

## Revisão dos aspectos morfológicos e imunoistoquímicos do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) com ênfase em boca

*Review of the morphological and immunohistochemical aspects of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) with emphasis on the mouth*

Camila Tatyane Santos de Freitas\*

Glória Maria de França\*\*

Jeconias Câmara\*\*\*

Tatiana Nayara Libório-Kimura\*\*\*\*

### Resumo

Os linfomas compreendem um grupo diverso de neoplasias malignas, provenientes de células do sistema imunológico em diferentes estágios de diferenciação. Objetivo: o propósito deste artigo é facilitar o diagnóstico do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) por meio de seus aspectos clínicos, morfológicos e imunoistoquímicos, além de suas peculiaridades como manifestação primária em boca. Revisão de literatura: foi realizada uma revisão narrativa da literatura por intermédio de artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Medline, SciELO e Lilacs, pela busca por palavras-chave. Aspectos relacionados a classificação e manifestações clínicas também foram considerados, a fim de facilitar o entendimento da lesão e de suas particularidades em boca. Verificou-se que o LDGCB representa a variante mais comum em boca. Os sinais e sintomas clínicos relacionados a essa condição podem ser: aumento de volume, dor, ulceração, alteração de cor da mucosa ou até mesmo parestesia. Morfologicamente, os LDGCBs apresentam células grandes, com padrão de crescimento difuso, citoplasma escasso, nucléolos evidentes e mitoses. Na imunoistoquímica, os LDGCBs são geralmente positivos para CD20 e outros marcadores da linhagem B (CD19, CD79a, PAX5 e CD138), dependendo do estágio de maturação em que se encontram as células B. Considerações finais: o diagnóstico do LDGCB em boca representa um desafio contínuo para os patologistas, em função da heterogeneidade de suas características morfológicas e imunofenotípicas.

*Palavras-chave:* Boca. Linfoma. Linfoma difuso de grandes células B. Linfoma não Hodgkin.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i2.10459>

\* Especialista em Patologia Oral e Maxilofacial, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

\*\* Mestre em Patologia Oral, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.

\*\*\* Mestre e especialista em Patologia Bucal, professor e coordenador do Programa de Residência em Patologia Oral e Maxilofacial, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

\*\*\*\* Doutora e especialista em Patologia Bucal, professora e vice-coordenadora do Programa de Residência em Patologia Oral e Maxilofacial, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

## Introdução

O linfoma difuso de grandes células B (LDG-CB) é um subtipo de linfoma não Hodgkin, representando a variante mais comum em boca<sup>1</sup>. Sua ocorrência nessa localidade representa aproximadamente 1% dos casos de todos os linfomas e entre 2% a 12% dos linfomas extranodais<sup>2</sup>.

Considerando as peculiaridades do LDGCB mediante suas características morfológicas, imunofenóticas, curso clínico agressivo e prognóstico geralmente desfavorável, esta lesão tem um significado desafiador na rotina histopatológica. Sendo assim, este artigo tem como principal objetivo facilitar o diagnóstico desta lesão por intermédio de seus aspectos morfológicos e imunoistoquímicos, além de suas peculiaridades como manifestação primária em boca, contribuindo, dessa maneira, para melhor elucidar essa entidade aos patologistas e residentes da área odontológica e médica.

## Metodologia

Revisão narrativa da literatura sobre o linfoma difuso de grandes células B com ênfase em casos primários em boca levando em consideração sua classificação, aspectos morfológicos e imunoistoquímicos, bem como seus diagnósticos diferenciais.

Os artigos foram selecionados nas bases de dados PubMed, Medline, SciELO e Lilacs no período de 1987 a 2019. Para a busca foram utilizadas múltiplas combinações de palavras-chave como segue: “Oral **and** Primary Diffuse large B-

cell lymphoma”; “Oral **and** Primary diffuse large B cell lymphoma **and** diagnosis”; “Oral **and** Primary diffuse large B cell lymphoma **and** review”; “Oral **and** Primary diffuse large B cell lymphoma **and** Histology”; “Oral **and** Primary diffuse large B cell lymphoma **and** Morphology”; “Oral **and** Primary diffuse large B cell lymphoma **and** Histopatological”; “Mouth **and** Primary diffuse large B cell lymphoma **and** Pathological”, “Linfoma Difuso de Grandes Células B Oral”. Outros trabalhos também foram obtidos provenientes das referências dos artigos resgatados, assim como trabalhos de relevância na área. Os artigos encontrados em mais de uma base de dados utilizando as palavras-chave foram considerados somente uma única vez, evitando a duplicidade.

Os critérios de inclusão foram artigos que priorizassem os aspectos morfológicos, imunoistoquímicos, epidemiológicos, diagnóstico diferencial dos linfomas em geral e do subtipo difuso de grandes células B, trabalhos que enfatizem o LDGCB como manifestação primária em boca, artigos escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, estudos realizados em seres humanos, trabalhos como monografias, dissertações, teses e livros que englobem a temática e *sites* de relevância para ilustrar dados epidemiológicos, morfológicos e imunoistoquímicos dos LDGCBs. Os critérios de exclusão foram idiomas diferentes dos especificados nos critérios de inclusão, artigos de acesso restrito não disponibilizados pelas bases de dados e estudos em animais. A Figura 1 ilustra como foi realizada a pesquisa.

