

## LINFOMA T ANGIOCENTRICO: REPORTE DE UN CASO CON PRESENTACION DE GLANDULA SALIVAL

Victoria Monterroso Azofeifa<sup>1</sup>, Guillermo Jiménez Cruz<sup>2</sup>, L. Jeffrey Medeiros<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente masculino de 17 años, con una tumoración de crecimiento rápido en glándula parotídea derecha, asociado a fiebre y a una lesión cerebral frontal izquierda. El diagnóstico histopatológico de la biopsia de glándula salival, apoyado con inmunohistoquímica, fue de un linfoma difuso mixto de células pequeñas y grandes, de tipo angiocéntrico, de inmuno fenotipo 1. El estudio inmunohistoquímico demostró la presencia de la proteína de membrana latente-1 (LMP-1) del virus de Epstein-Barr (EBV). Se clasificó en un estadio Ann Arbor IV B, por las manifestaciones de compromiso del tejido periorbitario izquierdo, del SNC y del hígado un mes y medio posterior al crecimiento acelerado de la masa parotídea derecha. El linfoma T angiocéntrico se considera como un grado III en la clasificación de las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas, que muestran cierta similitud de comportamiento con el linfoma folicular. El origen celular de estos linfomas y el posible rol oncogénico del EBV no está completamente esclarecido.

**PALABRAS CLAVES:** Linfoma T periférico angiocéntrico. Lesión

1 Servicio de Anatomía Patológica, Hospital México, CCSS. San José, Costa Rica.

2 Servicio de Hematología, Hospital México. CCSS., San José, Costa Rica.

3 Director Médico de Hematología, Dept. Patología, Rhode Island Hospital. Providence. Rhode Island.

inmunoproliferativa angiocéntrica, Epstein-Barr virus, proteína de membrana latente (LMP-1), glándula salival. (Rev. Cost. Cienc. Med. 1995., 16 (1,2): (51-60).

### SUMMARY:

A 17 year-old man presented a fast-growing tumor in the right salivary gland, associated with fever and a left frontal cerebral lesion. A salivary gland biopsy revealed malignant lymphoma, diffuse mixed cell, of T-cell lineage, angiocentric type. By immunohistochemical analysis, the presence of EBV latent membrane protein-1 (LMP-1) was detected in the neoplastic lymphocytes. Further studies demonstrated left periorbitary, CNS and liver involvement within one month and a half of the accelerated parotid mass growth, for an Ann Arbor stage IV B. Angiocentric T cell lymphoma is considered a grade III angiocentric immunoproliferative lesion, with similarities in behaviour to follicular lymphoma. The cell of origin of these lymphomas and the possible oncogenic role of the EBV present in these has not been completely established.

**Key words:** Angiocentric peripheral T cell lymphoma, angiocentric immunoproliferative lesion (AIL), Epstein-Barr virus, salivary gland.

### INTRODUCCION:

Los linfomas de glándulas salivales son raros. Representan un 5% de los linfomas de presentación extragan-

glinar (1), y un 1.7-2.5% de los tumores malignos de glándulas salivales (2, 3). El 40-70% se localizan en parótida (2,4,5). La vasta mayoría de los linfomas de glándulas salivales son del tipo no Hodgkin (2), como sucede en la mayor parte de los casos de linfomas de presentación extraganglionar. Aproximadamente el 60% de estos se asocia con una sialadenitis mioepitelial preexistente, con o sin síndrome de Sjögren (2), y constituyen linfomas de bajo grado de malignidad que pueden ser de linfocitos pequeños semejantes a centrocitos, con curso indolente y con las características descritas para los linfomas originados del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) (6, 7) o de linfocitos pequeños de abundante citoplasma claro, llamado linfoma monocitoide B (8). El otro 40% de los linfomas de glándulas salivales se distribuye entre todos los tipos histológicos. con predominio de los linfomas foliculares (5), y por ende, de origen de linfocitos B.

