

Maldonado López, Carlos de Jesús¹
González Godínez, Iván¹

Coinfección por CMV en pacientes con VIH y linfoma. Serie de casos y revisión de la literatura

CMV co-infection in patients with HIV and lymphoma. Case series and literature review

Fecha de aceptación: mayo 2023

Resumen

La asociación entre una infección viral y el desarrollo de cáncer se documentó desde 1990, se estima que uno de cada cinco casos de cáncer se debe a infecciones virales. Un agente indirectamente relacionado con el desarrollo de cáncer es el virus de inmunodeficiencia humana. Existen tres tipos de cáncer definitorios de síndrome de inmunodeficiencia adquirida, éstos son: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y cáncer cervicouterino; los subtipos predominantes de linfoma no Hodgkin son el primario de sistema nervioso central, el difuso de células grandes B y el linfoma de Burkitt. El citomegalovirus (CMV) es un herpes virus humano β que establece latencia durante toda la vida. El CMV en pacientes con VIH acelera la enfermedad y el tiempo de muerte. Presentamos dos casos de pacientes con linfoma, infección por VIH y CMV, en los que se describe el comportamiento inusual de la neoplasia linfoproliferativa. **Palabras clave:** linfoma, virus de inmunodeficiencia humana, SIDA, citomegalovirus, retinitis.

Abstract

The association between a viral infection and cancer development has been documented since 1990. It's estimated that one in five cancer cases are related to infections. The human immunodeficiency virus can predispose to the development of cancer; there are three types of cancer defining acquired immunodeficiency syndrome, which are Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin lymphoma, and cervical cancer. The predominant subtypes of NHL are primary central nervous system, diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. Cytomegalovirus (CMV) is a β human herpesvirus, establishes lifelong latency. CMV in HIV accelerates disease and time of death. Here, we presented two cases of patients with lymphoma, HIV infection and CMV, where the unusual behavior of lymphoproliferative neoplasia is described.

Keywords: lymphoma, human immunodeficiency virus, AIDS, cytomegalovirus, retinitis.

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) probablemente se esparció a los humanos a través de los primates cerca de los años 1900, como un mecanismo zoonótico aún no establecido por completo; desde 1981 se le reconoce como el responsable del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), y representa un largo historial de endemidad.¹

La asociación entre una infección viral y el desarrollo de cáncer se documentó desde octubre de 1990, cuando Francis Peyton Rous lo demostró en sus experimentos con

gallinas. Se estima que en todo el mundo uno de cada cinco casos de cáncer es provocado por infecciones, en especial de origen viral. Un agente que propiamente no causa cáncer, sino que de manera indirecta prepara el terreno para el desarrollo de neoplasias, es el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).²

Desde el inicio de la epidemia del SIDA en la década de los ochenta, la asociación entre linfomas y la inmunodeficiencia adquirida fue más evidente;³ se reconocieron tres entidades oncológicas definitorias de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en pacientes que viven con

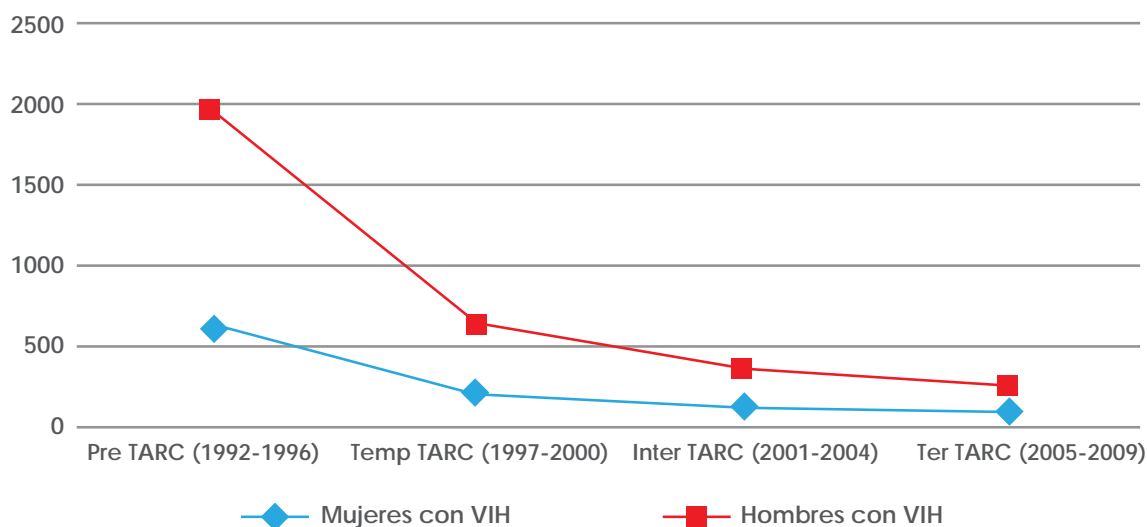
¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona Núm. 47 Vicente Guerrero, IMSS, Ciudad de México
Correspondencia: Dr. Carlos de Jesús Maldonado López
Hospital General de Zona Núm. 47 Vicente Guerrero, Servicio de Medicina Interna.

