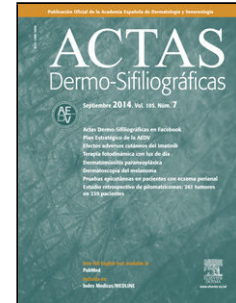


Journal Pre-proof

ACTUALIZACIÓN EN PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS CUTÁNEOS RELACIONADOS CON EL VIRUS DE EPSTEIN BARR (VEB): REVISIÓN SISTÉMICA

S. García-González L. Prieto-Torres M. García-García



PII: S0001-7310(24)00887-1

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.09.018>

Reference: AD 4166

To appear in: *Actas dermosifiliográficas*

Received Date: 20 February 2024

Accepted Date: 10 September 2024

Please cite this article as: García-González S, Prieto-Torres L, García-García M, ACTUALIZACIÓN EN PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS CUTÁNEOS RELACIONADOS CON EL VIRUS DE EPSTEIN BARR (VEB): REVISIÓN SISTÉMICA, *Actas dermosifiliográficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.09.018>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV.

Sección: Revisión

ACTUALIZACIÓN EN PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS CUTÁNEOS RELACIONADOS CON EL VIRUS DE EPSTEIN BARR (VEB): REVISIÓN SISTÉMICA.

An update on EBV-related cutaneous lymphoproliferative disorders: a systematic review

S. García-González¹, L. Prieto-Torres^{1,2}, M. García-García^{2,3}

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

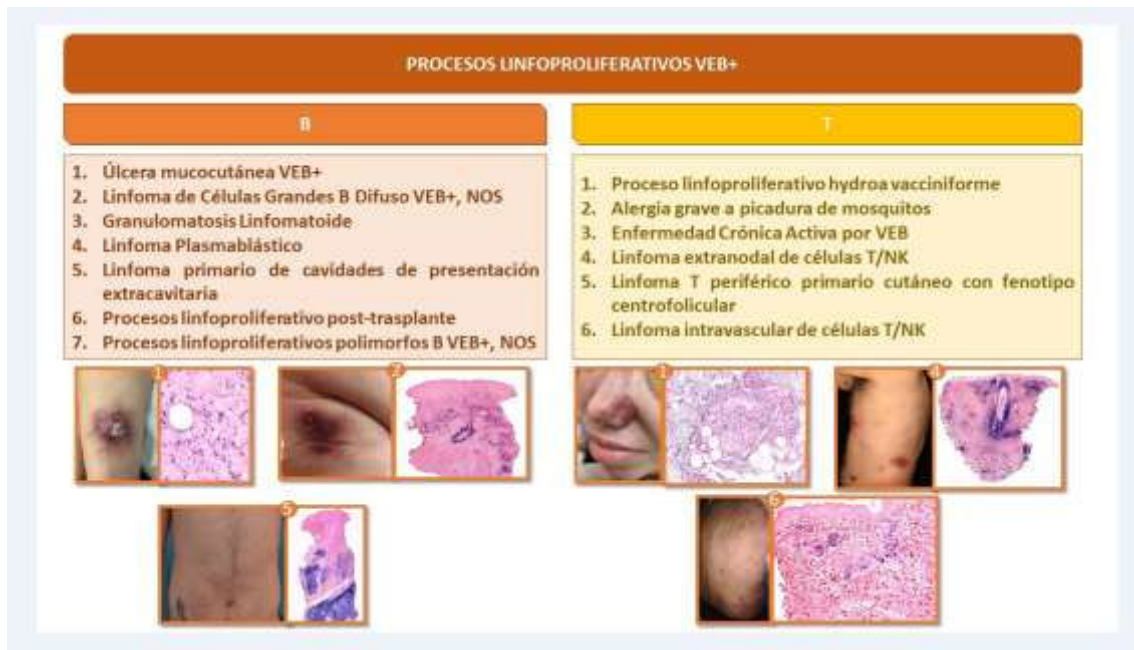
² Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Autor para correspondencia: Lucía Prieto-Torres.

Email: luciarprietotorres@gmail.com

Graphical Abstract



RESUMEN: Los procesos linfoproliferativos (PLP) positivos para el virus de Epstein Barr (VEB) con afectación cutánea son una serie de entidades poco frecuentes que engloban desde procesos indolentes a linfomas agresivos. Los PLP B afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos y los PLP T son más frecuentes en determinadas regiones geográficas como Asia, América Central y Sudamérica. Desde la última clasificación de la WHO-EORTC de los linfomas cutáneos en 2018, se han producido

cambios significativos para estas entidades en las nuevas clasificaciones de las neoplasias hematológicas. En esta revisión sistemática se incluyen las principales características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y moleculares de los PLP B y T VEB+ que pueden afectar a la piel al diagnóstico. Entre los PLP B se incluyen linfomas primarios cutáneos como la UMC-VEB+, y linfomas sistémicos que pueden presentarse con afectación cutánea como la granulomatosis linfomatoide (GL), el linfoma B difuso de células grandes VEB+, NOS, el linfoma plasmablástico, el linfoma primario de cavidades con presentación extracavitaria (EC-PEL) VEB+, el proceso linfoproliferativo polimorfo B VEB+ o los procesos linfoproliferativos post-trasplante (PLPPT). Dentro de los PLP T, la mayoría están englobados dentro de los procesos linfoproliferativos y linfomas de células T/NK de la infancia, así como el linfoma T/NK extranodal y formas aún más excepcionales como el linfoma T de célula centrofolicular VEB positivo y el linfoma intravascular de célula T/NK. El diagnóstico diferencial de estas entidades es un reto para clínicos y patólogos por lo que disponer de evidencia científica de calidad en este campo es de gran importancia para evitar el sobretratamiento.

PALABRAS CLAVE: piel, PLP B VEB+, linfomas B VEB+, úlcera mucocutánea VEB+, granulomatosis linfomatoide (GL), linfoma B difuso de células grandes VEB+, NOS, linfoma plasmablástico, linfoma primario de cavidades con presentación extracavitaria (EC-PEL) VEB+, proceso linfoproliferativo polimorfo B VEB+, procesos linfoproliferativos post-trasplante (PLPPT), linfoma T, proceso linfoproliferativo T, VEB positivo, revisión sistemática, procesos linfoproliferativos y linfomas de células T/NK de la infancia, proceso linfoproliferativo HV, alergia severa a picaduras de mosquito, enfermedad crónica activa por VEB (CAEBV), linfoma NK/T intravascular, linfoma extranodal T/NK

ABSTRACT: Epstein Barr virus (EBV) positive B lymphoproliferative disorders (LPD) with cutaneous involvement include a series of rare entities that go from indolent processes to aggressive lymphomas. Since the latest WHO-EORTC classification of cutaneous lymphomas in 2018, significant changes have been included in the new classifications of hematological malignancies. B-cell EBV+ LPD mainly affect immunocompromised patients while T-cell EBV+ LPD are more prevalent in specific geographic regions such as Asia, Central America, and South America. This systematic review summarizes the main clinical, histological, immunophenotypic and molecular characteristics of B- and T-cell EBV+ LPD that may compromise the skin at diagnosis. B-cell EBV+ LPD include primary cutaneous lymphomas such as EBV-MCU, as well as cutaneous systemic lymphomas that may present such as lymphomatoid granulomatosis (LG), EBV+ diffuse

large B cell lymphoma, NOS, plasmablastic lymphoma (PBL), and extracavitary primary effusion lymphoma (EC-PEL). EBV+, EBV-positive polymorphic B cell LPD, or post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD). Regarding T-cell EBV+ LPD, most of these entities are categorized within T/NK-cell lymphoproliferative processes and lymphomas of childhood, including extranodal T/NK lymphoma, and even more exceptional forms such as EBV-positive T-cell centrofollicular lymphoma and intravascular T/NK-cell lymphoma. Diagnosis is based on integrating the clinical, histological, immunohistochemical, and genetic criteria discussed throughout this article. Management is multidisciplinary, posing a challenge for dermatologists and hematologists involved in the management of these patients. Having scientific evidence available in this field is of paramount importance because overtreatment must be carefully avoided.

KEYWORDS: skin, EBV+ lymphoproliferative disorders, B-cell lymphomas, EBV-MCU, lymphomatoid granulomatosis (LG), EBV+ diffuse large B cell lymphoma, NOS, plasmablastic lymphoma (PBL), and extracavitary primary effusion lymphoma (EC-PEL). EBV+, EBV-positive polymorphic B cell LPD or post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD), T-cell lymphoma, T-cell lymphoproliferative disorder, EBV positive, systematic review, T/NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood, HV lymphoproliferative disorder, severe mosquito bite allergy, chronic active EBV disease (CAEBV), Intravascular NK/T cell lymphoma, extranodal NK/T cell lymphoma

INTRODUCCIÓN

La clasificación de los linfomas ha evolucionado considerablemente en los últimos años. Desde la de la WHO-EORTC de 2018¹, han aparecido recientemente publicadas no sólo una, sino dos nuevas clasificaciones/consenso de expertos para las neoplasias hematolinfoides^{2,3}, junto con la recién publicada clasificación de la WHO de las neoplasias cutáneas⁴. El avance en las técnicas diagnósticas, así como los nuevos

descubrimientos sobre la patogénesis y genética de estas entidades, con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que esto acarrea, han supuesto cambios sustanciales tanto en la clasificación como en la definición de alguna de ellas. Esta revisión sistemática se centra en los procesos linfoproliferativos (PLP) y linfomas B y T relacionados con el virus de Epstein Barr (VEB) que pueden presentarse con afectación cutánea, abordándose también el rol del VEB en la linfomagénesis. La metodología seguida en la revisión puede consultarse en el material suplementario. anexo 1. Asimismo, en el material suplementario anexos 2 y 3 se recogen las principales características clinicopatológicas de las entidades desarrolladas en este artículo. Finalmente, en anexo 4 se resumen las equivalencias en la nomenclatura de estos procesos entre las distintas clasificaciones vigentes, así como con sus predecesoras. Para facilitar la lectura, en el texto sólo aparecen las entidades tal y como están nombradas en la clasificación de la ICC.

RESULTADOS

EL ROL DEL VIRUS DE EPSTEIN BARR (VEB) EN LA LINFOMAGÉNESIS

En las últimas décadas se ha tratado de esclarecer el papel que juega la infección por ciertos virus en la aparición de los linfomas cutáneos⁸. El VEB fue el primer virus asociado a tumores descrito en el ser humano, descubriéndose en 1964 en el linfoma de Burkitt⁹. Se trata de un gamma herpes virus, altamente extendido con una prevalencia en la población mundial mayor del 90%¹⁰. Tras la primoinfección, persiste de por vida en las células B de memoria¹¹. La mayoría de los individuos infectados controlan la infección mediante respuestas inmunes citotóxicas de células NK o linfocitos T CD8+; sólo un pequeño número desarrollan infección crónica por VEB y sus patologías asociadas, lo que es más frecuente en presencia de deficiencias inmunitarias, predisposición genética o factores ambientales¹¹. El VEB presenta diferentes tipos de infección latente que dependen en gran medida del estado inmunitario del huésped y que se caracterizan por la expresión de un número limitado de genes del virus, siendo diferentes en los distintos tumores asociados a infección por VEB. (tabla 1)

Los mecanismos exactos por los que la infección latente por VEB inicia la transformación y progresión neoplásica en las células linfoides no están establecidos, aunque hay una serie de factores predisponentes. Para cada entidad y localización tumoral existen diferencias en los perfiles de expresión génica, metabolismo tumoral, transducción de señales, mecanismos de escape inmunitario y composición del microambiente tumoral en función de si está asociada o no a infección por VEB¹².

