial, lo que sugiere su participación en la etiopatogenia de la EH asociada a VEB en México.

Un análisis de 14 estudios internacionales muestra que la asociación VEB-EH se relaciona con algunos aspectos de histología y epidemiológicos. Así la razón de momios es mayor para la celularidad mixta que para la esclerosis nodular en estos estudios. En México el patrón histológico de celularidad mixta también se ha asociado

en un 100% y 81% con el VEB, sin embargo también predomina esta asociación en el 46% al 86% de los otros subtipos de EH.^{21,22} La asociación de VEB y EH es más prevalente entre adultos jóvenes masculinos que para las adultas jóvenes mujeres, para los hispánicos que para los anglosajones, para los niños de regiones económicamente pobres que para niños de regiones económicamente más desarrolladas. En los países subdesarrollados la asociación de EH-VEB es más evidente en niños y ancianos, que en adultos jóvenes. El impacto de la asociación del VEB en el pronóstico de la EH no ha sido definido.

Aunque la EH no se considera una enfermedad definitoria del SIDA, su frecuencia entre pacientes con SIDA de países europeos y su incremento en Norteamérica la relacionan directamente a la infección del VIH. En estos pacientes en 90% el VEB es positivo.²⁴

VEB y linfoma asociado al Sida²⁵

El DNA del Virus de EB se ha encontrado en los ganglios linfáticos del 35% de los pacientes con linfoadenopatía reactiva y estos pacientes tienen una mayor incidencia de linfoma en función del tiempo. Los pacientes con linfoma primario del cerebro de células grandes o inmunoblástico, tienen infecciones latentes de VEB. La proteína de la región temprana del VEB es detectada en todos los pacientes y la proteína oncogénica y transformadora, la proteína latente de membrana, se encuentra en el 45% de los casos. Por otro lado, del 40 al 60% de los casos con linfoma sistémico tiene DNA del VEB detectable en los núcleos de las células tumorales. Nuevamente los linfomas de células grandes y los inmunoblásticos son los que más comúnmente son VEB positivos. En todos estos casos se ha encontrado evidencia de infección clonal del VEB, lo que sugiere que la integración genómica ocurre antes de la expansión clonal de las células B y esto indica que el VEB tenga muy probablemente un papel en la etiopatogenia de estos linfomas.

El virus herpes tipo 8/virus asociado al Sarcoma de Kaposi (VH8/VASK) y su relación con enfermedades linfoproliferativas

El VH8/VASK es un miembro de la familia g de herpesvirus, que posee un gran número de genes que codifican oncoproteínas. Actualmente se considera el agente causal del SK asociado o no a la infección del VIH. Este virus ha sido implicado en la patogénesis del Mieloma Múltiple (MM), Macroglobulinemia de Waldenström (MW), en la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) y en el linfoma de cavidades corporales. Se ha sugerido que la

infección de las células dendríticas del estroma de la médula ósea puede ser el factor clave en la etiología y patogénesis de las gamopatías monoclonales. Sin embargo en el caso del MM y MW, estudios más recientes no apoyan la asociación del VH8/VASK con esta patología.^{26,27} Por el contrario, las evidencias actuales muestran una estrecha relación entre la ECM y el VH8/VASK,²⁸ sobre todo en pacientes con infección por el VIH.²⁹

Virus de hepatitis C y linfoma

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus con capacidad linfotrópica y se le ha propuesto como un agente etiológico de los linfomas de células B. Sin embargo, si esta asociación se da, las evidencias actuales muestran que existe una distribución geográfica desigual alrededor del orbe.³⁰ Un reporte reciente de 9 casos de linfoma esplénico con linfocitos vellosos e infección por el VHC, con una respuesta del linfoma en coincidencia a la desaparición del RNA viral, secundario al tratamiento con interferón y ribavirina, y la ausencia de respuesta a este tratamiento de 6 casos negativos al VHC, sugieren fuertemente una asociación etiopatogénica del VHC en este tipo de linfomas.³¹

Los procesos linfoproliferativos asociados a los virus linfotrópicos de células t humanas tipo I (HTLV-I) y tipo II (HTLV-II)

El HTLV-I y el HTLV-II son retrovirus que afectan a los humanos y que guardan características biológicas similares. El HTLV-I se ha asociado con Leucemia del Adulto de Células T (ATL) y con la paraparesia espástica tropical (una mielopatía crónica, progresiva y degenerativa que afecta la médula espinal), también denominada Mielopatía Asociada a HTLV-I (HAM).³²

