

Asociación entre hepatitis crónica por virus C y linfoma no Hodgkin de células B

Association between chronic hepatitis C virus infection and non-Hodgkin B cell lymphoma

Ms.C. Zaily Dorta Guridi, Dr.C. Enrique Rogelio Arús Soler, Dr. Luis Calzadilla Bertot

Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se estima que unos 170 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) en todo el mundo. La persistencia del virus en el organismo es consecuencia de su capacidad de mutar y de las alteraciones en la respuesta inmunológica que produce. Existen teorías que relacionan este virus con la linfomagénesis. El riesgo relativo de que pacientes infectados con el VHC padezcan linfoma no Hodgkin (LNH) es de 2 a 4 veces mayor que en los sujetos no infectados. Esta asociación tiene variabilidad geográfica: los países donde esa asociación es mayor son Italia, Japón y Estados Unidos, y donde es menor son Canadá y los del norte de Europa. El linfoma de la zona marginal de células B y el linfoplasmocítico son los más reportados en asociación con el VHC. Los LNH indolentes asociados con el VHC pueden ser tratados con terapia antiviral, no así las formas agresivas que necesitan de inmunoterapia específica. Se ha demostrado que la hepatitis C es un significativo factor de riesgo para la toxicidad hepática en los pacientes que necesitan quimioterapia.

Palabras clave: hepatitis crónica por virus C, linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT

170 million people are estimated to be infected with hepatitis C virus (HCV) worldwide. The persistence of the virus in the body is due to its ability to mutate

and alterations in the immune response that occurs. There are theories linking this virus lymphoma genesis. The relative risk of HCV-infected patients suffering from non-Hodgkin lymphoma is 2-4 times higher than in uninfected subjects. This association has geographic variability. Countries where the association is stronger are Italy, Japan, and the United States, and it is lesser in Canada and northern Europe. Lymphoma of the marginal zone in B cells and lymphoplasmacytic are the most well-informed in association with HCV. Indolent non-Hodgkin lymphomas associated with HCV can be treated with antiviral therapy, but the aggressive forms require specific immunochemotherapy. Hepatitis C has been shown to be a significant risk factor for hepatic toxicity in patients needing chemotherapy.

Key words: chronic hepatitis C virus, non-Hodgkin lymphoma (NHL).

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) fue identificado por primera vez en el año 1989, mediante el empleo de técnicas de biología molecular, como el principal agente causal de las hepatitis no-A, no-B postransfusionales.¹

Se estima que unos 170 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) en todo el mundo y su incidencia es de 1-3 casos por 10 000 hab/año.² Esta infección es la principal causa de cirrosis en el mundo occidental y, a su vez, constituye la primera indicación para trasplante hepático.³

Al VCH se le conocen 6 genotipos, que se dividen en alrededor de 80 subtipos y se caracterizan por una gran variabilidad geográfica. Los genotipos 1, 2 y 3 están distribuidos en todo el mundo, el 4 casi es propio de África, mientras que el 5 se encuentra en Sudáfrica y el 6, en Asia.^{4,5} En Cuba, el genotipo que predomina es el 1.⁶

Durante el proceso de replicación viral se producen variaciones puntuales del genoma que dan lugar a cuasiespecies. Esta capacidad de mutar es una de las características que le permiten al virus escapar a los mecanismos de defensa inmunológicos y lograr su persistencia,⁷ de ahí que alrededor de 85 % de los pacientes infectados por el VHC no logra eliminar este virus durante la fase aguda. En estos enfermos ocurre un progreso lento de la fibrosis y se estima que 20-30 % de ellos desarrollarán cirrosis hepática tras 20 años de infección,^{8,9} de los cuales anualmente 3-5 % desarrollará un carcinoma hepatocelular.¹⁰

Adicionalmente, este virus provoca alteraciones en la respuesta inmunológica, que es otro mecanismo por el que se produce la persistencia viral. Dentro de las modificaciones en la respuesta celular se ha observado una disminución en relación con las células *Natural Killer* (NK), con capacidad citolítica activada, circulantes en sangre periférica.¹¹ Por otra parte, está afectada la capacidad para activar las células dendríticas, por la expresión incrementada del receptor CD94-NK2A y la producción de interleuquina 10 (IL-10) y *tumor growth factor beta* (TGF- β), lo cual crea un ambiente de inmunotolerancia.¹²