Dicho esto, parece que los linfomas VEB positivos pueden desarrollar muchos mecanismos de escape inmune por lo que en algunos casos podrían beneficiarse de tratamientos de inmunoterapia como pueden ser anticuerpos anti PD1/PD-L1, pequeñas moléculas cuyas dianas son productos de genes de latencia del VEB, vacunas celulares e incluso terapia CAR-T frente a antígenos del VEB^{12,13}.

LINFOMAS B RELACIONADOS CON EL VEB Y AFECTACIÓN CUTÁNEA

Estas entidades forman un espectro clínico-patológico que va desde procesos indolentes y autolimitados hasta procesos muy agresivos. En la mayoría de estos procesos, la inmunosupresión puede tener un papel decisivo en su patogénesis.

Úlcera mucocutánea VEB + (UMC VEB+)

Descrita por primera vez en 2010 en una serie de 26 pacientes¹⁴, es la única considerada como un PLP primario cutáneo y se recoge ya como entidad definitiva en las clasificaciones más recientes. Especialmente la clasificación de la ICC de 2022³ especifica que debe tratarse de lesiones únicas y que, en pacientes con dos o más lesiones, es preferible utilizar otros términos como “PLP polimorfo B VEB+” o, cuando sea apropiado dadas sus características clínico-patológicas, linfoma B difuso de células grandes VEB+, no especificado (LCGBD VEB+, NOS).

Epidemiología y patogénesis: Más frecuente en mujeres¹⁵, con edades promedio de 66,4 años¹⁶. Ocurre en el contexto de una pérdida de control sobre la infección latente por VEB motivada por distintos tipos de inmunosupresión: inmunosenescencia por edad avanzada por pérdida del repertorio de células T y de su funcionalidad¹⁷, o bien inmunosupresión iatrogénica en el contexto de enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos sólidos, trasplantes alogénicos de precursores hematopoyéticos (TAPH) o en la infección por el VIH¹⁸. El fármaco más frecuentemente asociado en la literatura con este PLP es el metotrexato, seguido de otros como la azatioprina, ciclosporina, imatinib, tacrolimus, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y micofenolato¹⁸. Otros factores de riesgo para su desarrollo son la inflamación crónica de la mucosa o la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁹.

Características clínicas: Se presenta en forma de úlcera como lesión única en piel o mucosas (Figura 1A). El curso clínico es poco agresivo, describiéndose incluso remisión espontánea de las lesiones¹⁵. Los pacientes generalmente tienen una carga viral de

ADN de VEB muy baja o inexistente en sangre periférica (SP), lo que es útil en el diagnóstico diferencial con el LCGBD VEB+, NOS²⁰. Hay casos excepcionales en los que se ha descrito un curso intermitente-recurrente sin progresión posterior²¹.

Histología y características moleculares: Las biopsias muestran úlceras superficiales con acantosis epidérmica o de la mucosa adyacente que puede acompañarse de cambios pseudoepiteliomatosos¹⁴. El infiltrado inflamatorio y tumoral presente en la base de la úlcera es heterogéneo, con células Hodgkin-like plasmacitoides apoptóticas y necrosis, altamente características de estas lesiones¹⁵. (Figuras 1B, 1C) Además, es típico encontrar un anillo de células T CD3 positivas en la base. El inmunofenotipo de los inmunoblastos Hodgkin-like es PAX5+ con intensidad variable, OCT2+, MUM1+, BOB1+ y CD45+/- . Hasta un 33% de los casos puede existir una expresión parcial o ausente de CD20¹⁴. Además, estas células son típicamente positivas para CD30 (Figura 1D) con coexpresión de CD15 en un porcentaje significativo de los casos²⁰. EBER es positivo en estas células Hodgkin-like, así como en otras células incluyendo linfocitos pequeños (Figura 1E) y a veces incluso en células epiteliales adyacentes^{6,15}. En algunas series se ha descrito expresión de PDL1 por parte de las células tumorales⁶. Se detecta clonalidad B en menos del 50% de los pacientes y es frecuente encontrar clonalidad u oligoclonalidad T debido a la inmunosenescencia y otros defectos inmunitarios¹⁵.

Actualización en su tratamiento: Muchos casos presentan remisión espontánea o se resuelven tras retirar la inmunosupresión. En pacientes ancianos sin otros factores de inmunosupresión hay descritas buenas respuestas a Rituximab intravenoso en monoterapia¹⁵. Otros tratamientos publicados son regímenes de poliquimioterapia como el R-CHOP o la radioterapia¹⁹.

Linfoma B difuso de células grandes VEB+, NOS (LCGBD VEB+, NOS)

Esta entidad fue descrita por primera vez en 2003 en una serie de pacientes no inmunosuprimidos, mayores de 60 años. Se manifestaban característicamente con afectación extraganglionar predominante²². Estos pacientes parecían tener peor pronóstico que otros LCGBD VEB negativos. En la clasificación de la WHO de 2008 fue incluida como una entidad provisional bajo la denominación LCGBD VEB+, del anciano²³. Con el tiempo aparecieron casos en pacientes más jóvenes por lo que fue renombrada como LCGBD VEB+, NOS en la clasificación de la WHO de 2016.

Epidemiología y patogénesis: Su prevalencia es mayor en África, Asia y América Latina. Se ha descrito en un amplio rango de edades, pero es más frecuente en individuos de más de 50 años y a menudo con afectación extraganglionar (40% de los casos). A

diferencia de los pacientes de edad avanzada, en los pacientes jóvenes (<45 años) es más habitual la enfermedad ganglionar y suelen tener mejor pronóstico¹⁵.

Características clínicas: Las lesiones cutáneas suelen consistir en placas, nódulos o tumores, generalmente no ulcerados, localizadas en extremidades inferiores²⁰. (Figura 2A). En general, es común la enfermedad avanzada al diagnóstico y suelen tener carga viral de VEB elevada en SP²⁴. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática que compara 17 casos de este linfoma con presentación cutánea, con 21 casos de LCGBD primario cutáneo, tipo piernas (TP), en la que se pone de manifiesto las diferencias clínico-patológicas de ambas entidades, así como un peor pronóstico para el LCGBD VEB+, NOS (32 meses de mediana de supervivencia global, frente a 88 meses en los TP)³⁰. Los pacientes con LCGBD VEB+, NOS tienen de forma significativa mayor edad al diagnóstico, es más frecuente que las lesiones sean no nodulares y que haya más número de lesiones y localizaciones cutáneas³⁰.

Histología y características moleculares: Existe un espectro morfológico de presentación, con casos monomorfos, con un infiltrado en sábana de linfocitos grandes atípicos sin células inflamatorias reactivas; y casos polimorfos, en los que se objetiva un infiltrado inflamatorio de células reactivas con número variable de linfocitos grandes atípicos dispuestos de manera salpicada. (Figuras 2B, 2C) En la piel son más frecuentes los infiltrados monomorfos²⁵. Se debate sobre el papel que pueda tener la histología en el pronóstico de la enfermedad. En adultos no parece tener implicación pronóstica¹⁵, mientras que en pacientes jóvenes (<45 años) el patrón polimorfo implica mejor pronóstico¹⁵. Por otro lado, hasta un 22,7% de los casos con afectación cutánea muestran patrón angiocéntrico. Fenotípicamente, la mayoría de los linfocitos atípicos son positivos para CD20, CD79a, MUM1 y CD30, siendo la expresión de bcl2 y bcl-6 más variable²⁵. La positividad para CD30 (Figura 2D) y EBER (Figura 2F) son las principales diferencias de inmunofenotipo con el TP²⁵. PD-L1 y PD-L2 están frecuentemente expresados en pacientes jóvenes comparados con los más ancianos y sugiere un mecanismo de evasión del sistema inmune²⁶.

A diferencia del LCGBD VEB-, en el LCGBD VEB+, NOS²⁷ suelen identificarse mutaciones en las vías de NF-KB, WNT y de la IL6/JAK/STAT²⁸. Asimismo, el análisis integrado de secuenciación del genoma completo y la secuenciación dirigida con amplicón distingue claramente este tipo de tumor del LCGBD VEB-, debido a mutaciones frecuentes en *ARID1A* (45%), *KMT2A/KMT2D* (32/30%), *ANKRD11* (32%) o *NOTCH2*(32%)²⁸.

Actualización en su tratamiento: Estos casos responden peor a los regímenes de quimioterapia típicamente utilizados como R-CHOP. Algunos ensayos clínicos con anticuerpos anti-CD30 como el brentuximab (BV-R-CHP) o anti CD-79b como polatuzumab vedotin, combinado con R-CHP parecen haber tenido buenos resultados, por lo que polatuzumab R-CHP podría convertirse en el tratamiento de elección en estos pacientes^{29,30}.

Granulomatosis linfomatoide (GL)

La GL es un PLP B infrecuente asociado al VEB descrito por primera vez en 1972. Siendo al inicio considerado como un linfoma T periférico por el predominio de linfocitos T acompañantes³¹, ahora se sabe que se trata de un linfoma B³². Típicamente, este linfoma afecta a los pulmones y con menor frecuencia al sistema nervioso central (SNC), la piel, los riñones o el hígado¹⁹.

Epidemiología y patogénesis: Tiene ligera predilección por el sexo masculino (2:1) y suele presentarse entre la cuarta y sexta décadas de la vida, siendo muy raro en niños¹⁹. Su patogenia no está claramente establecida, pero se han postulado diversas causas como el potencial oncogénico del VEB. También se ha visto en relación con enfermedades autoinmunes crónicas o inmunodeficiencias, tanto congénitas como adquiridas, como una forma de PLPPT, o iatrogénicas, en relación con fármacos inmunosupresores como la azatioprina, el metotrexate o el imatinib^{19,20}.

Características clínicas: La enfermedad se considera extraganglionar siendo excepcional la afectación nodal o de la médula ósea. La presentación típica incluye tos, disnea y dolor torácico. En ocasiones puede acompañarse de síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, malestar o pérdida de peso, así como neuropatía periférica. Las lesiones cutáneas pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad y se han descrito como manifestación inicial en hasta 1/3 de los pacientes. Existe variedad clínica y morfológica en las lesiones descritas. Lo más común es la presencia de nódulos eritematosos en ocasiones subcutáneos en tronco y extremidades simulando una paniculitis. También es posible la presencia de múltiples placas induradas, lesiones tipo liquen escleroso o incluso simulando un linfoma NK nasal con ulceración de la zona y nódulos crateriformes difusos^{33,34}. Históricamente se ha asociado con mal pronóstico, pero la introducción de nuevos tratamientos ha incrementado la esperanza de vida de estos pacientes^{20,35}.

Histología y características moleculares: La histología de las lesiones cutáneas puede diferir de la que se observa en otros órganos³³. En la piel es típico hallar un infiltrado linfocitario o linfohistiocitario con presencia variable de células gigantes multinucleadas, dando una imagen de paniculitis con granulomas poco estructurados. Estos infiltrados tienen una distribución característicamente angiocéntrica o perivascular. En otros casos, las lesiones cutáneas son más similares a las encontradas en otros órganos como el pulmón y aparecen como un proceso angiodestructivo con necrosis fibrinoide e inmunoblastos CD20 y EBER perivasculares. El VEB es más difícil de demostrar en las lesiones cutáneas y es mejor biopsiar lesiones no ulceradas ya que la necrosis dificulta la detección del virus³³. Los linfocitos T acompañantes son abundantes y suelen expresar CD8 y marcadores citotóxicos. Las células grandes muestran positividad para CD30 en hasta el 50% de los casos y el CD15 es característicamente negativo³³.

Existe un esquema para la gradación de los casos basado en el conteo de las células VEB+³⁶. En la piel no se recomienda gradar la enfermedad, ya que diferentes lesiones pueden tener un número distinto de células EBER+.