Campaña del Ébano s/n, Unidad Habitacional Vicente Guerrero, C.P. 09200, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México.
Dirección electrónica: mlcarlos@hotmail.com
Teléfono: 55 5691 8303

VIH: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin (LNH) y cáncer cervicouterino.² Alrededor de 3% de pacientes con SIDA se presenta con linfoma, aunque esta cifra se puede elevar hasta 10% en el transcurso de la enfermedad. El riesgo de desarrollar linfoma en enfermos con VIH es de 160 veces más que en pacientes seronegativos, en los de alto grado llega a ser de 630 y en linfoma de Burkitt es 220 veces mayor, y más de 90% de los linfomas son originados por células B4. En un estudio prospectivo del French Hospital

Database on HIV (FHDH) se evidenció que la incidencia de linfoma entre hombres y mujeres con VIH fue más alta que en la población general, y que disminuye con la terapia antirretroviral combinada (TARC) (figura 1).⁴ En este grupo de pacientes la mayoría de los LNH están representados por el linfoma primario del SNC, linfoma plasmablastico de la cavidad oral, linfoma difuso de células B y el linfoma de Burkitt como los más prevalentes.^{1,4}

Figura 1.
Índice de incidencia por 100 mil personas-año en pacientes infectados con VIH (1992-2009)



TARC: terapia antirretroviral combinada; pre TARC: periodo previo a TARC (1992-1996); temp TARC: periodo inicial de TARC (1997-2000); inter TARC: periodo intermedio de TARC (2001-2004); tard TARC: periodo tardío de TARC (2005-2009). Adaptado de Hleyhel *et al.*⁴

En el caso del linfoma de Hodgkin, algunos estudios prospectivos han descrito un incremento de hasta 10 veces en el riesgo de desarrollar la enfermedad en pacientes con infección por VIH, y que las variedades histológicas de celularidad mixta y depleción linfocítica son las más frecuentemente encontradas en estos pacientes, los cuales se caracterizan por una peor respuesta terapéutica en comparación con pacientes sin infección por VIH.⁵

Fisiopatología: inicialmente, el VIH estimula una respuesta inmune vigorosa mediante los linfocitos T citotóxicos (LTC), a continuación, tiene una relación inversamente proporcional entre la respuesta de LTC y la carga viral. El papel central de LTC en el control de los virus se enfatiza por la influencia del antígeno leucocitario humano (HLA), ya que reconocen péptidos virales presentados por el HLA clase I, sin embargo, a fin de cuentas esta respuesta falla y la infección por VIH persiste, diferenciándose de otras infecciones como virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Las células T CD4+ que son específicas para VIH son susceptibles de ser atacadas y destruidas por el virus.⁶ Los pacientes con VIH y linfoma tienen expresión incrementada de IL-6, IL-6 mRNA e IL-10, lo que provoca la activación policlonal de células B.⁵ La inmunodeficiencia profunda conlleva a la pérdida de la respuesta específica de LTC, que a su vez facilita la proliferación de células malignas junto con la disregulación del control de la replicación del linfocito B.⁵