En contraste el HTLV-II no se ha relacionado etiológicamente con alguna enfermedad, aunque se ha incrementado el número de reportes que sugieren su asociación con múltiples condiciones clínicas como: dermatitis infiltrativa, ictiosis adquirida, síndrome de fatiga crónica, tiroiditis de Hashimoto, neuropatía periférica relacionada a coinfección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y a un síndrome parecido a la paraparesia espástica tropical/HAM.^{33,34}

Estudios realizados en México muestran una baja prevalencia de HTLV-I/II, aunque las zonas que hipotéticamente podría existir mayor prevalencia (las asociadas a la inmigración de personas de la raza negra) no se ha evaluado. De hecho fuera del estado de Yucatán no se han reportado casos de ATL, lo que sugiere que el virus predominante es el HTLV-II.

El Estado de Yucatán se considera área endémica para HTLV-I/II de baja prevalencia (en personas sanas de 0.33%).³⁵ Estudios subsecuentes han demostrado que el virus prevalente es el HTLV-II y no se ha podido documentar fehacientemente algún caso de infección por el HTLV-I, aunque se han reportado un caso de ATL³⁶ y otro caso de leucemia linfocítica crónica de células T asociado a HTLV-II.³⁷ La mayor prevalencia de HTLV-II en el Estado de Yucatán se ha reportado en sexo-trabajadoras, con una prevalencia en esa población de 1.8% a 3.2%.³⁸

Referencias

1. Mc Nall RY, Head DR, Pui CH, Razzouk BI. Parvovirus B19 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia during induction therapy. Am J. Pediatr Hematol 2001;23: 309-311.
2. Pamidi S, Friedman K, Kampalath B, Eshoa C, Hariharan S. Human parvovirus B19 infection presenting as persistent anemia in renal transplant recipients. Transplantation 2000;69: 266-269
3. Serjeant BE, Hambleton IR, Kerr S, Kitty CG, Serjeant GR. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle cell disease. Lancet 2001; 358:1779-1780.
4. Veprekova L, Jelinek J, Zeman J. Congenital aplastic anemia caused by parvovirus B19 infection. Cas Lek Cesk 2001; 140:178-180.
5. Qian XH, Zhang GC, Jiao XY, Zheng YJ, Cao YH, Xu DL, et al. Aplastic anaemia associated with parvovirus B19 infection. Arch Dis Child 2002; 87:436-437.
6. Dame C, Hasan C, Bode U, Eis-Hubinger AM. Acute liver disease and aplastic anemia associated with the persistence of B19 DNA in liver and bone marrow. Pediatr Pathol Mol Med 2002; 21:25-29.
7. Tung J, Hadzic N, Layton M, Baker AJ, Dhawan A, Rela M, et al. Bone marrow failure in children with acute liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31:557-561.
8. Sharma VR, Fleming DR, Slone SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. Blood 2000; 96:1184-1186.
9. Song KW, Mollee P, Patterson B, Brien W, Crump M. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. Br J Haematol 2002; 119:125-127.
10. Safadi R, Or R, Ilan Y, Naparstek E, Nagler A, Klein A, et al. Lack of known hepatitis virus in hepatitis-associated aplastic anemia and outcome after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 27:183-190.
11. Bozkaya H, Yurdaydin C, Toruner M, Arat M, Bozdayi AM, Erekul S, et al. Remission of severe aplastic anemia associated with hepatitis B virus infection after viral clearance: potential role of lamivudine. Dig Dis Sci 2002; 47:1782-1785.
12. Udonsakdi-Auerwarakul C, Auewarakul P, Pempikul P, Issaragrisil S. TT virus infection in Thailand: prevalence in blood donors and patients with aplastic anemia. Int J Hematol 2000; 72:325-328.
13. Itterbeek P, Vanderberghe P, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Yap SH, et al. Aplastic anemia after transplantation for non-A, non-B, non-C fulminant hepatic failure: case report and review of the literature. Transpl Int 2002; 15:117-123.
14. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. Int J Hematol 2000; 71:108-117.

