

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen **67**
Volume

Número **3**
Number

Julio-Septiembre **2004**
July-September

Artículo:




Prevalencia de los virus herpes humanos 4 (VEB) y 6 (HHV-6) en linfoma de Hodgkin, en pacientes estudiados en la Ciudad de México

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

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](#)



Prevalencia de los virus herpes humanos 4 (VEB) y 6 (HHV-6) en linfoma de Hodgkin, en pacientes estudiados en la Ciudad de México

Mónica B Romero Guadarrama,* Humberto Cruz Ortiz,* Marie Luise Huetter,** GRF Krueger,** Birgit Gathof,*** Marco A Durán Padilla,* Julieta Rojo****

RESUMEN

El linfoma de Hodgkin constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que difieren en el curso clínico, aspecto morfológico, inmunofenotipo, y por su relación con los virus herpes humanos 4 y 6. En el presente trabajo investigamos la frecuencia y localización de ambos virus en el linfoma de Hodgkin en 84 pacientes y comparamos los resultados con otros trabajos efectuados en otras instituciones de salud de la Ciudad de México. El virus de Epstein-Barr (VEB) se encontró presente en 54 casos (64.2%), en células de Hodgkin y de Reed-Sternberg y ocasionalmente en linfocitos e histiocitos. El HHV-6 estuvo presente en 14 casos (16.6%) en linfocitos e histiocitos y ocasionalmente en células de Hodgkin y de Reed-Sternberg. Ambos virus estuvieron presentes en 10 casos (11.9%), en seis de linfoma de Hodgkin celularidad mixta y en cuatro de linfoma de Hodgkin esclerosis nodular. Además se efectuaron marcadores de proliferación celular como el Ki 67 (Mib 1) y de apoptosis p53; el primero se observó en células de Hodgkin y de Reed-Sternberg en 78 casos (92.8%) y el segundo en 71 casos (84.5%), en histiocitos y linfocitos y ocasionalmente en células neoplásicas.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, virus herpes humanos, VEB, HHV6, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma (HL) constitutes a heterogeneous group of diseases that differ in their clinical course, morphology, immunophenotype, as well as in their relation to the human herpes virus types 4 and 6. We studied the frequency and location of both viruses in Hodgkin's lymphomas in 84 patients and compared our results with those of other studies done in health institutions in Mexico City. EBV was present in 54 cases (64.2%) in Hodgkin and Reed-Sternberg cells, and occasionally in lymphocytes and histiocytes. HHV-6 was found in 14 cases (16.6%) in lymphocytes and histiocytes and occasionally in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Both viruses were present in 10 patients (11.9%), 6 with HL of mixed cell type samples and 4 with nodular sclerosis HL. Cell proliferation markers such as Ki 67 (Mib1) was found in Hodgkin and Reed-Sternberg cells in 78 cases (92.8%), and occasionally in histiocytes and lymphocytes. The apoptosis marker p53 was detected in 71 cases (84.5%) mostly in histiocytes and lymphocytes, and occasionally in neoplastic cells.

Key words: Hodgkin's lymphoma, human herpes virus, EBV, HHV-6, immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El virus de Epstein-Barr (VEB) se encuentra asociado a un número importante de neoplasias linfoides, como el linfoma de Burkitt endémico, enfermedades linfoproliferativas de pacientes inmunocomprometidos, linfomas T-periféricos, linfomas T-NK (de células linfoides asesinas), linfomas nasales y en linfoma de Hodgkin.^{1,2}

* Unidad de Patología, Hospital General de México, OD, y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

** Laboratorio de Inmunopatología, Clínica Universidad de Colonia, Alemania.

*** Medicina Transfusional, Clínica de la Universidad de Colonia, Alemania.

**** Hospital General de México, OD, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.

La presencia del VEB es variable, dependiendo no sólo del tipo histológico, sino también de otros factores epidemiológicos y tumor-específicos, ya que en linfomas T-extraganglionares hay una marcada variación en la presencia del VEB en relación al sitio anatómico, como en los linfomas T-NK nasales que son universalmente VEB positivos.^{3,4}