La presencia de la respuesta inmune del hospedero en pacientes con linfoma puede predecir un mejor resultado. La recaída y supervivencia están relacionadas con el tipo y número de subpoblaciones específicas de células T. De esta forma, LTC menor de 6% se asocia con recaída, sin embargo, el porcentaje de linfocitos T CD4+ determinados por citometría de flujo, menor a 20%, en la muestra de biopsia se relaciona con menor supervivencia global.⁸ Los factores de riesgo para que se desarrolle LNH en pacientes con VIH incluyen conteo de CD4 bajo y la viremia acumulada del VIH.⁹ Se estima que con la terapia antirretroviral combinada (TARC) se ha incrementado el número de pacientes con CD4+ >500 células/UL, sin embargo, se desconoce si persiste el riesgo aumentado en pacientes con inmunidad restaurada.³ Otras características que se han encontrado en la población con LNH y VIH son presentación a edad temprana, predominancia en el sexo masculino, raza afroamericana y aparición en estadios avanzados de la enfermedad.¹⁰

El citomegalovirus (CMV) es un herpes virus tipo 5 beta humano ubicuo generalmente, es el más grande comparado con otros herpes virus, con un genoma de 235 kb que codifican 165 genes, los más grandes llegan a oscilar entre 200 y 300 nm. El virión consiste en una matriz proteínica que envuelve la nucleocápside icosaédrica, conteniendo la doble cadena de ADN lineal. Todo esto se encuentra recubierto por una bicapa lipídica que contiene una variedad de glicoproteínas virales.¹⁰

El CMV se puede transmitir por saliva, contacto sexual, de forma transplacentaria, lactancia materna, transfusión sanguínea, trasplante de órgano sólido o trasplante de células madre hematopoyéticas.¹⁰

Después de la primo infección, la cual suele ser asintomática en el huésped inmunocompetente,¹⁰ se establece una latencia de por vida o persistencia dentro de la persona, en la que las células de la línea mieloide constituyen un importante reservorio. Se ha establecido la presencia del virus en la subpoblación progenitora mieloide CD34+ en la médula ósea, con una pequeña proporción de dichas células que no tiene expresión detectable del gen inmaduro temprano viral, lo que se denomina infección latente. La permisividad de la replicación viral en las células mieloides está relacionada con la maduración: entre más inmadura sea la célula mayor restricción existirá para la producción de nuevos viriones.⁷ El virus tiene numerosas estrategias para evadir la vigilancia inmunológica del hospedero, entre éstas se cuenta la producción de proteínas inmunomoduladoras que disminuyen la expresión en la superficie celular del HLA clases I y II. La respuesta de las células T específicas para CMV se suprime debido a la producción de un homólogo único de IL-10 producido por el CMV, al disminuir la expresión de L_TCD4+ y L_TCD8+ contribuyendo a la inmunoevasión del virus en el huésped.¹¹ La respuesta de los linfocitos T CD4+ efectoros de memoria específicos para CMV está retrasada, y es insuficiente para el control de la replicación viral.¹²⁻¹⁴ Los linfocitos NK son inhibidos por señales provenientes de los receptores inhibitorios que interactúan con las moléculas de HLA-I en la superficie de las células diana. Entonces, los niveles reducidos de HLA-I en la superficie de las células infectadas por CMV podrían reducir a su vez las señales inhibitorias de los linfocitos NK. Existe la hipótesis de que el CMV codifica mecanismos inhibitorios para el reconocimiento de los linfocitos NK.¹⁵

Debido al estado alterado de inmunidad en los pacientes con VIH, es frecuente encontrar infección concomitante con CMV, la cual se observa hasta en 25% de estos enfermos, y es la retinitis la manifestación más común. Otros padecimientos incluyen encefalopatía y poliradiculopatía periférica debido a la replicación del virus en el sistema nervioso central. El CMV ejerce un efecto indirecto en los pacientes con VIH, esto se expresa con la aceleración de la enfermedad y el tiempo de muerte. La reducción de la carga viral de VIH con el tratamiento ha disminuido significativamente la presencia de CMV.¹²

La infección por CMV en pacientes con neoplasias hematológicas se presenta principalmente en pacientes posttrasplantados, existe una serie de casos que describe su asociación con linfoma,¹⁶ en la que se describe una mayor prevalencia en hombres, la antigenemia es más común entre los pacientes con LN_H, así como en estadios avanzados III/IV en 88 y 84%, respectivamente.¹⁶

