

Sangrado de tubo digestivo alto como presentación clínica del linfoma no Hodgkin

Upper digestive tract bleeding as a clinical
presentation of non-Hodgkin's lymphoma

René Medina-Marroquín^{1a}, Iván González-Godínez^{1b}, Carlos de Jesús Maldonado-López^{1c}, Ana Cristina Calzada-Rascón^{1d}

Resumen

Introducción: el linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo de tumores malignos de los tejidos linfoides nodales y extranodales, y está asociado a enfermedades autoinmunes, principalmente artritis reumatoide (AR). La presentación extranodal se observa en el 40% y afecta principalmente el tracto gastrointestinal en el 3% de los casos; el sangrado de tubo digestivo es una causa rara de presentación clínica que requiere un abordaje diagnóstico detallado.

Caso clínico: mujer de 55 años con antecedente de AR que ingresó a un servicio de medicina interna por sangrado de tubo digestivo; presentó datos clínicos de trombosis venosa profunda en miembro pélvico izquierdo y síndrome consuntivo en estudio. Durante su abordaje se identificó con infartos esplénicos y hepáticos, así como múltiples conglomerados ganglionares, por lo que se practicó biopsia de ganglio axilar que reportó proliferación neoplásica de células linfoides y aspirado de médula ósea con presencia de infiltración linfoplasmocitaria, con lo que se determinó diagnóstico de linfoma no Hodgkin estadio IV. La paciente fue enviada a un hospital de tercer nivel para inicio de tratamiento.

Conclusiones: este caso nos muestra lo ya descrito en la literatura, por lo que es de fundamental importancia hacer un abordaje integral de los hallazgos clínicos en pacientes con factores de riesgo previamente identificados, con el objetivo de lograr un diagnóstico etiológico que permita una terapéutica temprana para mejorar su sobrevida.

Abstract

Background: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a group of malignant tumors of the nodal and extranodal lymphoid tissues, and it is associated with autoimmune diseases, mainly rheumatoid arthritis (RA). Extra nodal presentation is observed in 40%, mainly affecting the gastrointestinal tract in 3% of cases, with bleeding in the digestive tract being a rare cause of clinical presentation that requires a detailed diagnostic approach.

Clinical case: 55-year-old female with a history of RA, admitted to an internal medicine service due to bleeding in the digestive tract; patient presented clinical data of deep vein thrombosis in the left pelvic limb and consumptive syndrome under study. During her approach she was identified with splenic and liver infarctions, as well as multiple lymph node conglomerates, due to which it was performed an axillary lymph node biopsy reporting neoplastic proliferation of lymphoid cells, and bone marrow aspirate with presence of lymphoplasmacytic infiltration, with which a diagnosis of stage IV non-Hodgkin lymphoma was made. Patient was sent to a third-level hospital to start treatment.

Conclusions: This case shows us what has already been described in literature, which is why it is of fundamental importance to carry out a comprehensive approach of clinical findings in patients with previously identified risk factors, with the aim of achieving an etiological diagnosis that allows early therapy to improve their survival.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 47 "Vicente Guerrero", Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-6764-0115^a, 0000-0003-0917-638X^b, 0000-0001-9097-8472^c, 0000-0002-7409-7832^d

Palabras clave
Linfoma
Artritis Reumatoide
Hemorragia
Hematología

Keywords
Lymphoma
Rheumatoid Arthritis
Hemorrhage
Hematology

Fecha de recibido: 17/10/2022

Fecha de aceptado: 21/03/2023

Comunicación con:

René Medina Marroquín

✉ renemedinam@icloud.com

☎ 55 3104 7978

Cómo citar este artículo: Medina-Marroquín R, González-Godínez I, Maldonado-López CJ, *et al.* Sangrado de tubo digestivo alto como presentación clínica del linfoma no Hodgkin. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):685-90. doi: [10.5281/zenodo.8316481](https://doi.org/10.5281/zenodo.8316481)

Introducción

El linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo diverso de tumores malignos de los tejidos linfoides derivados de la expansión clonal de células B, células T, células NK o sus progenitores. Se pueden originar en los ganglios linfáticos, así como en órganos hematopoyéticos como el tracto digestivo, los pulmones, la piel, el bazo y la médula ósea.¹ Los LNH son más frecuentes en la población mayor de 50 años, con una incidencia reportada en México de 4.5/100,000 habitantes.^{2,3} Los procesos inflamatorios crónicos con afectación a mucosas (como la enfermedad inflamatoria intestinal), el uso crónico de fármacos antimetabolitos (como el metotrexato) e incluso procesos infecciosos crónicos por virus oncogénicos (como el virus de Epstein Barr) se han visto estrechamente relacionados con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos, y se ha observado una regresión de los mismos ante la suspensión del factor desencadenante.^{4,5} Los trastornos que pueden estar asociados con el LNH incluyen artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, e incluso incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad.⁶