La asociación entre el linfoma de Hodgkin y el VEB es muy frecuente en Latinoamérica, incluyendo México, y rara en países industrializados o de raza caucásica.⁵⁻⁷

El HHV-6 es un virus T-linfotrópico con ADN de doble hélice, con tropismo primario para linfocitos T CD4 positivos, y con menor afinidad para linfocitos T CD8 positivos. Este virus es endémico en la población humana en diferentes áreas geográficas; ha sido clasificado en dos subgrupos (A y B), con base en el patrón restrictivo específico de endonucleasa, reactividad con antisuero específico y tropismo celular; la variante B ha sido identificada como la más común y se le ha asociado con el exantema súbitum.⁸ Algunos autores han sugerido que puede jugar un papel importante en el desarrollo de neoplasias linfoides⁹ asociadas o no con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, linfomas T tipo linfadenopatía angioinmunoblástica, enfermedades no neoplásicas como linfadenitis de Kikuchi (linfadenitis necrosante) y enfermedad de Rosai-Dorfman (hiperplasia sinusal con linfadenopatía masiva). En México se han realizado algunos estudios sobre la presencia del VEB y el linfoma de Hodgkin, en los cuales se ha encontrado una asociación que va del 67 al 80%; sin embargo, en ellos no se refiere la presencia del HHV-6 en este tipo de tumores en la población mexicana.^{5,6,10}

El objetivo de este trabajo es dar a conocer la presencia de estos virus en el linfoma de Hodgkin, en pacientes estudiados en el Hospital General de México y comparar los resultados con los de los trabajos ya efectuados en otras instituciones del sector Salud de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

De los archivos de la Unidad de Patología del Hospital General de México y de la Facultad de Medicina de la UNAM, fueron seleccionadas 84 biopsias con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, independientemente de sus variedades histológicas.

El tejido fue fijado en formaldehído al 10% e incluido en parafina. Los cortes histológicos fueron teñidos con hematoxilina-eosina y clasificados histológica-

mente según la nueva versión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 2001. Se efectuaron además estudios de inmunohistoquímica y de biología molecular en el Instituto de Inmunopatología de la Universidad de Colonia, Alemania. En dicho laboratorio se realizó la técnica de inmunoperoxidasa APAAP (fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina) y la técnica ABC (avidina-biotina-peroxidasa)¹¹ para determinar la expresión antigénica de los siguientes anticuerpos monoclonales: CD30 (Ki-1 1:20 DAKO), VEB-LMP1 (1:30 DAKO), Ki 67 (MIB1 1:50 DIANOVA), p53 (1:30 DAKO), p21 (WAF1 1:20 NOVOCASTRA), oncoproteína Bcl2 (1:10 DAKO), HHV-6 gp 110/60 (HAR-2 1:200) (antisueros proporcionados por el Dr. Luka, Depto. de Patología, Fac. de Medicina, Norfolk Virginia) con la técnica previamente ya descrita,¹² se efectuó además hibridación *in situ* ADN-sonda ADN-blanco (Dianova) y para ADN-VEB (ENZO).¹³ Para la determinación de ADN-HHV-6, la pZVH14 fue proporcionada por el Dr. Salahuddin.

RESULTADOS

De los 86 casos recolectados, dos fueron eliminados del estudio por no corresponder morfológicamente a linfoma de Hodgkin en ninguno de los subtipos histológicos. De los 84 restantes, 67 (79.7%) fueron pacientes del sexo masculino y 19 (22.6%) del femenino. La edad varió de los ocho a los 90 años (promedio de 24). El subtipo histológico más frecuente fue el de celularidad mixta con 44 casos (46%), de los cuales 31 (70.4%) estuvieron asociados al virus de Epstein-Barr y siete (15.9%) al HHV6.