Se ha detectado que la proteína E2 del VHC puede inhibir la capacidad citolítica y secretora de citoquinas de las células NK a través del entrecruzamiento de CD81.¹³ A lo anterior se suma que en la infección por el VHC,¹⁴ está afectada la presentación antigénica por la célula dendrítica y los macrófagos, lo cual trae como resultado una inefectiva sensibilización de las células T o el mantenimiento fallido de las células de memoria, así como una limitada y tardía respuesta humoral.^{14,15}

Desde hace más de una década se ha asociado epidemiológicamente la infección crónica por VHC con una variedad de manifestaciones extrahepáticas (tabla).¹⁶

Tabla. Manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por virus C

Asociaciones con clara evidencia científica (I A)	Asociaciones probables o no claramente establecidas (III-IV C)
<p>Crioglobulinemia mixta (CM):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaculitis cutánea - Crioglobulinemia - Manifestaciones reumatológicas asociadas a CM 	<p>Hematológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma no Hodgkin B - Trombocitopenia idiopática - Anemia hemolítica - Gammapatía monoclonal - Síndrome antifosfolípido
<p>Autoanticuerpo</p>	<p>Otras (renales, dermatológicas, endocrinas, oculares, salivales, pulmonares, musculoesqueléticas, neurológicas, etc.)</p>

Modificada de: García-Buey L, González-Mateos F, Moreno-Otero R. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29 (2):168-74.

Las primeras descripciones de asociación de la infección por el virus de la hepatitis C con el linfoma no Hodgkin (LNH) corresponden a *Ferri* y otros, así como a *Pozzato* y otros, en el año 1994,^{17,18} desde entonces, existen múltiples publicaciones en las que se han expuesto evidencias del aumento del riesgo de este tipo de linfoma en estos pacientes.¹⁹⁻²¹

La génesis de un linfoma es un proceso multifactorial en el que intervienen factores genéticos y ambientales, así como ciertos agentes infecciosos.²² Dentro de los factores de riesgo se destacan: a) inmunodeficiencias congénitas y adquiridas; b) infecciones: virales (virus de leucemia humana T tipo I, virus de Epstein-Barr [VEB] y virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) y bacterianas (*Helicobacter pylori*); c) administración de difenilhidantoína y quimioterapia antineoplásica y d) exposiciones ocupacionales a pesticidas y solventes orgánicos.²³

HIPÓTESIS DE LOS MECANISMOS MOLECULARES DEL VHC EN LA LINFOMAGÉNESIS

Los mecanismos moleculares que sustentan la asociación entre el LNH y el VHC no se encuentran bien aclarados. Sin embargo, este virus no se limita a las células hepáticas, sino que está demostrado su notable linfotropismo por las células B.²²

Hay evidencias de que los linfocitos reactivos presentes en el tejido hepático de los pacientes con hepatitis crónica por el VHC tienen integrado el virus y expresan antígenos de este.²⁴ Existen varias teorías que tratan de explicar la linfomagénesis en los pacientes con hepatitis C, dentro de estas se destacan:

- a) La interacción de la glucoproteína E2 del VHC con el receptor CD81 de las células B, que induce linfoproliferación.²⁵
- b) Sobreexpresión de la proteína antiapoptótica bcl-2 en linfocitos B que aumentaría la supervivencia celular y que guarda relación con la translocación cromosómica.²⁶
- c) La existencia de otras mutaciones cromosómicas y expresión de protooncogenes que inhiben la regulación celular normal.²⁶

La asociación más importante para demostrar el poder oncógeno directo del VHC, ha sido la curación de muchos linfomas de bajo grado de malignidad con el tratamiento antivírico para el VHC.^{27,28}

