# IMPLICAREA VIRUSURILOR HEPATITICE ÎN PATOGENEZA LIMFOAMELOR MALIGNE NONHODGKIN. DATE EPIDEMIOLOGICE ȘI MECANISME PATOGENETICE

**ELENA DINU[1], VIOLA MARIA POPOV[2]**

*[1,2]Spitalul Judeţean de Urgenţă Piteşti*

***Cuvinte cheie:*** *virusuri hepatitice, limfoame maligne nonhodgkin, epidemiologie, mecanisme patogenetice*

***Rezumat:*** *Infecțiile virale s-au dovedit a avea un rol important în oncogeneză, mai ales în țările în curs de dezvoltare. Infecția cu virus hepatitic B sau C a fost identificată a fi un factor patogenetic important în patogeneza neoplaziilor limfoproliferative cronice, în special a limfoamelor maligne nonhodgkin (NHL) cu celulă B. Cele mai frecvente tipuri de NHL identificate la pacienții seropozitivi pentru VHC au fost: NHL difuz cu celulă mare B și NHL de zonă marginală. Infecția cu VHB se asociază cu o incidență mai mare a NHL agresiv clinic, deși infecția VHB a fost mai puțin identificată comparativ cu infecția VHC la pacienții cu NHL. Recent s-a demonstrat posibila asociere între riscul apariției NHL și infecții, virusul hepatitic tip G, purtătorii infectați cu acest tip de virus având risc crescut de a fi diagnosticați cu NHL difuz celulă mare B. În literatură sunt menționate trei mecanisme ale implicării infecției cu virus hepatitic în patogeneza NHL. 1. Imunosupresia datorată existenței neoplaziei limfoproliferative cronice care ar putea determina reactivarea unei infecții virale B sau C sau apariția infecției. 2. Transmiterea unui virus necunoscut cu mecanism patogen similar virusului hepatic și care ar avea rol de stimul oncogen. 3. Existența unei relații cauzale între infecția cu virus hepatitic și NHL, virusul hepatitic jucând rol oncogen. Mai recent se consideră implicarea în limfomageneză a unui mecanism multicauzal care implică acțiunea convergentă a cel puțin doi factori.*

***Keywords:*** *hepatitis viruses, Hodgkin malignant lymphoma, epidemiology, pathogenetic mechanisms*

***Abstract:*** *Viral infections proved to have an important role in oncogenesis, particularly in developing countries. The infection with hepatitis B or C was identified to be an important pathogenetic factor in the pathogenesis of chronic lymphoproliferative malignancies, especially malignant Hodgkin lymphoma (NHL) cell B. The most common types of NHL identified in the HCV seropositive patients were: NHL diffuse large B cell marginal zone NHL. HBV infection is associated with a higher incidence of clinically aggressive NHL, although HBV infection was less identified in patients with NHL than HCV infection. Recently, it was shown the possible association between the risk of NHL and hepatitis G infection, infected carriers of this virus having an increased risk of being diagnosed with NHL diffuse large cell B. In literature, there are three mechanisms of the involvement of hepatitis virus infection in the NHL pathogenesis. 1. Immunosuppression due to chronic lymphoproliferative neoplasia that could cause reactivation of viral B or C infection. 2. Transmitting and unknown virus with a pathogenic mechanism similar to the hepatitis virus and which might act as an oncogenic stimulus. 3. The existence of a causal relationship between the infection with the hepatitis virus and NHL, the hepatitis playing an oncogenic role. More recently, it is taken into consideration the involvement in lymphomagenesis, a multi cause mechanism involving the convergent action of at least two factors.*

