



Artículo de Revisión

Linfoma de células grandes b difuso asociado al virus Epstein Barr no especificado: Revisión de la literatura

Diffuse large b cell lymphoma associated with unspecified Epstein Barr virus: Review of the literature

DOI

Brady Beltrán-Gárate^{1,2,a}

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1698>

RESUMEN

Introducción: El Linfoma de Células Grandes B difuso asociado al virus Epstein Barr no especificado es una entidad frecuente en Sudamérica, que afecta a pacientes de todas las edades, pero con mayor frecuencia a pacientes seniles. El diagnóstico es a través de la identificación del Epstein Barr virus dentro de la célula tumoral mediante la prueba EBER. El pronóstico es desfavorable a pesar de haber mejorado con la introducción del rituximab. Se cuentan con nuevos scores pronósticos para la identificación de subgrupos de riesgo. El tratamiento continúa siendo el mismo que para los casos de Linfoma de Células Grandes B difuso, virus Epstein Barr negativo. Se esperan nuevas estrategias terapéuticas novedosas frente a esta entidad.

Palabras Clave: Linfoma, virus, Epstein Barr, pronóstico (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: Diffuse Large B-Cell Lymphoma associated with Epstein Barr virus Not otherwise specified is a frequent entity in South America, which affects patients of all ages but more frequently senile patients. Diagnosis is through the identification of the Epstein Barr virus within the tumor cell using the EBER test. The prognosis is unfavorable despite having improved with the introduction of rituximab. There are new prognostic scores for the identification of risk subgroups. The treatment continues to be the same as for cases of Epstein Barr virus-negative diffuse Large B-Cell Lymphoma. New novel therapeutic strategies against this entity are expected.

Keywords: Lymphoma, virus, Epstein Barr, prognosis. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

- Servicio de Oncología Médica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.
 - Médico Oncólogo.

ORCID

- Brady Beltrán Gárate / [0000-0003-4469-3817](https://orcid.org/0000-0003-4469-3817)

CORRESPONDENCIA

Brady Beltrán Gárate
Telf. 999539061

EMAIL

bbrady@hotmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor de este manuscrito no tiene ninguna relación financiera o de otro tipo que revelar.

FINANCIAMIENTO

El autor declara que no tienen participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero con el tema o los materiales tratados en el manuscrito.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 06/10/2022
Aceptado: 09/10/2022

COMO CITAR

Beltrán Gárate B. Linfoma de células grandes b difuso asociado al virus Epstein Barr no especificado: revisión de la literatura. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 9 de octubre de 2022 [citado 22 de marzo de 2023]; 15(3). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1698](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1698)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Células Grandes B difuso asociado al virus Epstein Barr No especificado (LCGBD EBV+ NOS) es un desorden linfoproliferativo agresivo de células B maduras, reconocido en el año 2022 de acuerdo a la clasificación Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾.

En el año 2003, Oyama et al., reportó 22 pacientes con Linfoma de células grandes que presentan dentro de las células malignas al virus Epstein Barr. 2x Dichos pacientes eran mayores de 60 años y presentaban una respuesta pobre al tratamiento con quimioterapia⁽²⁾.

En el año 2007, Oyama et al., identificó a 96 pacientes con Linfoma de células grandes B difuso con positividad al EBV⁽³⁾.

En el año 2008, la Clasificación WHO incluyó una entidad provisional denominada: Linfoma de células grandes B difuso asociado al EBV del anciano. Esta entidad se definió como una proliferación monoclonal de células grandes B que ocurría en mayores de 50 años sin inmunodeficiencia conocida⁽⁴⁾.

En el 2016, la clasificación de la WHO determinó que la entidad se llamara: Linfoma de células Grandes B difuso asociado al EBV no especificado, entidad que no restringía por edad⁽⁵⁾.

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología para LCGBD EBV+ NOS es variable a nivel mundial y depende del punto de corte del EBER.