Una de las principales teorías propuestas para explicar el vínculo entre la AR y el linfoma se relaciona con la gravedad de la reacción inflamatoria y la actividad de la enfermedad, que podría desempeñar un papel importante en la linfomagénesis. Hay evidencia que sugiere que el riesgo de desarrollar linfoma es mayor después de una AR grave y más activa que con formas más leves de la enfermedad. El factor de supervivencia de células B-BAFF (factor activador de células B, de la familia TNF), que está relacionado con la maduración de células B, también está elevado en pacientes con AR. De hecho, BAFF puede desempeñar un papel en la promoción de los linfomas de células B.^{7,8}

La presentación clínica suele ser inespecífica.⁹ La presentación en órganos linfoides secundarios se muestra hasta en el 40% de los casos y afecta pulmón, huesos, piel y principalmente el tracto gastrointestinal, sobre todo a nivel gástrico. El sangrado de tubo digestivo es una causa poco frecuente de presentación clínica y se reporta en el 19% de los casos, principalmente de estirpe B como el linfoma MALT, el linfoma difuso de células grandes, el linfoma folicular y el linfoma del manto, que representan más del 96% de los casos.^{10,11,12,13,14} La estadificación clínica se da mediante la clasificación Ann Arbor, modificada por Coswold.

No existe una imagen endoscópica patognomónica, ya que puede presentarse como una lesión focal o extensa, con alteraciones superficiales de la mucosa, protrusión, infiltración difusa, ulceración, engrosamiento de pliegues

gástricos e incluso mostrar una mucosa de apariencia habitual.^{15,16,17} El diagnóstico diferencial debe abarcar los principales linfomas gástricos y se basa en la inmunohistoquímica.¹⁸ Los tumores gástricos representan del 3 al 5% de las causas de hemorragia digestiva alta, y la neoplasia más frecuente es el adenocarcinoma gástrico, muy por delante de otro tipo de tumores como los linfomas, de los cuales los linfomas derivados de células T son excepcionales en esta localización.¹⁹

Los factores pronósticos se pueden dividir en aquellos relacionados principalmente con el paciente (edad y estado funcional), los relacionados con el tumor en sí (estadio, carga tumoral, fracción proliferativa, afectación extraganglionar), los relacionados con indicadores de agresividad (LDH nivel sérico, niveles de 2-microglobulina, fracción proliferante) y los relacionados con la estrategia terapéutica. El Índice pronóstico internacional (IPI), que valora el estadio, el LDH y el estado funcional es el más utilizado en la práctica clínica y es útil para estratificar a los pacientes menores o mayores de 60 años. Las tasas de recaída son del 10 al 20% entre los pacientes con bajo riesgo de IPI y del 30 al 50% en pacientes con una puntuación de IPI > 2.^{20,21,22}

Caso clínico

Mujer de 53 años, con antecedente de AR de 15 años de diagnóstico en tratamiento con metotrexato, resto de antecedentes sin datos de importancia, la cual presentó cuadro clínico 8 meses antes (de acudir a nuestro servicio) con astenia y adinamia de forma progresiva, palidez de tegumentos, alzas térmicas no cuantificadas de predominio nocturno, pérdida de peso no intencionada de 15 kg en 6 meses aproximadamente, sin valoración ni seguimiento médico, a lo que se agregó 3 meses después disnea de grandes a medianos esfuerzos, y cuya sintomatología se agudizó 5 días antes (de acudir a nuestro servicio), aunada a sangrado de tubo digestivo alto (STDA), caracterizado por evacuaciones melénicas abundantes, 3 evacuaciones en 24 horas, hematemesis en 2 ocasiones, escasas, sin causa aparente (en el anexo se exponen otros casos de STDA). La paciente negó consumo de analgésicos no esteroideos (AINE) y tuvo aumento de volumen en la pierna izquierda, la cual le dolía y tenía la presencia de edema y eritema, con limitación a la movilidad, motivo por el cual acudió a (nuestro) Servicio de Urgencias.