El caso que presentamos es interesante en dos aspectos principales. El primero es el inmunofenotipo T del linfoma en la glándula salival parótida. un hallazgo poco común en esa localización, aunque no infrecuente en linfonodos de un sitio cercano como es la región centofacial(9). Por otro lado, un 50% de los linfomas T periféricos se presentan inicialmente en una localización extranodal (10). El segundo aspecto llamativo de este caso es su angiocentricidad y angiodestrucción de venas y arterias, con producción de infartos. Este tipo de linfoma T periférico angiocéntrico es una entidad cuyo verdadero espectro ha podido ser determinado sólo en los años más recientes. Reúne a lesiones tan diversas como la granulomatosis linfomatoide, con compromiso del aparato respiratorio bajo, piel o sistema nervioso central y periférico, y la reticulosis polimórfica o

reticulosis maligna de la línea media, con compromiso de la región centofacial y de vías respiratorias superiores. Para referirse a este tipo de lesión con manifestaciones clínicas tan diversas se ha postulado el término unificador y genérico de lesión inmunoproliferativa angiocéntrica y se ha clasificado en 3 grados histológicos progresivos (Tabla 1) (11,12).

Además de la caracterización inmunohistoquímica de los linfocitos neoplásicos, en este caso se realizó un análisis inmunohistoquímico, utilizando anticuerpos contra la proteína de membrana latente (LMP-1), para determinar la presencia de infección latente por el virus de Epstein-Barr (EBV). Actualmente, muchos estudios revelan infección latente por este virus en linfomas de muy diversos tipos, como los linfomas difusos de células pequeñas no hendidas tipo Burkitt africano, linfomas en pacientes inmunocomprometidos, linfomas T periféricos centofaciales y la enfermedad de Hodgkin (13, 14, 15, 16, 17). El papel que el EBV desempeña en el proceso linfo-oncogénico es motivo de intensa investigación. En la infección latente por el EBV. la mayoría de las copias de su ADN está en la forma de episomas circulares cerrados y son muy pocas las proteínas virales que se expresan en los linfocitos infectados. Dos de estas, la proteína nuclear 2 (EBNA 2) y la proteína de la membrana latente (LMP-1), constituyen un estímulo importante para la proliferación y crecimiento de estos linfocitos (14, 16, 18). Es esta proliferación linfoide, junto con un posible deterioro del estado inmune, lo que favorece el evento citogenético neoplásico final, generalmente del tipo de traslocación genética (19). Por estudios de hibridación in situ, se ha encontrado frecuentemente el genoma del virus de Epstein-Barr en las células linfoides

atípicas de las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas de alto grado (III), e infrecuentemente y en cantidades bajas, en las de menor grado (20).

Esto sugiere que el virus puede jugar algún papel, ya sea en la génesis del tumor o en la transformación de lesiones de bajo grado a alto grado. El desarrollo de anticuerpos contra la proteína de membrana latente (LMP-1) resistentes a la fijación en formalina permite la aplicación de la inmunohistoquímica en tejido fijado e incluido en parafina (21). Utilizando estos anticuerpos, con el método inmunohistoquímico de avidina-biotina-peroxidasa (22), se documentó la presencia de la LMP-1 en este caso.

#### REPORTE DEL CASO:

Paciente masculino de 17 años, estudiante, vecino de Liberia, que fue ingresado en el Hospital México, San José, Costa Rica, por lesión intracerebral frontal izquierda y una masa cervicofacial derecha de más o menos 6 meses de evolución, con crecimiento acelerado hasta alcanzar 4 cm de diámetro mayor en el último mes (diciembre 1992), asociadas a fiebre. La lesión intraparenquimatosa frontal se diagnosticó como una hemorragia cerebral por un probable aneurisma roto de la arteria cerebral anterior, ya que la arteriografía carotídea derecha presentó dificultades técnicas. (Este sería su segundo episodio de hemorragia cerebral en la misma zona, ya que este paciente estuvo internado en este hospital por la misma causa en enero de 1991).

Por clínica, ultrasonido y tomografía axial computarizada de abdomen no se detectaron otras masas ni linfadenopatías. Laboratorio: Hb: 11.5, Hcto: 36, Leucocitos: 5600, con 80% de segmentados, 3% eosinófilos, 14% de linfocitos, 3% monocitos, velocidad de

eritrosedimentación: 80 mm/hr, deshidrogenasa láctica: 237 UI/L, fibrinógeno: 280 mg/dl, HIV negativo. Se biopsió la tumoración cervicofacial derecha.