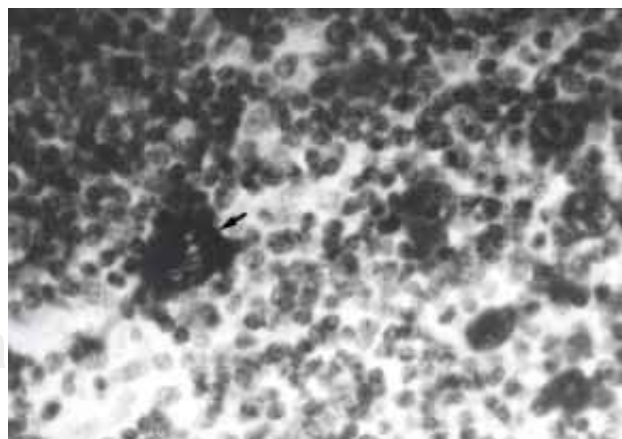


Figura 1. Células de Hodgkin y Reed-Sternberg con positividad para LMP₁ (proteína de membrana latente). APAAP X100.

Treinta casos correspondieron al subtipo de esclerosis nodular representando el 39%. En 19 de éstos estuvo presente el VEB (63%) y la asociación con el HHV-6 se registró en cinco (16.6%). Entre los subtipos menos frecuentes se encontraron cinco casos; dos de ellos ricos en linfocitos, uno de los cuales estuvo asociado a VEB y el otro a HHV-6; de cinco casos del subtipo disminución linfoide, tres se asociaron a VEB, uno a HHV6 y el restante no tuvo asociación viral. El VEB estuvo presente en el núcleo de las células de Hodgkin y en las células de Reed-Sternberg (Figura 1), ocasionalmente se observó en linfocitos e histiocitos.

El HHV-6 se encontró principalmente en linfocitos e histiocitos y rara vez en células de Reed-Sternberg (Figura 2). En sólo 10 casos (11.9%), fueron identifi-

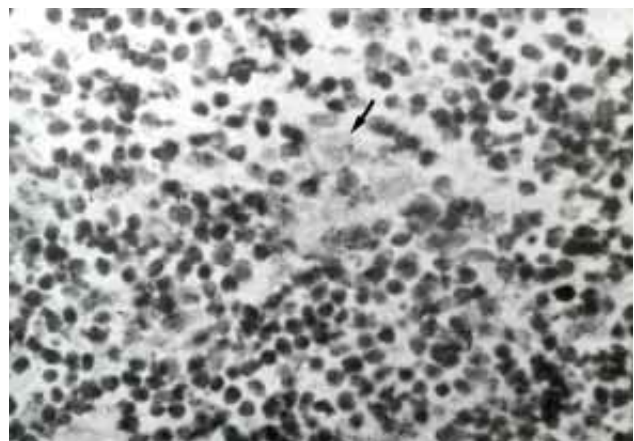


Figura 2. Histiocitos que muestran positividad para HHV6 (hibridación in situ) X100.

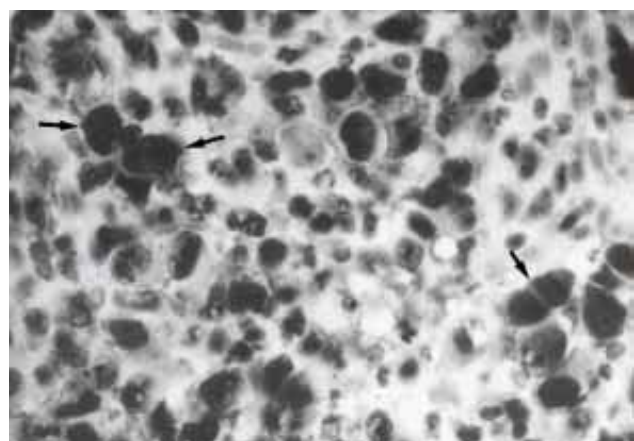


Figura 3. Marcador de proliferación celular (PCNA) positivo en los núcleos de células de Hodgkin y Reed-Sternberg. X400.

cados ambos virus; seis de ellos correspondieron al subtipo celularidad mixta y los otros cuatro al subtipo esclerosis nodular. El marcador de proliferación celular Ki 67 se encontró raramente en linfocitos e histiocitos y muy frecuentemente en células de Hodgkin y de Reed-Sternberg en 78 casos (92.8%) (Figura 3).