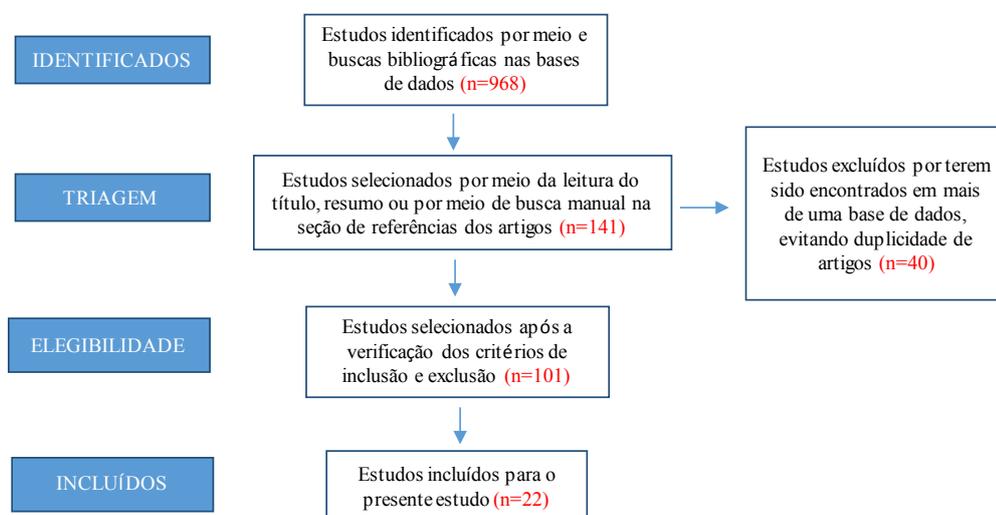


Figura 1 – Fluxograma com a seleção dos artigos de acordo com a base de dados

Fonte: autores.

# Resultados

## Classificação

Atualmente, existem diversas variantes envolvendo o LDGCB, levando em consideração os seus aspectos morfológicos, moleculares e imunoistoquímicos<sup>3</sup>. A versão mais atualizada sobre a revisão da classificação dos linfomas (incluindo o LDGCB) e tecidos hematopoiéticos foi publicada em maio de 2016 por Swerdlow et al.<sup>3</sup>, em um artigo indexado no *Jornal Blood*, com alterações no que se refere a conceitos, subtipos histológicos e revisões de critérios diagnósticos. Vale ressaltar que a publicação de 2016 representa uma revisão da classificação de 2008 da Organização Mundial da Saúde (OMS). Uma especial atenção deve ser enfatizada para o LDGCB, pois mudanças ocorreram em algumas nomenclaturas histológicas e uma nova entidade morfológica surgiu mediante a todo esse processo.

Entretanto, Gurbaxani et al.<sup>4</sup> (2009) descreveram os subtipos do LDGCB de maneira mais simplificada e didática, considerando, sobretudo, a classificação de 2008, que continua sendo bastante utilizada. Esses autores subdividem os LDGCBs em cinco categorias: 1) NOS (não especificada); 2) categorias relacionadas a histologia, fenótipo ou genótipo; 3) categoria relacionada à localização anatômica; 4) categoria incluindo infecções virais; e 5) categorias inclassificáveis “*Borderline*”.

Vale ressaltar que o LDGCB em boca é morfológicamente semelhante à ocorrência em outras localidades do corpo, todavia, seguindo os critérios de Gurbaxani et al.<sup>4</sup> (2009), todas as categorias são encontradas em boca, com exceção da categoria relacionada à localização anatômica, que é caracterizada por se originar em uma região topográfica específica, como: LDGCB primário do Sistema Nervoso Central, LDGCB primário cutâneo “tipo membro inferior”, LDGCB primário mediastinal e LDGCB intravascular.

O Quadro 1 mostra uma comparação entre a classificação de 2008 da OMS e a revisão de 2016 para os LDGCBs. Algumas nomenclaturas permaneceram de acordo com a classificação de 2008, outras sofreram adequações e, ainda, existem aquelas que aparecem pela primeira vez. Na revisão de 2016, as mudanças ocorreram em seis entidades, quando comparadas com a classificação de 2008, sendo elas: 1) os subgrupos moleculares da classificação de 2008 (tipo células B-tipo centro germinativo e tipo células B-ativadas) foram reconsiderados de acordo com seu perfil de expressão gênica, permanecendo a nomenclatura; 2) o LDGCB EBV positivo do idoso que atualmente é reconhecido somente como LDGCB EBV positivo, NOS; 3) o linfoma de grandes células B desenvolvendo em Doença de Castleman associado ao HHV8 (o nome Doença de Castleman é excluído e incorpora o termo NOS; com isso, a nomenclatura atual passa a ser chamada de LDGCB HHV8 positivo, NOS); 4) a úlcera mucocutânea aparece pela primeira vez na classificação de neoplasmas de células B; 5) com relação aos *Borderlines*, linfoma de células B, não classificável, com características intermediárias entre linfoma difuso de grandes células B e linfoma de Burkitt, hoje é reconhecido como linfoma de células B de alto grau, NOS; e, por fim, 6) surge uma outra classificação chamada linfoma de células B de alto grau, com *MYC* e *BCL2* e/ou translocações *BCL6*.

