

Desorden linfoproliferativo germinotrópico asociado al HHV8/KSVH y EBV

Luis J Schwarz^{1,2}
Marco Villena^{1,3}

Nathaly Poma^{1,4}
Carlos Barrionuevo⁵

RESUMEN

Describimos el caso de un paciente portador de Desorden Linfoproliferativo Germinotrópico (DLG) Asociado a Virus Epstein Baar (EBV) y herpesvirus 8 (HHV8/KSVH), el primer reporte de esta entidad se realizó en la revista Blood del año 2002⁽¹⁾ y a la fecha se han descrito alrededor de 20 casos^(2,3); esta clasificada dentro de los desordenes linfoproliferativos asociados al herpesvirus 8 (HHV8/KSVH)⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Clínicamente se caracteriza por presentarse en pacientes inmunocompetentes, como una adenopatía localizada, de curso indolente, con respuesta favorable a la quimioterapia, radioterapia o escisión quirúrgica⁽⁶⁾. Histológicamente se observan plasmablastos que marcan positivo a EBV y HHV8/KSVH formando agregados confluentes que tienden a invadir los centros germinales (germinotropismo)⁽⁶⁾; al hacer la microdissección de los plasmablastos y estudio cadena de reacción de polimesasa (PCR), muestran un patrón policlonal u oligoclonal, por esto es catalogado como un “desorden” y no como una neoplasia propiamente dicha⁽⁶⁾.

La linfomagenesis esta dada por la co-infección de una célula B de origen centrogerminal; inicialmente tenemos a las células B como reservorio latente del HHV8/KSVH y posteriormente recibe el “second genetic hit” por el Virus Epstein Barr (EBV)⁽⁷⁾, desarrollando en un paciente inmunocompetente el DLG.

Abstract

We described a case of KSHV and EBV associated germinotropic lymphoproliferative disorder, the first report of this entity was made in Blood in 2002⁽¹⁾, at the moment there are around 20 cases reported^(2,3). Is classified as one of the HHV8/KSVH associated lymphoproliferative disorders⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Clinically is presented by immunocompetent patients like an indolent, localized adenopathy and showed favorable response to chemotherapy, radiotherapy, or surgery⁽⁶⁾. The histology presents plasmablasts that are positive for both HHV8/KSVH and EBV, these plasmablasts are involving the germinal centers of the lymphoid follicles⁽⁶⁾, microdissected KSHV-positive plasmablast shows a policlonal or oligoclonal pattern, this feature is the reason why this is a “disorder” and non a neoplasia⁽⁶⁾.

Lymphomagenesis is produced by co-infection of germinal center B cells; the HHV8/KSVH stays in a latency state in the infected cell, then occurs the “second genetic hit”⁽⁷⁾: Epstein Barr virus infection, in an immunocompetent host produce a germinotropic lymphoproliferative disorder.

Palabras clave: Desorden Linfoproliferativo Germinotrópico, Virus Epstein Baar, herpesvirus⁸

Keywords: Germinotropic Lymphoproliferative Disorder, Epstein Barr Virus, herpes virus⁸

1. Departamento de Oncología, Clínica Internacional, Lima, Perú
2. Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.
3. Departamento de Oncología, Centro Oncológico Aliada, Lima, Perú.
4. Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú
5. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú

Cómo citar el artículo: Schwarz L, Villena M, Poma N, Barrionuevo C. Desorden linfoproliferativo germinotrópico asociado al HHV8/KSVH y EBV. Interciencia méd. 2022; 12(2): 38-46. DOI: <https://doi.org/10.56838/icmed.v12i2.96>

Caso clínico

El caso es acerca de un paciente varón de 48 años, natural y procedente de Piura - Perú, comerciante de profesión, sin antecedentes médicos u oncológicos de importancia, que ingresa al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) el 08 de mayo del 2001 con un tiempo de enfermedad de 4 años, de inicio insidioso, caracterizado por el crecimiento progresivo y asintomático de una tumoración a nivel cervical derecho hasta alcanzar 4cm diámetro aproximadamente, por lo cual acude a un médico particular en su lugar de origen, realizándose una biopsia escisional de la tumoración con anatomía patológica de linfoma folicular, por lo cual es derivado al INEN.

En la anamnesis paciente niega síntomas u otras molestias.

Al examen físico se aprecia un paciente en subrod cero con un apósito en la zona de biopsia y debajo se palpa una adenopatía de 3x2cm, de consistencia firme, móvil, en el maxilar inferior derecho. El resto del examen no es contributorio.

Dentro de los exámenes auxiliares contamos con lo siguiente.

1. Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso: Libre de infiltración neoplásica.
2. Radiografía tórax y tomografía de tórax, abdomen y pelvis antero-posterior: Sin alteraciones.
3. Hemograma y bioquímicos: Dentro de límites normales.
4. Inmunológicos: Hepatitis B, C, VIH, sífilis: Negativos.
5. Beta 2 microglobulina en suero: 1.36 UI (normal)

El informe de lámina inicial indica que la muestra tiene defectos de fijación, la descripción obtenida es la siguientes: "Estructuras foliculares con presencia de células histioides grandes y atípicas que se disponen de forma aislada o conformando grupos, algunas de las cuales tienen

aspecto Sternbergoides. Por zonas se evidencia aspecto similar a Enfermedad de Castleman. En otras zonas se aprecia escasos y pequeños grupos de estas células por fuera de los folículos linfoides. El índice de mitosis es bajo.

La Inmunohistoquímica muestra CD23 (+), CD20 (-), CD68(-), EMA (-), Panqueratina (-) pS100 (-), LMP-1 (EBV) (-), Ki 67% 20%. Podemos ver que es negativo para marcadores linfoides, sarcoma, carcinoma y melanoma, el EBV se hizo por LMP-1, al marcar CD23 (+) nos inclina más a un origen en las células dendríticas siendo el diagnóstico inicial de displasia de células dendríticas foliculares; sin embargo se sugiere una nueva biopsia por tratarse de una muestra con defectos de fijación.

Durante la evaluación, el paciente se pierde de vista por dos años, presentando como molestia el crecimiento de una nueva tumoración de 2.5cm en la zona anteriormente biopsiada y la persistencia de la tumoración de 3x2cm desde la evaluación anterior. En octubre del 2003 es sometido a una nueva biopsia escisional en nuestra institución y ampliada con estudio inmunohistoquímico en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas - España, observándose lo siguiente:

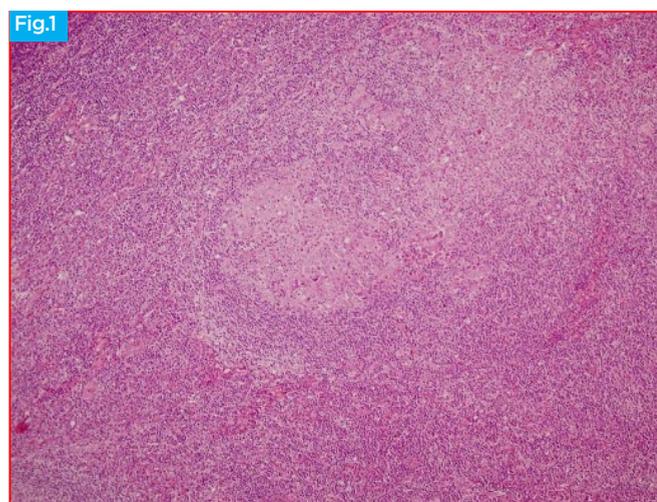


Figura 1: Ganglio cervical con H-E (10X): Distorsión de la arquitectura con un patrón nodular, agregados cohesivos de células grandes localizadas en los centros germinales.

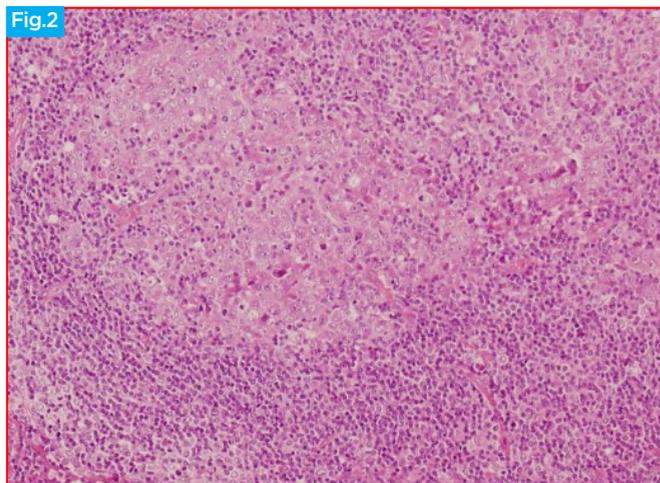


Figura 2: Ganglio cervical con H-E (40X): Estas células gigantes infiltran los centros germinales: germinotropismo.