Durante su hospitalización con anemia severa sin repercusión hemodinámica, se transfundieron 3 concentrados eritrocitarios sin complicaciones aparentes. Después de su estabilización, se inició abordaje diagnóstico para síndrome consuntivo. Por el cuadro clínico de miembro inferior izquierdo se hizo *US Doppler* que evidenció trombosis

venosa profunda. Se realizó ultrasonido de abdomen por probable hepatopatía por metotrexato, el cual reportó infartos esplénicos y hepáticos, así como presencia de cambios crónicos hepáticos. Se llevó a cabo endoscopia con evidencia de varices pequeñas, sin sangrado activo. Debido a la sospecha de neoplasia por los antecedentes y el cuadro clínico de la paciente, se llevó a cabo tomografía axial simple y contrastada de tórax y abdomen y se encontró hepatoesplenomegalia (figura 1) y múltiples conglomerados ganglionares axilares, mediastinales y paraaórticos que sugerían actividad infiltrativa (figura 2). Esto se valoró por el Servicio de Cirugía General para la realización de biopsia de ganglio axilar derecho, donde se reportó proliferación neoplásica de

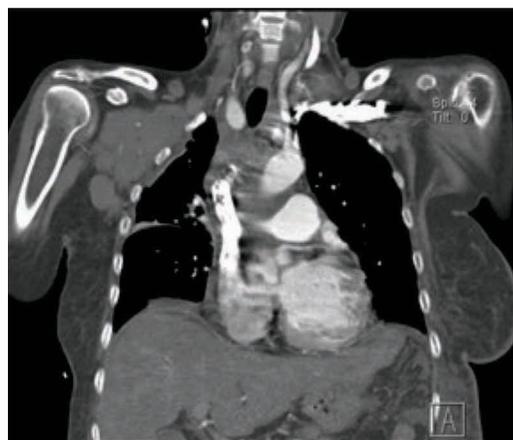
células linfoides. Posteriormente se valoró por el Servicio de Hematología de la unidad, se solicitaron estudios de laboratorio (cuadro I) y se realizó aspirado de médula ósea en el que se evidenciaron células plasmáticas displásicas y células reticulares, por lo cual se concluyó que había la presencia de infiltración linfoplasmocitaria (figura 3). Con los antecedentes, el cuadro clínico y los estudios complementarios se diagnosticó LNH estadio IV y la paciente fue enviada a hospital de tercer nivel para realización de inmunohistoquímica, estadificación e inicio de tratamiento. En tercer nivel se identificó linfoma difuso de células B con inmunofenotipo B CD20 con sobrecrecimiento de células dendríticas, y la paciente fue valorada para inicio de tratamiento con quimioterapia.

Figura 1 Tomografía simple de abdomen



Se observa hepatomegalia y esplenomegalia significativa, bajo el contexto de una paciente con linfoma extranodal

Figura 2 Tomografía de tórax contrastada

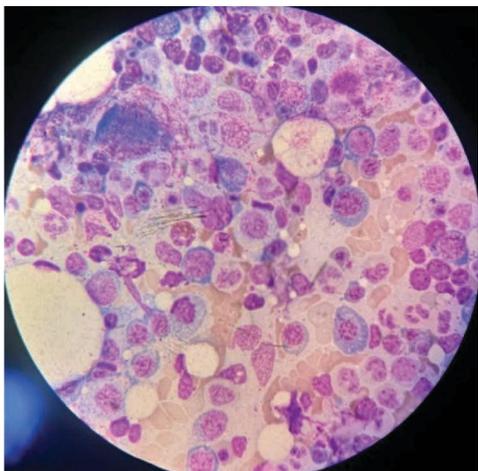


Múltiples conglomerados ganglionares axilares y mediastinales, con realce tras la administración de medio de contraste; el resto de las estructuras anatómicas estuvieron normales

Cuadro I Estudios de laboratorio de la paciente

	07/07/21	14/07/21	21/07/21	28/07/21	04/08/21	14/08/21	24/08/21	01/09/21
Hemoglobina	4.7	7.8	8.0	8.0	8.9	8.6	7.9	7.5
Plaquetas	308,000	385,000	354,000	321,000	308,000	257,000	416,000	437,000
Leucocitos	6.5	7.1	5.8	6.9	7.5	16.3	15.8	12.0
Neutrófilos	5.0	6.1	4.6	4.8	4.9	14.7	14.7	10.3
Linfocitos	0.7	0.8	0.6	0.6	0.8	0.6	0.5	0.3
Glucosa	102	77.1	73.2	74	74.3	80.1	120	86.4
Bilirrubina total	0.5	0.5	0.4	0.5	0.6	0.8	0.9	0.6
Deshidrogenasa láctica	574	655	879	755	1090	1062	730	656
Creatinina	0.6	0.4	0.4	0.6	0.6	1.3	0.4	0.2
Sodio	138	140	140	141	140	137	142	145
Potasio	4.6	3.7	3.8	3.6	4.0	3.8	4.2	4.5
Cloro	105.5	106	104	103	101	95.6	105	107
INR	1.2	-	-	1.2	-	1.1	1.0	1.0
Fibrinógeno	536	-	-	362	-	396	352	322
Dímero D	2100	-	1800	-	-	2118	-	-