Quadro 1 – Quadro comparativo da classificação de 2008 e 2016 para osLDGCBs

LDGCB: Comparação entre a classificação de 2008 e a revisão de 2016	
2008	2016
Linfoma difuso de grandes células B, NOS	Linfoma difuso de grandes células B, NOS
Variantes morfológicas comuns	
Centrolástico Imunoblástico Anaplásico	
Variantes morfológicas raras	
Subgrupos moleculares	
Tipo-células B centro germinativo Tipo-células B ativadas	Tipo-células B centro germinativo Tipo-células B ativadas
Subgrupos imunoistoquímicos	
CD5 positivo LDGCB Tipo-células B centro germinativo Tipo-células B não centro germinativo	
Subtipos de linfoma difuso de grandes células B	
Linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos	Linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos
LDGCB primário do Sistema Nervoso Central (SNC)	LDGCB primário do Sistema Nervoso Central (SNC)
LDGCB primário cutâneo, “leg type” (tipo membro inferior)	LDGCB primário cutâneo, “leg type” (tipo membro inferior)
LDGCB do idoso EBV positivo	LDGCB positivo para EBV, NOS
Outros linfomas de grandes células B	
Linfoma de grandes células B, primário mediastinal (tímico)	Linfoma de grandes células B, primário mediastinal (tímico)
Linfoma de grandes células B, intravascular	Linfoma de grandes células B, intravascular
LDGCB associado com inflamação crônica	LDGCB associado com inflamação crônica
Granulomatose linfomatoide	Granulomatose linfomatoide
Linfoma de grandes células B ALK positivo	Linfoma de grandes células B ALK positivo
Linfoma plasmoblástico	Linfoma plasmoblástico
Linfoma de grandes células B originado na doença de Castleman variante multicêntrica associada a HHV8	LDGCB HHV8, NOS
Linfoma de efusão primária	Linfoma de efusão primária
	Úlcera mucocutânea, NOS
Casos de LDGCB não classificáveis (“borderline”)	
Linfoma de células B, não classificável, com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Burkitt	Linfoma de células B de alto grau NOS
Linfoma de células B, não classificável, com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Hodgkin clássico	Linfoma de células B, não classificável, com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Hodgkin clássico
	Linfoma de células B de alto grau, com inativação de MYC e BCL2 e / ou translocações BCL6

Fonte: traduzido e adaptado de Swerdlow et al.<sup>3</sup> (2016), Campo et al.<sup>5</sup> (2011) e Swerdlow et al.<sup>6</sup> (2008).

## Aspectos morfológicos

O LDGCB é um neoplasma maligno que se origina dos linfócitos B, com componentes celulares grandes. Levando em consideração os aspectos histopatológicos, os LDGCBs estão subdivididos em variantes morfológicas comuns e raras, as mais frequentes apresentam padrão centrolástico, imunoblástico ou anaplásico<sup>3</sup>.

O LDGCB é caracterizado histologicamente pela alteração na arquitetura do linfonodo, as cé-

lulas neoplásicas apresentam um padrão difuso de células grandes<sup>5</sup>. Esse neoplasma apresenta mais do que o dobro de tamanho de um linfócito convencional ou ainda o tamanho igual ou uma dimensão maior do núcleo de um macrófago habitual<sup>4</sup>.

Com base na morfologia geral dos LDGCB em boca, eles são divididos, pela classificação de Gurbaxani et al.<sup>4</sup> (2009), em: 1) categoria NOS (o subtipo mais frequente acometendo 20-30% de todos os LNH); 2) categoria fenótipo, genótipo e

histologia; 3) categoria viral; e 4) linfomas inclasificáveis (*Borderline*)<sup>4</sup>.

Com relação ao padrão morfológico, a primeira variante é a centroblástica, mais frequente e de melhor prognóstico<sup>4</sup>. A segunda variante morfológica é a imunoblástica e a terceira é denominada anaplásica<sup>6</sup>.

O padrão centroblástico apresenta células médias e grandes, com citoplasma escasso, núcleos vesiculosos, com nucléolos em número de 2 a 4 e cromatina fina<sup>4</sup>. Podem ser observados, ainda, centroblastos com núcleos multilobulados, o que é mais comum em linfoma primário de osso, entretanto, tal característica morfológica pode ser encontrada em outras localizações extranodais<sup>4-6</sup>.