Existe evidencia acumulada que muestra la implicación del sistema inmune del hospedero en el desarrollo del cáncer y su evolución, así como en el control de metástasis. La célula tumoral es genéticamente inestable, lo que provoca la heterogeneidad tumoral, que le permite sobrevivir al enfrentarse al sistema inmune. La interacción entre el hospedero y el tumor se denomina -vigilancia inmune-, la cual tiene la habilidad de reconocer y destruir las

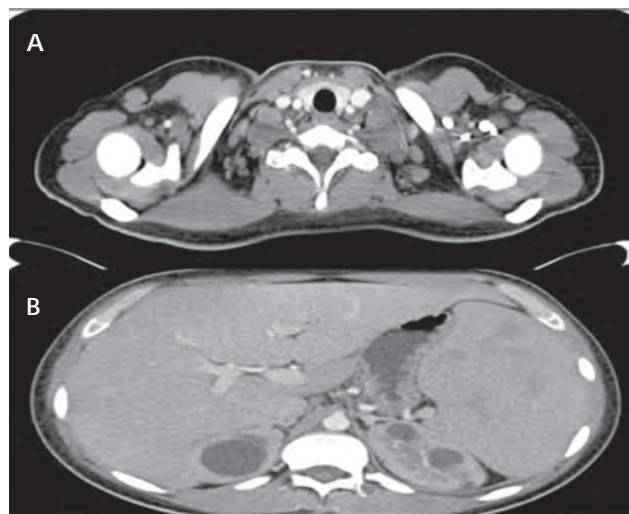
células tumorales. La respuesta inmune antitumoral puede ser influenciada por el deterioro gradual del sistema inmune con la edad (inmunosenescencia), así como la alteración en los niveles de expresión de la maquinaria procesadora de antígenos, específicamente, las moléculas HLA.¹⁷ A continuación se presentan dos casos de pacientes con linfoma, con el común denominador de alteraciones en el sistema inmune, como la coinfección por CMV en pacientes que viven con VIH.

Presentación del caso 1

Se trata de un paciente de 22 años, con diagnóstico de infección por VIH en 2008, evolucionó a SIDA c3 en marzo de 2012 con recuento de CD4 en 381 células/mm³ y carga viral de 187 867 copias. En mayo de 2012 presentó cefalea, fatiga, fiebre de hasta 39 °C, diaforesis nocturna, disnea de medianos esfuerzos, taquicardia, pérdida de peso de 10 kg en dos semanas, inició tratamiento antirretroviral no especificado a partir de junio de 2012. Dos semanas antes de ser valorado se le identificó adenopatía cervical derecha y submandibulares izquierdas.