Se reconoce que es más frecuente en Sudamérica y Asia, comparado a lo reportado en USA y en otros países de Europa. En el Japón, la prevalencia es del 11,4%, 4,5% en Taiwan, 14% en Perú, 2,5% en Europa y 4% en países occidentales⁽⁶⁻¹⁰⁾.

PATOGENIA

El EBV fue el primer virus oncogénico descrito y se ha asociado con cáncer gástrico, carcinoma nasofaríngeo y linfoma de Burkitt, entre otros⁽¹¹⁾.

EBV presenta tres patrones de latencia (I, II, III). Para esta entidad se reconoce al patrón tipo II, con expresión de EBNA1, LMP1, LMP2A y EBER, al igual que en el Linfoma Hodgkin⁽¹²⁾.

El LCGBD posee 2 orígenes: centro germinal y post centrogerminal. La mayoría de los pacientes con esta entidad poseen el fenotipo post- centrogerminal. Este subtipo, usualmente tiene una fuerte sobreexpresión del factor de transcripción NFκB. LCGBD EBV+ NOS muestra una potente actividad del NFκB⁽¹³⁾. LMP1 está involucrado en esa sobreactivación⁽¹²⁾.

Existen cambios en el microambiente inmune fundamentales para el desarrollo de esta entidad. Se describe en esta enfermedad, una alta expresión de macrófagos M2 y de puntos de control inmunitario como PD1, PDL1, LAG3 y TIM3.⁽¹⁴⁾ Con respecto al eje PD-L1/PD-L2 están descritas mutaciones en el 19% de los casos⁽¹⁵⁾.

GENETICA

En el 2019, Zhou et al. describió en nueve pacientes con LCGBD EBV+ NOS, los siguientes genes: MYC, RHOA, PIM1, MEF2B, MYD88 and CD79B⁽¹⁶⁾.

En el 2021, Zhao et al. reportó en 45 pacientes con LCGBD EBV+ NOS, siete genes altamente mutados. Estos genes fueron: DDX3X, TET2, MYC, STAT3, TNFAIP3, TNFRSF14, and LYN⁽¹⁷⁾.

En contraste, en un estudio alemán, se determinó en 47 pacientes con esta entidad, que los genes más afectados fueron: ARID1A, KMT2A/KMT2D, ANKRD11 y NOTCH2⁽¹⁸⁾. Esto sugiere que el perfil mutacional puede diferir entre occidente y Asia, lo que explicaría el pronóstico disímil.

DIAGNOSTICO

La patología debe mostrar, un espectro de células grandes con patrón difuso⁽¹⁹⁾. Las células grandes pueden ser centroblastos, inmunoblastos y también células tipo Reed-Stemberg⁽²⁰⁾. La necrosis geográfica es muy frecuente.

Las células tumorales expresan los marcadores de células B como CD19, CD20, CD22 y CD79. Puede expresarse CD30 en el 40% de casos. El fenotipo más frecuente es el post-centrogerminal con expresión de MUM1/IRF4 y ausencia de marcación de CD10 y BCL6⁽²⁰⁾.

La expresión del EBER debe darse en el 100% de los LCGBD EBV+ NOS. El punto de corte del EBER varía de acuerdo a las publicaciones previas entre 10 a 50%⁽²¹⁾. Recientemente se describe que el punto de corte para el EBER debe ser del 90%⁽¹⁾.

Se ha descrito que la presencia de positividad para el EBER en células del microambiente induce un pobre pronóstico⁽²²⁾.

La expresión de LMP1 puede darse en 2/3 de todos los casos mientras que EBNA-2 es positiva en 1/3 de los casos; con patrones de latencia tipo II y III⁽²³⁾.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las entidades que deben ser consideradas antes de hacer el diagnóstico de LCGBD EBV+ NOS son: desórdenes linfoproliferativos post-trasplante⁽⁶⁾, los LCGBD relacionados a inmunosupresión yatrogénica o VIH.

También se debe considerar la Granulomatosis linfomatoide^(7,8), LCGBD asociado a fibrina⁽¹⁰⁾, la úlcera mucocutánea asociada al EBV y el Linfoma Hodgkin.

