



Linfoma B difuso de células grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México

Mónica B Romero-Guadarrama,*
Ma. Mercedes Hernández-González,* Marco A Durán- Padilla,*
Gabriel Mandujano- Álvarez,* Avissai Alcántara-Vásquez*

RESUMEN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que se definen como una proliferación de células cuyo tamaño nuclear es igual o ligeramente más grande que el de un macrófago o del tamaño del doble de un linfocito normal (clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2001). El presente trabajo es descriptivo y retrospectivo. El objetivo fue el de analizar los subtipos histológicos y la expresión de diferentes marcadores de inmunohistoquímica. En el material estudiado, el LBDCG constituyó 59.4% del total de las neoplasias hematológicas. La edad promedio en 148 pacientes fue de 50 años; los hombres fueron los más afectados (relación 58:42). Los estadios clínicos de la mayor parte de los pacientes al momento del diagnóstico fueron II y III, y 58% presentaron síntomas B constitucionales. El LBDCG fue predominantemente ganglionar (59.4%). El resto (40.5%) presentó afección extraganglionar, los sitios más frecuentes fueron: anillo de Waldeyer, región centrofacial, tubo digestivo, piel, tejidos blandos, hueso, sistema nervioso central y otros sitios. Tres pacientes fueron seropositivos para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La variante morfológica más común fue el linfoma centroblástico tanto en ganglio linfático (80%) como en sitios extraganglionares (98.3%). La mayor parte de los LBDCG fueron positivos para CD20 (97.9%), y otros marcadores pan B para bcl2 la positividad fue de 38.5% en los linfomas ganglionares y 38.3% en extraganglionares, para bcl 6 la expresión fue de 20.9% en ganglionares y 18.3% en extraganglionares. Ningún caso presentó positividad para CD5 ni ALK. En conclusión, el LBDCG es el tipo de linfoma no Hodgkin más común, la edad promedio de los pacientes fue de 50 años, 17 años más jóvenes que lo reportado con el mismo tipo de linfoma en países desarrollados. La variante morfológica más frecuente fue el centroblástico y el sitio extraganglionar más común la región centrofacial.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, linfoma B difuso de células grandes, marcadores de inmunohistoquímica.

ABSTRACT

The diffuse large B cell lymphomas (DLBCL) is an heterogeneous group of lymphoid neoplasms, defined as a proliferation of cells with a nuclear size equal or slightly larger than a macrophage or twice the size of normal lymphocyte (WHO classification of 2001). The present is a descriptive and retrospective work. The objective was to analyze the histological subtypes and the expression of different immunohistochemical markers. In the material studied DLBCL makes up 59.4% of all hematological neoplasias. The average age in 148 patients with DLBCL was 50 years and the male sex was predominantly affected (male female ratio 58-42%). The clinical stages of most patients at the time of diagnosis were II and III and 58% had constitutional B symptoms. The DLBCL is predominately found in lymph nodes (59.4%) and the rest (40.5%) have extranodal involvement, most frequently in the Waldeyer ring, centrofacial structures, digestive tract, skin, soft tissues, bones, central nervous system and other sites. Three patients were seropositive for HIV. The most common variant was the centroblastic lymphoma, both in

* Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

lymph nodes (80%) and extranodal sites (98.3%). Most DLBCL was positive for CD 20 (97.9%) and other pan B markers. The positivity for bcl 2 was 38.5% for those with lymph node involvement and 38.3% or the extranodal ones. For bcl 6 the expression was 20.9% in the ones affecting the lymph nodes and 18.3% in the cases with extranodal involvement. None of these cases showed positivity for CD 5 or ALK. In conclusion DLBCL was the type of non Hodgkin lymphoma (NHL) more frequent, the average age was 50 years, 17 years more youngs that patients with the same type of non Hodgkin lymphoma of the development countrys, the most common variant was the centroblastic and the extranodal site more frequent was centrofacial structures.

Key words: Non Hodgkin lymphoma, diffuse large B cell lymphomas, immunohistochemical markers.