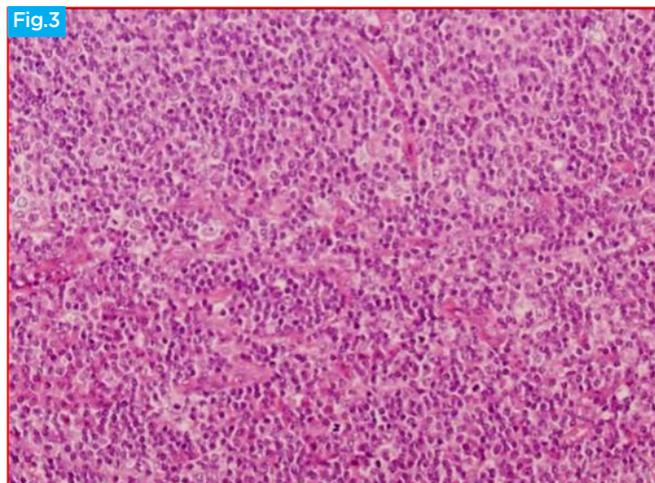


Figura 3: Ganglio cervical con H-E (40X): estas células gigantes muestran una morfología plasmablastica (núcleo grande y excéntrico de cromatina fina con nucleolos prominentes). En la inmunohistoquímica presentan una tinción francamente positiva para EBV (EBER), KSHV (LANA-1 o LAN-1) y MUM 1.

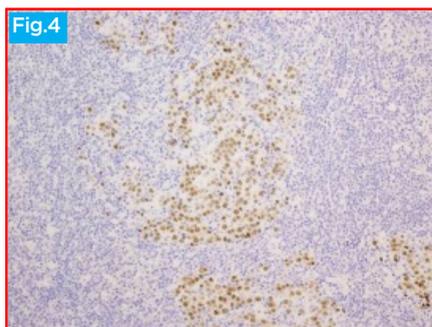
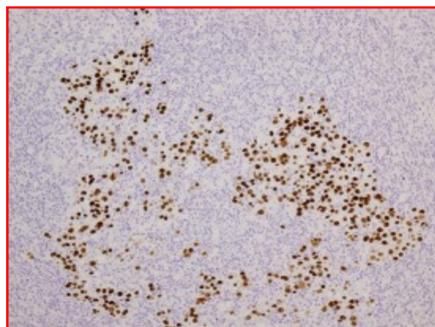
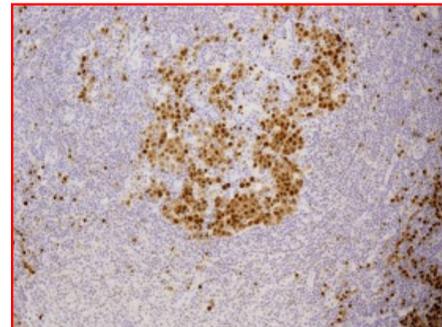


Figura 4: KSHV (LANA-1)



EBER



MUM1

Además, la muestra fue negativa para CD20, CD23, CD21, CD3, Bcl2, pax5, Bcl6 y OCT2.

Con estos hallazgos se concluye en un **DESORDEN LINFOPROLIFERATIVO GERMINOTROPICO ASOCIADO A HHV8/KSVH y EBV.**

El paciente fue sometido a extirpación quirúrgica de las adenopatías en el año 2003 y desde esa fecha se encuentra asintomático, sin haber cursado con aparición de nuevas adenopatías, actualmente acude a consulta para su control anual.

Impresión diagnóstica y diagnóstico diferencial.

Hemos presentado el caso de un paciente asintomático, inmunocompetente, portador de

una adenopatía cervical, diagnosticado como un **Desorden Linfoproliferativo Germinotrópico asociado a HHV8/KSVH y EBV**, debido a las características clínicas podemos plantear los siguientes diagnósticos diferenciales.

No Neoplásicas.

- **Linfadenitis tuberculosa:** También conocida como escrófula cuando se desarrolla en ganglios cervicales, anteriormente se presentaba en la niñez, con antecedentes de infección o contacto TBC; actualmente se ve en personas de 20 a 40 años en países en desarrollo, en países desarrollados asociado a paciente con VIH ⁽⁸⁾. Clínicamente se evidencia una masa unilateral en el triángulo anterior o posterior, pudiendo también estar ubicados en el ángulo submandibular o supraclavicular, las adenopatías

son de consistencia firme, adheridas a planos adyacentes, no hay síntomas sistémicos y tienden a fistulizarse ⁽⁹⁾. En la histología se aprecian granulomas caseificantes que son muy sugerentes de TBC, se puede practicar baciloscopia directa o cultivo de estas muestras ⁽⁹⁾.

• Enfermedad de Castleman Unicentrico:

La mayoría pertenece a la variante vascular hialina, comportándose como un desorden linfoproliferativo aislado que se presenta en adultos jóvenes, el cual puede ser manejado solo con extirpación quirúrgica o radioterapia, pocas veces presenta síntomas sistémicos ⁽¹⁰⁾. La diferencia fundamental es que esta entidad no tiende a recurrir en el tiempo y su tamaño fluctúa en promedio entre 5 a 9cm ubicada primordialmente en mediastino, hilio pulmonar y finalmente abdominal, las masas periféricas son inusuales ⁽¹¹⁾. A la histología se aprecia una regresión de los centros germinales, con infiltrados de linfocitos pequeños que no llegan a invadirlas (no hay germinotropismo) además existe hialinización de los centros germinales, el tejido interfolicular se encuentra hipervascularizado, no se encuentran plasmablastos dentro de su arquitectura ⁽¹²⁾.

