

CONTENIDO	COMUNICACIONES
Abstract	
PDF	
Comentarios	
Título	EXPRESIÓN DE VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN LINFOMAS NO HODGKIN EN LAS COMARCAS DE TARRAGONA.
Resumen	<i>Ramón Bosch Príncipe, Tomás Álvaro Naranjo, M^a Teresa Salvadó Usach, Salomé Martínez González, Enric Contreras Barbeta, Josep Gumà Padrò, M^a Ángeles Martínez Lanao.</i>
Introducción	<i>Hospital de Tortosa Verge de la Cinta y Hospital Sant Joan de Reus. Tarragona, España.</i>
Material	
Resultados	
Discusión	
Conclusiones	IV-CVHAP 2001 COMUNICACIÓN-E - 046
Referencias	Fecha recepción: 15/02/2001 Fecha publicación: 06/05/2001
Imágenes	Evaluación: Ver "Taller de Hematopatología"

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La proporción de LNH que expresan VEB varía según el subtipo histológico y la inmunocompetencia del individuo. El objetivo del presente trabajo es reclasificar los LNH de nuestro archivo según la clasificación de la OMS y determinar su grado de asociación con el VEB.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo sobre 288 LNH diagnosticados en el servicio de Patología del Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Se realizaron nuevos cortes histológicos y técnicas inmunohistoquímicas para reclasificación histológica según la OMS. Se ha determinado la presencia de VEB usando la técnica inmunohistoquímica LMP-1 y la técnica de Hibridación in situ para EBER-1.

RESULTADOS: El 53,3% de los pacientes eran hombres y el 46,7% mujeres. Un 2,4% eran HIV+ (7/288). El 35,1% eran LDCG, 13,9% LFol, 13,9% LLC/LLP, 8,7% de LZMarginal (nodal, extranodal y esplénica), 6,3% LCM, 4,9% LACG (13 sistémicos y 1 cutáneo), 4,9% LT periféricos (13 NOS y 1 tipo linfadenopatía angioinmunoblástica), 4,2% LT periféricos (L T PN) extraganglionares (5 MF, 3 de células T/NK de tipo nasal, 2 LT paniculíticos subcutáneos y 2 linfomas T intestinales de tipo enteropatía), 3,1% linfomas de Burkitt o tipo Burkitt, 3,1% linfomas linfoplasmocitoides, 1% linfoblásticos (2 B y 1 T) y 3 linfomas inclasificables. En el 67% eran primarios ganglionares y el 33% eran extraganglionar. Un 57% de los LNH en HIV+ expresaban VEB (2/3LDCG; 0/2L. Burkitt; 2/2LACG). Un 7,8% (22/281) de los LNH en HIV- expresaban VEB [linfomas B: 7,9% (19/239); linfomas T: 12,8% (5/39); L T EN: 25%; L T PN: 14,3%; L Burkitt: 14,3%; L DCG (12,2%); L LC (7,5%) y L Fol: 2,5%].

CONCLUSIONES: El VEB se asocia, en nuestra área geográfica, a un 57% de los LNH que surgen en pacientes HIV+ y un 7,8% de los LNH que surgen en pacientes inmunocompetentes, siendo, en éste último grupo, el porcentaje mayor en linfomas T que en linfomas B.

Palabras clave: linfomas no Hodgkin | virus de Epstein-Barr | VEB | reclasificación |
subtipificación