INTRODUCCIÓN

En nuestro país en el año 2000, se registraron 91,913 tumores malignos, que correspondieron a 92.3 casos por 100,000 habitantes (*Compendio de Cáncer 2000*, Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas). Los tumores malignos más frecuentes fueron los de cuello uterino, piel, mama, próstata y estómago. A los linfomas difusos de células grandes correspondieron 2,100 casos registrados en ese año (*Compendio de Cáncer 2000*); el registro por habitante fue de 2.1, lo que constituyó un porcentaje de 2.3. Por grupos de edad ocuparon el tercer lugar en la población entre 15 y 44 años de edad, tanto en hombres como en mujeres, y aumentaron su frecuencia de presentación conforme avanzó la edad.¹ En niños con edades entre uno y nueve años, las neoplasias hematolinfoides fueron las más comunes en ambos sexos.

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) constituye 30 a 40% de los linfomas no Hodgkin (LNH) del adulto en países occidentales;^{2,3} la edad promedio de los pacientes es de 70 años; es muy agresivo y es el tipo de linfoma no Hodgkin más común en países en vías de desarrollo y en pacientes con inmunodeficiencia, particularmente síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El 40% son extraganglionares, pero en pacientes con SIDA o algún otro tipo de inmunosupresión pueden originarse en órganos internos en 60% de los casos.⁴

Hasta el momento la causa es desconocida. Usualmente se originan de novo (primarios); pero otras veces representan progresión o transformación de otro linfoma menos agresivo (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos pequeños, linfoma folicular, etcétera) y se denomina LBDCG secundario. Se ha informado la presencia del virus de Epstein-Barr en pacientes con LBDCG e inmunodeficiencia.

Morfológicamente se caracterizan por patrón de crecimiento difuso que reemplaza el tejido linfoide normal; y el tamaño de las células se cataloga por el tamaño nuclear, que es igual o discretamente más

grande que el de un macrófago o bien del tamaño del doble de un linfocito normal, según la actual clasificación de neoplasias hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los cambios citológicos difieren según las variantes morfológicas como son: Centroblástico, inmunoblástico, plasmablástico, rico en histiocitos y células T, la variante anaplásica y con expresión a ALK (cinasa de linfoma anaplásico). Los subtipos clínicos corresponden a las siguientes entidades: linfoma de células B primario del mediastino, linfoma intravascular, linfoma de cavidades serosas y granulomatosis linfomatoide.⁵

La mayor parte de LBDCG son positivos para diferentes marcadores pan B, como CD20, CD19, CD79 a, aunque también presentan expresión variable para CD45, CD30, CD5 y ALK.

MATERIAL Y MÉTODOS

De los archivos del Servicio de Patología Quirúrgica y de Inmunohistoquímica de la Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina UNAM, en un periodo de dos años (2002-2004), se revisaron las laminillas y los marcadores de inmunohistoquímica de 358 casos con diagnóstico de linfoma Hodgkin y no Hodgkin ganglionares y extraganglionares y se clasificaron de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para neoplasias hematológicas.⁵ Para las variantes morfológicas se utilizó la clasificación de Kiel modificada.⁶

Se revisaron las laminillas teñidas con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff, giemsa, retículo y las reacciones de inmunohistoquímica. La información clínica se obtuvo de las solicitudes que acompañaban el material y, en ocasiones, del expediente clínico. La técnica histológica fue la siguiente: el tejido se fijó en formaldehído al 10% (24 horas), posteriormente se incluyó en parafina, se efectuaron cortes delgados de 4 micras, se tiñó con: hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff, giemsa y retículo.

La técnica utilizada en inmunohistoquímica es la de streptoavidina-biotina. Inicialmente se desparafinó el tejido, se inhibió la peroxidasa endógena con metanol y agua oxigenada, se lavó y pasó a solución buffer (fosfato salino), se incubó con suero normal de carnero, se decantó y se incubó el anticuerpo primario durante 18 horas a 4 °C, se lavó con solución buffer (fosfato salino). Se colocó el anticuerpo secundario marcado con biotina por 60 minutos, se lavó con solución buffer y se agregó la estreptoavidina-biotina para revelar con diamino-benzidina. Se lavó con agua corriente, se contrastó con hematoxilina de Hill, se lavó, se deshidrató, se pasó en xilol y se montaron las laminillas correspondientes de cada caso.