Epidemiología

- Prevalencia del LNH de células B en pacientes con VHC

Se ha observado que la asociación entre la hepatitis por virus C y el linfoma no-Hodgkin (LNH) de células B tiene variabilidad geográfica.²⁹ En Italia, esta asociación se encuentra con una media de 19,8 % en una cohorte de 2 668 casos procedentes de 18 estudios. En Japón se han reportado valores medios de 14 % y en Estados Unidos, de 11 %.³⁰⁻³² Contrariamente, en más de 300 casos de LNH estudiados en el norte de Europa, no se reportaron pacientes con esta infección viral. Tampoco se observó asociación en 2 estudios realizados en Canadá.^{31,32}

A pesar de la variabilidad de la prevalencia de hepatitis C, parece que el riesgo relativo de LNH en pacientes con hepatitis C crónica es de 2 a 4 veces mayor que en los sujetos no infectados.³³

Dentro de los factores que pudieran contribuir con la variabilidad genética, descritos por algunos autores,³¹ se encuentran:

- a) Prevalencia de la infección por VHC en la población general de la región afectada en particular.
- b) Genotipo del VHC.
- c) Subtipo histológico de linfoma.

Estudios realizados

Italia es uno de los países con más publicaciones en este tema.^{31,34} Se presentan algunos resultados de un estudio multicéntrico de casos y controles donde se estudiaron 400 pacientes con LNH, y 17 % tenía asociada una infección por VHC.³⁵

Los tipos de LNH que predominaron en estos pacientes fueron el linfoplasmocítico y el de la zona marginal de células B.³⁵ Esto coincide con lo reportado en la literatura por otros autores.^{21,31} En cuanto a la prevalencia, según el grado de severidad de los LNH, en este estudio predominó la forma agresiva. Sin embargo, en la literatura se ha reportado predominio de la asociación del VHC con linfomas indolentes.^{30,35-37}

En cuanto a la distribución de los genotipos, prevalecieron los 1b, 2a y 2b. Son de esperar estos resultados, pues coinciden con la distribución geográfica que caracteriza a Italia.³⁸⁻⁴⁰

En un meta-análisis publicado por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, según sus siglas en inglés), se aborda el manejo clínico de la HVC asociada con el LNH.⁴¹ Dentro de los principales resultados se encontró que el 75 % de los pacientes con LNH que logró una respuesta, ya fuera completa o parcial, tuvo disminución significativa de los niveles de la carga viral por el tratamiento antiviral.^{28,41,42}

La evidencia más convincente de relación causal entre el LNH y el VHC es la regresión tumoral, en pacientes tratados con interferón alfa-2b o interferón pegilado alfa más ribavirina,⁴¹ lo cual constituye una opción terapéutica para los LNH de bajo grado de malignidad asociados con infección crónica por el VHC.^{28,43}

Sin embargo, cuando se trate de LNH con grado de malignidad intermedio o alto, debe indicarse tratamiento con inmunoterapia con radioterapia o cirugía o sin ellas. En estos casos, el tratamiento antiviral del VHC puede desempeñar un papel en la consolidación terapéutica de la regresión del linfoma con el fin de evitar recidivas.^{44,45}

En otros trabajos en los que se analizó la supervivencia de los pacientes con LNH se demostró que esta era menor en los sujetos con hepatitis crónica por virus C. Las diferencias en la supervivencia durante los 2 primeros años en pacientes infectados por el VHC en relación con los no infectados, se deben a la hepatotoxicidad de los pacientes con virus C. Por otra parte, se observó que la toxicidad hepática se incrementaba en frecuencia y severidad a medida que avanzaban los ciclos de quimioterapia.^{46,47}

Además, se plantea que en los pacientes con hepatitis crónica por virus C el incremento de la hepatotoxicidad está dado por la citotoxicidad directa del virus, y por el aumento de la replicación viral, por la quimioterapia.^{46,48} En estos pacientes, la toxicidad hepática provocó modificaciones de la dosis, así como retraso del ciclo de la quimioterapia e, incluso, muerte por progresión del linfoma y fallo hepático.⁴⁷⁻⁴⁹

En un estudio multicéntrico realizado en Japón, se evaluó la supervivencia y la toxicidad hepática en 553 pacientes con LNH, de los cuales 131 presentaban hepatitis C asociada. Todos se encontraban bajo tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. No se observó correlación entre la progresión durante la supervivencia de los pacientes con LNH y la infección por el VHC.⁵⁰ En el análisis multivariado se demostró que la hepatitis C es un factor de riesgo significativo para la toxicidad hepática severa con un riesgo relativo [OR]: 14,72 y 95 % de intervalo de confianza.⁵⁰

En resumen, el riesgo relativo de LNH en pacientes con hepatitis C crónica es de 2 a 4 veces mayor que en los sujetos no infectados. Los pacientes con LNH indolente asociado con VHC pueden ser tratados con terapia antiviral, mientras que los que tienen un LNH agresivo deben ser tratados con la inmunoterapia establecida.

