

# INFLUÊNCIA DA REPLICAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C Em Linfoma Esplénico de Células Vilosas

Joana NUNES, Rui TATO MARINHO, João RAPOSO, José VELOSA

## RESUMO

A associação entre hepatite C crónica e linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B tem sido sugerida por diversos estudos. Apresenta-se o caso de um doente de 70 anos, com o diagnóstico de hepatite C crónica e linfoma esplénico de linfócitos vilosos, previamente submetido a esplenectomia e quimioterapia com fludarabina, com resposta transitória. Foi enviado à Consulta de Hepatologia para tratamento da hepatite C, tendo iniciado Interferão Peguilado e Ribavirina. Verificou-se resposta virológica e hematológica (63% de linfócitos vilosos no sangue periférico no início da terapêutica para 0% no final). Com a suspensão da terapêutica antivírica, observou-se recidiva da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) e reaparecimento de linfócitos atípicos (24%), tendo reiniciado Interferão Peguilado, novamente com resposta. A relação entre a resposta viral e a resposta hematológica (quer na remissão, quer na recidiva) apoia a hipótese de que o vírus da hepatite C possa ter um papel activo na etiopatogenia do linfoma esplénico de células vilosas.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF HEPATITIS C VIRUS REPLICATION On Splenic Lymphoma with Villous Lymphocytes

The association between hepatitis C and B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) has been suggested by several studies. We report the case of a 70 year-old patient with the diagnosis of chronic hepatitis C and splenic lymphoma with villous lymphocytes, who had undergone splenectomy and chemotherapy with fludarabine, with transient effectiveness. He was sent to our Hepatology Clinic for the treatment of hepatitis C, and Pegylated Interferon and Ribavirin were started. He had virological and hematological response (63% of villous lymphocytes in the peripheral blood at the beginning of therapy and 0% at the end). With the suspension of antiviral therapy, recurrence of HCV infection and reappearance of atypical lymphocytes (24%) were observed, and Pegylated Interferon was restarted, with good response. The relationship between viral and hematologic response (remission and relapse) supports the hypothesis that hepatitis C virus has an active role in the pathogenesis of splenic lymphoma with villous lymphocytes.

J.N., R.T.M., J.R., J.V.: Serviços de Gastrenterologia e Hepatologia e de Serviço de Hematologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

A associação entre infecção vírica crónica e linfoma é bem conhecida, sendo o exemplo paradigmático a infecção pelo *Helicobacter pylori* e o linfoma de células B associado à mucosa (mucosa associated lymphoid tissue lymphoma) gástrico<sup>1</sup>. Entre outros agentes implicados, conta-se o vírus Epstein Barr, o vírus da hepatite B (ambos associados ao linfoma de Hodgkin e de Burkitt) e o vírus da hepatite C (VHC), que tem sido associado ao aparecimento de linfomas não-Hodgkin de células B<sup>2-6</sup>. Num estudo que incluiu doentes com um subtipo do LNH de células B, o linfoma esplénico de células vilosas, e infecção concomitante pelo VHC, verificou-se que a erradicação do vírus se acompanhava de resposta hematológica consistente<sup>7</sup>. Este trabalho coloca a hipótese da replicação do VHC ter uma relação directa no aparecimento deste tipo de linfomas.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino de 70 anos, raça caucasiana, advogado, enviado para a nossa Consulta de Hepatologia em Dezembro de 2000 por hepatite C crónica. Apresentava antecedentes de linfoma esplénico de células vilosas diagnosticado três anos antes, na sequência de investigação de linfocitose ( $1300 \times 10^6/L$ ) em análises de rotina. Manteve-se sem evidência de progressão até 1999, altura em que iniciou sintomatologia associada a esplenomegalia volumosa (enfartamento). Foi submetido a esplenectomia, tendo iniciado esquema de quimioterapia recomendada nessa altura (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona e mitoxantrona (CNOP)). Realizou quatro ciclos de quimioterapia, com resposta inicial. No entanto, um ano mais tarde (2001) apresentava evidência de progressão da doença hematológica pelo que foi reinstituída quimioterapia com fludarabina, tendo cumprido seis ciclos. Nesta altura, verifica-se alteração das provas hepáticas, com elevação isolada da  $\gamma$ -GT (77 U/L; valor normal 8-61 U/L). Este padrão manteve-se apesar da suspensão dos fármacos, pelo que se realizou biópsia hepática, que foi normal, excluindo infiltração hepática por linfócitos atípicos. A restante investigação laboratorial realizada revelou a presença de anti-VHC positivo. Dos restantes antecedentes pessoais, destaca-se cardiopatia isquémica submetido a cirurgia de *by-pass* coronário e síndrome depressivo. Desconhecia ter realizado previamente testes serológicos das hepatites. Fumador (20 unidades/maço/ano), sem hábitos alcoólicos ou toxifílicos. Medicado habitualmente com ramipril 10 mg/dia, bisoprolol 10 mg/dia, aspirina 100 mg/dia e alprazolam