Infecțiile virale s-a dovedit că au un rol important în patogeneza unor neoplazii, rezultatele unor studii recente indicând o incidență de 18%, asocierea fiind mai frecventă în țările în curs de dezvoltare (22%) vs țările dezvoltate (7%).(1) Cel mai frecvent implicate sunt: human papilloma viruses (5.2%), virusurile hepatitice B și C (4.9%), Epstein-Barr virus (1%), human immunodeficiency virus (HIV) și human herpes virus 8 (0.9%).(2) Datele epidemiologice publicate de unele studii indică o prevalență mai mare pentru neoplaziile cu localizare uterină, stomac, ficat.(3) Infecția cu virus hepatitic B sau C a fost identificată a fi un factor patogenetic important în patogeneza neoplaziilor limfoproliferative cronice, în special a limfoamelor maligne nonhodgkin (NHL) cu celulă B. Conform datelor studiului realizat de European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) incidența seropozitivității VHC a fost de 5.3% la pacienții cu neoplazii limfoproliferative cronice din Spania, respectiv 3.9% pentru cei din Italia. Pentru loturile de pacienți cu neoplazii limfoproliferative cronice proveniți din Germania și Grecia, prevalența asocierii infecției VHC a fost 0%. Seropozivitatea VHB a fost mai crescută la pacienții cu neoplazii limfoproliferative cronice proveniți din Grecia (2.7%), Spania (2.6%) și Italia (2.4%).(4) Conform datelor studiului EPIC, infecția VHC nu este un factor de risc pentru neoplaziile limfoproliferative cronice. Totuși alte studii, efectuate în SUA și Coreea au indentificat o asociere a prevalenței infecției cu VHC la pacienții cu neoplazii limfoproliferative cronice, mai ales NHL.(5,6) Studiul SMARTH din SUA, având la bază datele SEER-Medicare, a raportat pentru populația vârstnică diagnosticată cu NHL, prezența infecției cu VHC drept factor de risc. Cele mai frecvente tipuri de NHL identificate au fost: NHL difuz cu celulă mare (OR 1.52, 95%CI 1.05–2.18), Burkitt (OR 5.21, 95%CI 1.62–16.8), folicular (OR 1.88, 95%CI 1.17–3.02) și NHL de zonă marginală (OR 2.20, 95%CI 1.22–3.95).(6) Datele

[1]Autor corespondent: Elena Dinu, Str. Băilor, Nr. 4, Bl. D13, Sc. A, Et. 1, Ap. 7, Pitești, Județul Argeș, România, E-mail: elen_dinu@yahoo.com
Articol intrat în redacție în 12.09.2013 și acceptat spre publicare în 28.01.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2014;2(1):32-34

unui alt studiu indică o probabilitate mai mare de apariție a NHL difuz celulă mare B (OR, 2.24; 95% CI, 1.68-2.99), NHL zona marginală mai ales tip splenic (OR, 2.47; 95% CI, 1.44-4.23) și NHL limfoplasmocitic (OR, 2.57; 95% CI,1.14-5.79). Nu s-a dovedit în acest studiu o incidență crescută a NHL foliculare pentru pacienții seropozitivi pentru VHC.(7)

Infecția VHB are un rol important în patogeneza neoplaziilor limfoproliferative cronice conform datelor studiului din Coreea, rezultat confirmat și de studiul EPIC doar privind patogeneza mielomului multiplu (OR = 4.00; 95% CI: 1.00–16.0).(4,5) Studiul SMARTH nu a identificat o asociere semnificativă între infecția VHB și riscul apariției unei limfoproliferări cronice.(6) Totuși un studiu recent a identificat VHB ca factor de risc în apariția NHL, obținând rezultat cu semnificație statistică (OR 2.24; 95% CI 1.80-2.78; p≤0.001), tipurile cel mai frecvent întâlnite fiind NHL difuze cu celulă mare B, NHL foliculare și NHL cu celulă T.(8) Engels a confirmat rolul VHB ca factor de risc, într-un studiu de cohortă efectuat pe un grup de pacienți cu NHL din Coreea de Sud. În acest studiu însă, forma cea mai frecvent întâlnită fiind NHL difuz celulă mare B.(9) Infecția cu VHB se asociază cu o incidență mai mare a NHL agresiv clinic, deși infecția VHB a fost mai puțin identificată comparativ cu infecția VHC la pacienții cu neoplazii limfoproliferative cronice evaluați în studiul LIMFOVIR din România.(10)

Recent s-a demonstrat posibila asociere între riscul apariției NHL și infecții cu virusul hepatitic tip G, purtătorii infectați cu acest tip de virus având risc crescut de a fi diagnosticați cu NHL.(11) Nivelul crescut al viremiei VHG se asociază cu un risc crescut de apariție a NHL difuz cu celulă mare B.(12) Asocierea infecției VHG și VHC nu determină o creștere a ratei riscului de apariție a NHL.(13) Renzo et al au arătat într-un studiu efectuat în Italia că nu mecanismul de coinfecție este implicat în prevalența crescută a VHC și VHG la grupul de pacienți cu NHL. În acest studiu s-a demonstrat prezența unui risc mai mare de descoperire a bolii Hodgkin la pacienții cu infecție VHG respectiv NHL la pacienții cu infecție cronică VHC, sugerându-se că mecanismul de oncogeneză nu este identic.(14)