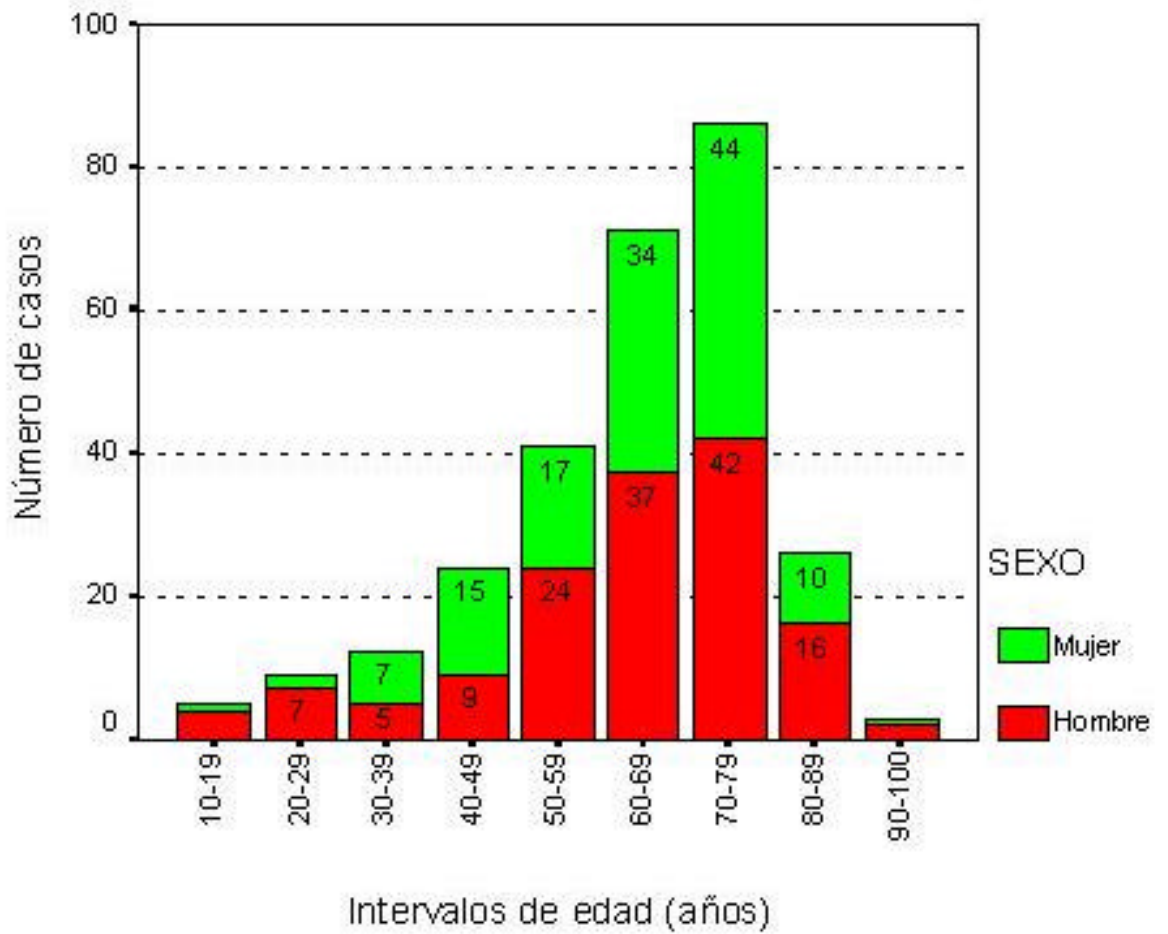


Figura 1. Diagrama de barras que muestra la distribución por edades y sexo de los pacientes con LNH

Subtipos Histológicos (pacientes VIH-)