Neoplásicas

• **Linfoma de Hodgkin:** El 60 a 80% de los pacientes cursan con adenopatías cervicales o supraclaviculares indoloras. 25 al 50% de pacientes cursa con síntomas B. El linfoma de Hodgkin presenta una distribución bimodal, siendo en adultos más agresiva y generalmente de tipo celularidad mixta ⁽¹³⁾, es inusual su presentación como adenopatía única por 4 años, sin presentar síntomas B, ni la diseminación ordenada que lo caracteriza. Su histología presenta las células de Reed-Sternberg en escasa cantidad en el marco de un infiltrado inflamatorio ^(14,15).

• **Linfoma de Células Grandes B Difuso (CGBD):** Son linfomas con una historia natural de curso agresivo, generalmente el paciente fallece en el lapso de 1 año si no recibe tratamiento, se presenta en un 20% de casos en estadios tempranos (localizado), y con aparición principalmente cervical o cervico-mediastinal, el 30% de casos asociado a síntomas B y 50% con deshidrogenasa

láctica (DHL) elevada. Tienen un Ki 67 mayor del 40% siendo su presentación usualmente en población adulta o adulto-mayor (16). Las células del linfoma CGBD recuerdan más a centroblastos o inmunoblastos sin cumplir las características de ninguno de los dos, no hay germinotropismo y la inmunohistoquímica expresa marcadores de células B (CD19, CD20, CD22 y CD79a), además de CD45, IgM de superficie, el 80% expresa Bcl-2 y 70% bcl-6, solo un 28% expresa CALLA (CD10) ^(17,18). Nuestro caso no presenta ninguno de estos marcadores.

• **Linfoma B de la Zona Marginal Nodal (MALT):** Constituye el 1% de los linfomas no Hodgkin, se presenta de los 44 a 58 años, mayormente asintomático y con masas no Bulky, localizadas en la región cervical, cerca de la glándula parótida; sin embargo vemos que el 44% tiene compromiso extranodal y 30% compromiso de medula ósea al diagnóstico ⁽¹⁹⁾. La diferencia radicaría en su histología, con un infiltrado mayoritariamente monocitoide, con células inmunoblásticas, centroblásticas, mas no plasmablásticas, además tiene centros germinales atróficos o hiperplásicos; en algunas ocasiones el infiltrado puede rodear los centros germinales pero la inmunohistoquímica expresan Bcl-2, marcadores de células B (CD19, CD20 y CD22) además son IgM (+), IgD (+) ⁽²⁰⁾.

• **Linfoma folicular de bajo grado:** Es el modelo de linfoma indolente, se presentan en adultos mayores, con adenopatías múltiples o única, asociado a síntomas B o elevación de DHL en el 20% de casos, pueden presentar estas adenopatías por 5 o más años sin mayor molestia o variación ⁽²¹⁾, sin embargo su histología esta caracterizada por centrocitos y centroblastos los cuales determinan el grado histológico. La inmunohistoquímica es positiva para células B (CD19, CD20, CD22) y HLA-DR, además Bcl-2 es fuertemente positiva ⁽²²⁾.

• **Metástasis de carcinoma linfoepitelial del Cavum:** Esta neoplasia se origina en la fosita de Rosenmüller, el tiempo promedio para la manifestación clínica es 7 a 8 meses en promedio debutando en un 70% de casos con metástasis a nivel cervical unilateral ⁽²³⁾, sin embargo

el caso que presentamos es de 4 años de evolución sin presentar mayor sintomatología, lo cual no concuerda con la evolución natural de esta entidad. La muestra de nuestro caso es panqueratina negativo.

• **Neoplasia de células dendríticas:** se desarrolla en paciente de 30 a 65 años, siendo su ubicación más frecuente en nódulos del cuello ⁽²⁴⁾, puede confundirse con el Desorden Linfoproliferativo Germinotrópico asociado a HHV8/KSVH y EBV al encontrarse este desorden en un entramado de células dendríticas que marca positivo para CD23, se diferencia porque no presenta EBV, HHV8/KSVH, ni plasmablastos. Además también es nuestro caso marca negativo para CD 68, CD21 y S100.