1 mg/dia. Ao exame objectivo apresentava hepatomegalia de três cm abaixo do rebordo costal direito, na linha medio-clavicular, sem outras alterações, nomeadamente sem estigmas de doença hepática crónica. Laboratorialmente, havia leucocitose  $37.700 \times 10^6/L$  à custa de linfocitose (48% de linfócitos vilosos), com restante hemograma normal (Hb 15 g/dl, plaquetas  $171000 \times 10^6/L$ ); GGT 81 U/L, aminotransferases e provas hepáticas (bilirrubina, coagulação, albumina) normais.

O ARN do VHC era de 297800 UI/ml, com genótipo 1b. Uma vez que os valores de ALT eram normais, e a biópsia hepática não apresentava actividade inflamatória ou fibrose, o início de terapêutica era discutível de acordo com as recomendações da altura; além disso, apresentava uma contra-indicação relativa para o início de interferão (depressão).

O doente manteve-se em vigilância durante cerca de dois anos.

No entanto, baseados num trabalho muito bem desenhado publicado nessa altura<sup>8</sup>, que demonstrou que a erradicação da hepatite C pode levar à regressão do linfoma esplénico de células vilosas, decidiu-se iniciar tratamento para a hepatite C. Assim, após avaliação por psicólogo, iniciou Interferão Peguilado  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/semana e Ribavirina 1000 mg/dia durante um ano. Às 24 semanas, o ARN do VHC era negativo. Paralelamente, houve uma remissão hematológica, com o desaparecimento de células vilosas no sangue periférico. Após o final do tratamento (48 semanas), verificou-se recidiva viral, acompanhada de um aumento do número de linfócitos atípicos (24%). Tendo em conta a excelente resposta hematológica obtida com o controlo da infecção VHC, decidiu-se iniciar terapêutica de manutenção com Interferão Peguilado  $\alpha$ -2a na mesma dose.

Com esta terapêutica de manutenção, observou-se uma nova resposta viral e remissão da doença hematológica, que manteve durante dois anos. Por aparecimento de trombocitopenia grave ( $31.000 \times 10^6/L$ ), foi reduzida a dose do Interferão Peguilado, mas sem resposta, pelo que se suspendeu a terapêutica antivírica. Com a reactivação da infecção VHC, verificou-se nova recidiva hematológica (Figura 1).

## DISCUSSÃO

O VHC é comprovadamente um vírus oncogénico, sobretudo pela sua associação com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular<sup>8</sup>. A associação do VHC com outras neoplasias, nomeadamente linfomas, tem sido sugerida por diversos autores, sendo o linfoma não-