Los anticuerpos monoclonales utilizados fueron los siguientes: CD20 (1:100) Dako, CD79a (1:50) Dako, CD45 RA (1:50) Dako, bcl2 (1:50) Dako, bcl6 (1:10) Dako, CD30 (1:20), CD15 (1:50) Dako, ALK (1:10), CD5 (1:50) Dako, CD3 (1:100) Dako y VEB (1:20) Dako. En algunos casos se efectuó CD10 (1:20), TdT (1:10) y Ki 67 (1:100).

RESULTADOS

De un total de 358 casos de biopsias de ganglio linfático y tejidos extraganglionares con diagnóstico de linfoma registrados durante un periodo de dos años (2002-2004), los linfomas no Hodgkin fueron los más frecuentes, correspondiendo al 84% (n = 299) de los casos y los linfomas de Hodgkin representaron el 16% (n = 59) restante.

De los 299 casos de linfomas no Hodgkin, 257 (86%) correspondieron a linfomas B y 32 (11%) a linfomas T/NK; los otros 10 casos (3%) no pudieron ser

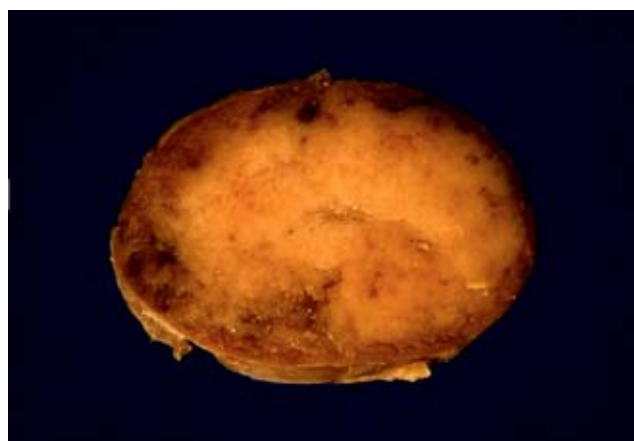


Figura 1. Aspecto macroscópico de linfoma B difuso de células grandes.

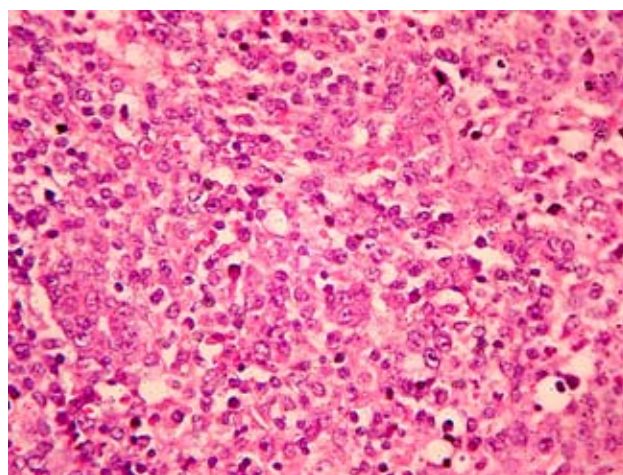


Figura 2. Linfoma B difuso de células grandes variante centroblástico polimorfo. Se observa mezcla de células como centroblastos, inmunoblastos y figuras de mitosis. (HE, 10X).

clasificados debido a falta de tejido, marcadores de inmunohistoquímica incompletos o falta de información clínica.

De los 257 casos de linfomas con inmunofenotipo B, 148 (57.5%) fueron clasificados como linfomas B difusos de células grandes, de acuerdo con la actual clasificación (OMS), los restantes 109 (42.4%) correspondieron al grupo de linfomas de linfocitos pequeños: linfoma/leucemia de linfocitos pequeños (69 casos), linfomas de células del manto y linfomas linfoplasmocíticos, linfomas de la zona marginal, (17 casos) y linfomas foliculares (23 casos).