Discusión

El Desorden linfoproliferativo germinotrópico asociado a HHV8/KSVH y EBV (DLG) fue descrito por primera vez por Du e Isaacson en la revista Blood el año 2002 ⁽¹⁾, donde describen tres casos de esta entidad. Está clasificada dentro de los desórdenes linfoproliferativos asociados al HHV8/KSVH los cuales comprendían tres patologías hasta la publicación del artículo: 1) Linfoma de efusión primaria (PEL), 2) Enfermedad de Castleman Multicéntrico (MCD) y 3) Linfoma plasmablasto asociado a Enfermedad de Castleman Multicéntrico (MCD-PL) ⁽²⁵⁾; estos desórdenes linfoproliferativos asociados al HHV8/KSVH están en constante crecimiento, describiéndose actualmente casos de “PEL sólido” que realmente no encajan en la histología y clínica del PEL y son considerados como nuevas entidades comprendidas dentro del espectro de desórdenes linfoproliferativos asociados al HHV8/KSVH ⁽²⁶⁾, dentro de la nueva clasificación de la OMS también está considerado el Linfoma de Células Grandes B Difuso positivo para HHV8 NOS ^(27,28)

El PEL se diferencia del DLG por comprometer a pacientes portadores del VIH ubicándose en cavidades corporales (pleura, peritoneo, pericardio, etc.), sus plasmablastos están coinfectados por HHV8/KSVH y EBV (como el DLG); no expresan marcadores de células

B, solamente CD 138 (syndecan 1) y tiene hipermutación del gen de las inmunoglobulinas (origen centro germinal o post-centro germinal), existen en la literatura pocos casos reportadores de PEL VIH negativos ⁽²⁹⁾.

En el caso del MCD, se puede dar en pacientes con o sin VIH, comprometiendo bazo y ganglios linfáticos. Esta entidad presenta un amplio rango de cambios histológicos, desde plasmablastos ubicados en la zona del manto hasta microlinfomas monoclonales que pueden derivar en linfomas plasmablasto; los plasmablastos solo presentan infección por HHV8/KSVH, expresan IgM λ y también tienen niveles altos de Ig citoplasmática con CD27 de superficie, similar a las células B maduras, siendo su origen en las células B vírgenes al no presentar hipermutación somática en el gen de las inmunoglobulinas. Las dos entidades antes presentadas llevan un curso clínico agresivo, diferente a lo que sucede con el DLG ^(30,31)

Linfoma de Células Grandes B Difuso positivo para HHV8 NOS generalmente surge en asociación con la enfermedad multicéntrica de Castleman y la infección por VIH ⁽³²⁾. Se encontraron algunos casos en ausencia de enfermedad multicéntrica de Castleman. Estas neoplasias por lo general afecta a los ganglios linfáticos, pero puede diseminarse a sitios extraganglionares y manifestarse con esplenomegalia masiva y afectación de la sangre periférica. El linfoma se caracteriza por láminas o confluentes grupos de plasmablastos con borramiento de la arquitectura normal. Los plasmablastos suelen ser positivos para IgM y cadena ligera lambda (con poca frecuencia pueden expresar kappa) ⁽³³⁾. Las células tumorales pueden tener expresión positiva variable para antígenos de células B, pero a menudo son negativos para CD79a, CD38, CD138 y EBER ^(33,34).

La siguiente tabla adaptada del artículo de Chadburn y col muestra las principales diferencias entre los síndromes linfoproliferativos HHV8 positivos ⁽⁴⁾:

	PEL	MCD y linfoma plasmablastico	HHV8-DLBCL, NOS	GLD
Presentación clínica	Derrames / masas tumorales	- Linfadenopatía generalizada. - Síntomas constitucionales. - Esplenomegalia.	- Enfermedad diseminada con afectación de territorios extranodales.	- Linfadenopatía localizada.
HIV	+ +/-	+/-	+	-
Morfología	- Inmunoblastos con núcleos pleomórficos y abundante citoplasma plasmocitoide.	- Grados variables de depleción folicular. - Plasmablastos en la zona del manto de preferencia. - Plasmocitosis interfolicular.	- Sábanas de plasmablastos	- Arquitectura preservada y centros germinales repletos de plasmablastos.
EBV	+ en HIV + y - en HIV -	-	-	+
CD30	Positivo	Positivo débil	-	Variable
Antígenos de células B	Ausentes	Débiles o ausentes	Débiles o ausentes	Ausentes
Mutación de inmunoglobulinas	Mutada en la mayoría	No mutada	No mutada	Mutada
Origen celular	Célula B post-centro germinal / Célula B del centro germinal	Célula B vírgenes	Célula B vírgenes	Célula B del centro germinal
Clonalidad	Clonal	Policlonal	Clonal	Policlonal / oligoclonal
Pronóstico	Pobre	Intermedio	Pobre	Bueno

Las características distintivas del DLG son las siguientes ⁽⁶⁾:

1. Linfadenopatía localizada en un paciente asintomático e inmunocompetente.
2. Presencia de un gran número de plasmablastos envolviendo los centros germinales de los folículos linfoides: Germinotropismo.
3. Carencia de expresión de los marcadores asociados a linfomas con co-expresión de HHV8/KSVH y EBV.
4. El patrón policlonal u oligoclonal de los plasmablastos coinfectados por HHV8/KSVH y EBV.