El reordenamiento es clonal en aproximadamente un 25% de los casos, con resultado variable en función del grado (sólo un 8% de lesiones grado 1 son clonales frente al 69% de las de grado 3)³⁷.

Actualización en su tratamiento: No existen en la actualidad guías de consenso para el manejo de estos pacientes. En casos iatrogénicos relacionados con inmunosupresión y de bajo grado, se recomienda la disminución de la inmunosupresión o el cese del fármaco inmunosupresor¹⁹. Se han utilizado inmunoterapias como el INF-alfa o inmunoglobulinas para fomentar la acción antiviral del sistema inmune³⁸. Las lesiones de grado 3 se tratan con regímenes de poliinmunoquimioterapia (R-CHOP) similares a los utilizados en el LCGBD VEB+, NOS e incluso puede plantearse el TAPH o autólogo³⁹.

Linfoma plasmablastico (LPB)

Esta entidad fue descrita por primera vez bajo el nombre de LPB en 1997⁴⁰, siendo incluida en 2001 en la clasificación de la WHO como una variante agresiva y poco frecuente de LCGBD⁴¹. Por otro lado, la presentación primaria cutánea del LPB (LPBpc) es extremadamente rara, con los primeros casos reportados entre 2004 y 2005^{42,43}.

Epidemiología y patogénesis: Clásicamente se ha considerado una enfermedad asociada al VIH, constituyendo hasta el 2.6% de linfomas asociados al VIH^{44,45}. Actualmente se considera que el LPB también puede estar relacionado con cualquier otro estado de inmunosupresión.

El pronóstico de este tipo de linfoma es bastante pobre, a pesar de la administración de tratamientos quimioterapéuticos. Cabe destacar que se ha visto una vinculación de la presencia de VEB con un mejor pronóstico de la enfermedad con respecto a aquellos casos en que la detección de VEB fue negativa^{45,46}. En los casos de LPB con afectación únicamente cutánea, el pronóstico es más favorable^{47,48}.

Características clínicas: La forma más habitual de presentación es extranodal, primordialmente en cavidad oral seguido del tracto gastrointestinal. Menos frecuentes son los casos con afectación ganglionar, pulmonar, de cavidad nasal y piel^{43,45,49}.

A nivel cutáneo suele debutar en extremidades inferiores en forma de uno o varios nódulos eritematovioláceos con tendencia a ulcerarse^{48,49}. Otras formas de presentación cutánea menos frecuentes pueden ser abscesos escrotales recurrentes⁵⁰, fístulas enterocutáneas⁵¹ o úlceras perineales⁵². Aproximadamente la mitad de los casos con clínica cutánea presentan ya enfermedad sistémica al diagnóstico⁴⁹.

Histología y características moleculares: La mayoría de casos se caracterizan por un infiltrado difuso en todo el espesor de la dermis, conformado por plasmablastos^{43,44}.

A nivel inmunohistoquímico, típicamente los marcadores de células B y CD45 son negativos. Por el contrario, estas células son positivas para CD138, CD38, MUM1/IRF4 y PRDM1/BLIMP1^{43,44,49}. EBER es positivo en más de un 60% de los casos^{43,49} y el índice de proliferación suele ser muy elevado (Ki67>90%). En ocasiones puede existir expresión marcadores de células T aberrante, dificultando el diagnóstico diferencial^{43,53}.

Actualización en su tratamiento: No existe un consenso para su tratamiento. Habitualmente se emplean diferentes regímenes quimioterápicos, siendo CHOP uno de los más empleados⁵⁴. También se han probado otras combinaciones como EPOCH, HiperCVAD o CODOX-M/ICAV^{44,54}, con respuesta variable. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con bortezomib, ganciclovir y terapias CART⁴⁴.

En el caso del LPBpc puede plantearse la escisión quirúrgica junto con radioterapia adyuvante como tratamiento más conservador, o quimioterapia si las lesiones son múltiples⁴⁶.

Linfoma primario de cavidades de presentación extracavitaria VEB+ (PEL)

El PEL, reconocido por primera vez en la clasificación de la WHO de 2001^{55,56}, es un tipo de linfoma de células B no Hodgkin raro y agresivo que está definido por la presencia de VHH8. La coinfección por VEB es relativamente frecuente⁵⁶.

Epidemiología y patogénesis: Afecta más frecuentemente a personas con VIH, pero también puede darse en otros estados de inmunocompromiso como en pacientes de edad avanzada inmunosenescentes o en trasplantados de órgano sólido^{2,57}. Aquellos pacientes VIH+ o de edad avanzada suelen ser VHH8+ y VEB+⁵⁷.

Características clínicas: En su forma clásica se caracteriza por afectar derrames de cavidades como pleura, peritoneo y pericardio. Sin embargo, existe una variante sólida extracavitaria (EC) con afectación ganglionar y extranodal, fundamentalmente de tracto gastrointestinal y piel⁵⁷. En la piel, con menos de 15 casos publicados, se manifiesta como nódulos subcutáneos⁵⁸, paniculitis like⁵⁹ o sarcoma de Kaposi like⁶⁰ (Figura 3A).

Histología y características moleculares: Presenta infiltrados difusos de células grandes y pleomórficas con características inmunoblásticas o plasmablásticas. (Figura 3B) Por definición, es VHH8+ y expresa LANA (latency associated nuclear antigen). Estas células tumorales carecen de marcadores de célula B, así como marcadores de centro germinal como CD10 y BCL6; por el contrario, son positivas para marcadores de células plasmáticas como MUM1, BLIMP1, CD38 y CD138⁵⁷. (Figura 3C-I) No son frecuentes mutaciones del oncogen *MYC*⁵⁷, a diferencia de lo que ocurre en el LPB. El VEB puede estar presente.

Actualización en su tratamiento: Se emplean regímenes de poliquimioterapia como CHOP, junto con terapia antirretroviral (TAR), siendo esta última de gran relevancia, observándose un peor pronóstico en aquellos pacientes que no emplearon TAR en su tratamiento⁵⁷.

Otros PLP B con afectación cutánea:

Procesos linfoproliferativos post-trasplante B con afectación cutánea

Desde un punto de vista biológico, es destacable que prácticamente todos los PLP relacionados con VEB pueden aparecer en el estado de inmunosupresión que sucede en el trasplante⁶¹. El riesgo de desarrollarlos se relaciona con el nivel y la duración de la inmunosupresión requerida para el trasplante así como la edad y el estatus serológico

para VEB del receptor²⁰. Los pacientes naïve para VEB que adquieren la infección tras el trasplante son los que más riesgo tienen de desarrollar un PLPPT. Aproximadamente un 22% de estos pacientes con PLPPT pueden tener afectación cutánea, la mayoría de los descritos tras un trasplante renal⁶². Los PLPPT polimorfos son por definición de células B y prácticamente todos positivos para VEB, mientras que los monomorfos pueden usarse para diferentes formas de linfoma de células B o T y pueden ser o no VEB+. En la literatura los casos descritos en series de PLPPT cutáneos se presentan clínicamente como lesiones maculo-papulares, nódulos o tumores con o sin ulceración asociada⁶³. Una forma inusual de estos PLPPT de células B cutáneos es el linfoma B de la zona marginal VEB+⁶⁴.

Procesos linfoproliferativos polimorfos B VEB+, NOS

Introducido en la clasificación de la ICC de 2022³, se propone utilizar este término para proliferaciones linfoides B con o sin inmunodeficiencia conocida que no encajan en las entidades reconocidas. También se puede utilizar cuando no se tiene la certeza diagnóstica por el pequeño tamaño de la biopsia o su baja calidad.

PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS T CON AFECTACIÓN CUTÁNEA VEB POSITIVOS

En la piel, los PLP derivados de linfocitos T o células NK positivos para VEB son muy poco frecuentes, representando en su conjunto menos del 2% de los linfomas primarios cutáneos¹, con una incidencia superior en población asiática e individuos naturales de América Central y Sudamérica que sugiere cierta predisposición genética. A diferencia de lo que ocurre con los linfomas B VEB+, el estado de inmunosupresión no parece tener un papel determinante en el desarrollo de estos linfomas⁶⁵

Procesos linfoproliferativos y linfomas de células T/NK de la infancia

Según la 5ª edición de la clasificación de la WHO² y la ICC de neoplasias linfoides maduras³, se consideran cuatro grupos principales dentro de esta familia: el proceso linfoproliferativo hydroa vacciniforme (PLP HV), la alergia grave a picaduras de mosquito, la enfermedad sistémica crónica activa por VEB (CAEBV) tipo CAEBVD y el linfoma T VEB-positivo sistémico de la infancia. En particular los tres primeros tienen

riesgo de evolucionar a linfomas sistémicos y/o síndrome hemofagocítico, por lo que un diagnóstico precoz es crucial. Por otro lado, la monitorización de la carga de VEB en sangre no parece discriminar entre las distintas formas clínicas y/o el pronóstico de la enfermedad⁶⁶. Tampoco existe una aproximación terapéutica homogénea para las entidades de este grupo. En las siguientes líneas se discuten las que presentan afectación cutánea.

Proceso linfoproliferativo hydroa vacciniforme (PLP HV):

El concepto y la definición del PLP HV, introducido en las clasificaciones más recientes^{2,3}, han cambiado considerablemente desde que la enfermedad fue descrita por primera vez en 1862⁶⁷. Inicialmente considerada un trastorno cutáneo raro idiopático y fotosensible, ahora se reconoce como una proliferación linfoide VEB-positiva de células T y NK con un amplio espectro de presentación en cuanto a agresividad y curso clínico.

Epidemiología y patogénesis: Si bien es más prevalente entre niños y adolescentes asiáticos o de América Latina, se han descrito también casos aislados en adultos y en caucásicos⁶⁸. La presencia de reordenamientos clonales del TCR es frecuente, sin impacto en el pronóstico. Por otro lado, la búsqueda de alteraciones genéticas dirigida a encontrar mutaciones drivers en esta entidad ha sido poco explorada, pero recientemente se han descrito mutaciones en *STAT3*, *IKBKB*, *ELB*, *CHD7* y *KMT2D*⁶⁹. Estos resultados tienen que ser confirmados en cohortes más largas. En otro caso se ha encontrado relación con una mutación del gen *DOCK8*⁷⁰.

Características clínicas: Se contemplan dos formas clínicas, con diferencias en el curso clínico y el pronóstico de la enfermedad¹⁵. Por un lado, la forma clásica se comporta como una enfermedad benigna y autolimitada con remisión espontánea durante la adolescencia. Afecta predominantemente a pacientes de raza blanca, con ausencia de síntomas sistémicos. Las erupciones pápulo-vesiculares son típicas en la piel expuesta al sol y desaparecen después de la fotoprotección⁷¹. Por otro lado, la forma sistémica, originalmente descrita como "linfoma cutáneo T angiocéntrico de la infancia"⁷², es más prevalente en asiáticos e hispanos. Los pacientes pueden desarrollar lesiones cutáneas en piel expuesta y no expuesta al sol, y tienen un curso clínico prolongado con lesiones cutáneas más graves, en comparación con la forma clásica, a las que se pueden añadir síntomas sistémicos y transformación a linfoma. En una de las primeras series publicadas se presentaba a cuatro niños varones entre 3 y 12 años con edema facial persistente, necrosis y cicatrices varioliformes (Figura4 A-C). Posteriormente, se han

publicado otras series que han permitido reconocer un espectro de presentación más amplio de la enfermedad⁷³⁻⁷⁹. A las formas de presentación más típicas se han añadido otras más atípicas, como la afectación del área periorbitaria u ocular, en forma de hinchazón, edema marcado y congestión conjuntival, que se ha relacionado con una evolución muy desfavorable^{76,80,81}. Otra manifestación poco frecuente es la afectación de la mucosa oral⁸².