O subtipo imunoblástico contém a maioria do seu componente celular composto por células grandes, citoplasma vesicular e basofílico com nucléolo localizado na porção central da célula<sup>4</sup>. Pode ser observada, algumas vezes, a presença de diferenciação plasmocitoide<sup>4-6</sup>.

No subtipo anaplásico, as células são robustas, citoplasma grande e núcleo pleomórfico podendo exibir células grandes com o aspecto de Reed-Sternberg<sup>4</sup>. Esse subtipo pode ser confundido com um carcinoma, pois as células podem crescer em um padrão coesivo e podem ainda apresentar um padrão de crescimento sinusoidal<sup>4-6</sup>.

Swerdlow et al.<sup>6</sup> (2008), assim como Campo et al.<sup>5</sup> (2011), reconhecem duas entidades de linfomas de células B: 1) células tipo B ativadas (ABC ou ABL) e 2) centro germinativo (GCB). A morfologia entre elas pode ser indistinguível, e alguns marcadores podem ser utilizados para distinguir essas duas categorias, assim como mecanismos oncogênicos e estudos genéticos podem auxiliar no diagnóstico histopatológico.

De acordo com Guilherme et al.<sup>7</sup> (2008), as GCBs têm semelhança com as células B normais do centro germinativo e ABC ou ABL assemelham-se com as células tipo B do sangue periférico. Existe um terceiro grupo heterogêneo (tipo 3) ainda pouco definido. Na prática, pode-se denominar de subtipos ABC (ou ABL) e o terceiro grupo heterogêneo de subtipo não GCB (não células B do centro germinativo).

O LDGCB EBV positivo é classificado por Swerdlow et al.<sup>6</sup> (2008) e Campos et al.<sup>5</sup> (2011)

como duas categorias, segundo seus aspectos morfológicos: padrão monomórfico e polimórfico. O primeiro é menos frequente, caracterizado por células B grandes e monótonas. O segundo exibe células centroblásticas, imunoblásticas e anaplásicas entremeadas por linfócitos, plasmócitos e histiócitos<sup>8</sup>.

O linfoma plasmoblástico é um subgrupo do LDGCB muito comum em pacientes imunocomprometidos, como transplantados, portadores de doença autoimune e HIV positivo<sup>4</sup>. O sítio de maior acometimento é em cavidade oral<sup>9</sup>, mas outros locais como seio nasal, órbita, pele, ossos e tecidos moles podem ser locais de ocorrência, acontece na quarta e quinta década de vida e não possui um prognóstico bom, há relatos de pacientes que vieram a óbito em um ano de diagnóstico<sup>5</sup>.

De acordo com Bishop e Westra<sup>10</sup> (2011), um local que pode ser cenário para o desenvolvimento do linfoma plasmoblástico é nas glândulas salivares, nessa localização essa entidade pode ser confundida com lesões glandulares comuns, como carcinoma de glândula salivar pouco diferenciado e variante de um neoplasma mioepitelial com células plasmocitoides, ou ainda, assemelha-se a um melanoma maligno metastizado. As características morfológicas mostram células tumorais grandes de aspecto imunoblástico com núcleo excêntrico, nucléolo único, citoplasma basofílico, figuras de mitoses e apoptose são evidentes<sup>5,11</sup>.

## Aspectos imunoistoquímicos

De maneira geral, os achados imunoistoquímicos do LDGCB em cavidade oral exibem positividade para marcadores como CD-45, CD-20, CD-79a e PAX5, assim como alto índice de proliferação celular para o ki-67 na maioria dos casos, variando de 30% a 100% de positividade<sup>12</sup>.

O diagnóstico do linfoma geralmente é difícil apenas pelos aspectos morfológicos. De acordo com a diversidade clínica e morfológica dos LDGCBs, foi necessário realizar subclassificações para essa entidade<sup>13</sup>.

Atualmente, existem várias formas de subclassificar os linfomas por reconhecimento das células de origem, mecanismos oncogênicos, alterações genéticas e padrão imunoistoquímico. Além desses, outros recursos, como hibridização

fluorescente *in situ* (FISH), reação em cadeia da polimerase (PCR), genotipagem e citometria de fluxo, ajudam os profissionais a chegarem a um diagnóstico mais fidedigno dessa lesão<sup>5,7</sup>.

Todos os LDGCBs, assim como qualquer lesão de origem hematopoiética, expressam positividade para LCA (antígeno comum para leucócitos), sendo que as lesões cujas células se originam da linhagem B expressam sobretudo CD-20, mas também CD79a, CD19 e CD15<sup>5,12</sup>.

O CD45 ou LCA é um marcador de linfócitos, o qual possui diferentes epítomos, como: CD45RA, CD45RB e CD45RO, tal marcador expressa células B, T, NK, monócito, macrófago e granulócito, e pode ajudar nos casos de neoplasia indiferenciada<sup>14</sup>.