Del grupo de linfomas agresivos, 88 (59.4%) correspondieron a LBDCG y se originaron en ganglios linfáticos (*Figura 1*) de diversos sitios: cervicales (40 casos), axilares (cinco), inguinales (ocho), retroperitoneales (seis), mediastinales (dos), supraclaviculares (ocho), submentonianos y maxilares (siete), de pared abdominal (uno), de nuca (uno) y no especificados (10 casos). La edad promedio fue de 50 años. Cincuenta y uno (58%) de los 88 casos se detectaron en hombres. El aspecto morfológico de los linfomas no Hodgkin (LNH) en ganglio linfático fue: 36 (40.9%) correspondieron a linfoma centroblástico polimorfo, 35 (39.7%) a linfoma centroblástico monomorfo, 10 (11.3%) a linfoma anaplásico (*Figura 3*), cuatro (4.5%) fueron linfomas B ricos en células T e histiocitos y tres (3.4%) fueron inmunoblásticos.

Sesenta casos (40.5%) se localizaron fuera del ganglio linfático. En éstos, la edad promedio fue de 50 años; 35 (58.3%) pacientes eran del sexo masculino y 25 (41.6%) del femenino. Los sitios más

afectados fueron: anillo de Waldeyer (amígdalas palatinas), 15 casos (25%); región centrofacial (nariz, orofaringe, labio y paladar), 14 casos (23.3%). En el tubo digestivo se registraron nueve (15%) casos: seis en estómago, dos en colon y el restante en intestino delgado. En el sistema nervioso central hubo cuatro (6.6%) casos con la siguiente localización: dos intrarraquídeos, uno en cerebelo y el otro en lóbulo temporal. En glándula salival se presentaron cuatro (6.6%) casos; en piel y tejidos blandos otros cuatro (6.6%). Dos linfomas se localizaron en hueso, otros dos en glándula tiroideas (3.3%) y uno en mama (1.6%). En todos los casos de linfomas extranodales la variante histológica correspondió al tipo centroblastico. En los linfomas del anillo de Waldeyer, la variante morfológica correspondió a linfomas centroblasticos polimorfos en 10 casos y a centroblasticos monomorfos en los cinco restantes. Los linfomas de la región centrofacial mostraron morfología de centroblasticos polimorfos con extensas áreas de necrosis en ocho casos y centroblasticos monomorfos en tres. En tubo digestivo, seis casos eran centroblasticos polimorfos y tres centroblasticos monomorfos. En el sistema nervioso central, cuatro se pudieron clasificar dentro del grupo de los linfomas centroblasticos polimorfos, ya que presentaron disposición de las células alrededor de vasos o angiocentricidad. Los linfomas de hueso, tiroides y mama mostraron morfología de linfomas centroblasticos monomorfos.

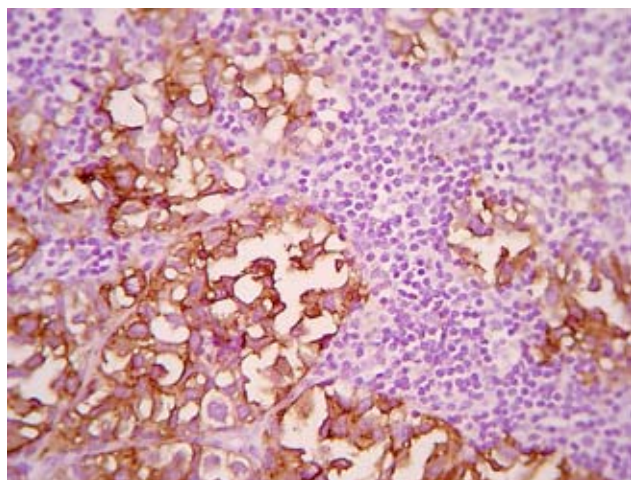


Figura 3. Linfoma B difuso de células grandes variante anaplásico. Se muestra patrón sinusal de células grandes que podrían recordar carcinoma metastásico. El marcador CD20 es positivo en la membrana citoplásmica de las células neoplásicas. (Inmunohistoquímica, 10X).