Histología: Se han descrito diferentes patrones histológicos⁷⁴. Algunos casos pueden presentar vesiculación espongiótica intraepidérmica con necrosis de la epidermis. En otros, se describen infiltrados perianexiales o una combinación de ambos (Figura 4D-F). Patrones angiodestructivos no están siempre presentes y no pueden considerarse como una condición sine qua non para el diagnóstico^{73,75}. Otro hallazgo descrito es la presencia de infiltración neural por parte de las células tumorales⁷². Finalmente, algunos casos pueden afectar el tejido subcutáneo, lo que puede plantear el diagnóstico diferencial con un linfoma subcutáneo de tipo paniculítico⁶⁸. En cuanto a las características citomorfológicas, los infiltrados pueden estar compuestos de forma monomorfa por linfocitos de talla pequeña a mediana o ser heterogéneos, donde los linfocitos atípicos se entremezclan con otros elementos reactivos como pueden ser histiocitos, células plasmáticas y eosinófilos. En el estudio inmunohistoquímico, las células neoplásicas tienen un fenotipo de células T/NK citotóxicas, con expresión de EBER en una proporción de las mismas, así como expresión de TIA-1, granzima B y perforina (Figura 4 G-I). En su mayoría, las células son CD8+. Con menos frecuencia, hay casos CD4 o CD4/CD8 o con un fenotipo NK. Se ha dicho que estos últimos casos tienden a simular un linfoma T paniculítico¹⁵. CD30 se expresa a menudo y, según algunos autores, su expresión podría estar asociada con un curso clínico más agresivo^{72,83}. La expresión de PD-L1 ha sido poco estudiada, con muy pocas células positivas entre el infiltrado, en su mayoría correspondientes a linfocitos pequeños reactivos⁶⁸.

Actualización en su tratamiento: En formas leves, algunos pacientes han respondido a terapia antiviral^{84,85}. En casos avanzados, la inmunoterapia o la quimioterapia pueden tener algún papel, si bien el único tratamiento curativo es el TAPH.

Alergia grave a picaduras de mosquito

El concepto y la definición de la alergia grave a picaduras de mosquito no han cambiado en las últimas revisiones de las clasificaciones.

Epidemiología y patogénesis: Se trata de un PLP de células NK VEB+ muy poco frecuente. Como en el caso del PLP HV, la etiopatogenia es desconocida. A nivel molecular, no se han descrito relacionadas con este proceso alteraciones concretas, si bien no existen hasta la fecha estudios realizados a este fin.

Características clínicas: Se caracteriza por presentar fiebre alta y síntomas cutáneos locales tras la picadura de un mosquito, en forma de eritema, ampollas, úlceras o necrosis que dejan cicatrices profundas⁸⁶. Los pacientes muestran IgE elevada en suero, así como títulos elevados de ADN del VEB y aumento de células NK en SP. Aunque se trata de un proceso generalmente autolimitado, existe un riesgo aumentado de desarrollar un síndrome hemofagocítico y/o progresar a un linfoma T/NK sistémico o leucemia agresiva de células NK.

Histología: Microscópicamente, las lesiones cutáneas muestran cambios similares al PLP HV, con necrosis local más extensa y mayor frecuencia de angiodestrucción. El infiltrado es más polimorfo, con linfocitos de diverso tamaño, algunos atípicos, que se acompañan de histiocitos y abundantes eosinófilos. Las células tienen un fenotipo de células NK, con expresión de CD3ε y CD56, así como expresión de TIA-1, granzima B y perforina.

Actualización en su tratamiento: No existe un tratamiento estándar. Omalizumab ha demostrado su eficacia en la prevención de episodios anafilácticos en un paciente con alergia severa a picadura de mosquito⁸⁷.

Enfermedad crónica activa por VEB (CAEBVD)

Esta entidad ha sido renombrada en las últimas revisiones de las clasificaciones de las neoplasias linfoides cambiando el término “infección” por “enfermedad” (WHO 5ª edición e ICC 2022)^{2,3}, al considerar que sólo una escasa proporción de individuos con infección crónica activa por VEB desarrollan la enfermedad (anexo 5).

Epidemiología y patogénesis: Su incidencia también es superior en población asiática e individuos naturales de América Central y Sudamérica. A nivel molecular, se han identificado mutaciones somáticas recurrentes en *DDX3X*, *KMT2D*, *BCOR/BCORL1*, *KDM6A* y *TET2*. En el estudio más grande realizado con 83 CAEBV, al menos una de estas mutaciones se hallaba presente en el 58% de los casos. De especial interés son las mutaciones en *DDX3X*, también identificadas en otros linfomas, lo que sugiere que la adquisición de mutaciones en este gen puede iniciar la linfomagénesis. Otro grupo ha reportado la presencia de deleciones intragénicas en *BamHI* así como en otros genes

necesarios para la producción de partículas virales. Se postula que estas delecciones están relacionadas con la reactivación del ciclo lítico y previenen la producción viral y la lisis celular. Finalmente, también se ha observado que una parte de los pacientes muestran defectos menores en la inmunidad celular que podrían alterar el papel de las células T/NK infectadas por el VEB en el reconocimiento de antígenos exógenos⁸⁸.

Características clínicas: Se trata de un proceso de 3 o más meses de evolución en el que los pacientes muestran niveles de ADN del VEB en SP elevados, así como una infiltración tisular por linfocitos T/NK infectados por el virus en ausencia de inmunodeficiencia. Aproximadamente la mitad de los pacientes muestran síntomas similares a la mononucleosis infecciosa, como fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. El curso clínico es variable pero prolongado, y en la mayor parte de los casos la enfermedad progresa. La linfocitosis hemofagocítica es una complicación con mal pronóstico.

Histología: La afectación cutánea es variable, desde manifestaciones similares a la alergia severa a las picaduras de mosquito hasta presentaciones más tipo HV, por lo que el estudio histológico de las lesiones no es específico. También se han publicado casos en forma de paniculitis^{89,90}.

Actualización en su tratamiento: El pronóstico de los pacientes con CAEBV es pobre, y la edad avanzada de presentación parece ser un factor pronóstico adverso. El tratamiento debe abordar el proceso inflamatorio y también el tumoral. Dicho tratamiento debe ser iniciado antes de que la enfermedad haya progresado a linfoma o a un síndrome hemofagocítico. El único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, y el papel de la quimioterapia queda limitado a llegar al trasplante con la menor cantidad de enfermedad posible. Por otro lado, dada la activación de STAT3 en esta enfermedad, se ha probado la eficacia de ruxolitinib en un ensayo clínico, con resultados prometedores⁹¹.

Linfoma extranodal de células T/NK

En las últimas revisiones de las clasificaciones de las neoplasias linfoides (WHO 5ª edición e ICC 2022) se ha eliminado el indicador "tipo nasal" a esta entidad (anexo 5).

Epidemiología y patogénesis: A diferencia de los PLP y linfomas de células T/NK de la infancia, este linfoma afecta casi exclusivamente a adultos, con una edad media de 44 a 54 años y una proporción de hombres a mujeres de 2-3:1. A pesar de que se desconoce el papel exacto del VEB en la patogenia de la enfermedad, la positividad para dicho virus se considera imprescindible para su diagnóstico. Por otro lado, se han descrito múltiples alteraciones genéticas en este tipo de linfoma, siendo la delección 6q21-25 la más frecuente. En esta región se albergan distintos genes supresores de tumores como *PRDM1*, *PTPRK*, *FOXO3*, *HACE1*. Otras alteraciones recurrentes incluyen ganancias en 1q21-q44, 2q y 7q y pérdidas en 17p15-22. De forma adicional, en estudios de expresión génica se ponen de manifiesto desregulaciones en distintas vías de la oncogénesis (ciclo celular/apoptosis, NFkB, NOTCH y JAK/STAT), así como alteraciones en genes de forma individual (*MYC*, *RUNX3* y *EZH2*). Más recientemente, se ha demostrado en otros casos presencia de mutaciones activadoras o en genes reguladores de la epigenética, como *PRDM1*, *BCOR*, *DDX3X*, *STAT3* y *TP53*^{88,92}.

Características clínicas: Es característica la afectación de cavidad nasal, nasofaringe o tracto aerodigestivo superior, desarrollando lesiones ulcerativas y destructivas con erosión ósea. Las formas extranasales son mucho menos comunes, siendo los órganos más involucrados la piel, el tracto gastrointestinal, los testículos y los tejidos blandos. Las lesiones cutáneas suelen estar localizadas en extremidades inferiores en forma de múltiples nódulos, con úlceras de centro necrótico (Figura 5A). Otras veces, simulan lesiones de paniculitis. Tiene mal pronóstico y suele diagnosticarse en estadio avanzado.

Histología: En la piel, se observa una afectación de la dermis a expensas de una infiltración intersticial o nodular (Figura 5B). Las células tumorales son de talla intermedia a grande con distribución alrededor de los vasos sanguíneos, infiltrando y destruyendo las paredes, asociándose con necrosis fibrinoide, fragmentación de la lámina elástica y trombosis (Figura 5 C-E). Estos infiltrados pueden extenderse al tejido celular subcutáneo, imitando procesos inflamatorios tipo paniculitis.

Las células tumorales muestran un fenotipo de célula T/NK, con positividad para CD56, CD3ε y CD2, así como positividad variable para FAS, FASL, CD25, CD38 y CD30. Por el contrario, estas células no muestran expresión de CD3 de superficie, ni de CD4 y CD5. Un escaso porcentaje de los casos, la población tumoral muestra un fenotipo de célula T CD8+ citotóxica con reordenamientos monoclonales del TCR.

Actualización en su tratamiento: La quimioterapia basada en L-asparaginasa es el pilar del tratamiento, pero generalmente la respuesta es mala. Otras dianas terapéuticas que

se han empezado a explorar son los inhibidores de PD1/PDL-1 así como fármacos moduladores de la vía de JAK/STAT y NF- κ B⁸⁸.

Linfoma T periférico primario cutáneo con fenotipo centrofolicular

Se trata de una entidad pobremente caracterizada, de difícil correspondencia con las entidades descritas hasta la fecha y recientemente incluida en la 5^a clasificación de la WHO como una entidad separada (anexo 5). De acuerdo con la serie más larga, estos casos parecen compartir características biológicas con los linfomas nodales de fenotipo T centrofolicular⁹³. Muy pocos son los casos publicados VEB +⁹⁴ y parecen tener peor pronóstico y un curso clínico más agresivo. A pesar de la escasa casuística, se mencionan en esta revisión para conocimiento del lector y para enfatizar su importancia en diagnóstico diferencial con la afectación cutánea del linfoma TFH (T follicular helper) de tipo angioinmunoblástico.

Epidemiología y patogénesis: Hay descrita mayor prevalencia en hombres, con una edad media de presentación de 67 años. Molecularmente, muestran mutaciones en *RHOA* y *TET2* como alteraciones más frecuentes. En la mayor parte de los casos se detecta un reordenamiento clonal.

Características clínicas: En piel, aparecen múltiples nódulos o pápulas como enfermedad aislada en muchos casos pero con posibilidad de evolucionar a un linfoma sistémico.

Histología: Se han descrito distintos patrones, desde infiltrados densos y profundos a una afectación superficial en banda, o incluso un patrón perivascular. Citológicamente, los infiltrados se constituyen de linfocitos de talla intermedia a grande y con núcleo irregular. Fenotípicamente, las células tumorales son T, con expresión de CD4 y de forma variable también positividad para Bcl6, CD10, CXCL13 y PD1. Los casos EBER positivos pueden diferenciarse fácilmente del resto de entidades descritas en este manuscrito, ya sea por el fenotipo de las células tumorales como por las características clínicas de presentación. El diagnóstico diferencial principal en este caso es con una afectación cutánea por un linfoma TFH de tipo angioinmunoblástico.