O CD20 normalmente marca células maduras e precursoras, na maioria das vezes marca (90%-100%) as células B maduras. O CD79a é considerado também um bom marcador de células B, pois expressa bem todos os estágios de diferenciação desde células precursoras até plasmócitos maduros<sup>14</sup>.

As células neoplásicas do LDGCB, de maneira geral, expressam positividade para LCA (antígeno comum de leucócitos) e vários marcadores da linhagem B, como por exemplo: CD20, CD22, CD79a e PAX5, o que vai depender do estágio de maturação em que se encontra a célula B<sup>7</sup>.

O CD10 mostra marcação em ~20%-40% dos casos, e o índice de proliferação celular ki-67 em >20% (média~55%), entretanto, em alguns casos, podem exibir 100% de positividade<sup>5,14</sup>.

## Discussão

Os linfomas representam aproximadamente 5% de todas as neoplasias malignas da região de cabeça e pescoço, sendo considerada a segunda localização extranodal mais comum (3% a 5% do total desses casos), sendo a primeira o trato gastrointestinal<sup>1,15</sup>. Dos linfomas que acometem a boca, o tipo mais comum é o linfoma não Hodgkin, representando 2% de todos os LNH extranodais e menos de 5% das lesões malignas em boca<sup>16</sup>.

Com relação à região de cabeça e pescoço, os LDGCBs são mais frequentes em maxila, mandíbula, palato, gengiva, glândulas salivares, seios paranasais e nasofaringe<sup>17</sup>.

O método tradicional para diagnóstico dos linfomas utilizado na anatomia patológica é baseado na avaliação morfológica de lâminas coradas pelo H&E. Atualmente, existem meios de diagnóstico mais modernos, que incluem, por exemplo, métodos de biologia molecular, citogenética e citometria de fluxo. Porém, tais métodos nem sempre são acessíveis ao patologista em seu ambiente regular de trabalho, o que enfatiza a importância do reconhecimento dessa entidade pelo método histopatológico tradicional. Adicionalmente, sabe-se que a morfologia convencional, aliada ao método de imunistoquímica, costuma tanto confirmar o diagnóstico dos LDGCB quanto viabilizar, em grande parte das vezes, sua complexa subtípagem, o que traz implicações diretas ao tratamento dessa lesão.

A classificação atual da OMS para as neoplasias de tecido hematopoiético e linfóide (5ª edição, 2016) representa, na verdade, uma atualização (4ª edição, 2008). Com o avanço da imunologia e da biologia molecular, os linfomas começam a ser classificados abordando sua histogênese, o índice de proliferação e outros aspectos, isso traz mudanças de concepções com relação aos parâmetros de nomenclatura e classificação, por isso, podem-se observar várias especificações utilizadas para o LDGCB<sup>3,5,6</sup>.

Quando se comparam a classificação de 2008 e a revisão de 2016, observa-se a apresentação de mudanças em seis tipos histológicos; algumas nomenclaturas, outras envolvendo expressões gênicas e novas entidades que surgem pela primeira vez. As novas entidades, de acordo com Swerdlow et al.<sup>3</sup> (2016), são conhecidas como: LDGCB, NOS (células B-tipo centro germinativo e células B-tipo ativadas); LDGCB positivo para EBV, NOS; LDGCB HHV8 positivo, NOS; úlcera mucocutânea; linfoma de alto grau, NOS e linfoma de células B de alto grau, com MYC e BCL-2 e/ou translocações BCL-6.

Alguns casos de LDGCB apresentam-se biologicamente heterogêneos, por possuírem comportamento incerto ou desconhecido, como a categoria não especificado de outra forma (NOS), segundo a OMS. É uma das classificações mais desafiadoras e os critérios são insuficientes para os patologistas das áreas odontológica e médica

classificarem. Ressaltando, ainda, que existe o EVB-NOS, que, apesar de ser uma categoria não especificada, assim como o LDGCB-NOS, trata-se de uma entidade divergente dessa<sup>18</sup>.

O LDGCB-EBV positivo sem outra especificação, de acordo com Swerdlow et al.<sup>3</sup> (2016), era conhecido como LDGCB do idoso EBV positivo; segundo Swerdlow et al.<sup>6</sup> (2008), trata-se de uma entidade que requeria mais estudos e distinção de outras infecções relacionadas ao EBV, tal categoria tinha uma tendência a ocorrer em indivíduos idosos, entretanto, hoje se sabe que essa patologia tem sido encontrada com muita frequência em pacientes jovens, por isso a nova reclassificação para EBV positivo, extinguindo, desse modo, o termo idoso e incorporando o termo NOS (não especificado).

O termo NOS foi incorporado ao LDGCB EBV positivo, para destacar que existe outras entidades mais específicas com células B e que são também EBV positivo, como a granulomatose linfomatoide, então, para distinguir essas entidades, o termo NOS foi adicionado<sup>3</sup>.

Com relação à entidade HHV8 positivo, NOS, no artigo de Swerdlow et al.<sup>3</sup> (2016), não existem maiores esclarecimentos sobre o motivo da real mudança em sua nomenclatura.