De los casos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), los resultados de inmunohistoquímica resultaron positivos para anti CD20 en 145 casos (99.9%). Otro marcador pan B efectuado fue anti CD79a que demostró positividad en varios LN-HDCG, sobre todo los que presentaron diferenciación inmunoblástica. La expresión para otros marcadores fue variable en cada caso y representaron poco valor porcentual. El CD30 fue positivo en siete de los 10 casos de linfomas ganglionares con morfología anaplásica; en estos mismos linfomas, el VEB sólo se demostró en dos casos. De la variante B rica en células T e histiocitos (cuatro casos), en dos se demostró positividad para bcl2 y bcl6; en los otros dos sólo se expresó un marcador: bcl2 en uno y bcl6 en el otro. Ninguno de los casos expresaron CD30 ni VEB.

De los 88 linfomas ganglionares, bcl2 se expresó en 57 casos (38.5%) y bcl6 en 31 (20.9%). En los linfomas extranodales (n = 60), la expresión para bcl2 fue la más común (23 casos, 38.3%). Diez casos (seis en amígdalas y cuatro en región centrofacial) fueron positivos para bcl2, cuatro casos del anillo de Waldeyer expresaron CD30 y bcl2. Un caso de tubo digestivo expresó CD30; seis expresaron bcl2 y tres bcl6; otro no expresó ninguno de los dos marcadores, pero fue positivo para CD10. Un linfoma de hueso expresó CD30 y uno de los casos de tiroides expresó bcl2. En total, 11 casos de localización extranodal expresaron bcl6 (18.3%): tres fueron positivos en amígdala palatina, cuatro en región centrofacial, dos en tubo digestivo y dos en piel y tejidos blandos.

Tres linfomas nodales de la variante inmunoblástico fueron negativos para CD20 y positivos para CD79a. Ningún caso expresó ALK. Los que expresaron CD30 y mostraron positividad para VEB fueron positivos en pacientes con SIDA (dos casos). La expresión para los marcadores de proliferación celular como Ki 67 en los casos en los que se efectuó (63 casos de linfomas ganglionares y extraganglionares), mostró índice de 40-80%, siendo más común el número de casos con índice de proliferación celular mayor de 50% (43 casos). El CD10 se efectuó en 15 casos de LBDCG: 10 linfomas ganglionares y cinco extranodales.

La estadificación clínica se llevó a cabo en el Servicio de Hematología. La mayor parte de los casos fueron catalogados en etapas clínicas II y III. En más de la mitad de ellos se constató presencia de sintomatología B: 33 casos en estadio clínico I, 51 en estadio II, 44 en estadio III y 20 en estadio IV.

DISCUSIÓN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) representa un grupo de tumores heterogéneos en morfología, en expresión para diferentes anticuerpos, en presentación clínica y en hallazgos moleculares.

Se han distinguido dos entidades con pronóstico diferente que depende de su origen en células del centro germinal o en células B activadas.⁶ Observaciones que se han estudiado por el uso de expresión de genes en microarreglos y cuando el patrón de expresión del gen se compara con población de células purificadas, tres subtipos de células se han identificado: la célula del tipo de centro germinal, la célula B activada y de tipo indeterminado o tipo 3, la menos estudiada.⁷⁻⁹ Los pacientes del primer grupo tienen mejor pronóstico que los del segundo.

Lossos y colaboradores han distinguido estos dos grupos de LBDCG en donde las células tumorales presentan mutaciones somáticas continuas de genes VH en un patrón que sugieren presión de selección de antígeno y otro en donde faltan dichas mutaciones.¹⁰ Estos cambios validan el concepto de que las neoplasias linfoides se originan de células en estados variables de maduración y que las células neoplásicas retienen el programa genético de sus equivalentes normales.¹¹