El marcador de apoptosis Bcl-2 y la proteína p53 se encontraron en 71 casos (84.5%), ocasionalmente en células de Hodgkin y de Reed-Sternberg y muy frecuentemente en linfocitos e histiocitos (Figura 4).

DISCUSIÓN

Estudios epidemiológicos realizados en diferentes partes del mundo han demostrado diferencias en los subtipos histológicos del linfoma de Hodgkin. En naciones en vías de desarrollo,^{7,14,15} los subtipos celularidad mixta y disminución linfoide son más comunes que el subtipo esclerosis nodular, cuya variedad es más frecuente en países desarrollados.

También existen publicaciones de estudios realizados en diferentes poblaciones geográficas y socioeconómicas mundiales que señalan variaciones en la prevalencia del VEB asociado con el linfoma de Hodgkin.^{5-7,14,16}

Comparados con los diferentes trabajos efectuados en México, en pacientes con linfoma de Hodgkin, en general son más jóvenes los que acuden al Hospital General de México, y es el sexo masculino el más afectado en esta institución (Cuadro I).

En este estudio, con un total de 84 pacientes, los subtipos más frecuentes son el linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta 46% y esclerosis nodular 39%, con predominio en hombres y una edad media

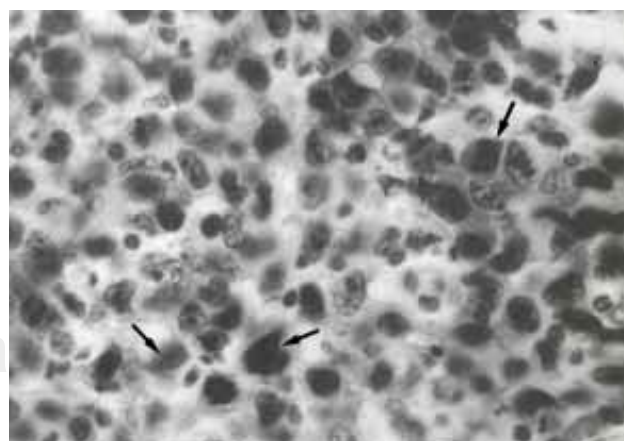


Figura 4. Proteína bcl2 (apoptosis) positivo en los núcleos de histiocitos. APAAP X400.

Cuadro I.

	Número de casos	H	M	Edad promedio (años)	Tipos histológicos		Asociación VEB %	
					n	%		
Instituto Nacional de Cancerología y Hospital Central Militar	27	48.2%	51.8%	29	PLN	1	3.70	67.7
					EN	13	48.10	
					CM	7	25.90	
					DL	6	22.20	
Instituto Nacional de la Nutrición	50	66.0%	34.0%	42	PLD	1	2.00	70.0
					EN	20	40.00	
					CM	22	44.00	
					DL	7	14.00	
Instituto Nacional de la Nutrición y Hospital ABC	57	43.0%	13.0%	36	EN	32	56.00	58.0 INNZS 71.0 ABC
					CM	20	35.00	
					DL	4	7.00	
					NC	1	1.75	
Hospital General de México	84	67.0%	19.0%	24	EN	30	39.00	64.2
					CM	44	46.00	
					LHC	5	7.50	
					DL	5	7.50	

Abreviaturas: H = Hombres. M = Mujeres. VEB = Virus Epstein-Barr.

PLD = Predominio linfoide difuso. PLN = Predominio linfoide nodular. EN = Esclerosis nodular. CM = Celularidad mixta.

DL = Disminución linfoide. LHC: Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos. NC = No clasificado.

de 24 años. Zárate-Osorno y colaboradores⁶ estudiaron 27 pacientes con LH, encontraron que el sexo femenino fue discretamente más afectado con una edad promedio de 29 años y el subtipo histológico más frecuente fue el de esclerosis nodular 48.1% y el 25.9% correspondió al de celularidad mixta.