En cuanto a la evaluación histopatológica, el origen de los plasmablastos en GLPD no está claro. La presencia de células atípicas en las áreas interfoliculares y de la zona del manto plantea la posibilidad de migración de linfocitos B neoplásicos a los centros germinales por ecotaxis/reubicación ⁽³⁵⁾. El análisis molecular de plasmablastos positivos para KSHV en GLPD ha demostrado un patrón policlonal u oligoclonal de reordenamiento del gen de la inmunoglobulina, lo que lleva a la terminología propuesta de “trastorno linfoproliferativo germinotrópico asociado con

KSHV y EBV (GLPD)” ⁽³¹⁾. El inmunofenotipo convencionalmente descrito es la positividad de las células tumorales para HHV8, cadenas ligeras kappa o lambda, MUM1 y Ki67 en la mayoría de las células. En todos los pacientes se encontró infección por VEB, por inmunohistoquímica (LMP1) y/o EBER con hibridación in situ. Los marcadores asociados al linfoma común suelen ser negativos en las células tumorales (CD20, CD79a, CD27, bcl6, CD10, CD 19, CD22, CD15, CD30, ciclina D1, ALK y PAX5), así como los marcadores epiteliales (AE1/AE3) ⁽³¹⁾.

Los desordenes linfoproliferativos son raros, aún en poblaciones con alta seroprevalencia como lo es nuestro país ⁽³⁶⁾. Debido a esto la infección de las células B centro germinales por el HHV8/KSVH, es solo uno de varios pasos en el desarrollo de este desorden, la mayoría de las células sufre una infección latente, menos del 1% se encuentra en fase lítica. La escasa proporción de células en fase lítica ayuda a mantener el microambiente adecuado para el desarrollo de células con infección latente ⁽⁷⁾. Esta célula B infectada por HHV8/KSVH se mantiene con un curso indolente en el portador, pudiendo en un momento de su desarrollo derivar en un desorden

linfoproliferativo asociado al HHV8/KSVH como un efecto secundario más que como parte de su evolución natural, esto se deduce porque aún en zonas hiperendémicas la aparición de estos síndromes es inusual. La Dra. Ethel Cesarman describió en la revista *New England Journal of Medicine* el año 2003 ⁽⁷⁾ como esta célula en diversas situaciones, puede producir distintos desordenes, la reactivación lítica del HHV8/KSVH puede producir una infección descontrolada con elevación marcada de la IL-6 viral y humana para desarrollando una Enfermedad Multicéntrica de Castleman; si el virus se mantiene latente, pero con expresión de proteínas del ciclo lítico son capaces de iniciar y mantener las lesiones vasculares del Sarcoma de Kasposi. En otro escenario tenemos esta célula infectada por HHV8/KSVH con un genoma celular alterado recibe un “segundo impacto genético” el cual dará origen al PEL en un paciente inmunodeprimido y DLG en un inmunocompetente.

La linfomagenesis esta dada por la vía del NF- κ B en las células coinfectadas por HHV8/KSVH y EBV. En los modelos murinos los oncogenes que se ven activados por la co-infección son el cIAP-1, cIAP-2, vFLIP y vIL-6, los cuales “protegen” a los plasmablastos co-infectados de la apoptosis. El vFLIP actúa a nivel de los receptores de la muerte, evitando el paso de pro-caspasa 8 a caspasa 8, además los cIAP 1 y 2 se unen a las caspasas activadas 3 y 7, deteniendo la cascada apoptótica; también tenemos el vIL6 que mantiene las señales de crecimiento y proliferación de estas células dañadas, sin poder ser eliminadas a pesar de las señales de stress enviadas a la mitocondria ⁽³⁷⁾. Al inhibirse el NF- κ B y no haber estos “factores protectores”, se activan las vías apoptóticas, las señales de estrés o unión de ligandos con los receptores de la muerte, iniciando la activación de la caspasa 3, esta vez sin proteínas cIAP que las bloqueen, esto sumado a la regulación negativa de factores de crecimiento, como el vIL-6, y moléculas necesarias para la activación del NF- κ B aseguran la muerte celular.

Con respecto al tratamiento, se incluyen la escisión quirúrgica asociada o no a radioterapia y/o quimioterapia. El esquema más usado es la terapia de combinación con esquema CHOP

convencional (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) y en pocos casos asociado a rituximab, con un seguimiento que varió de 10 meses a 7 años ^(1,2,38,39). Un caso presentado en la revista *Leukemia and Lymphoma* fue sometido a escisión quirúrgica más radioterapia encontrándose en remisión completa por 15 años ⁽⁶⁾. Nuestro caso lleva en observación 19 años, habiendo sido sometido solo a extirpación quirúrgica.