En los cortes histológicos fijados en formalina, incluidos en parafina y teñidos con hematoxilina-eosina se observaron áreas extensas de necrosis isquémica. En las zonas conservadas, se reconoció glándula salival y tejido adiposo infiltrados por células linfoides neoplásicas de tamaño variable: linfocitos pequeños, con núcleo irregular, que infiltraban el epitelio de conductos y acinos, células grandes con núcleo redondo y nucleolo prominente y células intermedias en tamaño y características (Fig. 1). Las mitosis típicas y atípicas fueron abundantes. En las zonas necróticas se observaron acúmulos de linfocitos atípicos alrededor de vasos sanguíneos de diverso tamaño (Fig. 2). Estos presentaban grado variable de infiltración de sus paredes por los linfocitos tumorales y grado variable de lesión de esas paredes que, en algunas, llegaba hasta la necrosis franca. Se hizo el diagnóstico de linfoma difuso mixto de células pequeñas y grandes no hendidas, de tipo angiocéntrico.

Cortes representativos del mismo tejido fijado se sometieron a técnicas de inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos monoclonales de ratón antihumano dirigidos contra marcadores pan-T UCHL-1 (CD45RO), T3 (CD3) y Leu 22 (CD43), marcadores pan-B L26 (CD20) y LN1 (CDw75), el antígeno de activación resistente a fijación BerH2 (CD30), y un coctel de anticuerpos monoclonales CS1, CS2, CS3 y CS4 contra proteína de membrana latente (LMP-1) del EBV (21). El método inmunohistoquímico empleado fue el de avidinabiotina-peroxidasa, con 3, 3' -diaminobenzidina como cromógeno, con la técnica descrita previamente (22).

En estos análisis inmunohistoquímicos, las células tumorales reaccionaron positivamente con los marcadores pan-T (UCHL1, Leu 22 y T3) y no mostraron reacción con los marcadores pan-B (L26 y LN1), ni con CD30 (BerH2). Estos resultados indicaron un inmunofenotipo T de las células linfoides tumorales, por lo que se confirmó que se trata de un linfoma T periférico de tipo angiocéntrico.

También por métodos inmunohistoquímicos, se encontró expresión de la proteína de membrana latente-1 del virus de Epstein-Barr en un 25 a 50% de las células tumorales, en la membrana y en la región paranuclear del aparato de Golgi (Fig. 3).

Un mes y medio después del crecimiento acelerado de la masa parotídea, el paciente presentó infiltración palpebral izquierda y edema bilateral de papilas. Un LCR fue xantocrómico y se reportó con infiltración por linfocitos atípicos. La biopsia de hígado de estadiaje presentó leve infiltración portal por linfocitos pequeños, con ocasionales células linfoides grandes y células plasmáticas. El aspirado y la biopsia de médula ósea no mostraron infiltración neoplásica. Se catalogó como estadio Ann Arbor IV B.

Se inició tratamiento con vincristina, farmorubicina y L asparginasa por 4 semanas, con lo que la masa parotídea y el exoftalmos izquierdo desaparecieron. Posteriormente se trató con Endoxán y citocín-arabinosa por 2 semanas. Sin embargo, la quimioterapia fue interrumpida en varias ocasiones por cuadros de fiebre, tos, diarrea y leucopenia que ameritaban internamientos, tratamiento prolongado con antibióticos y antimicóticos, y suspensión de la quimioterapia por períodos de hasta 21 días. Después del último episodio de aplasia medular, se trató con metotrexate y 6-mercaptopurina, con aparente remisión hasta los 9 me-

ses del diagnóstico del linfoma, cuando falleció en su domicilio. No se efectuó autopsia.

#### **DISCUSION:**

El linfoma T periférico de tipo angiocéntrico tiene predilección por la presentación extraganglionar, ya que los sitios más frecuentemente afectados son pulmón, nariz y senos paranasales, sistema nervioso central y periférico, y piel (23). Al contrario de la mayoría de los otros tipos de linfomas T periféricos, que se presentan con linfadenopatías, en este tipo de linfoma casi no hay compromiso ganglionar, ni aún en etapas avanzadas. El paciente del presente caso tiene compromiso de parótida derecha, de sistema nervioso central y de tejido periorbitario izquierdo, todos sitios extranodales. No consideramos que se trate de un linfoma primario de glándula salival, ya que el compromiso al SNC y al tejido periorbitario ocurrió en menos de 6 meses después del diagnóstico. Sin embargo, al momento del diagnóstico histopatológico, la parótida derecha era el único foco tumoral conocido. En este caso se ha dificultado establecer si ha habido infiltración pulmonar por el linfoma al momento del diagnóstico o posteriormente, ya que el paciente ha presentado frecuentes infecciones pulmonares, con hallazgos radiológicos difíciles de diferenciar de infiltración neoplásica. Asimismo, no podemos ni descartar ni sustentar que la lesión hemorrágica cerebral sea de origen neoplásico linfoide, sobretodo si consideramos las dificultades técnicas de la angiografía carotídea para el establecimiento claro de un aneurisma cerebral; sin embargo, un episodio de hemorragia cerebral previa en el mismo sitio 11 meses antes, nos aleja de esta posibilidad, ya que supondría una evolución muy indolente del linfoma angiocéntrico