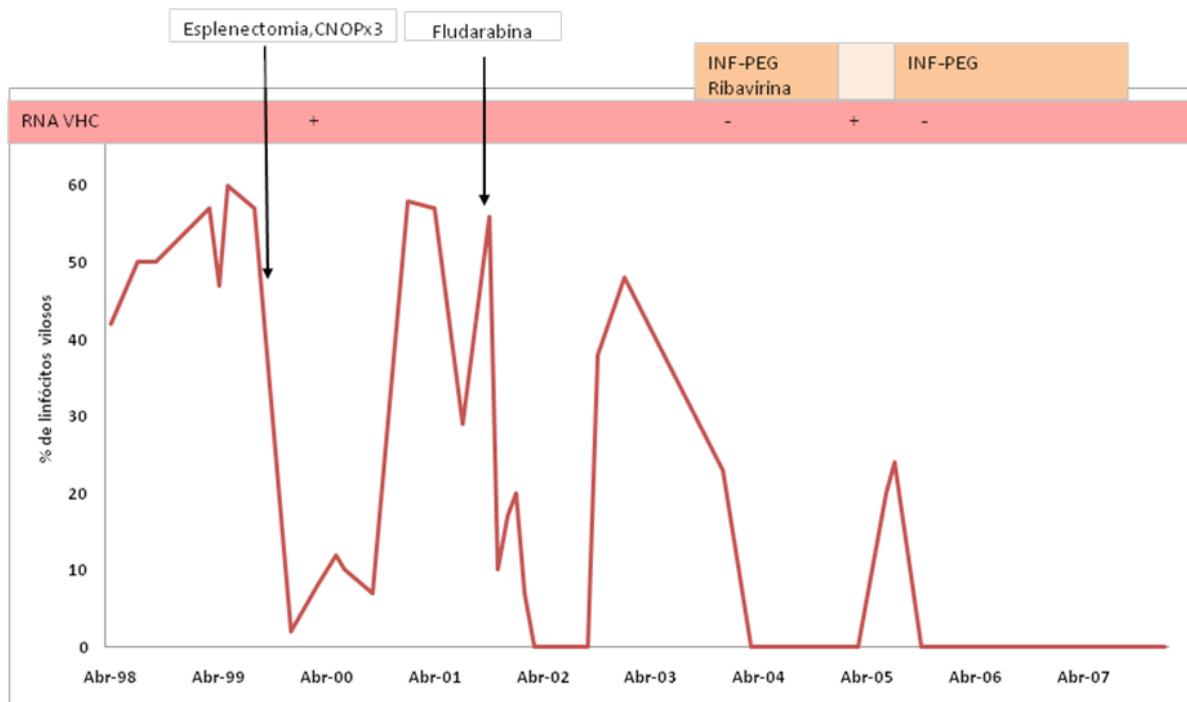


Fig. 1 – Evolução da percentagem de linfócitos vilosos de acordo com a quimioterapia e a terapêutica para a hepatite C

Hodgkin (LNH) de células B o que tem mostrado uma maior associação em estudos epidemiológicos (9-22%)<sup>2-6</sup>. Os subtipos de LNH de células B que mais frequentemente apresentam infecção concomitante pelo VHC são o linfoma linfoplasmocitário e o linfoma B da zona marginal (onde se inclui o linfoma esplênico de células vilosas). Uma meta-análise com 5542 doentes mostrou uma grande variabilidade geográfica nesta associação, com estudos de países do Mediterrâneo a apresentar prevalências muito superiores quando comparados com os países nórdicos (20% em Itália vs 0% no Reino Unido)<sup>2</sup>. Os resultados díspares encontrados podem ser explicados tendo em conta as diferentes prevalências da hepatite C, o genótipo do vírus da hepatite C, e o tipo de linfoma considerado nos diferentes estudos. Talvez seja esta a explicação para alguns autores não terem encontrado qualquer relação entre a hepatite C e os linfomas de células B<sup>9</sup>. Recentemente, esta relação VHC-linfoma foi reforçada com um trabalho que demonstrou uma redução significativa na incidência de linfomas em doentes com hepatite C crónica que obtêm uma resposta viral mantida<sup>10</sup>.

A associação entre a infecção a VHC e LNH de células B levanta a hipótese de uma relação causal entre estas duas patologias. De facto, a hepatite C crónica associa-se à crioglobulinémia mista, na qual existe proliferação de linfócitos B, tendo sido revelado a presença de população de células B monoclonal nestes doentes. Há estudos que

encontraram uma prevalência de crioglobulinémia de 100% em doentes com o linfoma esplênico de células vilosas e a infecção VHC<sup>11</sup>. Estes achados são explicados por alguns autores pela ocorrência de estimulação crónica do sistema imune pelo VHC, com selecção de clones e consequente proliferação monoclonal. Do mesmo modo, esta parece ser a base para os LNH de células B no contexto de infecção pelo VHC<sup>12</sup>.