Los subgrupos de linfomas B pueden distinguirse utilizando marcadores de inmunohistoquímica como CD10, *bcl2* y *bcl6* que, junto con la evaluación del estadio clínico y del Índice Pronóstico Internacional (IPI), pueden determinar el pronóstico según lo indican varios trabajos.¹² Las mutaciones somáticas de *bcl6* han sido descritas en linfocitos B normales y tumorales; estas mutaciones en LBDCG son consideradas como marcadores del centro germinal. Recientemente se ha publicado un estudio que compara la supervivencia de los pacientes con LBDCG que presentan positividad para *bcl6*, CD10 y IRF-4 (regulador transcripcional en activación de células T) y *bcl2*; los autores concluyen que son necesarios más estudios y utilización de los mismos anticuerpos monoclonales, pues los resultados aún son controversiales.¹³ El IRF-4 (antígeno de centro posgerminal) ha sido identificado por otros como marcador de mal pronóstico.¹⁴ En este estudio se emplean marcadores de utilidad pronóstica *bcl2* y *bcl6*, así como CD10 en algunos casos y Ki 67, como se puede observar en resultados. El marcador *bcl2* se expresó en 57 casos de linfomas ganglionares (38.5%) y en 23 de linfomas extranodales (38.3%); mientras que el *bcl6* se expresó en 31 casos de linfomas ganglionares (20.9%) y

en 11 de linfomas extranodales (18.3%). Esto parece indicar que los pacientes que mostraron positividad para estos dos marcadores presentaron LBDCG más agresivos o de difícil tratamiento.

Los LBDCG pueden desarrollarse de novo (primarios) o de un linfoma Hodgkin o no Hodgkin indolente. En nuestra serie, todos los casos resultaron ser linfomas de novo o primarios.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone a los patólogos usar el término linfoma B difuso de células grandes, sin otra especificación y como diagnóstico final. El diagnóstico morfológico de los diferentes subtipos de LBDCG no es reproducible, las estrategias terapéuticas son más o menos las mismas y las diferencias de supervivencia entre los diferentes subtipos morfológicos hasta la actualidad son controversiales.⁵ No sucede lo mismo con los linfomas extraganglionares; diversos trabajos indican que el pronóstico no es tan agresivo en linfomas del mismo tipo histológico en otros sitios como piel;¹⁵ sin embargo, se necesitan más estudios al respecto. No existen datos sobre los diferentes subtipos morfológicos de los LBDCG y su relevancia clínica y pronóstica en nuestro país. Los subtipos morfológicos de LBDCG corresponden a seis categorías; en nuestro material, el subtipo morfológico más frecuente fue el centroblástico, tanto en linfomas ganglionares (80.6%) como extraganglionares (100%); esta categoría de LBDCG es descrita en la clasificación adaptada de Kiel como linfoma agresivo constituido por células de aspecto blástico que son exclusiva o parcialmente centroblastos. Los centroblastos tienen núcleo redondo con cromatina vesicular y dos a cuatro nucléolos marginales. En este subtipo de linfomas no Hodgkin, el número de inmunoblastos o células multilobuladas es variable. Dentro de esta categoría, se debe considerar a los linfomas que contengan más del 20% de centroblastos. El patrón de crecimiento es difuso, aunque en 10% de ellos se puede observar crecimiento folicular. Pueden estar presentes grupos de células epitelioides, patrón en cielo estrellado, de células dendrítico foliculares y es poco común observar necrosis y esclerosis. La clasificación de Kiel identifica tres subtipos: monomorfo, polimorfo y multilobulado.⁶ En esta serie, el tipo más común fue el centroblástico polimorfo. En contados casos se observó esclerosis y necrosis, en ganglio linfático, mas no en linfomas del mismo tipo histológico pero de la región centrofacial; 100% de los casos presentaron positividad para CD20. Ninguno presentó positividad para CD5, ni ALK. El índice de proliferación celular fue de 40-80%.

Un porcentaje importante de este grupo de linfomas se originaron de sitios extraganglionares, como región centrofacial, tubo digestivo, piel, tejidos blandos, sistema nervioso central y otros órganos. Se ha observado incremento de este tipo de neoplasias en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia. En nuestra serie, la mayor frecuencia de linfomas en sitios extranodales correspondió a la región centrofacial; sin embargo, según lo referido en la literatura, el sitio extranodal más común del LBDCG es el tubo digestivo; la diferencia puede deberse a que en esta serie no se incluyen linfomas de bajo grado de malignidad, como los de la zona B de tipo marginal, que son comunes en este sitio.¹⁶