CLÍNICA

La edad promedio es de 58 años, con discreto predominio de mujeres. La mayoría presentan estadios avanzados (III y IV). Un tercio de los pacientes presentan un status performance 2 o más⁽²⁴⁾. Clínicamente es frecuente la afectación extraganglionar con compromiso del tracto gastrointestinal, piel, pulmón y médula ósea. La mayoría de los pacientes tienen niveles elevados de deshidrogenasa láctica y un estadio clínico más avanzado, así como un peor estado

funcional que los pacientes con LCGBD EBV-negativo, como se ha descrito en diversos estudios^(3,8,25).

PRONÓSTICO

Para la estratificación del riesgo, la puntuación del IPI (Índice Pronóstico Internacional) ya se ha utilizado y validado comúnmente para DLBCL desde 1993⁽²⁶⁾. Oyama et al. desarrollaron un score que incluye dos factores (síntomas B y edad) para discriminar el riesgo⁽³⁾. En una pequeña cohorte anterior, Beltrán et al. demostraron que un IPI alto y una puntuación de Oyama más alta se asociaron con un peor pronóstico en estos pacientes con LCGBD EBV +NOS, además, sugirieron que la linfopenia (definida como un recuento de linfocitos $<1,0 \times 10^9/L$) también fue un factor pronóstico adverso⁽⁵⁾.

El pronóstico es mejor para pacientes de países occidentales excepto en los que expresan CD30⁽²⁷⁾. Sin embargo, en Asia, Europa del Este, Oceanía y América Latina, el resultado es muy adverso^(28,29).

Un nuevo score desarrollado por el GELL (Grupo de estudio Latinoamericano de Linfomas) que incluye el ECOG, compromiso extranodal, albúmina deshidrogenasa láctica y el índice plaquetas/linfocito, clasifica a los pacientes en 3 grupos: bajo, intermedio y alto riesgo⁽³⁰⁾. El índice GELL alcanzó el más alto poder de discriminación para PFS y OS comparado a otros índices como el IPI, IPI-revisado, NCCN-IPI, y el Oyama score⁽³⁰⁾.

TRATAMIENTO

En un reciente estudio, la tasa de respuesta fue del 91% con 81% de respuestas completas para los LCGBD EBV-negativos comparado al 74% para los LCGBD EBV+NOS con respuestas completas del 65%, con una mediana de seguimiento de 60 meses, la tasa de supervivencia a 5 años fue 64% comparado al 75% para el grupo LCGBD EBV negativo⁽¹⁹⁾.

Además, varios estudios han demostrado que la adición de Rituximab podría mejorar el pronóstico en esta enfermedad⁽²⁷⁾. Hasta el momento no se han realizado estudios prospectivos comparativos. Por lo tanto, no existe un tratamiento estándar para LCGBD EBV+ NOS y las opciones generalmente están en concordancia con las estrategias actuales para el LCGBD de novo.

En una reciente revisión se determina que esta entidad podría tener un peor pronóstico comparado con LCGBD EBV negativo⁽³¹⁾.

NUEVAS TERAPIAS

En el contexto de nuevas terapias para esta enfermedad, debemos considerar: tratamiento anti CD30, cuya expresión es muy alta⁽²⁷⁾. Además, PDL1 está aumentado en los trastornos linfoproliferativos por EBV y la respuesta a inhibidores de puntos de control como pembrolizumab podría ser interesante⁽³²⁾. Finalmente, se ha discutido que otros factores moleculares conocidos implicados en el impacto del mal pronóstico de EBV como la activación específica de la vía NF- κ B y la sobreexpresión del factor de transcripción STAT3,

todavía no están definidos como blancos terapéuticos⁽³³⁾.

Otra estrategia interesante es el empleo de antivirales luego de una reactivación del ciclo lítico del virus mediante inhibidores de desacetilasas⁽³⁴⁻³⁶⁾.

CONCLUSIONES

LCGBD EBV + NOS es una entidad con prevalencias distintas en el mundo. Afecta a todas las edades, sin embargo, los pacientes seniles son la población más implicada. El diagnóstico se realiza identificando una población de células grandes con fenotipo B y positividad para EBER en las células tumorales.