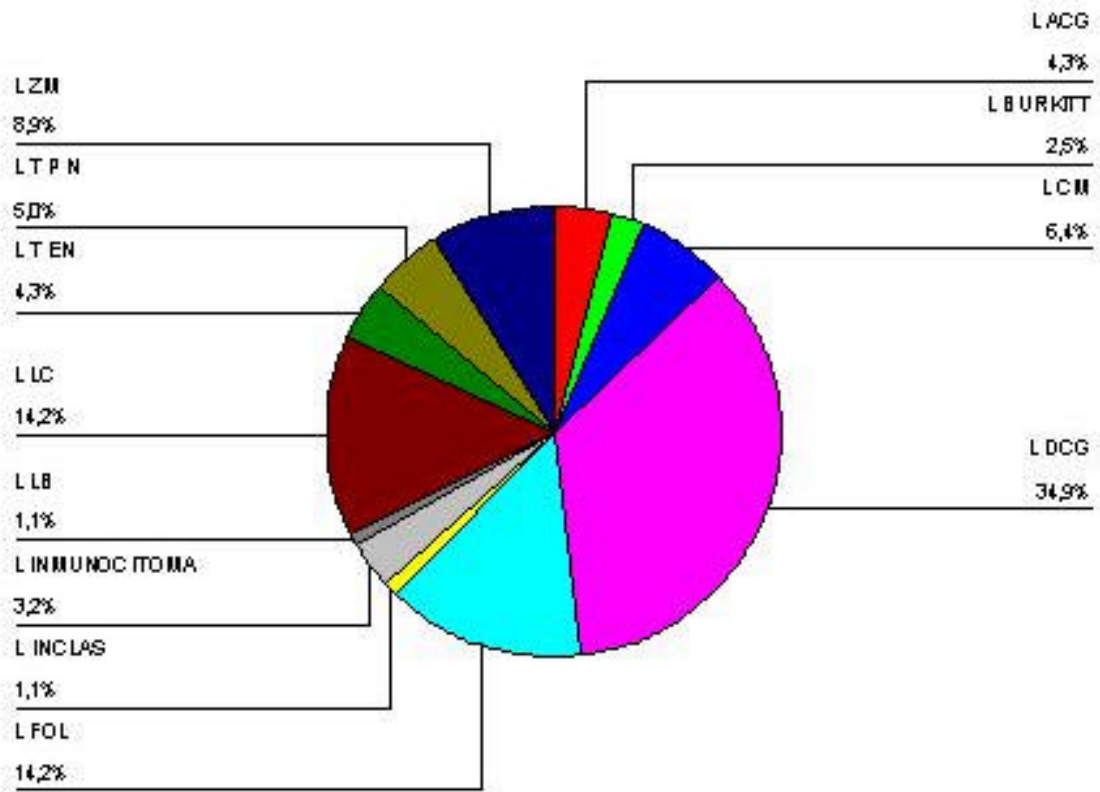


Figura 2. Distribución de los LNH, en pacientes VIH -, por subtipos histológicos siguiendo criterios de la REAL clasificación (LDCG: Linfoma difuso de células grandes B; L FOL: linfoma folicular; L LC: linfoma de linfocitos pequeños / leucemia linfática crónica; LZM: linfomas de la zona marginal, nodal, extranodal y esplénica; L CM: linfoma de células del manto; L ACG: linfoma anaplásico de células grandes, T o nulo; L T N: linfoma T periférico ganglionar (NOS y tipo linfadenopatía angioinmunoblástica); L T EN: linfomas T periféricos extranodales agrupando en este grupo micosis fungoides, linfomas de células T/NK de tipo nasal, linfomas T paniculíticos subcutáneos y linfomas T intestinales de tipo enteropatía, L Burkitt: linfomas de Burkitt; L Inmunocitoma: inmunocitoma; L LB: linfoblásticos y L Inclas: linfomas inclasificables).

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) representan el 76% de todos los linfomas diagnosticados en la provincia de Tarragona mientras que la enfermedad de Hodgkin constituye el resto (24%)(1). Los LNH ocupan el séptimo lugar en el ranking de los cánceres en el mundo constituyendo el 4,2% de todas las neoplasias malignas para ambos sexos (4,7 % en mujeres y 3,6% en hombres). En la provincia de Tarragona representan el 1,2% y el 1,6% de todas las neoplasias en hombres y en mujeres, respectivamente. Esto representa una tasa ajustada a la edad de 2,2 casos/100.000 hombres y 3,0 casos/100.000 mujeres (2). En Europa las tasas de incidencia ajustadas a la edad de LNH sufren también un cambio anual de 4,8% en el hombre y de 3,4% en la mujer (3). En Tarragona las tasas de incidencia ajustadas a la edad de los LNH han sufrido un aumento anual promedio del 3,7% afectando tanto a mujeres como a hombres (4). Estos aumentos se han producido en todos los grupos de edad adulta, aunque el mayor aumento se registra en los sectores de edad más avanzada de la población. Son los hombres de más de 70 años los que registran un mayor aumento promedio anual (5,9%)(3). Dadas las mayores expectativas de vida de las poblaciones industrializadas, los segmentos de población con más edad son tributarios de un esfuerzo diagnóstico superior en las últimas décadas y este puede ser uno de los motivos de este aumento de las incidencias de los linfomas. Otros factores también se cree que puedan estar involucrados en este aumento de incidencias.

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un agente etiopatogénico ampliamente reconocido en muchas enfermedades humanas: mononucleosis infecciosa, carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt endémico, enfermedad de Hodgkin, linfomas en inmunodeprimidos y linfomas de células T periféricos (5, 6). La expresión de VEB en los LNH ha sido evaluado en algunas series extranjeras de LNH (7-10). La expresión del VEB en los LNH varía ampliamente dependiendo sobretodo del subtipo histológico, el estado inmunológico del paciente portador del linfoma y país de procedencia de los pacientes. Puede ser detectado en cerca del 100% en determinados subtipos histológicos que aparecen en pacientes inmunosuprimidos (linfomas difusos de células grandes (LDCG) del SNC y linfomas de cavidades, ambos en pacientes HIV+), o incluso en pacientes no inmunodeficientes (linfomas asociados a piotórax o linfomas de células T/NK).

La expresión de VEB en LNH, sobre un gran número de casos y sobre material histológico procedentes de pacientes españoles, no ha sido todavía publicada en España. El objetivo del presente estudio es determinar la proporción de LNH que expresa VEB en las comarcas de Tarragona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes: Del archivo del servicio de Patología del Hospital de Tortosa Verge de la Cinta se obtuvo material histológico de 288 casos de LNH diagnosticados durante el periodo 1982-1999. Los pacientes con LNH procedían principalmente de las regiones sanitarias de Tortosa y Reus. Todos ellos cumplían los requisitos necesarios para entrar en el estudio: 1) el diagnóstico inicial había sido hecho sobre un ganglio linfático u otro órgano (excluyendo médula ósea) antes de iniciar el tratamiento (a excepción de algunas LLC que habían sido previamente diagnosticadas y tratadas por el servicio de hematología); 2) existía material suficiente para la realización de técnicas inmunohistoquímicas que permitieran su reclasificación y la determinación de VEB.

Estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos: Todas las muestras habían sido fijadas en formol al 10% y/o B5 e incluidas en parafina siguiendo el procedimiento rutinario. Las secciones utilizadas fueron cortadas a 2 micras de espesor, teñidas con hematoxilina-eosina. Se revisaron todos los diagnósticos histológicos para obtener su correcta tipificación y subclasificación siguiendo los criterios actuales de la REAL Clasificación(11) y los borradores de la OMS para ello se realizaron estudios inmunohistoquímicos para CD45, CD20 (L26), CD79a, CD3, CD45RO (UCHL-1), CD43, CD34, CD23, CD5, CD10, CD15, CD30 (Ki1), CD68, CD99, EMA, Tdt y ALK. Los anticuerpos primarios fueron adquiridos a Dakopatts (CD45, CD79a, CD3, CD45RO, CD15, CD30, EMA y ALK) y Novocastra (CD20).

Determinación inmunohistoquímica de VEB (LMP1): La determinación inmunohistoquímica de la expresión del VEB se realizó mediante la técnica que detecta la Proteína Latente de Membrana (LMP) del VEB mediante el uso de una mezcla de 4 anticuerpos monoclonales contra la LMP (CS 1-4, M0897) (Dakopatts, Copenhagen, Dinamarca). El sistema de amplificación y visualización utilizado fue EnVision™ (Dakopatts, Copenhagen, Dinamarca). Se usó un control positivo.

Hibridación in situ para detección de VEB (EBER-1): Paralelamente, se realizó la técnica de hibridación in situ para EBER-1 sobre material parafinado. Esta técnica es una prueba no isotópica de hibridación in situ que detecta los RNAs pequeños asociados al VEB (EBER-1). Brevemente, las secciones de 2 micras de tejido fijado en formol e incluido en parafina fueron montadas sobre portas gelatinados. Los EBER-1 fueron detectados usando sondas de oligonucleótidos marcados con isotiocianato de

fluoresceína (Y017, Dakopatts, Copenhagen, Dinamarca) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se usó un control positivo.

Identificación de casos con expresión de VEB: La expresión del VEB se consideró positiva cuando se identificó tinción específica, en la membrana de las células neoplásicas, para la técnica inmunohistoquímica de LMP y/o cuando se observó positividad en el núcleo de las mismas para la técnica de EBER-1. Se consideraron negativos aquellos casos en los que la positividad de la técnica de EBER-1 se concentraba únicamente en linfocitos aislados y reactivos y no se observaba positividad en las células tumorales.

Estudio estadístico: El estudio estadístico fue realizado mediante la prueba Chi-cuadrado y la prueba t de Student. Se consideró significativa una $P < 0,05$.

RESULTADOS

Características clínicas: 153 de los pacientes eran hombres (53,3%) y 134 mujeres (46,7%) con una razón de 1,14:1. La edad media al diagnóstico (EM) fue de 62,34 años (DE: 16,37; rango: 10-97a; EM en mujeres = 63,19 a; EM en Hombres: 61,59a; no se observa diferencia significativa). La distribución por edad en el momento del diagnóstico se muestra en la **Figura 1** La mayor frecuencia se observaba entre los 60 y 80 años (55,2 % de todos los LNH, 52,31% en el hombre y 58,64% en las mujeres). Un 34,5% tenía menos de 60 a. y un 10%, 80 o más. Solamente 7 de los 288 pacientes eran HIV+ (2,4%) mientras que el resto mostraba una serología negativa o no ha sido demostrada inmunodeficiencia durante su seguimiento (HIV-). La EM de los pacientes HIV+ era de 41,42 años (DE:7,09; rango 33-51a) mientras que la E de los pacientes HIV- era de 62,87 años (DE: 16,20; rango: 10-97a.).

Hallazgos histológicos: Siguiendo los criterios de la REAL clasificación y los borradores de la Clasificación de la OMS, 101 casos (35,1% de todos los LNH) fueron diagnosticados de Linfoma difuso de células grandes B, 40 (13,9%) de linfoma folicular (L Fol), 40 (13,9%) de linfoma de linfocitos pequeños / leucemia linfática crónica (L LC), 25 (8,7%) de linfomas de la zona marginal, nodal, extranodal y esplénica, 18 (6,3%) de linfoma de células del manto (L CM), 14 (4,9%) de linfoma anaplásico de células grandes, 13 sistémicos y 1 cutáneo, 14 (4,9%) de linfoma T periférico ganglionar (13 NOS y 1 tipo linfadenopatía

angioinmunoblástica), 12 (4,2%) de linfomas T periféricos extranodales (L T EN) agrupando en este grupo 5 micosis fungoides (1,73%), 3 linfomas de células T/NK de tipo nasal (1,04%), 2 linfomas T paniculíticos subcutáneos (0,69%) y 2 linfomas T intestinales de tipo enteropatía (0,69%), 9 (3,1%) linfomas de Burkitt o tipo Burkitt, 9 (3,1%) inmunocitomas, 3 (1%) linfoblásticos (2 B y 1 T) y 3 linfomas inclasificables).