El tipo inmunoblástico del LBDCG corresponde a una proliferación difusa de células grandes que presentan abundante citoplasma, a menudo basófilico, con núcleo oval o redondo, con nucléolo central y único. En nuestro material, este tipo de linfoma sólo se observó en tres casos de ganglio linfático. La clasificación de Kiel¹⁷ menciona que para identificar esta variante se debe de observar menos de 10% de centroblastos y cerca de 60-80% de inmunoblastos. Otro tipo de células presentes son plasmablastos y células plasmáticas, se reconocen tres subtipos: linfoma inmunoblástico sin diferenciación plasmocitoide/plasmablástica, linfoma inmunoblástico con diferenciación plasmocitoide/plasmablástica y linfoma inmunoblástico rico en linfocitos. Los tres casos de esta serie correspondieron a la variante con diferenciación plasmocitoide/plasmablástica y fueron negativos para CD20, pero positivos para CD79a; otros marcadores positivos son CD38, CD138 y antígeno de membrana epitelial (EMA). Esta variante morfológica puede confundirse con carcinomas metastásicos, por lo que es importante el estudio de inmunohistoquímica y utilizar otros marcadores pan B como CD79a. El linfoma anaplásico de células grandes B presenta esta morfología y expresión de CD30, sin la translocación t(2;5). En esta serie fueron poco frecuentes: 10 casos y siete expresaron marcador CD30. Este linfoma puede confundirse morfológicamente también con carcinomas metastásicos y con linfoma anaplásico T/Null, por lo que es recomendable efectuar siempre marcadores T.¹⁸

El linfoma plasmablástico recuerda mucho en su morfología al linfoma inmunoblástico con diferenciación plasmocitoide; sin embargo, presenta peculiar inmunofenotipo y se observa en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida; además, en la cavidad oral y en las células tumorales hay evi-

dencia del virus de Epstein-Barr.¹⁹ Hemos observado dos neoplasias de células plasmáticas maduras (plasmocitomas) en recto de dos pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); sin embargo, no se ha encontrado evidencia de virus de Epstein-Barr con hibridización *in situ* y no están incluidos en esta serie.

Otra variante morfológica es el linfoma B de células grandes rico en células T e histiocitos, que fue descrito por Ramsey y colaboradores en 1988²⁰ y caracterizado, como su nombre lo indica, por escasas células B malignas grandes que recuerdan células Reed-Sternberg, inmunoblastos o centroblastos rodeadas por numerosas células T pequeñas o de tamaño medio e histiocitos. En este estudio se encontraron cuatro casos positivos para bcl2 y bcl6 y en ganglio linfático. El diagnóstico diferencial de esta variante debe de efectuarse con linfoma de Hodgkin y con linfoma T periférico. La presencia de alto número de linfocitos T puede explicarse por la producción de linfocinas por las células tumorales que atraen linfocitos T o por la estimulación de la inmunidad celular expresada en antígenos de las células B neoplásicas.²¹

Por último, se discuten brevemente las variantes clínicas del LBDCG propuestas por la OMS y que corresponden a linfoma mediastinal, el cual se presenta comúnmente en pacientes jóvenes del sexo femenino y en quienes la utilidad de los diferentes anticuerpos permite separarlo del linfoma anaplásico y del linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular, pues este tipo de linfoma B presenta esclerosis y células neoplásicas semejantes a las células de Reed-Sternberg. El linfoma B difuso de células grandes intravascular y el de cavidades serosas, descritos como variantes raras y asociadas a pacientes con SIDA, así como la granulomatosis linfomatoide secundaria de Liebow's, no fueron identificados en esta serie.

De los estudios de inmunohistoquímica, el marcador CD20 es positivo en todos los casos de LBDCG, centroblástico, B rico en células T y negativo en el linfoma inmunoblástico.

La estadificación clínica de los pacientes con LBDCG, en esta serie mostró que la mayoría se encuentran en etapas clínicas II y III y con síntomas constitucionales, probablemente debido a tardanza en el diagnóstico clínico.⁵

En conclusión, el LBDCG es el tipo de linfoma no Hodgkin más común en nuestro medio. La edad de los pacientes es en promedio de 50 años, 17 años más jóvenes que los enfermos con el mismo tipo de linfoma no Hodgkin de países desarrollados.