que, generalmente, es de comportamiento agresivo. Por otro lado, se podría suponer que esta lesión cerebral fuera de un grado menor de lesión inmunoproliferativa angiocéntrica, y que evolucionó en ese período a lesión de mayor grado, con mayor agresividad clínica que resultó en el compromiso de otros territorios anatómicos.

Las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas han sido clasificadas por Lipford y colaboradores (11) en 3 grados histológicos, según la atipia citológica de las células linfoides pequeñas y del número de células linfoides grandes (Tabla 1). Todos los grados histológicos tienen en común un infiltrado linfoide angiocéntrico y angiodestructivo de pequeñas venas y arterias. Esta clasificación histológica tiene 2 ventajas: permite agrupar en una sola entidad diversos grados de una lesión histopatología con comportamiento clínico de agresividad variable y tiene una buena correlación pronóstica. En este caso, hay extensas zonas de la glándula parótida con un infiltrado linfoide atípico, frecuentes células grandes y marcada necrosis isquémica, por lo que se clasificó esta lesión como de grado III, considerado equivalente a un linfoma angiocéntrico.

En cuanto al pronóstico de este tipo de lesiones, estos mismos autores (11) encuentran una similitud con el comportamiento de los linfomas foliculares. Los pacientes con lesiones de menor grado histológico pueden presentar un curso indolente y una supervivencia de muchos años, con o sin terapia agresiva y pueden presentar progresión histológica a un grado más avanzado. En cuyo caso el curso clínico es más agresivo. Además, paradójicamente, los pacientes con grados de lesión mayores responden mejor a una terapia agresiva. Sin embargo, a diferencia de los

linfomas foliculares, las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas de bajo grado pueden presentar remisión completa inicial después de tratamiento únicamente con ciclofosfamida y prednisona. Pero, al igual que en el linfoma folicular, si después de remisión parcial o total, la lesión inmunoproliferativa angiocéntrica progresa, el pronóstico es muy malo y es poco probable que se logre resultados con una terapia más agresiva. En todos los grados, una remisión completa inicial mayor de 2 años frecuentemente alcanzará la curación total. En el caso presentado, la evolución fue tórpida a causa de episodios de granulocitopenia, que ocasionaron infecciones severas a repetición y la suspensión de la administración del esquema quimioterapéutico.

El diagnóstico diferencial de este tipo de lesiones debe efectuarse con vasculitis linfocítica, linfomas de inmunofenotipo B u otros linfomas T periféricos. La lesión grado 1 es muy difícil de diferenciar de un proceso benigno, como la vasculitis linfocítica. Los otros grados, como este caso, son fácilmente distinguibles de esta por la presencia de linfocitos atípicos, pero deben considerarse otros tipos de linfomas. Los linfomas de inmunofenotipo B son más frecuentes en Occidente, pueden ocurrir en localización extranodal en un 25-40% de los casos y pueden infiltrar vasos sanguíneos. Sin embargo, en los linfomas B los vasos infiltrados suelen ser venas. En cambio, en los linfomas T angiocéntricos se infiltran no sólo venas sino también arterias, con la consecuente necrosis isquémica característica (24). Los otros linfomas T periféricos pueden presentar un grado de lesión vascular, pero este hallazgo histológico no es tan prominente, ni hay necrosis isquémica importante, como la obser-

vada en este caso.