En 193 casos (67%) el LNH era primario ganglionar, en 95 casos (33%) la localización era extraganglionar (10% gastro-intestinal, 8% otorrinolaringológica, 6,9% cutánea, 3,1% esplénica, 1,4% tiroidea, 1% de localización en partes blandas, 0,7 % en hueso y en 0,3% en conjuntiva, corazón, hepática, mediastínica y testicular).

Los 7 pacientes con infección por HIV que desarrollaron linfomas presentaron 3 LDCG, 2 linfomas de Burkitt y 2 LACG.

La distribución de los LNH por subtipos histológicos, en pacientes VIH -, se muestra en la **Figura 2** La distribución por sexos es la siguiente: 1) en hombres 1º: L DCG (29,1%), 2º: L LC (14,9%), 3º: L Fol (12,2%), 4º: L CM (9,5%), 5º: L ZM (8,1%), 6º: L TPN (6,8%), 7º: L ACG (5,4%), 8º: L TEN (4,7%), 9º: L Burkitt y L Inmunocitoma (3,4%), 10º: L Inclasificables (2%), 11º: L Linfoblástico T; 2) En mujeres 1º: L DCG (40,9%), 2º: L Fol (16,7%), 3º: L LC (13,6%), 4º: L ZM (9,8%), 5º: L TEN (4,3%), 6º: L CM, L ACG, L TPN y L Inmunocitoma (todos 3%), 7º: L Burkitt y L Linfoblástico B (1,5%).

Expresión del VEB: En conjunto se ha observado una expresión de VEB (EBER-1 y/o LMP-1 positivos) en un 7,8% de los LNH (22/281) diagnosticados en pacientes HIV-. La edad media de los pacientes con LNH VIH - y VEB + era de 66,81 a. (DE: 17,05 a.), mientras que la edad media de los pacientes VIH- y VEB- era de 62,53 a. (DE:16,11 a.). Los porcentajes de linfomas que expresan VEB en pacientes HIV-, por subtipo histológico y por grupos de edad quedan reflejados en la Tabla 1. No se observaron diferencias significativas entre las proporciones de expresión de VEB en estos grupos.

Un 8,1% (12/148) de los LNH en VIH - diagnosticadas en hombres y un 7,6% (10/132) de los diagnosticados en mujeres expresaban VEB, no observándose diferencias significativas al comparar ambas proporciones (**Tabla 1**). Tampoco se observaba una diferencia significativa por sexos en la edad media de los pacientes VEB + (65,41a. en hombres y 68,50a. en mujeres).

Por subtipos histológicos, se observa que los LNH en VIH - que presentan una mayor positividad a VEB son los linfomas T

extraganglionares (L T EN) con un 25% de positividad seguidos de los L T periféricos ganglionares y los L de Burkitt (ambos con 14,3%) en tercer lugar se encontrarían los L DCG (12,2%) y en cuarto los linfomas de bajo grado que expresan VEB que se resumen a 3 casos de L LC en transformación prolinfocitoide (7,5% de las LLC) y un linfoma folicular (2,5%).

El análisis más exhaustivo de cada uno de los grupos muestra que dentro del grupo de los L T EN los tres casos positivos corresponden a tres linfomas de células T/NK, todos ellos positivos a CD56 y a EBER1 en la mayor parte de las células mientras que la LMP-1 fue negativa en todos los casos (dos nasales y uno cutáneo). El resto de linfomas T extraganglionares fueron negativos a VEB (5 micosis fungoide, 2 linfomas T intestinales tipo enteropatía y 2 linfomas T paniculíticos subcutáneos).

El grupo de los linfomas T periféricos ganglionares incluye 13 L T periféricos NOS de los cuales solamente 2 presentan menos de un 10% de células tumorales positivas a VEB. Únicamente uno de los casos se corresponde con una linfadenopatía angioinmunoblástica que no muestra positividad a VEB.

Dentro del grupo de los linfomas Burkitt se han considerado 5 linfomas de Burkitt esporádicos con morfología clásica y dos linfomas variante Burkitt-like. De los 5 Burkitt clásicos únicamente uno mostraba positividad para EBER1 en una proporción superior al 80 % de sus células. Los 2 Burkitt-like eran negativos.