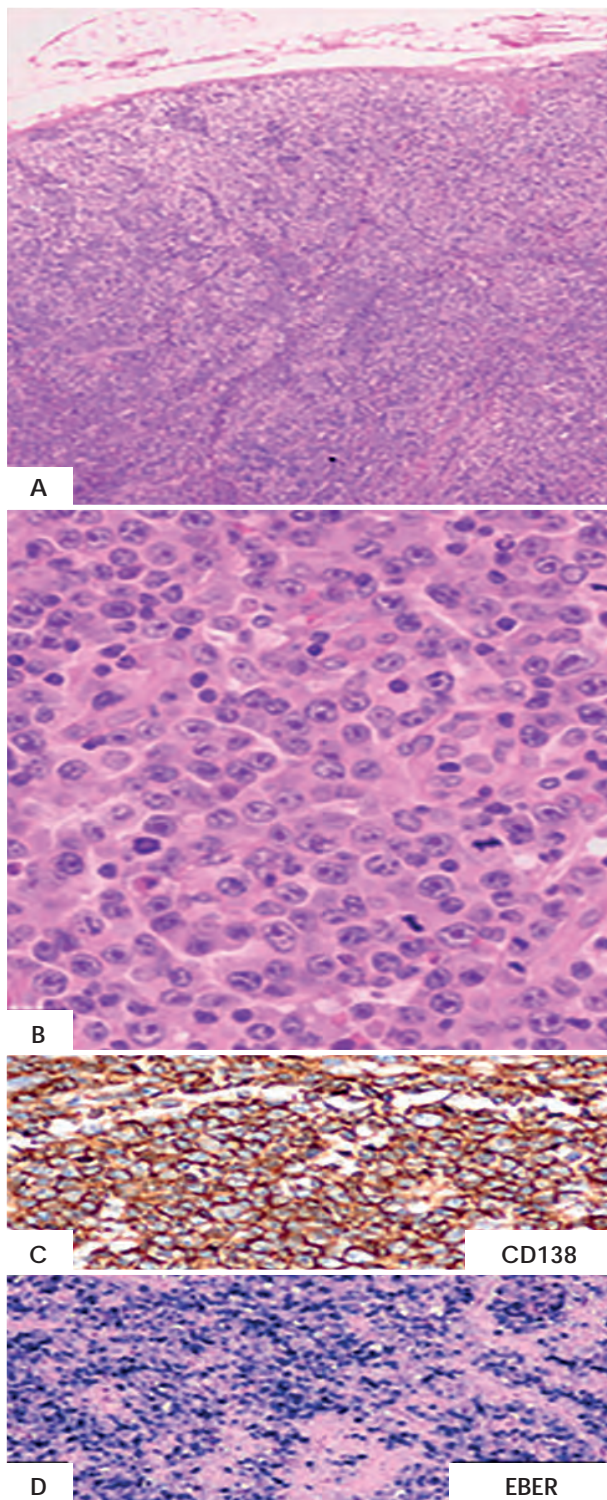
En los primeros estudios de laboratorio se encontró: leucocitos 4 700/mm³, hemoglobina 8.3 g/dl, hematocrito 25.9%, VCM 79.3 fL, CMHC 31.8 g/dl, plaquetas 80 000/mm³, CD4 366/mm³. En la tomografía toracoabdominal se observaron múltiples adenopatías en el cuello, la axila, el mediastino, el retroperitoneo y en regiones inguinales, con hepatoesplenomegalia, múltiples imágenes quísticas en ambos riñones y líquido libre en el hueso pélvico (figura 2). Se realizó biopsia del ganglio linfático cervical izquierdo que reportó linfoma no Hodgkin con la siguiente inmunohistoquímica: CD20, CD138, MUM-1, lambda y EBER positivos; CD10, LMP-1 y Kappa negativos. Se llegó a la conclusión diagnóstica de linfoma difuso de células grandes B variedad plasmablastico (figura 3). La biopsia de hueso se reportó con celularidad 20%, daño tóxico y plasmocitosis.

Figura 2.



A) Múltiples adenopatías de 20 mm en todos los niveles del cuello. B) Hepatoesplenomegalia, hipodensidad en el bazo, los riñones con imágenes quísticas, nódulos linfáticos en retroperitoneo no mayores de 9 mm.

Figura 3.