Serología para hepatitis B, C y VIH: no reactivo

Figura 3 Aspirado de médula ósea

Vista de 100 x con evidencia de infiltración linfoplasmocitaria

Discusión

Presentamos un caso de LNH en una paciente con antecedente de AR, que se manifiesta característicamente como sangrado de tubo digestivo, el cual fue el motivo de ingreso de la paciente. Esto inicialmente no sugería una etiología linfoproliferativa dada la presentación; se contaba con el antecedente de la patología autoinmune, lo que hacía considerar estos trastornos como parte del diagnóstico diferencial. Este caso nos muestra lo ya descrito en la literatura, por lo que es de fundamental importancia hacer un abordaje integral de los hallazgos clínicos sobre todo en pacientes con factores de riesgo previamente identificados, con el objetivo de lograr un diagnóstico etiológico que permita una terapéutica temprana y una mejor supervivencia de los pacientes con reciente diagnóstico de trastornos linfoproliferativos, dado el potencial de buen pronóstico y respuesta ante los quimioterapéuticos en etapas tempranas de la enfermedad.²³ El abordaje diagnóstico permitió la identificación etiológica del sangrado de tubo digestivo por el cual ingresó la paciente y fue referida al tercer nivel de atención para recibir tratamiento especializado y continuar seguimiento, con lo que se evitó que la enfermedad progresara a estadios tardíos con el riesgo de presentar una menor respuesta al tratamiento. Los pacientes con AR tienen el doble de riesgo de desarrollar LNH si se comparan

con la población general, y es el linfoma difuso de células B grandes el subtipo con mayor frecuencia.^{24,25} El LNH es una entidad frecuentemente reportada y el linfoma gástrico es la presentación clínica menos frecuentemente descrita en la literatura, sobre todo como manifestación gastrointestinal en la población mexicana, probablemente debido a que su identificación representa un reto terapéutico, sobre todo en los casos en los que predominan las manifestaciones extraganglionares.

La selección del tratamiento depende principalmente del tipo de LNH que la o el paciente padezca, el estadio de su enfermedad, la ubicación del linfoma, su rapidez de progresión, la edad de la/el paciente y los problemas asociados de salud. Las opciones de tratamiento contemplan quimioterapia, terapia biológica, radioterapia y trasplante de células madre. El esquema quimioterapéutico CHOP continúa siendo la piedra angular del tratamiento de los LNH y refuerza su efecto antineoplásico ante la adición de terapias blanco, como el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20, con lo que se crea así la estrategia R-CHOP al agregarse el anticuerpo monoclonal rituximab; además, también puede contribuir al manejo de la AR.²⁶

En general, los linfomas de células B difusos (LCBD) son tumores malignos agresivos, pero potencialmente curables. La tasa de curación es particularmente alta en pacientes con enfermedad limitada con una supervivencia libre de progresión (PFS) a 5 años es entre el 80 y el 85%. Los pacientes con enfermedad avanzada o enfermedad sintomática tienen una supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años de \approx 50%.²² En el presente caso no se pudo estimar un pronóstico a partir del IPI ante la ausencia del marcador 2-microglobulina y fracción proliferante; sin embargo, dado que la paciente se encontraba con una funcionalidad conservada previa al inicio de su padecimiento linfoproliferativo, así como debut en una edad menor de 60 años, se espera un pronóstico favorable a 5 años de hasta el 85% con una tasa de recaída tentativa del 10% en el siguiente año, si se mantiene en vigilancia estrecha con marcadores de progresión de la enfermedad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2780-95.
2. Andrews CN, John-Gill M, Urbanski SJ, et al. Changing epidemiology and risk factors for gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a North American population: population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1762-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01794.x