Quintanilla y asociados,⁵ del Instituto Nacional de la Nutrición, estudiaron un total de 50 pacientes con linfoma de Hodgkin. Encontraron una edad bimodal con una primera incidencia a los treinta años y el segundo pico en la sexta década de la vida, con predominio del sexo masculino. Los subtipos histológicos correspondieron a celularidad mixta 44%, esclerosis nodular 40% y el de disminución linfoide 14%, hallazgo que llama la atención con respecto a la proporción de este último subtipo de linfoma de Hodgkin, con respecto a los trabajos anteriores. Probablemente tenga que ver el nivel socioeconómico de los pacientes que acuden a las diferentes instituciones del país⁵ (*Cuadro I*).

En este estudio, al igual que en los trabajos efectuados en otras instituciones mexicanas, se observa la alta prevalencia del VEB (64.2%). En nuestros casos, la asociación con el HHV-6 se presentó en el 16.6% del total; ambos virus estuvieron presentes en 10 pacientes (11.9%). Hasta el momento actual no

se habían realizado estudios en México sobre la presencia de ambos virus en linfoma de Hodgkin. En los casos en los que se detectó la presencia por inmunohistoquímica de la LMP (proteína de membrana latente) del VEB, ésta estuvo presente en el núcleo de las células de Hodgkin y de Reed-Sternberg y rara vez en linfocitos e histiocitos. En el estudio del Instituto Nacional de Cancerología⁶ se demostró, mediante hibridización *in situ*, una alta prevalencia de las secuencias del VEB en los ganglios afectados (70%); las secuencias fueron localizadas en el núcleo de las células de Reed-Sternberg y en las células de Hodgkin.

La literatura refiere que los subtipos histológicos que más evidencia de infección por VEB presentan son los de celularidad mixta y disminución linfoide en una proporción de 81 y 86%, resultados que difieren de este estudio y del realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, en lo que respecta al subtipo disminución linfoide que, en estas dos últimas instituciones, no fue tan frecuente a pesar de que se efectuaron inmunorreacciones correspondientes para confirmar el diagnóstico de linfoma de Hodgkin y se descartó la posibilidad de linfoma anaplásico.⁶ Existen pocos estudios publicados en la literatura que comparan el pronóstico entre casos de linfoma de

Hodgkin VEB positivos y negativos,^{17,18} pero al parecer no hay ninguna diferencia significativa. En nuestros casos, por las características socioeconómicas y culturales, la mayor parte de los pacientes con cualquier tipo de linfoma acuden por primera vez a diagnóstico y tratamiento en estadios clínicos avanzados, por lo que la ausencia o presencia del VEB o el HHV-6 tampoco tendría significado estadístico relevante. El papel del VEB en la patogénesis de linfoma de Hodgkin aún no ha sido aclarado, aunque algunos autores sugieren su participación en la génesis tumoral.¹⁹

Un alto porcentaje de pacientes con linfoma de Hodgkin tienen títulos elevados de anticuerpos para VEB antes y durante el desarrollo de la enfermedad; incluso enfermos con mononucleosis infecciosa tienen altas probabilidades de desarrollar LH, probablemente como cofactor, particularmente en algunos subtipos histológicos como: linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta y esclerosis nodular. En México, no existen datos sobre el porcentaje de individuos serológicamente positivos para el VEB y/o mononucleosis infecciosa y linfoma de Hodgkin. Dos de los estudios efectuados mencionan que los pacientes provienen de medio socioeconómico bajo y esto probablemente correlaciona con la alta probabilidad de exposición al VEB en edad temprana; este mecanismo es, en cierta manera, similar al postulado sobre los pacientes con VIH y LH.^{20,21}

El HHV-6 ha sido considerado un virus oncogénico debido a que se han encontrado fragmentos genómicos virales en líneas celulares transformadas de modelos humanos y animales *in vitro*.⁹ La primera oncoproteína específica del HHV-6, denominada ORF-1, ha sido recientemente identificada. También se ha aislado de la sangre periférica de pacientes con linfomas. Estudios serológicos y moleculares han sugerido una asociación entre infección por HHV-6 y enfermedades linfoproliferativas. Dicho virus se ha encontrado en células de pacientes con linfoma de Hodgkin.¹⁰