La clínica se manifiesta con estadios más avanzados y alta frecuencia de compromiso extranodal. Los índices pronósticos como el IPI, IPI revisado, NCCN-IPI y Oyama score son buenos predictores de supervivencia. El pronóstico es más desfavorable comparado a su contraparte LCGBD EBV negativo a pesar que rituximab ha mejorado los resultados en esta entidad. Se esperan nuevas estrategias terapéuticas con terapia biológica e inmunoterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
2. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, Suzumiya J, Ohshima K, Yatabe Y, Yokoi T, Kojima M, Kamiya Y, Taji H, Kagami Y, Ogura M, Saito H, Morishima Y, Nakamura S. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jan;27(1):16-26
3. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 1;13(17):5124-32
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019-32
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90
6. Wada N, Ikeda J, Hori Y, Fujita S, Ogawa H, Soma T, et al. Epstein-barr virus in diffuse large B-Cell lymphoma in immunocompetent patients in Japan is as low as in Western Countries. *J Med Virol*. 2011;83(2):317-21.
7. Chang ST, Lu YH, Lu CL, Weng SF, Lin SH, Kuo SY, et al. Epstein-Barr virus is rarely associated with diffuse large B cell lymphoma in Taiwan and carries a trend for a shorter median survival time. *J Clin Pathol*. 2014;67(4):326-32.
8. Beltran BE, Castillo JJ, Morales D, De Mendoza FH, Quinones P, Miranda RN, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: A case series from Peru. *Am J Hematol*. 2011;86(8):663-7.
9. Uner A, Akyurek N, Saglam A, Abdullazade S, Uzum N, Onder S, et al. The presence of Epstein-Barr virus (EBV) in diffuse large B-cell lymphomas (DLBCLs) in Turkey: special emphasis on 'EBV-positive DLBCL of the elderly' *Apmis*. 2011;119(4-5):309-16.
10. Stuhlmann-Laeisz C, Borchert A, Quintanilla-Martinez L, Hoeller S, Tzankov A, Oschlies I, et al. In Europe expression of EBNA2 is associated with poor survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):39-44.
11. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: More than 50 years old and still providing surprises. Vol. 16, *Nature Reviews Cancer*. 2016. p. 789-802
12. Shibusawa M, Kidoguchi K, Tanimoto T. Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B Cell Lymphoma. In: Gallamini A, Juweid M, editors. *Lymphoma [Internet]*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Dec 28.