Estos estudios nos permiten un nuevo acercamiento al tratamiento de los desordenes linfoproliferativos asociados al HHV8/KSVH y comprender su linfomagénesis para obtener terapias blanco en estas patologías.

El Perú es una zona hiperendémica de HHV8/KSVH lo cual nos permitiría describir más patologías relacionadas al espectro de desórdenes linfoproliferativos asociados al HHV8/KSVH y comprender los mecanismos que inducen el desarrollo de estas entidades al igual la descripción de nuevos desordenes dentro de este nuevo espectro.

Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por los autores

Conflictos de interés

Los autores no reportan conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

- Du MQ, Diss TC, Liu H, Ye H, Hamoudi RA, Cabeçadas J, et al. KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder. *Blood*. 2002 Nov 1;100(9):3415-8.
- Bulbul G, Gul G, Ozcan MA, Ozkal S. HHV-8 and EBV Positive Lymphoproliferative Disease: A Challenging Case. *Turk patoloji dergisi* [Internet]. 2022 [cited 2022 May 18];38(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34514570/>
- Zanelli M, Zizzo M, Bisagni A, Froio E, de Marco L, Valli R, et al. Germinotropic lymphoproliferative disorder: a systematic review. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 May 18];99(10):2243-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307569/>
- Chadburn A, Said J, Gratzinger D, Chan JKC, de Jong D, Jaffe ES, et al. HHV8/KSHV-Positive Lymphoproliferative Disorders and the Spectrum of Plasmablastic and Plasma Cell Neoplasms: 2015 SH/EAHP Workshop Report-Part 3. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 May 18];147(2):171-87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395104/>
- Courville EL, Sohani AR, Hasserjian RP, Zukerberg LR, Harris NL, Ferry JA. Diverse Clinicopathologic Features in Human Herpesvirus 8-Associated Lymphomas Lead to Diagnostic Problems. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 May 18];142(6):816-29. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/142/6/816/1766853>
- Antonio A d', Boscaino A, Adesso M, Piris MA, Nappi O. Leukemia & Lymphoma KSHV-and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder: A rare lymphoproliferative disease of HIV patient with plasmablastic morphology, indolent course and favourable response to therapy. 2009 [cited 2022 May 18]; Available from: <https://doi.org/10.1080/10428190701387039>
- Cesarman E. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus — The High Cost of Viral Survival. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp038125> [Internet]. 2009 Oct 7 [cited 2022 May 18];349(12):1107-9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp038125>
- Sepkowitz KA, Raffalli J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS era. *N C Med J* [Internet]. 1993 [cited 2022 May 18];54(1):9-14. Available from: <https://journals.asm.org/journal/cmvr>
- Moffitt MP, Wisinger DB. Tuberculosis. Recommendations for screening, prevention, and treatment. *Postgrad Med* [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2022 May 18];100(4):201-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8858092/>
- Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* [Internet]. 1985 [cited 2022 May 18];16(2):162-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2579015/>
- van Rhee F, Board on behalf of the CDCNSA, Oksenhendler E, Board on behalf of the CDCNSA, Srkalovic G, Board on behalf of the CDCNSA, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Advances* [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2022 May 18];4(23):6039-50. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/23/6039/474413/International-evidence-based-consensus-diagnostic>
- Li P, Liu H, Li H, Li A, Yu G, Yin W. Hyaline vascular variant of unicentric Castleman disease of the tonsil: A case report. *Diagnostic Pathology* [Internet]. 2019 Jun 29 [cited 2022 May 18];14(1):1-6. Available from: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-019-0836-y>
- Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, Mellink WA, Meerwaldt JH, Eghbali H, et al. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 May 18];10(12):1160-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19828373/>
- Landgren O, Caporaso NE. New Aspects in Descriptive, Etiologic, and Molecular Epidemiology of Hodgkin's Lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2007 Oct 1;21(5):825-40.
- Younes A, Carbone A. Clinicopathologic and molecular features of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2003 Sep [cited 2022 May 18];2(5):500-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14614314/>
- Barrans SL, Carter I, Owen RG, Davies FE, Patmore RD, Haynes AP, et al. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2002 Feb 15 [cited 2022 May 18];99(4):1136-43. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/99/4/1136/110043/Germinal-center-phenotype-and-bcl-2-expression>
- Cogliatti SB, Lennert K, Hansmann ML, Zwingers TL. Monocytoid B cell lymphoma: Clinical and prognostic features of 21 patients. *Journal of Clinical Pathology*. 1990;43(8):619-25.
- Canellos GP, Lister TA, Young BD. *The Lymphomas. The Lymphomas*. 2006;
- Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK. Allogeneic Versus Autologous Bone Marrow Transplantation for Refractory and Recurrent Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 1997 Nov 15;90(10):4201-5.
- Nguyen PL, Zukerberg LR, Benedict WF, Harris NL. Immunohistochemical detection of p53, bcl-2, and retinoblastoma proteins in follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1996 [cited 2022 May 18];105(5):538-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8623759/>
- Armitage JO, Longo DL. Is watch and wait still acceptable for patients with low-grade follicular lymphoma? *Blood* [Internet]. 2016 Jun 9 [cited 2022 May 18];127(23):2804-8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/127/23/2804/35265/Is-watch-and-wait-still-acceptable-for-patients>
- Younes SF, Beck AH, Lossos IS, Levy R, Warnke RA, Natkunam Y. Immunoarchitectural Patterns in Follicular Lymphoma: Efficacy of HGAL and LMO2 in the Detection of the Interfollicular and Diffuse Components. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 May 18];34(9):1266. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929284/>