3. Howell JM, Auer-Grzesiak I, Zhang J, et al. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(7):452-6. doi: 10.1155/2012/480160
4. Valdés-Díaz KC, Hernández-Negrin H, López-Sacerio A, et al. Enfermedad linfoproliferativa asociada a artritis reumatoide: reporte de tres casos. *Rev Cuba Reumatol.* 2019;(Supl 1):e7621. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000400014&lng=es
5. Villela L, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez R, et al. Inmunología y Linfoma: Dos conceptos que siempre estarán unidos. *Rev Hematol Mex.* 2019;20(2):65-7.
6. Ramos-Casals M, Ia-Civita L, de-Vita S, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):161-70. doi: 10.1002/art.22476
7. Itoh K, Patki V, Furie RA, et al. Clonal expansion is a characteristic feature of the B-cell repertoire of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2000;2(1):50-8.
8. Cardona DM, Layne A, Lagoo AS. Lymphomas of the gastrointestinal tract - pathophysiology, pathology, and differential diagnosis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55(1):1-16. doi: 10.4103/0377-4929.94847
9. Tian Y, Li C, Tian R, et al. T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma of the Ileum Presenting as Perforation and Peritonitis: A Case Report. *Front Surg.* 2022;9:810360. doi: 10.3389/fsurg.2022.810360
10. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg.* 1961;49:80-9. doi: 10.1002/bjs.18004921319
11. Telci-Caklilii O, Mutlu HH, Colak Y, et al. Massive Upper Gastrointestinal Bleeding Caused by Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Case Rep Gastrointest Med.* 2016;2016:5079709. doi: 10.1155/2016/5079709
12. Kim MS, Park JH, Kim JY, et al. Upper gastrointestinal bleeding caused by direct invasion of diffuse large B-cell lymphoma into the stomach in a patient with HIV infection: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16363. doi: 10.1097/MD.00000000000016363
13. Alvarez-Lesmes J, Chapman JR, Cassidy D, et al. Gastrointestinal Tract Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(12):1585-96. doi: 10.5858/arpa.2020-0661-RA
14. Honda M, Furuta Y, Naoe H, et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the gallbladder and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017220161. doi: 10.1136/bcr-2017-220161
15. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy.* 2021;53(3):300-32. doi: 10.1055/a-1369-5274
16. Kim DH, Lee D, Kim JW, et al. Endoscopic and clinical analysis of primary T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract according to pathological subtype. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(5):934-43. doi: 10.1111/jgh.12471
17. Balanzá R, Somerville N, Rojas-Mendoza F, et al. Características endoscópicas del linfoma gástrico primario. *Endoscopia.* 2020;32(1):7-13.
18. Koch P, del-Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3861-73. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3861
19. Wang T, Gui W, Shen Q. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: clinicopathological and prognostic analysis. *Med Oncol.* 2010;(3):661-6. doi: 10.1007/s12032-009-9265-1
20. Yamashita H, Izutsu K, Nakamura N, et al. Treatment results of chemoradiation therapy for localized aggressive lymphomas: A retrospective 20-year study. *Ann Hematol.* 2006;85(8):523-9. doi: 10.1007/s00277-006-0114-4
21. Wang YG, Zhao LY, Liu CQ, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma: A retrospective study with 165 cases. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4250. doi: 10.1097/MD.0000000000004250
22. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(2):146-71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009
23. Fischbach W. Gastric MALT lymphoma - update on diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(6):1069-77. doi: 10.1016/j.bpg.2014.09.006
24. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol Oncol.* 2018;36(5):733-9. doi: 10.1002/hon.2525
25. Shum JB, Jayaraman S, Croome K, et al. Upper gastrointestinal and intra-abdominal hemorrhage secondary to diffuse large B-cell gastric lymphoma. *Can J Surg.* 2008;51(3):E56-7. Disponible en: <https://www.canjsurg.ca/content/51/3/E56.long>
26. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42. doi: 10.1056/NEJMoa011795.

Anexo: Sangrado de tubo digestivo alto en pacientes con linfoma no Hodgkin

Autor	Artículo	País	Año	Género	Edad	Descripción del caso
Algiraigri et al.	<i>Massive Gastrointestinal Bleeding as an Initial Presentation of Hodgkin Lymphoma</i>	Arabia Saudita	2022	Femenino	12 años	Niña de 12 años diagnosticada con etapa IIIB, después de meses de adenopatías, pérdida de peso y fiebre. Después del estudio de diagnóstico y estadificación (antes de la quimioterapia), la paciente experimentó una hemorragia digestiva alta masiva (hematemesis y melena) sin sangrar en otra parte.
Kefeli et al.	<i>A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding; Non-Hodgkin's Lymphoma</i>	Turquía	2016	Femenino	65 años	Mujer con presencia de sangrado de tubo digestivo alto ingresó al área de urgencias. Se realizó endoscopia de urgencias con evidencia de úlcera gástrica. Se tomaron biopsias con evidencia de linfoma de células B difuso.
Telci Caklili et al.	<i>Massive Upper Gastrointestinal Bleeding Caused by Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>	Turquía	2016	Masculino	77 años	Hombre de 77 años ingresó a la clínica de emergencia con hematemesis y hematoquecia. Se realizó endoscopia con presencia de múltiples úlceras. Se tomaron biopsias con diagnóstico de linfoma de células B difuso.