În literatură sunt menționate trei mecanisme ale implicării infecției cu virus hepatitic în patogeneza NHL. Imunosupresia datorată existenței neoplaziei limfoproliferative cronice ar putea determina reactivarea unei infecții virale B sau C sau apariția infecției. Această primă posibilitate nu explică existența infecției cu virus hepatitic pentru cazurile noi diagnosticate sau care nu au primit tratament precum și în situația pacienților care nu au un status semnificativ de imunosupresie. O altă posibilitate este pur teoretică și se referă la transmiterea unui virus necunoscut cu mecanism patogen similar virusului hepatic și care ar avea rol de stimul oncogen. Această ipoteză este susținută recent de un studiu care face referire la infecțiile cronice, neevidente clinic, cu virus Epstein Barr, HPV. Infecția virală cronică este necesară dar nu suficientă pentru procesul de inițiere sau progresie a unor neoplazii, fiind necesară prezența unei coinfecții. Acestea pot cauza o dezechilibrare a sistemului imun determinând o creștere a susceptibilității apariției unei neoplazii; coinfecțiile fiind raportate mai frecvent în țările în curs de dezvoltare.(15)

Cel mai acceptat mecanism este cel care se referă la o relație cauzală între infecția cu virus hepatitic și NHL, virusul hepatitic jucând rol oncogen. Rolul oncogen al VHC în NHL a fost demonstrat de multe studii care au arătat rolul terapeutic al medicației antivirale: PegInterferon și Ribavirin în obținerea remisiunilor parțiale/totale la pacienții cu NHL VHC pozitivi.(16) S-a dovedit de un grup de cercetători japonezi că incidența anuală de diagnosticare a NHL la pacienții purtători de VHC a fost de 0.23%, rata cumulativă a NHL nou diagnosticate după 15 ani fiind de 2.6% în grupul de pacienți HCV pozitivi netratați sau nonresponderi. Grupul de pacienți responderi la terapia antivirală a avut o rată cumulativă 0, sugerându-se rolul profilactic al terapiei antivirale.(17)

Stimularea antigenică cronică realizată de proteina VHC-E2 reprezintă un prim mecanism și este demonstrat de aspectul histopatologic existent la majoritatea NHL cu afectarea celulelor B din centrii germinativi (GC) sau celulele B post-GC. Proteina VHC-E2 prezintă situsul de legare pentru CD81, receptorul pentru VHC aflat pe suprafața hepatocitelor și a limfocitelor B. Interacțiunea dintre HCV-E2 – CD81 reprezintă un al doilea posibil mecanism de oncogeneză. Ca rezultat al acestei interacțiuni rezultă o scădere a producției de interleukină 2, având ca rezultat o proliferare a limfocitelor T. Consecință a acestui mecanism va rezulta activarea și posibil proliferarea cronică a limfocitelor B. Proliferarea cronică a limfocitelor B poate determina sinteza în exces a proteinei Bcl-2 ( proteină întâlnită mai frecvent în NHL foliculare). Infectarea și replicarea VHC în limfocitele B reprezintă un al treilea posibil mecanism de oncogeneză.(10) S-a demonstrat existența unui nivel crescut al replicării virale VHC în limfocitele B, dar nu și în limfocitele T sau alte celule implicate în răspunsul imun (3.35 +/- 3.85 vs. 1.75 +/- 2.52, 2.15 +/- 2.94 or 2.10 +/- 2.90 log copies/100 ng, P < 0.01 pentru celulele B comparativ cu limfocitele T CD4(+), CD8(+) sau alte celule).(15) Infectarea celulelor cu VHC necesită expresia unui coreceptor claudina-1. Limfocitele B pot fi infectate cu virusul hepatitic C, însă în limfocite virusul hepatic nu se poate replica. Totuși limfocitele CD5 pot fi gazde ale replicării virale VHC, acest subset limfocitar exprimând un nivel crescut al CD81, receptorul pentru proteina virală HCV-E2. Coinfecția cu virus EBV poate crește replicarea virală a VHC. Infectarea limfocitelor B cu VHC determină apariția unor mutații în structura ADN polimerazei și activarea citidin deaminazei care contribuie în creșterea de 5-10 ori a frecvenței mutațiilor în genele lanțurilor grele ale imunoglobulinelor, BCL6, p53 și cateninei. Protooncogenele mutante au fost amplificate la pacienții cu NHL HCV pozitivi. Marcucci and Mele au propus un mecanism multicauzal al limfomagenezei, fiind necesari minim doi stimuli oncogeni. Acești doi stimuli ar putea fi stimularea concomitentă a CD81 și a receptorului specific HCV-E2 care determină activarea căii c-jun N-terminal protein kinazei sau coinfecția cu EBV. Mecanismul multicauzal ar putea explica astfel diferențele între ratele de incidență ale NHL și ratele de prevalență ale infecției virale VHB sau VHC în diferite zone geografice.(16)