La mayoría de los estudios de inmunohistoquímica efectuados en todos los grados de las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas indican que el origen de la población proliferante es un linfocito T maduro, y algunos mencionan que es específicamente de la subpoblación T ayudadora (CD4) (11). En las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas grado 1 y II, cuyo infiltrado es polimórfico y difícil de diferenciar de un proceso inflamatorio benigno, el análisis inmunohistoquímico demuestra una mezcla de linfocitos T de las dos subpoblaciones CD4 y CD8. Los linfocitos neoplásicos en la lesión grado III reaccionan inmunohistoquímicamente con varios antígenos pan-T, ocasionalmente con expresión aberrante, pero los estudios genotípicos frecuentemente demuestran una configuración germinal del receptor T beta. Existen dos posibles explicaciones para este hallazgo: que se trate de linfocitos T con receptor T gama/delta (25), presentes en menos del 5% de la población linfocitoide T normal, o de células T que no tienen rearrreglo genético del receptor de células T, tales como un subgrupo de las células asesinas naturales (natural killers) (26).

A pesar de que aun no está bien dilucidado el papel que juega el virus de Epstein-Barr en la etiopatogenia de los linfomas, se cree que éste desempeña un rol importante como desencadenante de la estimulación y proliferación linfocitoide, lo que favorece e incrementa las probabilidades de que ocurran uno o varios eventos citogenéticos que lleven al estado de neoplasia maligna (19). Por lo pronto, es interesante la demostración de la LMP-1 del EBV en este caso, ya que reafirma el diagnóstico de lesión inmunoproliferativa grado III, o linfoma angiocéntrico, y parece indicar que existe el mismo mecanismo oncogénico de

este linfoma en Costa Rica.

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1- Freeman C., Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma. *Cancer* 1972; 29: 252-260.
- 2- Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA. Lymphomas of salivary gland. *Cancer* 1986; 58: 699-704.
- 3- Hyman GA, Wolff M. Malignant lymphomas of the salivary glands: review of the literature and report of 33 new cases, including four cases with the lymphoepithelial lesion. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 421 -438.
- 4- Nime FA, Cooper HS, Eggleston JC. Primary malignant lymphomas of the salivary glands. *Cancer* 1976; 37:906-912.
- 5- Schmid U, Helbron D, Lennert K. Primary malignant lymphomas localized in salivary glands. *Histopathol* 1982; 6: 673 -687.
- 6- Falzon M, Isaacson PG. The natural history of benign lymphoepithelial lesion of the salivary gland in which there is a monoclonal population of B cells: a report of two cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 59-65.
- 7- Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Hum Pathol* 1988; 19:766-776.
- 8- Sheibani K, Burke JS, Swartz WG, Nademanee A, Winberg CD.

- Monocytoid B-cell lymphoma: clinicopathologic study of 21 cases of a unique type of lowgrade lymphoma. *Cancer* 1988; 62: 1531 - 1538.
- 9- Campo E, Cardesa A, Allos L, Palacin A, Cobarro J, Traserra J, Moserrat E. Non-Hodgkin's lymphomas of nasal cavity and paranasal sinuses: an immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 184-190.
  - 10- Weis J, Winter MW, Philyky RL, Banks P. Peripheral T-cell lymphomas: histologic, immunohistologic and clinical characterization. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:411 - 426.
  - 11- Lipford EH, Margolick JB, Longo DL, Fauci AS, Jaffe ES. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988; 72: 1674-1681.
  - 12- Jaffe ES, Pathologic and clinical spectrum of post-thymic T-cell malignancies. *Cancer Invest* 1984; 2:413.
  - 13- Amstrong AA, Alexander FE, Pinto Paes F, Morad NA, Gallagher A, Krajewski AS, Jones DB, Angus B, Adams J, Cartwright RA, Onions DE, Jarrett RF. Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1993; 142:1683 - 1688.
  - 14- Gaffey MJ, Weiss LM. Association of Epstein-Barr virus with human neoplasia. *Pathol Annu* 1992: Pt. 1: 55-74.
  - 15- Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, Imai S, Kinoshita T, Mizuno F, Osato T. Epstein-Barr virus in nasal Tcell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 1990; 335:128-130.
  - 16- Pallesen G, Hamilton - Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet*. 1991; 337: 320 - 322.
  - 17- Weinreb M, Day PJR, Murray PG, Raafat F, Crocker J, Parkes SE, Coad NAG, Jones JY, Mann JR. Epstein-Barr Virus (EBV) and Hodgkin's disease in children: incidence of EBV latent membrane protein in malignant cells. *J Pathol* 1992; 168: 365 -369.
  - 18- Wang D, Liebowitz D, Wang F, Gregory C, Rickinson A, Larson R, Springer T, Kieff E. Epstein-Barr virus latent infection membrane protein alters the human B-lymphocyte phenotype: deletion of the amino terminus abolishes activity. *J. Virol* 1988; 62: 4173-4184.
  - 19- Purtillo DT, Stevenson M. Lymphotropic viruses as etiologic agents of lymphoma. *Hematol/ Oncol Clin NA* 1991; 5:901 -922.
  - 20- Medeiros LJ, Jaffe ES, Chen Y-Y, Weiss LM. Localization of Epstein-Barr viral genomes in angiocentric immunoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 1992: 16:439-447.
  - 21- Murray PG, Young LS, Rowe M, Crocker J. Immunohistochemical demonstration of the Epstein - Barr virus - encoded latent membrane protein in paraffin sections of