A úlcera mucocutânea EBV positivo é uma categoria recém descoberta que está relacionada à imunossupressão iatrogênica ou associada com a idade avançada, tal entidade era inserida no EBV positivo. Atualmente esse padrão histológico está separado pela razão de possuir um crescimento autolimitante<sup>3</sup>.

A entidade LDGCB inclassificáveis, apresentando características intermediárias entre LDGCB e Hodgkin clássico, continua na classificação da OMS do ano de 2016. Entretanto, não se apresenta primário em boca, e sim em alguns sítios específicos, como mediastino, pulmão, fígado, baço e medula óssea<sup>3,5,6</sup>.

Na classificação da OMS de 2008, foi introduzida uma categoria chamada de linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias de LDGCB e LB, o qual apresentava um comportamento agressivo. Há, ainda, casos que apresentavam subtipos intermediários entre LB e não LB (principalmente LDGCB) que deveriam

estar classificados em outra entidade específica, portanto há necessidade de uma nova reclassificação<sup>3</sup>.

O linfoma de células B de alto grau, NOS substitui a categoria do ano de 2008, que seria o linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre LDGCB e LB, desde que não apresente expressão para MYC, BCL-2 e rearranjos BCL-6, caso contrário, será classificado como linfoma de células B de alto grau, sem a terminologia NOS, com MYC, BCL-2 e rearranjos BCL-6. MYC e BCL-2 são, na realidade, marcadores prognósticos para linfomas com “dupla expressão”<sup>3,5,6</sup>.

A categoria linfoma de células B de alto grau, com MYC e BCL-2 e/ou translocações BCL-6, trata-se de uma nova categoria para todos os linfomas que apresentam dupla ou tripla expressão, tal entidade, porém, não é válida para linfoma folicular e linfoma linfoblástico. A expressão MYC é detectada em torno de 30%-50% dos casos de LDGCB e pode estar associado ao BCL2, em torno de 20%-35% dos indivíduos<sup>3</sup>.

De todas as categorias abordadas pela OMS para os LDGCBs, Swerdlow et al.<sup>3</sup> (2016) relatam que os linfomas de dupla expressão (*double-hit*) apresentam pior prognóstico do que os LDGCBs, NOS. Entretanto, linfomas de células B de alto grau que apresentam rearranjos MYC, BCL2 e/ou BCL6 possuem comportamento que ainda não são bem esclarecidos.

De posse de um melhor esclarecimento acerca da classificação dos linfomas, fica mais claro analisar o detalhamento da morfologia dos dois subtipos histológicos mais comuns em boca, sendo eles: 1) categoria LDGCB, NOS e 2) linfoma plasmoblástico. Dentre essas duas entidades, a categoria LDGCB, NOS é o subtipo mais comum entre os LDGCBs que acometem a boca, como mencionado anteriormente, e que constitui em média 25%-30% de todos os linfomas não Hodgkin<sup>5,6</sup>.

Gurbaxani et al.<sup>4</sup> (2009) e Jaffe et al.<sup>14</sup> (2011) são unânimes em dizer que o padrão do LDGCB, NOS apresenta três entidades histológicas: centroblástico (mais comum), imunoblástico e anaplásico, porém, ainda não há esclarecimentos se esses padrões histológicos têm importância na terapêutica.

Outro padrão histológico bastante comum em boca é o LDGCB plasmoblástico, que geralmente apresenta células B grandes de aspecto imunoblástico (com diferenciação plasmocitoide), nucléolo único e citoplasma basofílico<sup>5,14</sup>.

Guilherme et al.<sup>7</sup> (2008) e Jaffe et al.<sup>14</sup> (2011) concordam entre si que, para obter o diagnóstico mais fidedigno de linfoma para algumas classes de linfomas, como os subgrupos moleculares (tipo-células B centro germinativo e tipo-células B ativadas) e subgrupos imunoistoquímicos (LDGCB CD5 positivo), a morfologia sozinha não é suficiente para conclusão autêntica. Outros exames complementares, como imunoistoquímica, FISH, PCR, genotipagem e citometria de fluxo, são necessários em casos mais desafiadores.

A imunoistoquímica é um parâmetro importante para o diagnóstico de diversas neoplasias, inclusive para o LDGCB. Swerdlow et al.<sup>6</sup> (2008) e Jaffe et al.<sup>14</sup> (2011) estão em consenso de que os LDGCBs geralmente expressam CD20, um marcador de células B. A marcação pela fenotipagem, além de ajudar no diagnóstico, é útil para conduzir o tratamento.

Nos casos em que as características fenotípicas mostram-se aberrantes, torna-se ainda mais difícil de identificar o verdadeiro diagnóstico de LDGCB. O linfoma plasmoblástico (uma variante muito comum em boca, sobretudo em pacientes HIV positivo), por exemplo, geralmente não possui marcação para CD20, o que usualmente deveria acontecer, pois essa expressão é característica do LDGCB<sup>19</sup>. Nesse caso, a marcação positiva para CD138, presente em linfócitos B imaturos, pode ajudar enormemente no diagnóstico desse subtipo<sup>20</sup>.