23. Abad Iglesias R. Estudio descriptivo del cáncer de cavum, en especial del carcinoma epidermoide (Parte I). *Acta otorrinolaringológica española*. 1989 Mar;40(2):81-99.
24. Kairouz S, Hashash J, Kabbara W, Mchayleh W, Tabbara IA. Dendritic cell neoplasms: an overview. *Am J Hematol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 May 18];82(10):924-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636477/>
25. Dupin N, Diss TL, Kellam P, Tulliez M, Du MQ, Sicard D, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2000 Feb 15;95(4):1406-12.
26. Liao G, Cai J, Yue C, Qing X. Extracavitary/solid variant of primary effusion lymphoma presenting as a gastric mass. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 May 18];99(3):445-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407759/>
27. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du MQ, Dupin N, Diss TC, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2022 May 18];99(7):2331-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11895764/>
28. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2022 May 18];127(20):2375-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/>
29. Ascoli V, Carnovale Scalzo C, Danese C, Vacca K, Pistilli A, Io Coco F. Human herpes virus-8 associated primary effusion lymphoma of the pleural cavity in HIV-negative elderly men. *European Respiratory Journal*. 1999;14(5):1231-4.
30. Wang HW, Pittaluga S, Jaffe ES. Multicentric Castleman disease: Where are we now? *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 May 18];33(5):294-306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296355/>
31. Bacha D, Chelly B, Kilani H, Charfi L, Douggaz A, Chatti S, et al. HHV8/EBV Coinfection Lymphoproliferative Disorder: Rare Entity with a Favorable Outcome. *Case Rep Hematol* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 18];2017:1-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28280640/>
32. Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, Young KH, Chavez JC, Sotomayor EM, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management *AJH* *AJH*.
33. Montes-Moreno S, Odqvist L, Diaz-Perez JA, Lopez AB, de Villambrosía SG, Mazorra F, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly is an aggressive post-germinal center B-cell neoplasm characterized by prominent nuclear factor-kB activation. *Modern Pathology* 2012 25:7 [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2022 May 18];25(7):968-82. Available from: <https://www.nature.com/articles/modpathol201252>
34. Papoudou-Bai A, Hatzimichael E, Kyriazopoulou L, Briasoulis E, Kanavaros P. Rare variants in the spectrum of human herpesvirus 8/Epstein-Barr virus-copositive lymphoproliferations. *Human Pathology*. 2015 Oct 1;46(10):1566-71.
35. Bhavsar T, Lee JC, Perner Y, Raffeld M, Xi L, Pittaluga S, et al. KSHV- and EBV-associated Germinotropic Lymphoproliferative Disorder: New Findings and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 May 18];41(6):795. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3423846/>
36. Mohanna S, Portillo JA, Carriquiry G, Vidal J, Ferrufino JC, Sanchez J, et al. Human herpesvirus-8 in peruvian blood donors: A population with hyperendemic disease? *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2022 May 18];44(4):558-61. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/44/4/558/340440>
37. Keller SA, Hernandez-Hopkins D, Vider J, Ponomarev V, Hyjek E, Schattner EJ, et al. NF-kB is essential for the progression of KSHV- and EBV-infected lymphomas in vivo. *Blood* [Internet]. 2006 Apr 4 [cited 2022 May 18];107(8):3295. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1432097/>
38. Ferry JA, Sohani AR, Longtine JA, Schwartz RA, Harris NL. HHV8-positive, EBV-positive Hodgkin lymphoma-like large B-cell lymphoma and HHV8-positive intravascular large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2009 May [cited 2022 May 18];22(5):618-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19287457/>
39. Oh J, Yoon H, Shin DK, Jang MJ, Kim Gil, Chong SY, et al. A case of successful management of HHV-8+, EBV+ germinotropic lymphoproliferative disorder (GLD). *International Journal of Hematology* 2011 95:1 [Internet]. 2011 Dec 14 [cited 2022 May 18];95(1):107-11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-011-0975-8>

Correspondencia:

Luis J Schwarz

Departamento de Oncología, Clínica Internacional

E-mail: luis.schwarz@medicos.ci.pe