Actualización en su tratamiento: El manejo clínico es variable según los casos, si bien la mayor parte de los pacientes reciben quimioterapia. En los casos con alteraciones moleculares como las del linfoma TFH de tipo angioinmunoblástico pueden beneficiarse

de las nuevas terapias dirigidas, como los inhibidores de la histona deacetilasa y los agentes hipometilantes.

Linfoma intravascular de células T/NK

Desde su descripción inicial en 1959 como angioendotheliomatosis proliferans systemisata, menos de 30 casos han sido publicados en la literatura^{92,95-100}. A diferencia del linfoma intravascular de células B, en la actualidad no se considera una entidad diferenciada y aún se discute si se trata de una forma de leucemia agresiva NK o de un linfoma extranodal de célula T/NK⁹².

Epidemiología y patogénesis: Las alteraciones moleculares descritas sugieren una etiopatogenia multifactorial, con implicación de genes relacionados con reguladores de la epigenética⁹²: genes de histonas (*HIST1H2AN*, *HIST1H2BE*, *HIST1H2BN* y *H3F3A*) y genes relacionados con metilación (*TET2* y *DNMT1*). Además, algunos datos apuntan también a la alteración en el proceso de splicing alternativo (*HRAS*, *MDM2* y *VEGFA*). Finalmente, se ha demostrado en algunos casos expresión intensa de PD1, hecho que puede estar relacionado con la infección por VEB¹⁰¹.

Características clínicas: Además del SNC, la piel es uno de los órganos más afectados. Si bien se ha sugerido que aquellos casos con afectación cutánea exclusiva parecen tener mejor pronóstico que los casos con afectación multiorgánica⁹⁷, las diferencias no son estadísticamente significativas y se sigue considerando como una enfermedad agresiva que responde mal a la quimioterapia. En la piel se presenta de forma inespecífica como manchas o placas eritematovioláceas en tronco y extremidades (Figura6A).

Histología: Se caracteriza por una proliferación, limitada a la luz de los vasos, de células linfoides de talla intermedia a grande de fenotipo T/NK, con presencia de VEB (EBER+) (Figura 6 B-F).

Actualización en su tratamiento: En la actualidad, no existe un tratamiento quimioterápico estandarizado, si bien si queda claro que la pauta CHOP tradicional es insuficiente.

AGRADECIMIENTOS: A la Dra. Socorro María Rodríguez Pinilla por su contribución para las imágenes de las figuras 2, 3, 5 y 6.

Journal Pre-proof

LATENCIA	MARCADORES	PATOLOGÍA	INMUNOCOMPROMISO
0	EBER, BARTS y miRs	PBL*	SI
I	EBER y EBNA1	PBL	SI
II	EBER, EBNA1, LMP1, LMP2A y LMP2B	PEL-EC	SI
		UMC-VEB+	SI
		LCGBD VEB+, NOS	NO
		GL*	SI
		PBL*	SI
		PLPPT*	SI
		PLP HV	NO
III	EBER, EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA leader protein (LP), LMP1, LMP2A y LMP2B	Alergia severa a picadura de mosquito	NO
		Linfoma extranodal de células T/NK	NO
		UMC-VEB+	SI
		GL	SI
		PLPPT	SI
		LCGBD VEB+	SI

Tabla 1. Latencias VEB y su relación con los procesos linfoproliferativos B y T VEB+ y el estado inmune. En los estados de latencia del VEB pueden expresarse hasta seis antígenos nucleares del VEB (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C y LP), tres proteínas latentes de membrana (LMP1, 2A y 2B), y dos RNA codificados del VEB (EBER 1 y 2). En la tabla se muestra la relación de dichos marcadores con el estado de latencia, la patología linfoproliferativa asociada y la existencia o ausencia de inmunocompromiso en dicha patología. Marcados con un asterisco (*) se encuentran aquellos procesos linfoproliferativos que pueden presentar otro tipo de latencias y/o marcadores de manera menos habitual. Abreviaturas: EBER: EBV-encode small RNA; EBNA: EBV nuclear antigen; BARTS: BamHI fragment A rightward transcript; LMP: latent membrane protein; miRs (microRNAs); UMC-VEB+: úlcera mucocutánea VEB+; LCGBD VEB+, NOS: linfoma de células grandes B difuso VEB+, no especificado; GL: granulomatosis linfomatoide; LPB: linfoma plasmablástico; PEL-EC: linfoma primario de cavidades de presentación extracavitaria; PLPPT: procesos linfoproliferativos post-trasplante; PLP HV: proceso linfoproliferativo hydroa vacciniforme

Figura 1. Úlcera mucocutánea VEB+ (UMC-VEB+). A: Imagen clínica consistente en úlcera aislada con zonas necróticas y eritema circundante localizada en cara anterior de muslo izquierdo. B: A pequeño aumento se observa un infiltrado dérmico que afecta con intensidad porción profunda, de patrón nodular (HE, 2X). C: A mayor aumento, el infiltrado es heterogéneo con elementos atípicos de hábito sternbergoide. (HE, 20X). D: Parte del infiltrado es positivo para CD30 (20X) y E: positivo para EBER (20X).

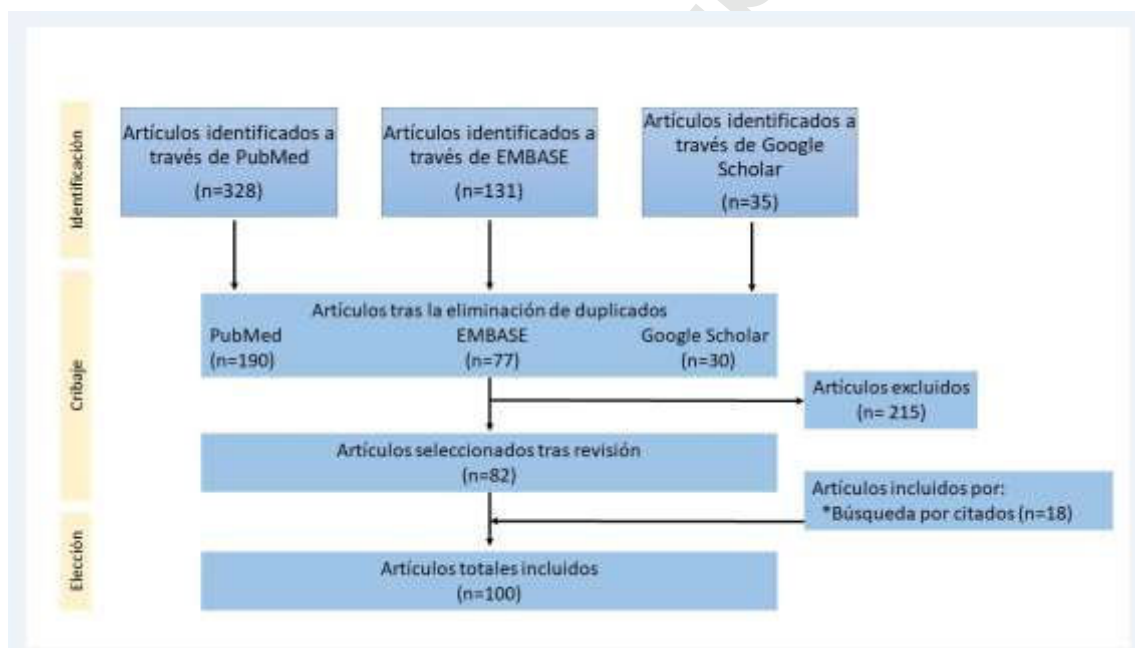
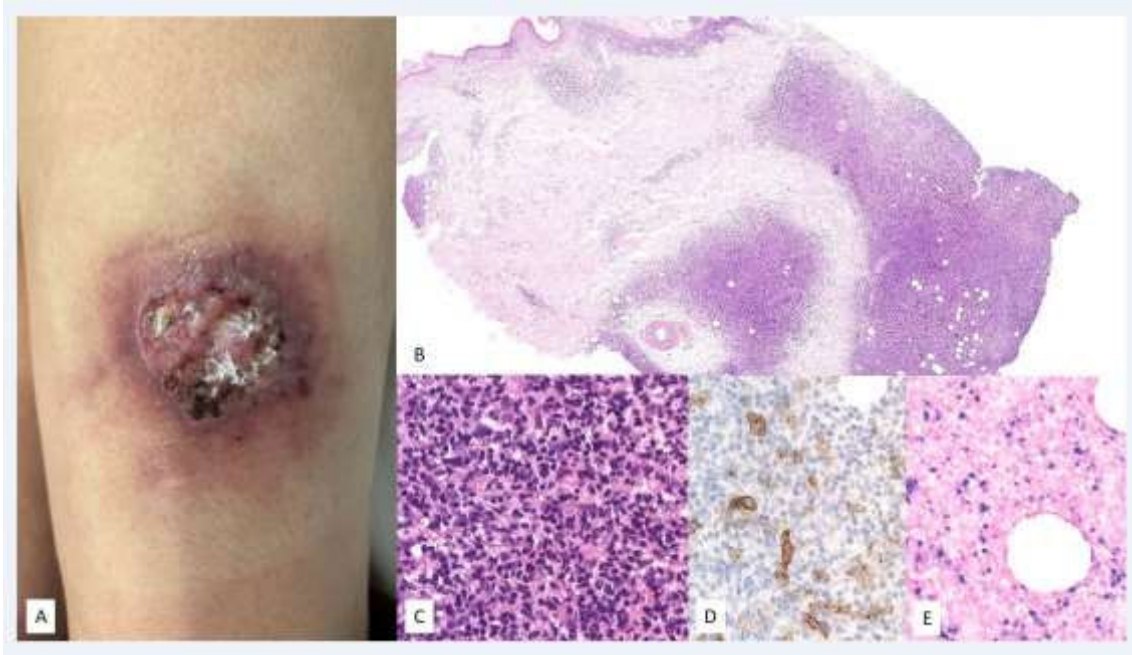


Figura 2. Linfoma B difuso de células grandes, NOS (LBDCG, NOS). A: Imagen clínica que muestra placa indurada infiltrada eritemato-violácea en región superior de muslo derecho en paciente anciana. B: A pequeño aumento se observa un infiltrado dérmico en porción superficial y profunda, de patrón nodular (HE, 2X). C: A mayor aumento, el infiltrado es heterogéneo con presencia de células grandes de morfología atípica y hábito sternbergoides. (HE, 20X). Estas células son D: positivas para CD30 (2X), E: EBER (2X) y F: CD20 (2X).



Journal Pre-proof

Figura 3. PEL extracavitario VEB+. A: Imagen clínica que muestra masa subcutánea con eritema en piel periumbilical B: A gran aumento el infiltrado tumoral está constituido por elementos de talla grande y hábito plasmablástico (HE, 20X). En el estudio inmunohistoquímico realizado, estas células son C: negativas para CD20 (2X) y D: negativas para CD3 (2X). Por el contrario, muestran positividad para E: CD138 (2X), F: VHH8 (2X) y G: EBER (2X), así como H: expresión monotípica para cadenas ligeras kappa (2X). I: Cadenas ligeras lambda (2X).