De los 12 LDCG positivos a VEB, 6 eran ganglionares y 6 extraganglionares, todos mostraban positividad para EBER1 (todos menos 2 presentaban más de 40% de las células tumorales positivas, los dos casos restantes presentaban de entre un 10 y un 40% de células tumorales positivas). 8 casos presentaban positividad a la LMP1 (3 más de un 80% de células positivas y el resto menos).

Los pacientes HIV+ presentaron positividad para el VEB en 4 (57%) de los 7 casos (los 2 LACG, 2/3 de los LDCG y ninguno de los 2 linfomas de Burkitt).

La técnica de EBER-1 detectó 26 casos positivos del total de los 288 LNH (9,02%). La técnica de LMP-1 mostró positividad en un 3,8% de todos los LNH que se correspondieron con 11 de los 26 casos detectados por EBER-1 (42,3%), siendo el resto negativos.

La revisión histológica y la reclasificación de nuestros casos nos ha permitido demostrar que los LNH en la provincia de Tarragona están constituidos en un 85% por linfomas de células B y en un 15% por linfomas de células T, T/NK o nulas. La distribución es similar a la expresada en otra serie española (80% LNH B y 20 LNH T/NK)(12), otras series europeas (13) y norteamericanas(14) y también próxima a la observada en otros países asiáticos en donde existe, un predominio de linfomas B aunque los linfomas T muestran un porcentaje algo mayor (18-30 %)(15,16).

También se ha puesto de manifiesto que el subtipo histológico más frecuente es el LDCG, el cual representa el 35% de todas las biopsias con diagnóstico LNH, seguido de los linfomas foliculares y las LLC/linfoma linfocítico bien diferenciado que representan cada uno de ellos el 14%. En tercera posición se encuentra los linfomas de la zona marginal (9%). En cuarto lugar los linfomas del manto (6,5%). En quinta posición se encuentran los LNH T periféricos ganglionares (5%) y en sexto los anaplásicos y LNH T extraganglionares (4,3%). Es conocida la variabilidad geográfica de los diferentes subtipos histológicos de LNH.(17) A pesar de ello, la distribución por subtipos histológicos que hemos podido encontrar en nuestros casos es similar a la de otros países europeos continentales en donde los linfomas foliculares constituyen menos de un 20% del total de los linfomas biopsiados (un 18% en Alemania, un 17% en Francia y un 11% en Suiza(17) siendo en nuestra serie del 14%). Estos datos contrastan con el elevado porcentaje de linfomas foliculares en Norteamérica y en Inglaterra y el porcentaje mucho más bajo en los países asiáticos (17).

En los últimos años se ha detectado un aumento importante de las tasas de incidencia de los LNH (un promedio de un 3,8% en las tasas de incidencia ajustadas a la edad en Europa y en España(4,18) a expensas fundamentalmente de los linfomas foliculares y extranodales. Entre los posibles factores etiopatogénicos que pudieran tener un papel en el aumento de las tasas de incidencia de los linfomas se encuentran los virus, entre ellos el que con mayor frecuencia se ha involucrado con el desarrollo de procesos linfoproliferativos ha sido el virus de Epstein-Barr. Las proporciones de linfomas en los que se demuestra la presencia de VEB son variables, dependiendo no solamente del subtipo histológico de linfoma sino también de otras variables tales como el país donde se desarrolla el estudio, el grupo de edad estudiado y la técnica con la que se realiza el estudio. También influye en la valoración de los datos la clasificación de los linfomas utilizada. El uso de la clasificación REAL está permitiendo una mayor comparación de datos pero son escasas las publicaciones que existen hasta el momento que presenten los resultados de

expresión de VEB en LNH basándose en esta clasificación (19).

Nosotros hemos presentado en esta publicación los resultados de una serie amplia europea caracterizada por:

1. un predominio de los linfomas B con una baja incidencia de linfomas asociados a inmunodepresión por VIH (2,5% del total de LNH)
2. una expresión de VEB en células tumorales en el 9,02% de los casos
3. cuando se excluyen aquellos casos relacionados con la infección por VIH, se observa como esta proporción se convierte en un 7,8%.

Estas proporciones son similares a las halladas en otra serie Europea (12,7%)(10). Los linfomas B muestran una expresión del 7,94% (19/239) mientras que los linfomas T del 12,8% (5/39). Si bien se observa una proporción de expresión de VEB en LNH B similar a otras series (7-10%)(10, 20) llama la atención la baja expresión de VEB en LNH T ya que las series previamente comentadas muestran valores que van desde el 31% hasta el 33%(10,20).