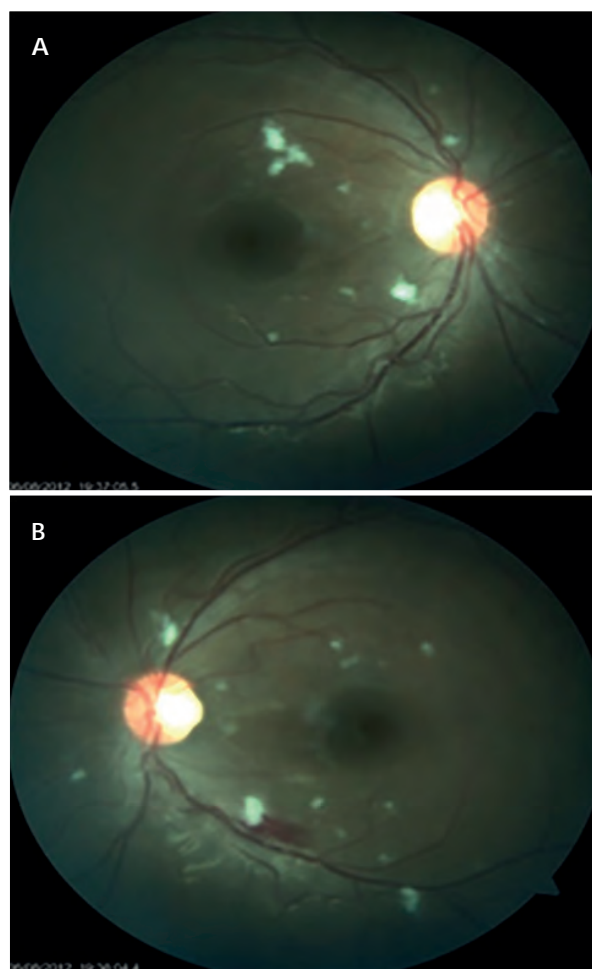


Vista panorámica: A) se observa un ganglio con pérdida de su arquitectura normal, reemplazado por neoplasia hematopoyética, con patrón difuso; B) conformada por células de redondas a ovales de tamaño grande, rebasando dos veces el tamaño de un linfocito maduro, citoplasma eosinófilo, con núcleos rechazados a la periferia y nucléolos muy prominentes, alternan con numerosas mitosis, cd138 positiva; C) EBER positivo; D) lambda positiva y kappa negativo.

Con lo anterior, el estadio clínico fue IV_{BX} con IPI intermedio alto. Se comenzó tratamiento con R-CHOP, durante el lapso de hospitalización persistió con fiebre. Posteriormente refirió disminución de la agudeza visual y epífora; fue valorado en el área de oftalmología, y en la exploración en el fondo del ojo se encontraron exudados blandos dispersos bilaterales, hemorragia en flama en arcada temporal inferior, con diagnóstico de retinitis por CMV (figura 4). La PCR para CMV fue positiva, por lo que se empezó tratamiento con ganciclovir.

Tuvo corrección de la pancitopenia 48 horas luego del inicio del antiviral y remisión de la fiebre. Se completó tratamiento con ganciclovir y quimioterapia hasta ocho ciclos de R-CHOP.

Figura 4.



A) Fondo del ojo derecho: nervio óptico con bordes nítidos, excavación 3 mm, polo posterior con exudados blandos dispersos. B) Fondo del ojo izquierdo: nervio óptico con bordes nítidos, excavación 3 mm, polo posterior con exudados blandos dispersos, una hemorragia en flama en arcada temporal inferior.

Presentación del caso 2

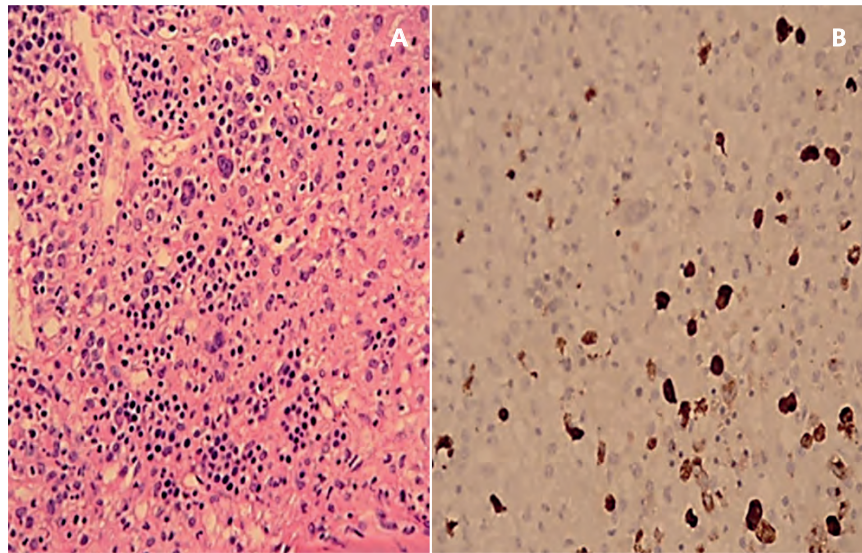
Paciente masculino de 49 años, con antecedente de infección por VIH de 12 años con tres esquemas de tratamiento diferentes desconocidos por el paciente; tuberculosis diagnosticada hace 12 años que concluyó tratamiento