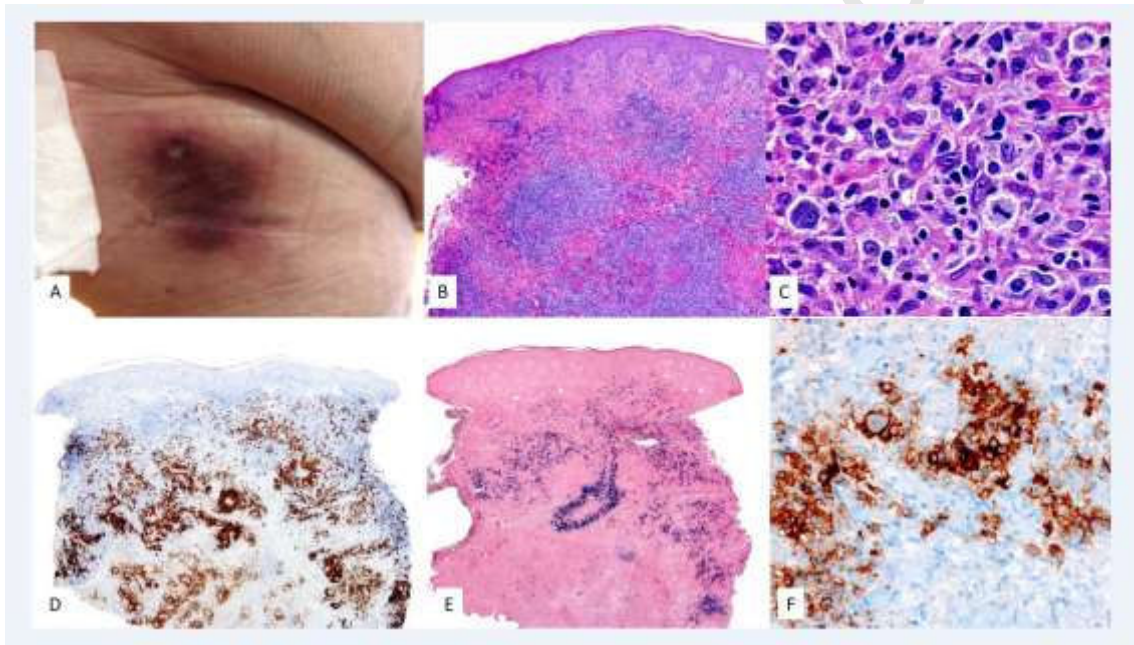


Figura 4. Proceso linfoproliferativo hydroa vacciniiforme. A-C: Imagen clínica de la cara de una paciente donde se observa importante edema malar y lesiones en forma de placas eritemato-violáceas, así como alguna pequeña cicatriz varioliforme de lesiones previas. D-F: HE, 2X y 10X. A pequeño aumento se observa un punch cutáneo con infiltración linfoide superficial y profunda, con epidermotropismo. A mayor aumento se observa formación de vesículas espongióticas con necrosis de queratinocitos (E) así como infiltrados perianexiales (F). La población tumoral es positiva para CD2 (G, 10X), y EBER (H e I, 10X).

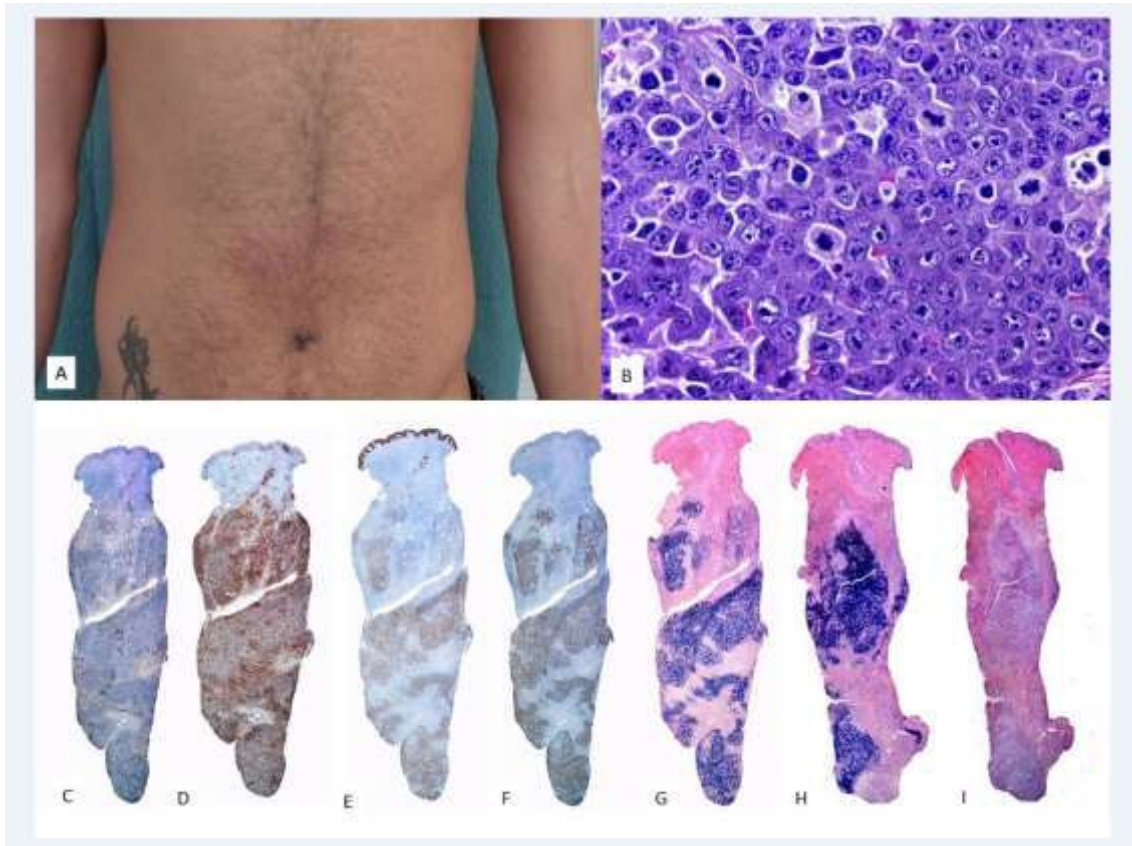
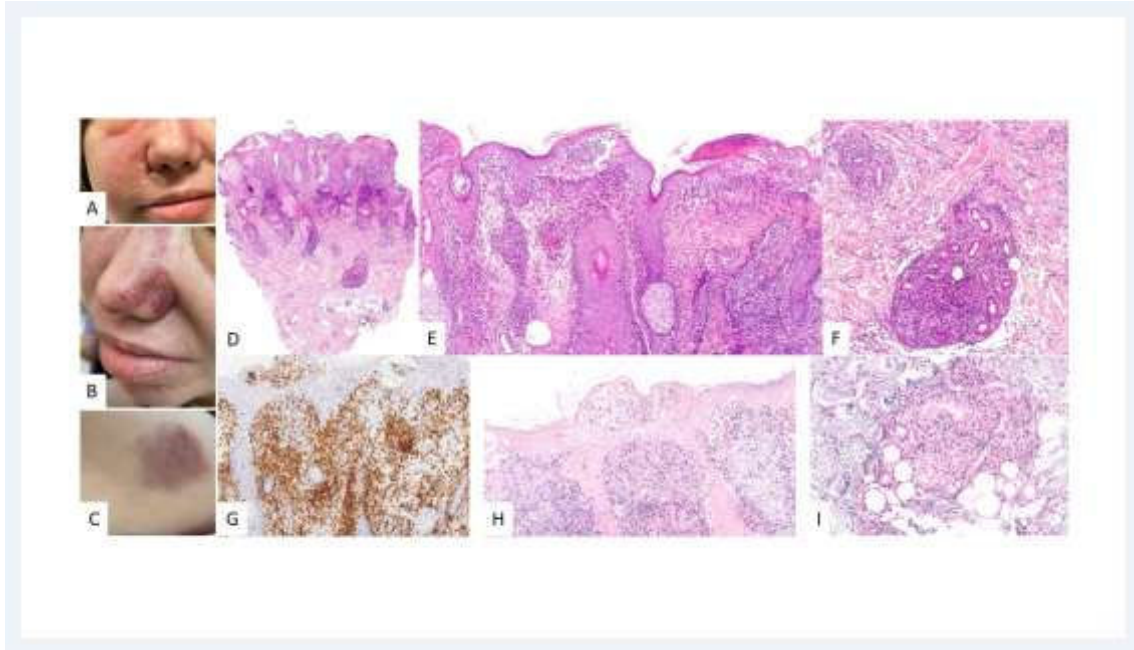


Figura 5. Linfoma de células T/NK extranodal. A: En la imagen clínica destacan múltiples nódulos con centro necrótico y halo eritematoso distribuidos en tronco.

B (HE,2X): a pequeño aumento se observa un infiltrado dérmico en porción superficial y profunda, en relación a vasos (C, 4X) y anejos con epidermotropismo (D, 10X). A mayor aumento (E, 20X) este infiltrado se constituye por elementos atípicos de talla grande. Estas células son positivas para CD3 (F, 2X), CD56 (G, 2X) y EBER (H, 2X).



Journal Pre-proof

Figura 6. Linfoma de células T/NK cutáneo intravascular. A: En la imagen clínica se muestran múltiples máculas y placas equimóticas distribuidas en tronco, algunas con distribución lineal o agrupada. B (HE, 2X): a pequeño aumento se observa un infiltrado dérmico con afectación de vasos del plexo superficial y profundo. A mayor aumento (C, 10X) este infiltrado se sitúa dentro de los vasos. Se halla constituido por elementos de talla grande atípicos, con marcado hiper cromatismo nuclear. Estas células son negativas para CD20 (D, 4X); por el contrario, son positivas para CD3 (E, 4X) y EBER (F, 4X).