El tipo morfológico más común es el linfoma centroblástico y, de éste, la variante polimorfa es la más frecuente, sobre todo en linfomas primarios de ganglio linfático. El sitio extraganglionar más común es la región centrorfacial y no el tubo digestivo. Las variantes morfológicas como linfoma inmunoblástico y B rico en células T son poco comunes en nuestro estudio. No observamos otros tipos histológicos, como el linfoma plasmablastico, el positivo a ALK y el LBDCG CD5 positivo, ni las variantes clínicas ya discutidas.

BIBLIOGRAFIA

1. Frenk-Mora J, Ruelas-Barajas E, Tapia-Conyer R, Castañón-Romo R et al. Compendio de Cáncer 2000/Mortalidad/Morbilidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología. www.epi.org.mx
2. National Cancer Institute. Summary and description of a working formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
4. Ioachim HL, Dorsett B, Cronin W et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas: Clinical, pathologic, immunologic, and viral characteristics of 111 cases. *Human Pathol* 1991; 22: 659-673.
5. Jaffe ES, Harris LN, Stein H, Vardiman WJ et al. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Pathology and genetics. Lyon: IARC Press, 2001; 171-187.
6. Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Based on the WHO Classification. 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2004; 75-99.
7. Hsu FJ, Levy R. Preferential use of the VH4 Ig gene family by diffuse large-cell lymphoma. *Blood* 1995; 86: 3072-3082.
8. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.
9. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1937-1947.
10. Lossos IS, Okada CY, Tibshirani R, Warnke R, Vose J, Greiner T, Levy R. Molecular analysis of immunoglobulin genes in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2000; 95: 1797-1803.
11. Lossos IS, Alizadeh AA, Eisen MB, Chan WC, Brown PO, Botstein D, Staudt LM, Levy R. Ongoing immunoglobulin somatic mutation in germinal center B cell-like but not in activated B cell-like diffuse large cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (10): 209-10.213.
12. Ohshima K, Kawasaki C, Muta H et al. CD10 and Bcl10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis. *Histopathology* 2001; 39: 156-162.
13. Berglund M, Thunberg U, Amini R-M et al. Evaluation of immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Modern Pathology* 2005; 18: 1113-1120.
14. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using microarray. *Blood* 2003; 103: 275-282.
15. Hembury TA, Lee B, Gascoyne DR, Macpherson NL, Yang B, House N, Medeiros Jeffrey L, His DE. Primary Cutaneous Diffuse large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 574-580.
16. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 1997; 923-930.
17. Diebold J, Anderson JR, Armitage JO, Connors J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK et al. For the non-Hodgkin's lymphoma classification project (2002) Diffuse large B-cell lymphoma: A clinicopathologic analysis of 444 cases classified according to the up-dated Kiel classification. *Leukemia Lymphoma* 2002; 43: 97-104.
18. Kuze T, Nakamura N, Hahimoto Y, Abe M, Wakasa H. Clinicopathological, immunological and genetic studies of CD 30 anaplastic large cell lymphoma of B-cell type: Association with Epstein-Barr virus in a Japanese population. *J Pathol* 1996; 180: 236-242.
19. Delecluze HJ, Hummel M, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Stein H. Common and HIV-related diffuse large B-cell lymphomas differ in their immunoglobulin gene mutation pattern. *J Pathol* 1999; 188; 133-138.
20. Ramsay AD, Smith WJ, Issacson PG. T-cell-rich B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12; 433-443.
21. Oshima K, Masuda Y, Kikuchi M, Sumiyoshi Y, Kobari S, Yoneda S, Takeshita M, Kimura N. Monoclonal B cells and restricted oligoclonal T cells in T-cell-rich B-cell lymphoma. *Pathol Res Pract* 1994; 190; 15-24.

Correspondencia:

Dra. Mónica B. Romero Guadarrama
Hospital General de México
Unidad de Patología
Tel: (5)57-78-46-08.
E-mail: monicaromero@att.net.mx