En nuestro estudio, de los linfomas B en pacientes HIV-, son los LDGC los que han mostrado un número absoluto mayor de casos VEB + (12/17) representando el 70% de todos los LNH B VEB+. Del grupo de los linfomas de Burkitt o tipo Burkitt existen en nuestra serie pocos casos para sacar conclusiones importantes, únicamente comentar que este subtipo histológico muestran una expresión de VEB de zona no endémico de linfoma de Burkitt. Los linfomas B de bajo grado se caracterizan por la presencia excepcional de VEB en células tumorales hecho que hemos comprobado en nuestra serie en la que hemos observado únicamente 4 casos entre 132 VEB+ (3%). El grupo de las LLC / LLBD mostró 7,5% de casos VEB+ (similar a la proporción hallada en otras series). El VEB parece jugar un papel muy importante en la transformación de las LLC a EH (en prácticamente el 100% de los casos).(21-25). Uno de los linfomas foliculares de nuestra serie (1/40), un linfoma folicular grado III con áreas difusas, presentaba un gran número de células positivas tanto en el componente folicular como en el componente difuso. No se ha sido descrito el papel del VEB en la transformación de los linfomas foliculares si bien si en alguna serie se observa de forma ocasional la expresión de VEB en algún caso (10).

En cuanto a los linfomas T se ha observado una mayor proporción de VEB en los linfomas T extraganglionares. Esta expresión en extranodales se concentra únicamente en aquellos linfomas de células T/NK (linfomas angiocéntricos), dos nasales y uno cutáneo. El resto de linfomas T EN eran

negativos (MF, LT paniculítico subcutáneo y L T intestinales). La expresión de VEB en este grupo ayuda al diagnóstico diferencial ya que prácticamente todos los linfomas T/NK expresan VEB y con menos frecuencia CD56 (26, 27). Los linfomas anaplásicos no expresan VEB a menos que éstos se desarrollen en un individuo inmunodeprimido. La relativamente baja expresión de VEB en los linfomas T periféricos ganglionares de nuestra serie contrasta con una mayor expresión en otras series; se precisaría de un estudio con un mayor número de casos para valorar adecuadamente el posible papel etiopatogénico del VEB en la aparición de linfomas ganglionares de células T periféricas.

En resumen, la serie publicada en este trabajo demuestra que la expresión de VEB en los linfomas en Tarragona y en pacientes inmunocompetentes es baja (7,8%) y similar a la de los países europeos (10). Esta baja expresión de expresión de VEB en los LNH de nuestra serie y otras hace pensar que el papel del VEB en el aumento de la incidencia de estos linfomas en Europa y en la provincia de Tarragona (1,4) se ha producido, probablemente, como consecuencia de la acción de otros mecanismos u otros factores de riesgo.

La expresión de VEB en LNH en pacientes inmunodeprimidos en nuestra serie representa un 57% de todos los casos (4/7) siendo esta proporción similar a la observada por otro estudio español reciente(28) en donde se observaba una proporción del 50% en LNH (6/12). En otros estudios no nacionales esta proporción los LNH de los pacientes HIV+ era del 40% (29).

CONCLUSIONES

El virus de Epstein-Barr se expresa en una baja proporción (7,8%) de LNH, en pacientes inmunocompetentes de la provincia de Tarragona.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a los técnicos especialistas de Laboratorio de Anatomía Patológica, Bárbara Tomás, M^a del Mar Barberà, Rosa Risa y Ana Suñé por su excelente colaboración así como a Marc Iniesta, Ana Carot y Rosa Cabrera por su ayuda en la elaboración de este manuscrito.

NOTAS AL PIE DE PÁGINA

Correspondencia: Ramón Bosch Príncipe. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tarragona, España. <mailto:rbosch@tinet.fut>

Este trabajo se ha realizado gracias al soporte de la beca FISS 98/0066-02 y a la Beca Dr. Ferran 1998.

REFERENCIAS

1. Alvaro Naranjo T, Bosch Príncipe R, Gumà Padró J, Sanjosé S, Salvadó Usach MT, Galcerán J, Martínez González S. Síndromes linfoproliferativos en las comarcas de Tarragona. Estudio sobre base poblacional de Incidencia, Reclasificación y diagnóstico diferencial. Rev.Esp.Pat. 1998.
2. Borrás J; Viladiu M; Bosch F. Epidemiologia i prevenció del càncer a Catalunya 1975-92. 1 ed. Barcelona: Fotocomposició Gamma SL; 1997.
3. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, McNally R, Morgan G, de Sanjose S, Tumino R, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. Eur J Cancer 1999;35(4):627-33.
4. Sanjosé S, Galcerán J, Álvaro T, Bosch R, Borrás J, Gumà J, Martínez S, Bosch FX. Cambios en la incidencia de linfomas en la población de Tarragona 1984-1992. Gaceta Sanitaria 1998;12:283.
5. Anagnostopoulos I, Hummel M. Epstein-Barr virus in tumors. Histopathology 1996;29:297-315.
6. Bosch R, Alvaro T, Balanza R, Salvadó M.T., Martinez S, Contreras E. Hodgkin's disease. Etiopathogenic role of Epstein-Barr virus in Tarragona. Med Clin (Barc) 2000;114(11):411-3.
7. Ott G, Kirchner T, Seidl S, Muller-Hermelink HK. Primary gastric lymphoma is rarely associated with Epstein-Barr virus. Virchows