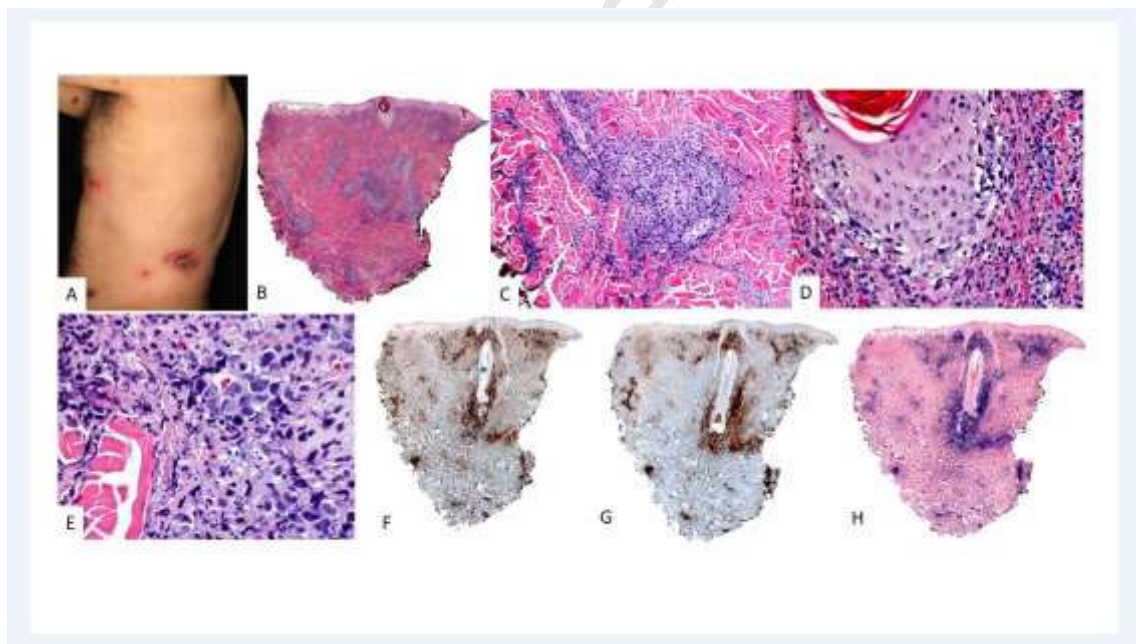
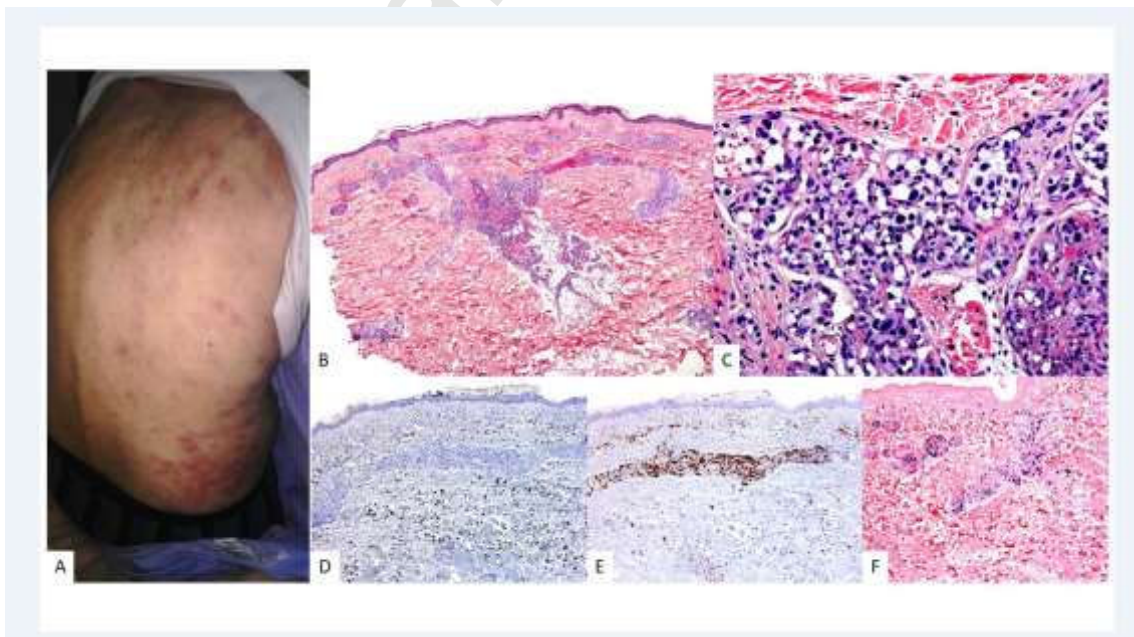


Figura 7. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión. Proceso de selección de las publicaciones conforme a PRISMA 2020.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. Apr 18 2019;133(16):1703-1714. doi:10.1182/blood-2018-11-881268
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. Jul 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. Jun 2 2022;doi:10.1182/blood.2022015851
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Haematolymphoid tumors* [Internet; beta version ahead of print]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.11). Available from: <http://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>. WHO classification of tumours series. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 2022.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. May 19 2016;127(20):2375-90. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
6. Prieto-Torres L, Erana I, Gil-Redondo R, et al. The Spectrum of EBV-Positive Mucocutaneous Ulcer: A Study of 9 Cases. *Am J Surg Pathol*. Feb 2019;43(2):201-210. doi:10.1097/pas.0000000000001186
7. Cancer IAfRo. WHO Classification of tumours series. *Haematolymphoid tumors* [Internet; beta version ahead of print]. Fifth ed. Lyon (France) 2022.
8. Nagore E, Ledesma E, Collado C, Oliver V, Pérez-Pérez A, Aliaga A. Detection of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 7 and 8 genomes in primary cutaneous T- and B-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. Aug 2000;143(2):320-3. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03657.x
9. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *Lancet*. Mar 28 1964;1(7335):702-3. doi:10.1016/s0140-6736(64)91524-7
10. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH, Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. May 2018;102:84-92. doi:10.1016/j.jcv.2018.03.001
11. Damania B, Münz C. Immunodeficiencies that predispose to pathologies by human oncogenic γ -herpesviruses. *FEMS Microbiol Rev*. Mar 1 2019;43(2):181-192. doi:10.1093/femsre/fuy044
12. Bauer M, Jasinski-Bergner S, Mandelboim O, Wickenhauser C, Seliger B. Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies and Immune Escape: The Role of the Tumor Microenvironment and Tumor Cell Evasion Strategies. *Cancers (Basel)*. Oct 16 2021;13(20)doi:10.3390/cancers13205189
13. Münz C. Immune Escape by Non-coding RNAs of the Epstein Barr Virus. *Front Microbiol*. 2021;12:657387. doi:10.3389/fmicb.2021.657387
14. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer--a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*. Mar 2010;34(3):405-17. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cf8622

15. Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Tousseyn T, Barrionuevo C, Nakamura S, Jaffe ES. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch*. Jan 2023;482(1):227-244. doi:10.1007/s00428-022-03414-4
16. Ikeda T, Gion Y, Yoshino T, Sato Y. A review of EBV-positive mucocutaneous ulcers focusing on clinical and pathological aspects. *J Clin Exp Hematop*. 2019;59(2):64-71. doi:10.3960/jslrt.18039
17. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*. May 5 2011;117(18):4726-35. doi:10.1182/blood-2010-12-323238
18. Dojcinov SD, Fend F, Quintanilla-Martinez L. EBV-Positive Lymphoproliferations of B- T- and NK-Cell Derivation in Non-Immunocompromised Hosts. *Pathogens*. Mar 7 2018;7(1)doi:10.3390/pathogens7010028
19. Plaza JA, Gru AA, Sanguenza OP, et al. An update on viral-induced cutaneous lymphoproliferative disorders. CME Part I. *J Am Acad Dermatol*. May 2023;88(5):965-980. doi:10.1016/j.jaad.2021.11.068
20. Gru AA, Jaffe ES. Cutaneous EBV-related lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol*. Jan 2017;34(1):60-75. doi:10.1053/j.semdp.2016.11.003
21. Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal? *Blood*. Nov 1 2018;132(18):1871-1878. doi:10.1182/blood-2018-04-842559
22. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol*. Jan 2003;27(1):16-26. doi:10.1097/00000478-200301000-00003
23. Bosman F, Jaffe E, Lakhani S, Ohgaki H. World Health Organization Classification of Tumours In: Swerdlow SC, E., Harris N, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC2008.
24. Okamoto A, Yanada M, Miura H, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus DNA detection in pretreatment serum in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. Nov 2015;106(11):1576-81. doi:10.1111/cas.12812
25. Jung JM, Na HM, Won CH, et al. Cutaneous Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: A systematic review and comparative analysis with Epstein-Barr virus-negative, leg type. *J Am Acad Dermatol*. Jan 2022;86(1):221-225. doi:10.1016/j.jaad.2021.01.088
26. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood*. Aug 13 2015;126(7):863-72. doi:10.1182/blood-2015-02-630632
27. Vermaat JS, Somers SF, de Wreede LC, et al. MYD88 mutations identify a molecular subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with an unfavorable prognosis. *Haematologica*. 2020;105(2):424-434. doi:10.3324/haematol.2018.214122
28. Gebauer N, Künstner A, Ketzner J, 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*. May 26 2021;11(5):102. doi:10.1038/s41408-021-00493-5
29. 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*. Jul 2022;97(7):951-965. doi:10.1002/ajh.26579
30. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. Jan 27 2022;386(4):351-363. doi:10.1056/NEJMoa2115304

31. Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol*. Dec 1972;3(4):457-558. doi:10.1016/s0046-8177(72)80005-4
32. Wilson WH, Kingma DW, Raffeld M, Wittes RE, Jaffe ES. Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood*. Jun 1 1996;87(11):4531-7.
33. Beaty MW, Toro J, Sorbara L, et al. Cutaneous lymphomatoid granulomatosis: correlation of clinical and biologic features. *Am J Surg Pathol*. Sep 2001;25(9):1111-20. doi:10.1097/00000478-200109000-00001
34. Pollack K, Guffey D, Gru AA. Necrotic Plaque on the Distal Nose With Diffuse Crateriform Nodules. *JAMA Dermatol*. Jan 1 2019;155(1):113-114. doi:10.1001/jamadermatol.2018.2552
35. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis and other Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative processes. *Curr Hematol Malig Rep*. Sep 2012;7(3):208-15. doi:10.1007/s11899-012-0132-3
36. Lipford EH, Jr., Margolick JB, Longo DL, Fauci AS, Jaffe ES. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood*. Nov 1988;72(5):1674-81.
37. Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K, et al. Lymphomatoid granulomatosis--a single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol*. Feb 2015;39(2):141-56. doi:10.1097/pas.0000000000000328
38. Shapiro RS, Chauvenet A, McGuire W, et al. Treatment of B-cell lymphoproliferative disorders with interferon alfa and intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. May 19 1988;318(20):1334. doi:10.1056/nejm198805193182013
39. Siegloch K, Schmitz N, Wu HS, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with lymphomatoid granulomatosis: a European group for blood and marrow transplantation report. *Biol Blood Marrow Transplant*. Oct 2013;19(10):1522-5. doi:10.1016/j.bbmt.2013.07.023
40. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*. Feb 15 1997;89(4):1413-20.
41. ES J, NL H, H S, JW V. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. . In: KC G, RA W, editors. Diffuse large b-cell lymphoma. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC)2001. p. 171-176.
42. Jordan LB, Lessells AM, Goodlad JR. Plasmablastic lymphoma arising at a cutaneous site. *Histopathology*. 2005:113-5. vol. 1.
43. Zanelli M, Palicelli A, Sanguedolce F, et al. Cutaneous Involvement in Diseases with Plasma Cell Differentiation: Diagnostic Approach. *Curr Oncol*. Apr 24 2022;29(5):3026-3043. doi:10.3390/curroncol29050246
44. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. Apr 9 2015;125(15):2323-30. doi:10.1182/blood-2014-10-567479
45. Morscio J, Dierickx D, Nijs J, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol*. Jul 2014;38(7):875-86. doi:10.1097/pas.0000000000000234
46. Roberts SJ, McNally B, Rosser JA, Willard N, Golitz L, Wisell J. Diverse clinical and histopathologic features of cutaneous post-transplant lymphoproliferative disorders: A presentation of two cases. *Australas J Dermatol*. Nov 2019;60(4):e317-e321. doi:10.1111/ajd.13076
47. Costello CM, Maly CJ, Snider S, et al. Immunosuppression-associated primary cutaneous plasmablastic lymphoma secondary to romidepsin. *JAAD Case Rep*. 2020:19-22. vol. 1.