En el material estudiado se observó una frecuencia del 16.6% y se encontró en linfocitos e histiocitos y muy rara vez en células de Reed-Sternberg. En otros estudios efectuados, sobre la importancia de este virus en diferentes tipos de patología linfoide,²² como linfadenopatía reactiva, linfadenopatía angioinmunooblástica y enfermedad de Rosai-Dorfman, la presencia del HHV-6 se ubicó en células plasmáticas, histiocitos, granulocitos y células dendrítico-foliculares.

Con respecto a linfoma de Hodgkin y el HHV-6 se ha observado lo siguiente: 1) Existe una mayor

frecuencia y títulos elevados de anticuerpos contra HHV-6 en pacientes con linfoma de Hodgkin que en sujetos con linfomas no Hodgkin o donadores sanguíneos. 2) existe una correlación entre los títulos de anticuerpos anti HHV-6 y el curso clínico y pronóstico de la enfermedad en pacientes con linfoma de Hodgkin y 3) existe una elevada frecuencia de secuencias de HHV-6 por PCR y análisis de Southern blot en linfoma de Hodgkin con respecto a casos de linfomas no Hodgkin.^{9,23} La infección por HHV-6 es latente y la célula infectada por el virus es el subtipo de la célula de Reed-Sternberg, llamada momificada. Un hecho relevante es que el HHV-6 induce apoptosis en la célula infectada (células T *in vitro*). Si el efecto apoptótico del HHV-6 sobre las células de Reed-Sternberg es confirmado, el virus tendría un efecto protector en el papel patogénico de la enfermedad. Lo que probablemente indica que el virus no se encuentra directamente involucrado en la patogénesis del linfoma de Hodgkin. Con respecto a los marcadores de proliferación celular y de apoptosis, en nuestro estudio se encontró que el primero se observó principalmente en células de Hodgkin y de tipo Reed-Sternberg y raramente en linfocitos e histiocitos en 78 casos (92.8%). El fenómeno de apoptosis así como la expresión de la p53 se observó en 71 casos (84.5%) en linfocitos e histiocitos y ocasionalmente en células de Hodgkin y de Reed-Sternberg.

CONCLUSIONES

A pesar de que los virus de Epstein-Barr y HHV-6 están presentes en el linfoma de Hodgkin, no son francamente oncogénicos; sin embargo, la doble infección parece apoyar el proceso de proliferación con predominio del efecto del VEB, como se refiere en la literatura.^{9,10,23}

AGRADECIMIENTO

Este trabajo se realizó en parte gracias al apoyo del DAAD (Servicio Alemán de Intercambio Académico).

BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultures lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702.
2. Craig FE, Gulley ML, Banks PM. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 265-271.
3. Kanavaros P, de Bruin PC, Briere J, Meijer CJLM, Gaulard P. Epstein-Barr virus (EBV) in extranodal T-cell non-Hodgkin's lymphoma (T-NHL). Identification of nasal T-NHL as a distinct clinicopathological entity associated with EBV. *Leukem Lymphoma* 1995; 18: 27-34.