## REFERINȚE


1. Vedham V, Divi RL, Starks VL, Verma M. Multiple Infections and Cancer: Implications in Epidemiology, Technol Cancer Res Treat 2013 Aug 2. [Epub ahead of print].
2. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002, Int J Cancer 2006 Jun 15;118(12):3030-44.
3. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis, Lancet Oncol 2012 Jun;13(6):607-15.
4. Franceschi S, Lise M, Trépo C et al, Infection with Hepatitis B and C Viruses and Risk of Lymphoid Malignancies in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:208-214.
5. Anderson LA, Pfeiffer R, Warren JL, Landgren O, Gadalla S et al. Hematopoietic malignancies associated with viral

and alcoholic hepatitis, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008 Nov;17(11):3069-75.
6. Kang J, Cho JH, Suh CW, Lee DH, Oh HB et al. High prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in Korean patients with hematopoietic malignancies, Ann Hematol 2011 Feb;90(2):159-64.
7. Bachy E, Besson C, Suarez F, Hermine1 O. Hepatitis C Virus Infection and Lymphoma, Medit J Hemat Infect Dis 2010, 2(1): e2010004.
8. Dalia S, Chavez J, Castillo JJ, Sokol L. Hepatitis B infection increases the risk of non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis of observational studies, Leuk Res. 2013 Jun 26. pii: S0145-2126(13)00193-8. [Epub ahead of print].
9. Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study, Lancet Oncol 2010 Sep;11(9):827-34.
10. Vladareanu AV, Ciufu C, Neagu AM, Onisai M, Bumbea H, et al. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders- preliminary results, Journal of Medicine and Life, 2010 Jul-Sept;3(3):320-329.
11. Wiwanitkit V. Individuals with HGV-RNA are at high risk of B cell non-Hodgkin's lymphoma development Asian Pac J Cancer Prev 2005 Apr-Jun;6(2):215-6.
12. Krajden M, Yu A, Braybrook H, Lai AS, Mak A, Chow R, et al. GBV-C/hepatitis G virus infection and non-Hodgkin lymphoma: a case control study, Int J Cancer 2010 Jun 15;126(12):2885-92.
13. Nicolosi Guidicelli S, Lopez-Guillermo A, Falcone U, Conconi A, Christinat A, et al. Hepatitis C virus and GBV-C virus prevalence among patients with B-cell lymphoma in different European regions: a case-control study of the International Extranodal Lymphoma Study Group, Hematol Oncol. 2012 Sep;30(3):137-42.
14. De Renzo A, Persico E, de Marino F, di Giacomo Russo G, Notaro R, et al. High prevalence of hepatitis G virus infection in Hodgkin's disease and B-cell lymphoproliferative disorders: absence of correlation with hepatitis C virus infection, Haematologica 2002 Jul;87(7):714-8.
15. Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities, Blood 2011 Feb;117(6):1792-98.
16. Inokuchi M, Ito T, Uchikoshi M, Shimozuma Y, Morikawa K, et al. Infection of B cells with hepatitis C virus for the development of lymphoproliferative disorders in patients with chronic hepatitis C, J Med Virol 2009 Apr;81(4):619-27.
17. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C, American Journal of Medicine, 2007;120(12):1034-41.