- Chapter 2.
13. 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. *Mod Pathol.* 2012;25(7):968-82
 14. Keane C, Tobin J, Gunawardana J, Francis S, Gifford G, Gabrielli S, et al. The tumour microenvironment is immuno-tolerogenic and a principal determinant of patient outcome in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2019;103(3):200-7.
 15. Kataoka K, Miyoshi H, Sakata S, Dobashi A, Couronné L, Kogure Y, et al. Frequent structural variations involving programmed death ligands in Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Leukemia.* 2019;33(7):1687-99
 16. Zhao CX, Wen JJ, Fu D, Xu PP, Cheng S, Wang L, et al. J. Clinical and molecular features of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma: Results in a multi-center trial. *Clin Transl Med.* 2021 Sep;11(9):e539
 17. Zhou Y, Xu Z, Lin W, Duan Y, Lu C, Liu W, et al. Comprehensive Genomic Profiling of EBV-Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma and the Expression and Clinicopathological Correlations of Some Related Genes. *Front Oncol.* 2019 Jul 25;9:683
 18. Gebauer N, Künstner A, Ketzer J, Witte HM, Rausch T, Benes V, et al. Genomic insights into the pathogenesis of Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma by whole-genome and targeted amplicon sequencing. *Blood Cancer J.* 2021 May 26;11(5):102
 19. Beltran BE, Quiñones P, Morales D, Malaga JM, Chavez JC, Sotomayor EM, et al. Response and survival benefit with chemoimmunotherapy in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2018;36(1):93-7.
 20. Keane C, Tobin J, Gunawardana J, Francis S, Gifford G, Gabrielli S, et al. The tumour microenvironment is immuno-tolerogenic and a principal determinant of patient outcome in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2019;103(3):200-7
 21. Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, Young KH, Chavez JC, Sotomayor EM. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018;93(7):953-62
 22. Ohashi A, Kato S, Okamoto A, et al. Reappraisal of Epstein-Barr virus (EBV) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): comparative analysis between EBV-positive and EBV-negative DLBCL with EBV-positive bystander cells. *Histopathology.* 2017;71(1):89-97
 23. Kuze T, Nakamura N, Hashimoto Y, Sasaki Y, Abe M. The characteristics of Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma: comparison between EBV(+) and EBV(-) cases in Japanese population. *Jpn J Cancer Res.* 2000;91(12):1233-40.
 24. D. Castro, BE Beltran, L. Villela, E. Montaña, A. Ramirez-Ibarguen, M. Candelaria et al. Clinicopathological Features and Outcomes of EBV Positive and Negative DLBCL: A Study from the Grupo De Estudio Latinoamericano De Linfoproliferativos (GELL). *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 1442
 25. Gao X, Li J, Wang Y, Liu S, Yue B. Clinical characteristics and prognostic significance of EBV positivity in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(6):1-13.
 26. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993 Sep;329(14):987-94
 27. Witte HM, Merz H, Biersack H, Bernard V, Riecke A, Gebauer J, et al. Impact of treatment variability and clinicopathological characteristics on survival in patients with Epstein-Barr-Virus positive diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2020 Apr;189(2):257-268
 28. Lu TX, Liang JH, Miao Y, Fan L, Wang L, Qu XY, et al. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma predict poor outcome, regardless of the age. *Sci Rep.* 2015;5.
 29. Ziarkiewicz M, Wołosz D, Dzieciatkowski T, Wilczek E, Dwilewicz-Trojaczek J, Jędrzejczak WW, et al. Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B cell Lymphoma in the Experience of a Tertiary Medical Center in Poland. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2016;64(2):159-69
 30. BE Beltran, D. Castro, L. Villela, E. Montaña, F. Ana Ramirez-Ibarguen, M. Candelaria, et al. A Novel Prognostic Index for Patients with EBV-DLBCL NOS: A Study from the Grupo De Estudio Latinoamericano De Linfoproliferativos (GELL). *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 1436.
 31. Malpica L, Marques-Piubelli ML, Beltran BE, Chavez JC, Miranda RN, Castillo JJ. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022 Apr 26.
 32. Kim SJ, Hyeon J, Cho I, Ko YH, Kim WS. Comparison of efficacy of pembrolizumab between Epstein-Barr virus-positive and -negative relapsed or refractory non-hodgkin lymphomas. *Cancer Res Treat.* 2019;51(2):611-22. doi: 10.4143/crt.2018.191
 33. Crombie JL, LaCasce AS. Epstein Barr virus associated B-cell lymphomas and iatrogenic lymphoproliferative disorders. *Front Oncol.* 2019;9(MAR):1-9.
 34. Hui KF, Chiang A. Suberoylanilide Hydroxamic Acid Induces Viral Lytic Cycle in Epstein-Barr Virus-Positive Epithelial Malignancies and Mediates Enhanced Cell Death. *Int J Cancer* (2010) 126(10):2479-89.
 35. Hui KF, Ho DN, Tsang CM, Middeldorp JM, Tsao G, Chiang A. Activation of Lytic Cycle of Epstein-Barr Virus by Suberoylanilide Hydroxamic Acid Leads to Apoptosis and Tumor Growth Suppression of Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Cancer* (2012) 131(8):1930-40.
 36. Kawanishi M. Epstein-Barr Virus Induces Fragmentation of Chromosomal DNA During Lytic Infection. *J Virol* (1993) 67(12):7654-8. doi: 10.1128/jvi.67.12.7654-7658.1993.