Tendo o VHC um papel na etiopatogenia do LNH de células B pelo mecanismo acima sugerido, a erradicação viral poderá levar à cura do linfoma, uma vez que cessa a estimulação do sistema imune pelo vírus. A regressão da crioglobulinémia com a negatificação do ARN do VHC foi largamente demonstrada<sup>13</sup>; em relação ao LNH de células B, alguns trabalhos demonstraram também uma regressão associada à cura da hepatite C crónica<sup>14</sup>. Num estudo que incluiu doentes com linfoma esplênico de células vilosas, VHC positivos e VHC negativos, todos submetidos a terapêutica com Interferão alfa-2b e Ribavirina, os autores verificaram que houve regressão da doença hematológica em todos os doentes com hepatite crónica C que obtiveram resposta ao tratamento antivírico<sup>7</sup>. Contrariamente, nos doentes VHC negativos não se verificou resposta hematológica, o que exclui uma eventual acção anti-proliferativa do Interferão na resposta hematológica observada. Verificaram ainda que num doente em que houve recidiva viral, esta se acompanhou de recidiva hematól-

gica. No caso clínico apresentado, verificou-se remissão completa do linfoma esplênico de células vilosas após desaparecimento do VHC. Com a recidiva viral após suspensão do tratamento, houve também recidiva hematológica. A instituição de terapêutica com Interferão Peguilado permitiu nova negativação do VHC, e com esta, ocorreu nova remissão hematológica. A associação entre a presença do vírus da hepatite C e o aparecimento da doença hematológica ficou bem demonstrada com este exemplo. Por outras palavras, o vírus da hepatite C parece ter um papel na etiopatogenia do linfoma esplênico de linfócitos vilosos.

Em conclusão, o caso clínico apresentado reforça a existência de relação directa entre a replicação do VHC e a actividade/remissão de um tipo particular de linfoma, o linfoma esplênico de células B. Com base no que foi dito, sugere-se o rastreio sistemático do anticorpo anti-VHC em todos os doentes com linfoma não-Hodgkin de células B, em particular do tipo de células vilosas. Os doentes que apresentem infecção crónica pelo VHC deverão ser submetidos a tratamento antivírico, com o objectivo de obter a remissão viral e hematológica.

**Conflito de interesses:**

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

**Fontes de financiamento:**

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**BIBLIOGRAFIA**

1. PARSONNET J, HANSEN S, RODRIGUEZ L et al: Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330:1267-71  
2. GISBERT J, GARCÍA-BUEY L, PAJARES J, et al: Prevalence of

Hepatitis C Virus Infection in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2003; 125:1723-32  
3. ZUCKERMAN E, ZUCKERMAN T, LEVINE AM et al: Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. Ann Intern Med 1997;127:423-8  
4. SILVESTRI F, PIPAN C, BARILLARI G et al: Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. Blood 1996;87:4296-301  
5. MELE A, PULSONI A, BIANCO E et al: Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. Blood 2003;102:996-9  
6. MATSUO K, KUSANO A, SUGUMAR A, et al: Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of epidemiological studies. Cancer Sci 2004;95:745  
7. HERMINE O, LEFRERE F, BRONOWICKI J-P et al: Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:89-94  
8. TSUKUMA H, HIYAMA T, TANAKA S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 1993;328:1797-80  
9. COLLIER J, ZANKE B, MOORE M et al: No Association between Hepatitis C and B-Cell Lymphoma. Hepatology 1999; 29:1259-61  
10. KAWAMURA Y., IKEDA K., ARASE Y et al: Viral Elimination Reduces Incidence of Malignant Lymphoma in Patients with Hepatitis C. Am J Med 2007;120:1034-41  
11. SAADOUN D, SUAREZ F, LEFRERE F et al: Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? Blood 2005;105:74-6  
12. SUAREZ F, LORTHOLARY O, HERMINE O et al: Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. Blood 2006;107:3034-44  
13. MAZZARO C, FRANZIN F, TULISSI P et al: Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy. Cancer 1996;77:2604-13  
14. VALLISA D, BERNUZZI P, ARCAINI L et al: Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV related low-grade, non-Hodgkin's lymphoma: A multicenter Italian experience. J Clin Oncol 2005;23:468-473