4. Anagnostopoulos I, Hummel M. Epstein-Barr virus in tumours. *Histopathology* 1996; 29: 297-315.
5. Quintanilla ML, Gamboa DA, Gómez-Ledezma I et al. Association of Epstein-Barr virus latent membrane protein and Hodgkin's disease in México. *Mod Pathol* 1995; 8: 675-679.
6. Zarate OA, Roman LN, Kingma DW et al. Hodgkin's disease in Mexico. Prevalence of Epstein-Barr virus sequences and correlation with histologic subtype. *Cancer* 1995; 75: 1360-1366.
7. Ambinder RF, Browning PJ, Lorenzana I et al. Epstein-Barr virus and childhood Hodgkin's disease in Honduras and the United States. *Blood* 1993; 81: 462-467.
8. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki, Takahashi M, Asano Y, Kurata T. Identification of human herpesvirus 6 as casual agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988; 1: 1065.
9. Torelli G, Marasca R, Luppi M, Selli L, Ferrari S, Norni F et al. Human Herpesvirus-6 in human lymphomas: Identification of specific sequences in Hodgkin's Lymphomas by polymerase chain reaction. *Blood* 1991; 77: 10; 2251-2258.
10. Dirnhofer S, Angeles AA, Ortiz-H C, Reyes E, Gredler E 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. *Human Pathology* 1999; 30: 781-787.
11. Cordell JL, Falini B, Erber WN, Ghosh AK, Abdulaziz Z, Macdonald S, Pulford KAF, Stein H, Mason DY. Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using Immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP- complexes). *J Histochem Cytochem* 1984; 32: 219-229.
12. Krueger GRF, Sievert J, Juecker M, Tesch H, Diehl V, Ablashi DV, Balachandran N, Luka J. Hodgkin's cells express human herpesvirus 6 antigens. *J Viral Dis* 1992; 1: 15-23.
13. Seyda M, Scheele T, Neumann R, Krueger GRF. Comparative evaluation of non-radioactive in situ hybridization for pathologic diagnosis of viral infection. *Path Res Pract* 1989; 184: 18-26.
14. Chang KL, Albajar PF, Chen Y-Y, Johnson RM, Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood* 1993; 81: 496-499.
15. Cordova Perez FJ, Gonzalez-Keelan CI, Velez R. Epstein-Barr virus in biopsies from patients with Hodgkin and non Hodgkin lymphoma at the University of Puerto Rico immunohistochemistry laboratory. *PR Health Sci J* 2003; 22 (2): 125-129.
16. Flavell KJ, Billingham LJ, Biddulph JP, Gray Lay, Flavell JR, Constandinou CM et al. The effect of Epstein-Barr virus status on outcome in age- and sex-defined subgroups of patients with advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14 (2): 282-290.
17. Armstrong A, Jarret R, Lennard A, Proctor S, Angus B. Hodgkin's disease and EBV: Prognostic significance of EBV positivity. *J Pathol*, 1992; 167: 124.
18. Vestlev PM, Pallesen G, Sandvej K, Hamilton-Dutoit SJ, Bendtzen SM. Prognosis of Hodgkin's disease is not influenced by Epstein-Barr virus latent membrane protein (letter). *Int J Cancer* 1992; 50: 670.
19. Niller HH, Salamon D, Ng K, Koroknai A, Banati F, Bauml G et al. The in vivo binding site for oncoprotein-cMyc in the promoter for Epstein-Barr virus (EBV) encoding RNA (EBER) 1 suggests a specific role for EBV in lymphomagenesis. *Med Sci Monit* 2003; 9 (1): 1-9.
20. Serraino D, Franceschi S, Talamini R, Barra S, Negri E, Carbone A, La Vecchi C: Socioeconomic indicators, infectious disease and Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1991; 47: 352.
21. Boyle MJ, Vasak E, Tschuchnigg M, Turner JJ, Sculley T, Penny R et al. Subtypes of Epstein-Barr virus (EBV) in Hodgkin's disease: Association between B-type EBV and immunocompromise. *Blood* 1993; 81: 468.
22. Luppi M, Marasca R, Barozzi P, Artusi T, Torelli G. Frequent detection of human herpesvirus-6 sequences by polymerase chain reaction in paraffin-embedded lymph nodes from patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Leuk Res* 1993; 17: 1003-1011.
23. Josephs SF, Buchbinder A, streicher HZ, Ablashi DV, Salahuddin SZ, Guo H-G et al. Detection of human B lymphotropic virus (human herpesvirus 6) sequences in B lymphoma tissues of three patients. *Leuk* 1988; 2: 496-502.

Correspondencia:

Dra. Mónica B Romero Guadarrama
Hospital General de México
Unidad de Patología
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06720 México D.F.
E-mail: monicaromero@att.net.mx