antifímico a base de rifampicina, isoniazida y pirazinamida durante la fase intensiva y de sostén, completando esquema con isoniazida y rifampicina. Comenzó tres meses previos a la consulta con dolor en la fosa renal, incapacitante, fiebre de 39 °C, intermitente, hiporexia, náusea sin llegar al vómito, pérdida de 15 kg en cinco meses. Debido a las malas condiciones generales se hospitalizó, se encontró con hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Los estudios iniciales con los siguientes resultados: leucocitos 1.5/mm³, hb 6.2 g/dl, hto 18.4%, vcm 93.6fL, CMH 31.6 g/dl, Plt 13 000/mm³, cd4 87 células/mm³ que correspondían al 14%, bilirrubina total 2.6 mg/dl, bilirrubina directa 1.4 mg/dl, fosfatasa alcalina 398 u/L, DHL 97 u/L, anticuerpos anti CMV 27 646. En la tomografía toracoabdominal se reportaron adenopatías en

retroperitoneo a nivel de L5 y cadena ilíaca externa, nódulos subpleurales. En USG de abdomen con hepatoesplenomegalia, bazo de 17 cm. Se realizó biopsia de ganglio axilar, con resultado de linfoma de Hodgkin clásico variedad celularidad mixta con la siguiente inmunohistoquímica: cd30, cd15 y EBER positivos. El aspirado de médula ósea con evidencia de infiltración por linfoma con inmunohistoquímica positiva para cd30 (figura 5).

El paciente evolucionó de manera tórpida al desarrollar cuadro de sepsis por neumonía nosocomial, con encefalopatía metabólica y falla orgánica múltiple. Se iniciaron antimicrobianos de amplio espectro, sin embargo, el paciente no mostró mejoría y finalmente falleció.

Figura 5.



A) Biopsia de hueso donde se aprecia infiltrado linfocitario, con células de Reed-Stenberg. B) cd30 positivo en biopsia de hueso.

Discusión

La infección por CMV se considera una condición definitiva de la enfermedad SIDA en el contexto de daño a órgano blanco, y la aparición de retinitis es la manifestación clínica con mayor frecuencia reportada en la literatura, con un riesgo particularmente incrementado cuando el conteo de linfocitos T CD4+ se encuentra menor a 100 cel/uL,¹⁷ aunque recientemente se ha mencionado un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad con un conteo celular menor a 50 cel/uL.¹⁸ La coinfección por CMV en pacientes con VIH provoca un círculo vicioso proinflamatorio, donde el VIH ocasiona una disrupción de la mucosa gastrointestinal y el tejido linfoide, permitiendo el desarrollo de traslocación bacteriana y el reclutamiento de células blancas en los sitios de inflamación, elevando el reservorio de células latentemente infectadas, lo que permite evitar los efectos supresores de la terapia antiviral al encontrarse en un estado quiescente, y es la médula ósea el principal reservorio con afectación principal a la serie mieloide.¹⁹

En este estudio se observa a dos pacientes infectados por VIH y coinfectados por CMV con manifestaciones clínicas de la enfermedad, en el contexto de un trastorno linfoproliferativo activo de linajes celulares distintos. En el primer caso, inicialmente se encontró un mayor conteo de linfocitos T CD4+ en comparación con el segundo caso, de igual manera se observó una intervención terapéutica temprana en el caso 1 con respecto al inicio de tratamiento antiviral para CMV, los principales factores identificados fueron los principales contribuyentes a la evolución clínica de cada uno de los pacientes.

La presencia de coinfecciones como, en este caso, VIH y CMV representan un reto para el clínico dado que el estado infeccioso disminuye la respuesta al tratamiento quimioterapéutico, se puede observar que el segundo paciente presentó una forma más agresiva de la enfermedad evolucionando de manera tórpida, probablemente secundaria a un retraso en el inicio oportuno de tratamiento para la infección por CMV, empeorando el pronóstico evolutivo que culminó en el fallecimiento del mismo.¹⁹