El uso de la quimioterapia sistémica debe llevar un monitoreo estrecho de la función hepática, así como un seguimiento multidisciplinario entre oncología, hematología y hepatología.⁴¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
2. Kagawa T, Keeffe EB. Long-Term Effects of Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Res Hepat Treat*. 2010;2010:562-78. doi: 10.1155/2010/562578.
3. Savino B, Facciotto C. The natural course of HCV infection and the need for treatment. *Ann Hepatology*. 2008;7(2):114-9.
4. Ramia S, Eid-Fares J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in the Middle East. *Int J Infect Dis*. 2006;10(4):272-7. Epub 2006 Mar 27.
5. Martell M, Gómez J, Esteban JI, Sauleda S, Quer J, Cabot B, et al. High-throughput real-time reverse transcription-PCR quantitation of hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol*. 1999;37(2):327-32.
6. Padrón G, Roca R, Jameel S, Arús E, Rivera L. The Hepatitis C virus infection in Cuba. Antibody pattern and genotypes. *Biotechnología Aplicada*. 1995;12:93.
7. Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *International J Med Sci*. 2006;3(2):47-52.
8. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2000;132:296-305.
9. Diago M. ¿Mejora el tratamiento antiviral el curso clínico de la cirrosis por virus de la hepatitis C? *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:85-92.
10. Arús Soler E. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. *Rev Cubana Med*. ene.-mar. 2006;45(1). [citado 18 nov 2014] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000100006&lng=es&nrm=iso
11. Morishima C, Paschal DM, Wang CC, Yoshihara CS, Wood BL, Yeo AE, et al. Decreased NK cell frequency in chronic hepatitis C does not affect ex vivo cytolytic killing. *Hepatology*. 2006;43(3):573-80.

12. Jinushi M, Takehara T, Kanto T, Tatsumi T, Groh V, Spies T, et al. Critical role of MHC class I-related chain A and B expression on IFN-alpha-stimulated dendritic cells in NK cell activation: impairment in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol.* 2003;170(3):1249-56.
13. Koziel MJ. NK cells: natural born killers in the conflict between humans and HCV. *Hepatology.* 2006;43(3):395-7.
14. Sarobe P, Lasarte JJ, Casares N, López-Díaz de Cerio A, Baixeras E, Labarga Peta II. Abnormal priming of CD4 (+) T cells by dendritic cells expressing hepatitis C virus core and E1 proteins. *J Virol.* 2002;76(10):5062-70. Erratum in: *J Virol.* 2004;138(1):193.
15. Lechner F, Wong KHD, Dunbar PR, Chapman R, Chung R T, Dohrenwend P, et al. Analysis of Successful Immune Responses in Persons Infected with Hepatitis C Virus. *J Exp Med.* 2000 May 1;191(9):1499-512.
16. García-Buey L, González-Mateos F, Moreno-Otero R. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Supl 2):168-74.
17. 17. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994;88(2):392-4.
18. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Lowgrade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 1994;84(9):3047-53.
19. Arcaini L, Varettoni M, Boveri E, Orlandi E, Rattotti S, Zibellini S, et al. Distinctive clinical and histological features of Waldenström's macroglobulinemia and splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):103-5. doi: 10.3816/CLML.2011.n.020.
20. Chuang SS, Liao YL, Chang ST, Hsieh YC, Kuo SY, Lu CL, et al. Hepatitis C virus infection is significantly associated with malignant lymphoma in Taiwan, particularly with nodal and splenic marginal zone lymphomas. *J Clin Pathol.* 2010;63(7):595-8.
21. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, Ott M, Maynadié M, Benavente Y, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology.* 2006;131(6):1879-86. Epub 2006 Sep 20.
22. Muller HM, Kallinowski B, Solbach C, Theilmann L, Goeser T, Pfaff E. B-lymphocytes are predominantly involved in viral propagation of hepatitis C virus. *Archives of Virology Supplementum.* 1994;9:307-16.
23. Ferrís Tortajada J, García Castell J, Berbel Tornero O, Clar Gimeno S. Factores de riesgo para los linfomas no hodgkinianos. *An Pediatr.* 2001;55(3):230-8.
24. Muratori L, Gibellini D, Lenzi M, Cataleta M, Muratori P, Morelli MC, et al. Quantification of hepatitis C virus-infected cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood.* 1996;88(7):2768-74.

25. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*. 1998;282(5390):938-41.
26. Machida K, Cheng KTN, Sung VMH, et al. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(12):4262-7.
27. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:653-62.
28. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol*. 2005;23:468-73.
29. Romero-Gómez M, García-Romero D. Hepatitis C: crioglobulinemia y linfoma no-Hodgkin. *Rev Esp Enferm Dig*. mar. 2008;100(3):164-70.
30. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci*. 2004;95:745-52.
31. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol*. 2003;125(6):1723-32.
32. Mazzaro C, Tirelli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Dig Liver Dis*. 2005;37:219-26.
33. Negri E, Little D'Anna, Boiocchi M, Vecchia C, Franceschi S. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: A systematic review. *Intern J Cancer*. 2004;111(1):1-8.
34. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo MG, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas an Italian multicenter case-control study. *Blood*. 1 august 2003;102(3):996-9.
35. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, Ott M, Maynadié M, Benavente Y, et al. Hepatitis C and Risk of Lymphoma: Results of the European Multicenter Case-Control Study EPILYMPH. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1879-86.
36. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol*. 2004;126:43-9.
37. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer*. 2004;100:107-15.

38. Maio G, D'Argenio P, Stroffolini T, et al. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol.* 2000;33:116-20.
39. Osella AR, Sonzogni L, Cavallini A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of hyperendemicity in southern Italy: a population-based study. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2371-2.
40. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut.* 1999;44:874-9.
41. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Hansmann ML, Zeuzem S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol.* 2013;59:169-77.
42. Paulli M, Arcaini L, Lucioni M, Boveri E, Capello D, Passamonti F, et al. Subcutaneous 'lipoma-like' B-cell lymphoma associated with HCV infection: a new presentation of primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol.* 2010;21:1189-95.
43. Mazzaro C, De Re V, Spina M, Dal Maso L, Festini G, Comar C, et al. Pegylated-interferon plus ribavirin for HCV positive indolent non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol.* 2009;145:255-7.
44. La Mura V, De Renzo A, Perna F, D'Agostino D, Masarone M, Romano M, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV positive non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol.* 2008;49:557-63.
45. Musto P, Dell'Olio M, La Sala A, Mantuano S, Cascavilla N. Diffuse B-large cell lymphomas (DBLCL) with hepatitis-C virus (HCV) infection: clinical outcome and preliminary results of a pilot study combining R-CHOP with antiviral therapy. *Blood.* 2005;106:688a.
46. Besson C, Canioni D, Lepage E, Pol S, Morel P, Lederlin P, et al. Characteristics and Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Hepatitis C Virus-Positive Patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Programs. *J Clin Oncology.* 2006;24(6):953-60.
47. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet.* 1996;347:92-93.
48. Kawatani T, Suou T, Tajima F, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol.* 2001;67:45-50.
49. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, et al. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/ hepatitis C virus (HCV) positive recipients: A retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:295-300.

50. Daisuke Ennishi, Yoshinobu Maeda, Nozomi Niitsu, Minoru Kojima, Koji Izutsu, Jun Takizawa, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus–infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood*. 2010;116(24):5119-25.

Recibido: 24 de enero de 2014.

Aceptado: 16 de julio de 2014.

Ms.C. *Zaily Dorta Guridi*. Instituto de Gastroenterología. 25 No. 503 entre H e I, El Vedado. La Habana, Cuba.