- Hodgkin's disease. *J Pathol* 1992; 166: 1 -5.
- 22- Monterroso V, Jaffe ES, Merino MJ, Medeiros LJ. Malignant lymphomas involving the ovary: a clinicopathologic analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:154-170.
- 23- Pinkus GS, O' Hara CJ, Said JW. Pheripheral post-thymic Tcell lymphomas: a spectrum of disease: clinical, pathologic, and immunologic features of 78 cases. *Cancer* 1990; 65: 971 -998.
- 24- Pinkus GS. Said JW. Peripheral Tcell lymphomas. En Knowles DM. Neoplastic hematopathology. Williams & Wilkins. Baltimore, 1992, pg. 837-867.
- 25- Medeiros LJ, Peiper SC, Elwood L, Yano T, Raffeld M, Jaffe ES. Angiocentric irnmunoproliterative lesions: a molecular analysis of 8 cases. *Hum Pathol* 1991 :22: 1150-1157.
- 26- Gonzalez CL, Medeiros LJ. Non-Hodgkin's lymphomas and the Working Formulation: Part 2. *Contemporary Oncology* 1993; 43-55.

**TABLA 1**  
**GRADOS HISTOLOGICOS DE LESIONES**  
**INMUNOPROLIFERATIVAS ANGIOCENTRICAS**

- GRADO I: \* INFILTRADO CELULAR POLIMORFICO, CON LINFOCITOS SIN ATIPIA, CELULAS PLASMATICAS, HISTIOCITOS, CON O SIN EOSINOFILOS.  
 \* RARAMENTE INMUNOBLASTOS  
 \* NECROSIS USUALMENTE AUSENTE
- GRADO II: \* INFILTRADO CELULAR POLIMORFICO, INCLUYENDO LINFOCITOS ATIPICOS  
 \* PRESENCIA DE ALGUNOS INMUNOBLASTOS  
 \* NFCROSIS OCASIONALMENTE
- GRADO III: \* LINFOCITOS ATIPICOS, INFILTRADO INFLAMATORIO INCONSPICUO  
 \* CELULAS GRANDES MONOMORFICAS  
 \* NECROSIS

Adaptada de Lipford et al (11)



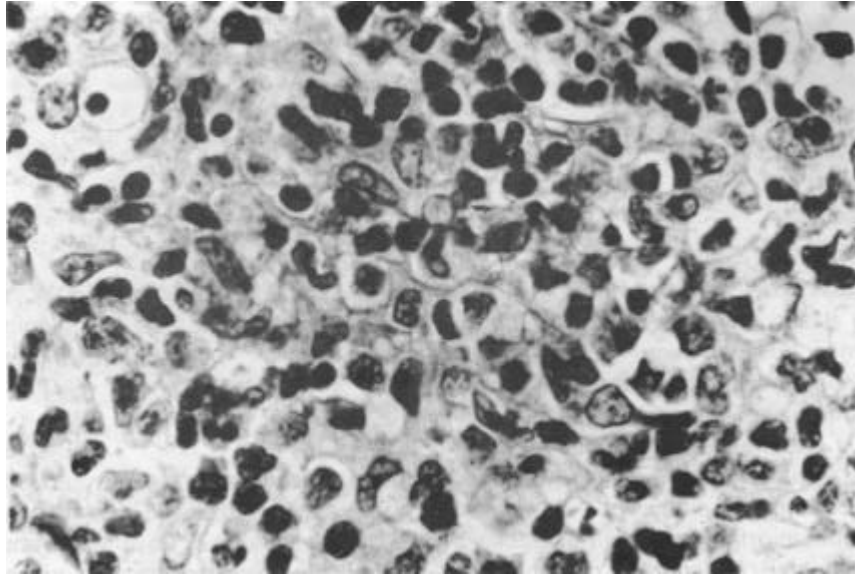


Fig. 1: Los linfocitos neoplásicos varían de tamaño desde pequeños, con núcleo irregular y cromatina grumosa, hasta grandes, con núcleo vesiculoso, con otros linfocitos de morfología y tamaño intermedios. En la mitad superior se reconocen acinos glandulares con infiltración variable por linfocitos tumorales (H & E, 1000X).