Las infecciones por CMV se han descrito en la literatura principalmente en pacientes en estado postrasplante de órgano sólido o trasplante de células madre hematopoyéticas, así como agente coinfectante en pacientes portadores de VIH, y en escasas series de casos donde se describe la asociación de infección de CMV y linfoma, sin embargo, en la literatura no se encuentran reportes sobre la presencia de la coinfección VIH/CMV en el contexto de linfoma, por lo que se carece de una directriz estandarizada

para el abordaje y manejo de estas condiciones en este grupo de pacientes.²⁰ Por lo tanto, el reconocimiento de estas entidades coinfectantes en el marco de enfermedades linfoproliferativas es de vital importancia ante el efecto que representan en la evolución de la enfermedad, por lo que la rápida identificación e intervención podrían mejorar la sobrevida de la enfermedad hasta tasas de recuperación esperadas para pacientes sin procesos infeccioso-inmuno-supresores.

Referencias

1. Limaye, A.P., Babu, T.M. y Boeckh, M., "Progress and challenges in the prevention", *Diagnosis*, 2021, 34 (1): 1-37.
2. Moore, P.S. y Chang, Y., "Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology", *Nat Rev Cancer*, 2010, 10: 878-889.
3. Ghosn, J., Taiwo, B., Seedat, S., Autran, B. y Katlama, C., "VIH", *Lancet*, 2018, 6736 (18).
4. Hleyhel, M. *et al.*, "Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009", *Clin Infect Dis*, 2013, 11: 1638-1647.
5. McMichael, A.J. y Rowland-Jones, S.L., "Cellular immune responses to HIV", *Natur*, 2001, 410: 980-987.
6. Parkin, D.M., "The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002", *Int J Cancer*, 2006, 118: 3030-3044.
7. Marsh, J.W., Herndier, B. *et al.*, "Cytokine expression in large cell lymphoma associated with acquired immunodeficiency syndrome", *J Interf Cytokine Res*, 1995, 15: 261-268.
8. Ansell, S.M., Stenson, M. *et al.*, "CD4+ T-cell immune response to large B-cell non-Hodgkin's lymphoma predicts patient outcome", *J Clin Oncol*, 2001, 19: 720-726.
9. Gopal, S., Martin, K.E. *et al.*, "Clinical presentation, treatment and outcomes among 65 patients with HIV-associated lymphoma treated at the University of North Carolina, 2000-2010", *AIDS Res Hum Retrov*, 2012, 28: 798-805.
10. Crough, T. y Khanna, R., "Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside", *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22, 1:76-98.
11. Poole, E., Neves, T.C., Oliveira, M.T., Sinclair, J. y Da Silva, M.C.C., "Human cytomegalovirus interleukin 10 homologs: facing the immune system", *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 245.
12. Gandhi, M.K. y Khanna, R., "Human cytomegalovirus", *Lancet Infect Dis*, 2004, 4: 725-738.
13. Herndler-Brandsdatter, D., Almanzar, G. y Grubeck-Loebenstein, B., "Cytomegalovirus and the immune system in old age", *Clin Applied Immunol Rev*, 2006, 6: 131-147.
14. Landolfo, S., Gariglio, M. *et al.*, "The human cytomegalovirus", *Pharmacology & Therapeutics*, 2003, 98: 269-297.
15. Jackson, S.E., Mason, G.M. y Wills, M.R., "Human cytomegalovirus immunity and immune evasion", *Virus Res*, 2011, 157: 151-160.
16. Torres, H.A., Kontoyannis, D.P., Aguilera, E.A. *et al.*, "Cytomegalovirus infection in patients with lymphoma", *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006, 6: 393-398.
17. Grønberg, H.L., Jespersen, S., Hønge, B.L., Jensen-Fangel, S. y Wejse, C., "Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa", *Rev Med Virol*, 2017, 27 (1): 1-14.
18. Perello, R., Vergara, A., Monclus, E. *et al.*, "Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy", *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1): 1030.
19. Svožilková, P., Heissigerová, J. *et al.*, "A possible coincidence of cytomegalovirus retinitis and intraocular lymphoma in a patient with systemic non-Hodgkin's lymphoma", *Virology J*, 2013, 10: 1-8.
20. Christensen-Quick, A., Vanpouille, C., Lisco, A. y Gianella, S., "Cytomegalovirus and HIV persistence: pouring gas on the fire", *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2017, 33 (S1): S23-30.