15. Timms JM, Bell A, Flavell JR, Murray PG, Rickinson AB, Traverse-Glehen A, et al. Target cells of Epstein-Barr-virus (EBV)-positive post-transplant lymphoproliferative disease: similarities to EBV-positive Hodgkin's lymphoma. Lancet 2003; 361:217-223.
16. Quintanilla-Martinez L, Lome-Maldonado C, Schwarzmamn F, Gredler E, Reyes E, Angeles-Angeles A, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in Mexico: an aggressive clonal disease associated with Epstein-Barr virus type A. Mod Pathol 1988; 11:200-208.
17. Quintanilla-Martinez L, Lome-Maldonado C, Ott G, Gschwendter A, Gredler E, Reyes E, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the intestine: high prevalence of Epstein-Barr virus in Mexican lymphomas as compared with European cases. Blood 1997; 89:644-651.
18. Quintanilla-Martinez L, Lome-Maldonado C, Ott G, Gschwendter A, Gredler E, Angeles-Angeles A, et al. Primary intestinal non-Hodgkin's lymphoma and Epstein-Barr virus: high frequency of EBV-infection in T-cell lymphomas of Mexican origin. Leuk Lymphoma 1998; 30:111-121.
19. Jarrett RF, MacKenzie J. Epstein-Barrvirus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. Semin Hematol 1999; 36:260-269.
20. Monterroso V, Zhou Y, Koo S, Glackin C, Bujan W, Medeiros LJ. Hodgkin's disease in Costa Rica: a report of 40 cases analyzed for Epstein-Barrvirus. Am J Clin Pathol 1998; 109:618-624.
21. Zarate-Osorno A, Roman LN, Kingma DW, Meneses-Garcia A, Jaffe ES. Hodgkin's disease in Mexico: prevalence of Epstein-Barr virus sequences and correlations with histologic subtype. Cancer 1995; 15:1360-1366.
22. Quintanilla-Martinez L, Gamboa-Dominguez A, Gamez-Ledesma I, Angeles-Angeles A, Mohar A. Association of Epstein-Barr virus latent membrane protein and Hodgkin's disease in Mexico. Mod Pathol 1995; 8:675-679.
23. Dimhofer S, Angeles-Angeles A, Ortiz-Hidalgo C, Reyes E, Gredler E, Krugmann J, et al. High prevalence of a 30-base pair deletion in the Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein 1 gene and of strain type B EBV in Mexican classical Hodgkin's disease and reactive lymphoid tissue. Hum Pathol 1999; 30:781-787.
24. Levine AM. Hodgkin's disease in the setting of human immunodeficiency virus infection. J Natl Cancer Inst 1998; 23:37-42.
25. Aboulafia D. Epidemiology and pathogenesis of AIDS-related lymphoma. Oncology 1998; 12:1068-1081.
26. Patel M, Mahlangu J, Patel J, Stevens G, Stevens W, Allard U, Mendelow B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/ human herpesvirus8 and multiple myeloma in South Africa. Diagn Mol Pathol 2001; 10:95-99.
27. Drabick JJ, Davis BJ, Lichy JH, Flynn J, Burd JC. Human herpesvirus 8 genome is not found in whole bone marrow core biopsy specimen of patients with plasma cell dyscrasias. Ann Hematol 2002; 81:304-307.
28. Belec L, Mohamed AS, Authier FJ, Hallouin MC, Soe AM, Cotigny S, et al. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. Blood 1999; 93:3643-3653.
29. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du MQ, Dupin N, Diss TC, et al. High incidence of kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. Blood 2002 99:2331-2336.
30. King PD, Wilkes JD, Diaz-Arias AA. Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lab Haematol 1998; 20:107-110.
31. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347:89-94.
32. Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. Lancet 1994; 343:213-216.
33. Murphy EL, Engstrom JW, Miller K. HTLV-II associated myelopathy in 43-year-old woman. Lancet 1993; 341:757-758.
34. Loughran TP, Coyle T, Sherman MP. Deletion of human T-cell leukemia/lymphoma virus, type II, in a patient with large granular lymphocyte leukemia. Blood 1992; 80:1116-1119.
35. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Puerto-Manzano FI, Sosa-Muñoz J, Duarte-Zapata L, Bastarrachea-Ortiz J, et al. A low prevalence of HTLV-I/II infection among eight population groups from Merida, Yucatan, Mexico. J Acquir Immun Defic Syndr 1992; 5:102-105.
36. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Puerto-Manzano FI, Yamaguchi K, Nishimura Y, Takatsuki K. Micosis fungoide asociada al virus linfotrópico de células T humanas en Yucatán. Rev Invest Clin 1991; 43: 111.
37. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Castro-Sansores C, Lara-Perera D, Valadez-González N. Leucemia Linfocítica Crónica de Células T Asociada a infección por el Virus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo II (HTLV-II) (Abstr). Enf Infec Microbiol 1999; 19:S69.
38. Gongora-Biachi RA, Gonzalez-Martinez P, Castro-Sansores C, Pavia-Ruz N, Donna RL, Renu BL. Human T Lymphotropic virus type II (HTLV-II) infection among female prostitutes in Yucatan, Mexico. Am J Med Sci 1993; 306:207-211.