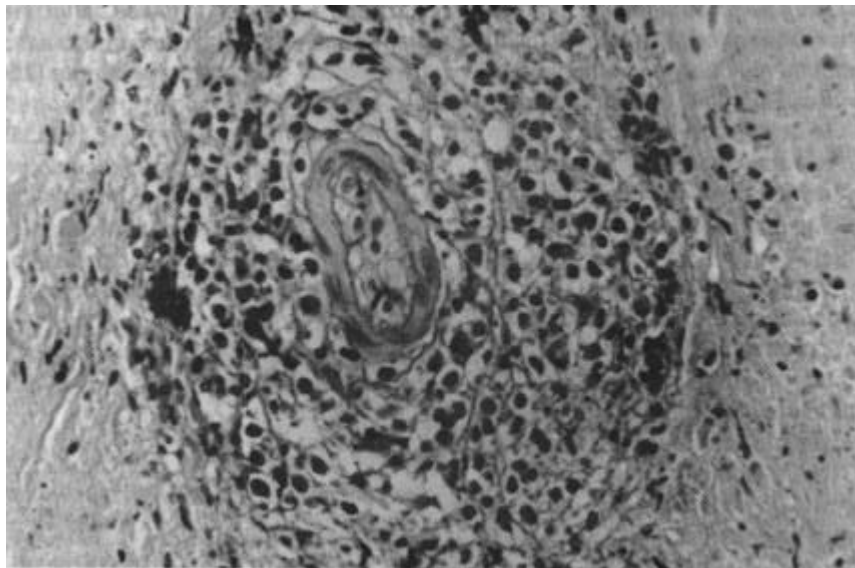


Fig. 2: En esta zona de necrosis isquémica se observa una arteria con endotelio prominente y con infiltración de su pared por linfocitos neoplásicos (H&E, 400X).

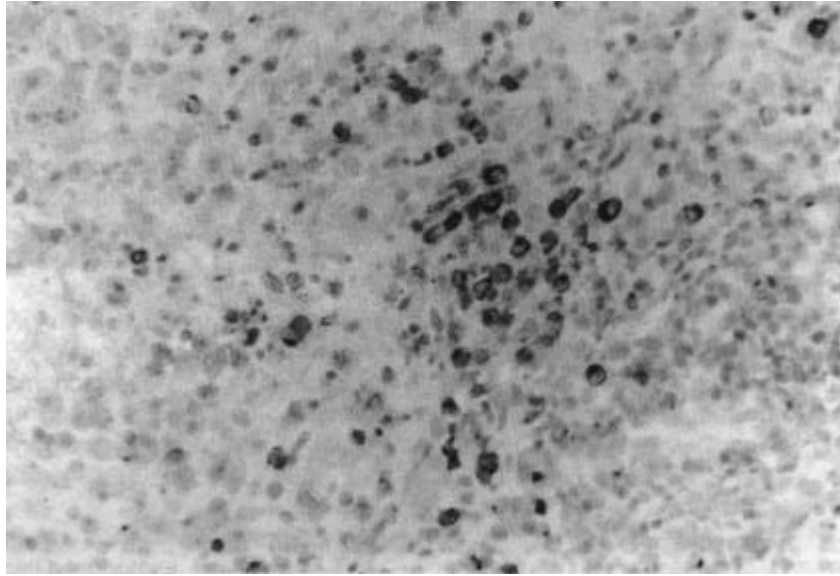


Fig. 3: Un 25% de los linfocitos tumorales localizados alrededor de vasos sanguíneos muestran una reacción positiva a nivel de la membrana y de la región paranuclear con un coctel de anticuerpos monoclonales contra proteína de membrana latente (LMP 1) del virus Epstein - Barr (Inmunoperoxidasa, 400X).