8. Hummel M, Anagnostopoulos I, Korbjuhn P, Stein H. Epstein-Barr virus in B-cell non-Hodgkin's lymphomas: unexpected infection patterns and different infection incidence in low- and high- grade types. *J.Pathol* 1995;175(3):263-71.
9. Teramoto N, Cao L, Kawasaki N, Tonoyama Y, Sarker AB, Yoshino T, Takahashi K, Akagi T. Variable expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein I in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Acta Med.Okayama*. 1996;50(5):267-70.
10. d'Amore F, Johansen P, Houmand A, Weisenburger DD, Mortensen LS. Epstein-Barr virus genome in non-Hodgkin's lymphomas occurring in immunocompetent patients: highest prevalence in nonlymphoblastic T-cell lymphoma and correlation with a poor prognosis. Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Blood* 1996;87(3):1045-55.
11. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
12. Salar A, Fernandez dS, Romagosa V, Domingo-Claros A, Gonzalez-Barca E, de Sanjose S, Pera J, Servitje O, Granena A. Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to the REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases. *Eur J Haematol* 1997;59(4):231-7.
13. Lennert K; Feller AC. *Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the Updated Kiel Classification)*. 2 ed. Berlin: Springer-Verlag; 1990.
14. Siebert JD, Mulvaney DA, Potter KL, Fishkin PA, Geoffroy FJ. Relative frequencies and sites of presentation of lymphoid neoplasms in a community hospital according to the revised European-American classification. *Am J Clin Pathol* 1999;111(3):379-86.
15. Chuang SS, Lin CN, Li CY. Malignant lymphoma in southern Taiwan according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 2000;89(7):1586-92.
16. Lee RK, Cai JP, Deyev V, Gill PS, Cabral L, Wood C, Agarwal RP, Xia W, Boise LH, Podack E, et al. Azidothymidine and interferon-alpha induce apoptosis in herpesvirus-associated lymphomas. *Cancer Res* 1999;59(21):5514-20.

17. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998;9(7):717-20.
18. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer* 1999;35(4):627-633.
19. Huh J, Hong SM, Kim SS, Kim BS, Lee KH, Kim CW, Ro JY. Angiocentric lymphoma masquerading as acute appendicitis. *Histopathology* 1999;34(4):378-80.
20. Ott G, Ott M, H.K. EBV DNA in nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas: impact of cell lineage, morphology, and site of origin. *Toxicol Lett* 1993;67(1-3):341-51.
21. Pescarmona E, Pignoloni P, Mauro FR, Cerretti R, Anselmo AP, Mandelli F, Baroni CD. Hodgkin/Reed-Sternberg cells and Hodgkin's disease in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia: an immunohistological, molecular and clinical study of four cases suggesting a heterogeneous pathogenetic background. *Virchows Arch* 2000;437(2):129-32.
22. Petrella T, Yaziji N, Collin F, Rifle G, Morlevat F, Arnould L, Fargeot P, Depret O. Implication of the Epstein-Barr virus in the progression of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma to Hodgkin-like lymphomas. *Anticancer Res* 1997;17(5B):3907-13.
23. Ansell SM, Li CY, Lloyd RV, Phyliky RL. Epstein-Barr virus infection in Richter's transformation. *Am J Hematol* 1999;60(2):99-104.
24. Giles FJ, O'Brien SM, Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia in (Richter's) transformation. *Semin Oncol* 1998;25(1):117-25.
25. Ohno T, Smir BN, Weisenburger DD, Gascoyne RD, Hinrichs SD, Chan WC. Origin of the Hodgkin/Reed-Sternberg cells in chronic lymphocytic leukemia with Hodgkin's transformation. *Blood* 1998;91(5):1757-61.
26. Rodriguez J, Romaguera JE, Manning J, Ordonez N, Ha C, Ravandi F, Cabanillas F. Nasal-type T/NK lymphomas: a clinicopathologic study of 13 cases. *Leuk Lymphoma* 2000;39(1-2):139-44.
27. Raphael M. [Role of Epstein-Barr Virus in lymphoproliferative disorders]. *Bull.Acad.Natl.Med.* 1997;181(6):999-1007.
28. Arevalo VA, Cordero M, Carlo VJ, Fuertes MA. [Expression of Epstein-Barr virus genome in lymphomas of HIV-infected patients

(letter)]. Med Clin (Barc) 2000;115(1):38-9.

29. Anagnostopoulos I, Hummel M. Epstein-Barr virus in tumours. Histopathology 1996;29(4):297-315.