Algumas vezes, o LDGCB pode faltar expressão em um ou mais marcadores de células B, tais como CD19, CD20, CD22 e CD79a, isso geralmente acontece quando existem características aberrantes que não são incomuns em LDGCB, o que pode ser responsável pela confusão no diagnóstico<sup>19</sup>.

Na prática, os subgrupos moleculares (GCB e ABC) podem ser reconhecidos e separados pelo método da imunoistoquímica, utilizando basicamente três painéis de anticorpos: CD10, BCL-6 e MUM1, pelo algoritmo de Hans<sup>6</sup>. O verdadeiro significado clínico dessas marcações ainda não é bem elucidado, mas, geralmente, os casos deriva-

dos do centro germinativo apresentam prognóstico mais favorável em relação aos que não são do centro germinativo, sendo corroborado por estudos que mostram que tais expressões podem realmente trazer impactos prognósticos<sup>3</sup>.

Santos et al.<sup>13</sup> (2009) e Owosho et al.<sup>12</sup> (2014) admitem que o diagnóstico de linfoma com relação à boca é algo desafiador, porque tal entidade é pouco comum nesse sítio, talvez pela dificuldade dos profissionais em diagnosticar clinicamente. Porém, quando detectados, os espécimes são insuficientes para análise histopatológica, visto que o material é superficial, exíguo, ulcerado, necrótico ou, muitas vezes, apresentam artefatos por esmagamento.

Velez e Hogge<sup>21</sup> (2011) e Bugshan et al.<sup>22</sup> (2015) sustentam a hipótese de que os linfomas primários de ossos gnáticos e de tecidos moles, algumas vezes, são confundidos com outras lesões, o que dificulta o diagnóstico, pelo fato de que as apresentações clínicas e radiográficas não são específicas de linfoma. Clinicamente, podem apresentar-se como outras entidades, a exemplo de carcinoma de células escamosas, cistos, tumores e quadros infecciosos. Radiograficamente, podem assemelhar-se a lesões endodônticas e periodontais.

Com isso, percebe-se que a tríade achados clínicos, morfológicos e imunoistoquímicos desempenha um papel importante nos diagnósticos diferenciais. Nem tudo que o profissional observa clinicamente se torna compatível com a lesão a qual se pensava, quando comparada com os achados morfológicos e imunoistoquímicos. Por isso, esses três fatores são primordiais para que o patologista encontre o diagnóstico mais fidedigno para os LDGCBs.

## Considerações finais

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o tipo de linfoma mais comum em boca. De maneira geral, a morfologia mais comum dessa lesão é caracterizada por distribuição difusa de células médias a grandes com cromatina fina, núcleos vesiculosos contendo entre 2 a 4 nucléolos e citoplasma escasso, representando o subtipo centroblástico da categoria LDGCB, NOS. Porém, o reconhecimento dos subtipos imunoblástico e

anaplásico (também da categoria LDGCB, NOS), assim como do subtipo linfoma plasmoblástico, é fundamental durante a avaliação histológica minuciosa. A imunistoquímica, sem dúvida, é uma grande aliada nesse processo diagnóstico, sendo os LDGCBs geralmente positivos para CD20 e outros marcadores da linhagem B (CD19, CD79a, PAX5 e CD138), dependendo do estágio de maturação em que se encontram as células B. O diagnóstico do LDGCB em boca representa, portanto, um desafio contínuo para os patologistas, em função da heterogeneidade de suas características morfológicas e imunofenotípicas, aliada a uma diversidade de possíveis manifestações clínicas, o que reforça a importância da tríade “achados clínicos, morfológicos e imunistoquímicos” no diagnóstico dessa malignidade.

## Abstract

Lymphomas comprise a diverse group of malignant neoplasias from cells of the immune system at different stages of differentiation. Objective: this article aimed to facilitate the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) through its clinical, morphological, and immunohistochemical aspects, as well as its particularities as a primary manifestation in the mouth. Literature Review: hence, a narrative review of the literature was performed using articles selected in the PubMed, Medline, SciELO, and Lilacs databases through keyword search. Aspects related to classification and clinical manifestations were also considered to facilitate the understanding of the lesion and its particularities in the mouth. It was verified that the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) represents the most common variant in the mouth. The clinical signs and symptoms related to this condition may be increased volume, pain, ulceration, changed mucosal color, or even paresthesia. Morphologically, DLBCL presents large cells with diffuse growth pattern, scarce cytoplasm, evident nucleoli, and mitoses. In immunohistochemistry, DLBCL is usually positive for CD20 and other markers of lineage B (CD19, CD79a, PAX5, and CD138) depending on the maturation stage in which B cells are found. Final considerations: the diagnosis of oral DLBCL represents a continuous challenge for pathologists due to the heterogeneity of its morphological and immunophenotypic characteristics.