48. Black CL, Foster-Smith E, Lewis ID, Faull RJ, Sidhu SK. Post-transplant plasmablastic lymphoma of the skin. *Australas J Dermatol*. Nov 2013;54(4):277-82. doi:10.1111/j.1440-0960.2012.00939.x
49. Zanelli M, Sanguedolce F, Zizzo M, et al. Skin Involvement by Hematological Neoplasms with Blastic Morphology: Lymphoblastic Lymphoma, Blastoid Variant of Mantle Cell Lymphoma and Differential Diagnoses. *Cancers (Basel)*. Aug 2 2023;15(15)doi:10.3390/cancers15153928
50. Wiemer L, Quan JR, Omman R. An Atypical Presentation of an Uncommon Malignancy: Plasmablastic Lymphoma Presenting As Recurrent Scrotal Abscesses. *Cureus*. May 2023;15(5):e38879. doi:10.7759/cureus.38879
51. Sato S, Nakahara M, Kato K, et al. Plasmablastic lymphoma occurring in the vicinity of enterocutaneous fistula in Crohn's disease. *J Dermatol*. Dec 2020;47(12):e442-e443. doi:10.1111/1346-8138.15600
52. Behera, B., Kumari, R., Chandrashekar, L., Thappa, D. M., Kar, R., Rajesh, N. G. "Primary cutaneous plasmablastic lymphoma presenting as perineal ulcero-proliferative growth in a human immunodeficiency virus-seropositive patient." *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 83 (2017): 83.
53. Varricchio S, Pagliuca F, Travaglino A, Gallo L, Villa MR, Mascolo M. Cutaneous localization of plasmablastic multiple myeloma with heterotopic expression of CD3 and CD4: Skin involvement revealing systemic disease. *J Cutan Pathol*. Aug 2019;46(8):619-622. doi:10.1111/cup.13486
54. Chikeka I, Grossman M, Deng C, Jacob AT, Husain S. Plasmablastic lymphoma in an HIV patient with cutaneous presentation: A case of remarkable remission in a typically refractory disease. *JAAD Case Rep*. 2020:161-165. vol. 3.
55. Banks P, Warnke R. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. . Primary effusion lymphoma Lyon, France: IARC 2001. p. 179-180.
56. Patel S, Xiao P. Primary effusion lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. Aug 2013;137(8):1152-4. doi:10.5858/arpa.2012-0294-RS
57. Cesarman E, Chadburn A, Rubinstein PG. KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases. *Blood*. Feb 17 2022;139(7):1013-1025. doi:10.1182/blood.2020005470
58. Crane GM, Ambinder RF, Shirley CM, et al. HHV-8-positive and EBV-positive intravascular lymphoma: an unusual presentation of extracavitary primary effusion lymphoma. *Am J Surg Pathol*. Mar 2014;38(3):426-32. doi:10.1097/pas.000000000000128
59. Saggini A, Di Prete M, Facchetti S, Rapisarda VM, Anemona L. Panniculitis-Like Presentation of Extracavitary Primary Effusion Lymphoma. *Am J Dermatopathol*. Jun 2020;42(6):446-451. doi:10.1097/dad.0000000000001539
60. Crane GM, Xian RR, Burns KH, Borowitz MJ, Duffield AS, Taube JM. Primary effusion lymphoma presenting as a cutaneous intravascular lymphoma. *J Cutan Pathol*. Dec 2014;41(12):928-35. doi:10.1111/cup.12405
61. Burns, D.M.; Chaganti, S. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in immunosuppressed patients. *Hum. Pathol*. 2021, 38, 1293–1304
62. Salama S, Todd S, Cina DP, Margetts P. Cutaneous presentation of post-renal transplant lymphoproliferative disorder: a series of four cases. *J Cutan Pathol*. Jun 2010;37(6):641-53. doi:10.1111/j.1600-0560.2009.01449.x
63. Seçkin D, Barete S, Euvrard S, et al. Primary cutaneous posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a multicenter European case series. *Am J Transplant*. Aug 2013;13(8):2146-53. doi:10.1111/ajt.12281
64. Gibson SE, Swerdlow SH, Craig FE, et al. EBV-positive extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the posttransplant setting: a distinct type

- of posttransplant lymphoproliferative disorder? *Am J Surg Pathol*. Jun 2011;35(6):807-15. doi:10.1097/PAS.0b013e3182190999
65. Gratzinger D, de Jong D, Jaffe ES, et al. T- and NK-Cell Lymphomas and Systemic Lymphoproliferative Disorders and the Immunodeficiency Setting: 2015 SH/EAHP Workshop Report-Part 4. *Am J Clin Pathol*. Feb 1 2017;147(2):188-203. doi:10.1093/ajcp/aqw213
66. Miyake T, Iwatsuki K, Hirai Y, et al. The aim of the measurement of Epstein-Barr virus DNA in hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites. *J Med Virol*. Dec 2020;92(12):3689-3696. doi:10.1002/jmv.25811
67. Bazin E. *Léçons theoriques et cliniques sur les affectations génériques de la peau*. Delabrage, 1862.
68. Garcia-Garcia M, Morales Moya AL, Val IS, Prieto-Torres L. Hydroa Vacciniforme Lymphoproliferative Disorder in a Young Spanish Woman: An Infrequent Case With Fatal Outcome. *Am J Dermatopathol*. Jan 1 2024;46(1):54-59. doi:10.1097/dad.0000000000002577
69. Xie Y, Wang T, Wang L. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: A study of clinicopathology and whole-exome sequencing in Chinese patients. *J Dermatol Sci*. Aug 2020;99(2):128-134. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.06.013
70. Zhang C, Chang L, Yang X, Khan R, Liu D. Severe atypical hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder in a patient with hyper IgE syndromes due to DOCK8 gene mutation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. Nov-Dec 2023;89(6):874-877. doi:10.25259/ijdvl_409_2022
71. Cohen JI, Iwatsuki K, Ko YH, et al. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leuk Lymphoma*. Apr 2020;61(4):808-819. doi:10.1080/10428194.2019.1699080
72. Magaña M, Sangüeza P, Gil-Beristain J, et al. Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. Apr 1998;38(4):574-9. doi:10.1016/s0190-9622(98)70120-3
73. Sanguenza M, Plaza JA. Hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *J Am Acad Dermatol*. Jul 2013;69(1):112-9. doi:10.1016/j.jaad.2013.01.037
74. Rodríguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, Garcia J, et al. EBV-associated cutaneous NK/T-cell lymphoma: review of a series of 14 cases from peru in children and young adults. *Am J Surg Pathol*. Dec 2010;34(12):1773-82. doi:10.1097/PAS.0b013e3181fbb4fd
75. Magaña M, Massone C, Magaña P, Cerroni L. Clinicopathologic Features of Hydroa Vacciniforme-Like Lymphoma: A Series of 9 Patients. *Am J Dermatopathol*. Jan 2016;38(1):20-5. doi:10.1097/dad.0000000000000385
76. Plaza JA, Sanguenza M. Hydroa vacciniforme-like lymphoma with primarily periorbital swelling: 7 cases of an atypical clinical manifestation of this rare cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol*. Jan 2015;37(1):20-5. doi:10.1097/dad.0000000000000158
77. Xu W, Tan J, Cai C, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: A retrospective study on clinicopathological characteristics of 32 cases. *Pediatr Dermatol*. May 2022;39(3):372-375. doi:10.1111/pde.14938
78. Garzón E, Dávila-Rodríguez JJ. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder in Ecuadorian children: A case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. May-Jun 2023;89(3):403-407. doi:10.25259/ijdvl_847_19
79. Ren F, Zhu J, Perry DM, Pruitt L, Elston DM. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: a retrospective cohort study of seven pediatric cases. *Int J Dermatol*. Aug 2020;59(8):e290-e292. doi:10.1111/ijd.14931
80. Feng X, Li F, Zhang Y, Wang L. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder with eye involvement. *Pediatr Dermatol*. Sep 2021;38(5):1387-1388. doi:10.1111/pde.14808

81. Ordoñez-Parra J, Mejía Cortes M, Tamayo-Buendía MM, Infante Gómez AM. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder (HV-LPD) is an Epstein-Barr virus (EBV) associated disease. *An Bras Dermatol*. May-Jun 2021;96(3):388-390. doi:10.1016/j.abd.2020.06.023
82. López de Cáceres CVB, Rodrigues-Fernandes CI, Rendón Henao J, et al. Oral manifestations of Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: a clinicopathological study of a Peruvian population. *J Oral Pathol Med*. Jul 2021;50(6):530-539. doi:10.1111/jop.13203
83. Kim WY, Nam SJ, Kim S, et al. Prognostic implications of CD30 expression in extranodal natural killer/T-cell lymphoma according to treatment modalities. *Leuk Lymphoma*. Jun 2015;56(6):1778-86. doi:10.3109/10428194.2014.974048
84. İmren IG, Demirkan N, Çomut E, Duygulu Ş. Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative syndrome: excellent response to antiviral therapy. *Int J Dermatol*. Dec 2020;59(12):e452-e454. doi:10.1111/ijd.15141
85. Lysell J, Wiegleb Edström D, Linde A, et al. Antiviral therapy in children with hydroa vacciniforme. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):393-7. doi:10.2340/00015555-0670
86. *WHO Classification of tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th edition ed. IARC; 2017.
87. Meucci E, Radice A, Fassio F, Iorno MLC, Macchia D. Omalizumab for prevention of anaphylactic episodes in a patient with severe mosquito allergy. *Clin Case Rep*. © 2021 The Authors. Clinical Case Reports published by John Wiley & Sons Ltd.; 2021:e04935. vol. 10.
88. Syrykh C, Péricart S, Lamaison C, Escudié F, Brousset P, Laurent C. Epstein-Barr Virus-Associated T- and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases: A Review of Clinical and Pathological Features. *Cancers (Basel)*. Jul 1 2021;13(13)doi:10.3390/cancers13133315
89. Luo H, Yuan Z, Qin B. Case Report: Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection With Subcutaneous Nodules and Systemic Damage. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:759834. doi:10.3389/fmed.2022.759834
90. Shibata A, Ishiguro Y, Makita S, Yamaga Y, Kimura H, Akiyama M. A systemic form chronic active Epstein-Barr virus infection diagnosed from erythema nodosum-like skin lesions. *Eur J Dermatol*. 2020:314-316. vol. 3.
91. Uemura Y, Yamamoto M, Ishimura M, et al. Phase II Study of a JAK1/2 Inhibitor Ruxolitinib for Systemic Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease: An Investigator-Initiated Trial. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):6571-6572. doi:10.1182/blood-2022-168565
92. Zanelli M, Parente P, Sanguedolce F, et al. Intravascular NK/T-Cell Lymphoma: What We Know about This Diagnostically Challenging, Aggressive Disease. *Cancers (Basel)*. Nov 6 2022;14(21)doi:10.3390/cancers14215458
93. Wang L, Rocas D, Dalle S, et al. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas with a T-follicular helper phenotype: an integrative clinical, pathological and molecular case series study. *Br J Dermatol*. Dec 2022;187(6):970-980. doi:10.1111/bjd.21791
94. Chiang CT, Chuang SS, Lin HF, Li WH, Chiang YY, Chen BJ. Primary Cutaneous Peripheral T-Cell Lymphoma With Follicular Helper T-Cell Phenotype: Report of 2 Epstein-Barr Virus-Positive Cases. *Am J Dermatopathol*. Feb 1 2023;45(2):73-80. doi:10.1097/dad.0000000000002254
95. Pflieger L, Tappeiner J. [On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels (reticuloendotheliosis?). *Hautarzt*. Aug 1959;10:359-63.
96. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer*. Feb 1 2003;97(3):610-27. doi:10.1002/cncr.11107
97. Alegría-Landa V, Manzarbeitia F, Salvatierra Calderón MG, Requena L, Rodríguez-Pinilla SM. Cutaneous intravascular natural killer/T cell lymphoma with peculiar immunophenotype. *Histopathology*. Dec 2017;71(6):994-1002. doi:10.1111/his.13332

98. Okonkwo L, Jaffe ES. Intravascular large cell lymphoma of NK/T-cell type, EBV positive. *Blood*. Aug 10 2017;130(6):837. doi:10.1182/blood-2017-05-785857
99. Wang J, Yang X, Song Z, You Y. Cutaneous intravascular NK/T-cell lymphoma. *Australas J Dermatol*. Feb 2020;61(1):61-63. doi:10.1111/ajd.13123
100. Yan J, Zhang F, Luo D, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma: a series of four cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(9):9541-9550.
101. Fujikura K, Yamashita D, Sakamoto R, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma: clinicopathological and integrated molecular analysis of two cases provides a clue to disease pathogenesis. *J Clin Pathol*. Sep 2019;72(9):642-646. doi:10.1136/jclinpath-2019-205727
102. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. Mar 29 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71

Journal Pre-proof