**Keywords:** Mouth. Lymphoma. Diffuse large B-cell lymphoma. Non-Hodgkin lymphoma.

## Referências

1. Essadi I, Ismaili N, Tazi E, Elmajjaoui S, Saidi A, Ichou M, et al. Primary lymphoma of the head and neck: two case reports and review of literature. *Cases Journal* 2008; 1(426).
2. Tomioka H, Kaneoya A, Mochizuki Y, Harada H. Primary diffuse large B-cell lymphoma arising in the tongue accompanied by ataxia-telangiectasia: A case report. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 2015; 9(6):25-7.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The Updated WHO Classification of Hematological Malignancies. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Journal Blood* 2016; 127(20):2391-405.
4. Gurbaxani S, Anastasi J, Hyjek E. Diffuse large B-cell lymphoma-more than a diffuse collection of large B cells. An entity in search of a meaningful classification. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2009; 133(7): 1121-34.
5. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Journal Blood* 2011; 117(19):5019-32.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SAP, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
7. Guilherme RS, Caputto LZ, Fonseca ALA, Pereira J, Fonseca FLA. Exames laboratoriais complementares indicados no apoio ao diagnóstico do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde* 2008; 33(3):185-94.
8. Montes-Moreno S, Odqvist L, Diaz-Perez JA, Lopez M, Villambrosia SG, Mazorra F, et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly is an aggressive postgerminal center B-cell neoplasm characterized by prominent nuclear factor-KB activation. *Modern Pathology* 2012; 25(7):968-82.
9. Sirsath NT, Lakshmaiah KC, Das U, Lokanatha D, Chennagiri SP, Ramarao C. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of oral cavity- a single centre retrospective study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2014; 10(4):945-50.
10. Bishop JA, Westra WH. Plasmablastic lymphoma involving the parotid gland. *Head and Neck Pathology* 2011; 4(2):148-51.
11. Basquiera A, Márquez M, Vijnovich A, Picon A, Zerga, M. Linfoma difuso de células B [internet]. Sociedade Argentina de Hematologia. Guia de tratamento em espanhol 2015 [acesso em 10 jul. 2017]. Disponível em URL: [http://www.sah.org.ar/docs/251-274.5B.SAH\\_GUIA2012\\_LinfomaCélulasGrandes\\_1.pdf](http://www.sah.org.ar/docs/251-274.5B.SAH_GUIA2012_LinfomaCélulasGrandes_1.pdf).
12. Owosho AIA, Bilodeau EA, Surti U, Craig FEF. Large B-cell lymphoma of the tongue and oral cavity: a practical approach to identifying prognostically important subtypes. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 2014; 118(3):338-47.
13. Santos PSS, Ferreira ES, Vidote RM, Paes RAP, Freitas RR. Manifestação bucal de linfoma difuso de grandes células B. *Rev Brasil Hematologia e Hemoterapia* 2009; 31(6):473-47;6.
14. Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Campo E, Arber DA. *Hematopathology*. Philadelphia: Elsevier; 2011.
15. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma a population based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 92(5):519-25.

16. Georgakopoulou EA, Ahtari MD, Evangelou K, Kittas C. Oral non-Hodgkin's lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept and methotrexate. *J Clin Exp Dent* 2015; 7(1):180-2.
17. Zen Filho EV, Tinoco-Araujo JE, da Silva-Santos OS, Coracin FL. Linfomas - manifestações orais e maxilofaciais. *Prática Hospitalar* 2011; 78:32-7.
18. Souto GR, Pereira TSF, Castro AF, Mesquita RA. Diffusive large B-cell lymphoma, not otherwise especificed of the palate: a case report. *J Clin Exp Dent* 2013; 5(5):287-90.
19. Said JW. Aggressive B-cell lymphomas: How many categories do we need? *Modern Pathology* 2013; 26(1):42-56.
20. O'Connell FP, Pinkus JL, Pinkus GS. CD 138 (Syndecan-1), a plasma cell marker. Immunohistochemical profile in hematopoietic and nonhematopoietic neoplasms. *Am Society for Clinical Pathology* 2004; 121(2):254-63.
21. Velez I, Hogge M. Primary Maxillofacial large B-cell lymphoma in immunocompetent patients: report of 5 cases. *Case Reports in Radiology* 2011; 2011:108023. DOI: 10.1155/2011/108023.
22. Bugshan A, Kassolis J, Basile J. Primary diffusive large B-cell lymphoma of the mandible: case report and review of the literature. *Case Reports in Oncology* 2015; 8(3):451-5.

**Endereço para correspondência:**

Tatiana Nayara Libório Kimura  
DPML – Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Amazonas  
Rua Afonso Pena, 1053, Praça 14  
CEP 69020-160 – Manaus, AM, Brasil  
Telefone: (92) 3305-1181 Ramal 4981  
E-mail: tatiana.liborio@gmail.com;  
tliborio@ufam.edu.br

*Recebido: 01/11/18. Aceito: 02/07/19.*