



Estudio Histológico e Inmunohistoquímico en casos de neoplasias de linfocitos T

Jorge García Tamayo
Elsie Picott
Cathy Hernández
Zulema León¹.

¹Laboratorio de Patología Molecular NOVAPATH Caracas, Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Aunque habitualmente la histología de los linfomas está bien definida, en el curso del estudio y tipificación fenotípica de los mismos durante varios años, la inmunohistoquímica puede ser imprescindible para realizar un diagnóstico con certeza, pues nos permite no sólo aclarar complejas situaciones, sino también precisar el fenotipo de estas neoplasias y lograr así una clasificación adecuada. Como ya es ampliamente conocido, en el caso de los linfomas, es fundamental conocer el inmunofenotipo, debido a que este es requisito indispensable para decidir el tratamiento a seguir. En este sentido, el presente artículo ilustra los aspectos mencionados al exponer datos clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos obtenidos de 120 casos de neoplasias de células T.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas en general pueden simular la morfología de algunos tumores de células redondas como el rhabdomiosarcoma, el sarcoma de Ewing y los tumores neuroectodérmicos primitivos, e igualmente, también pueden confundirse los linfomas con ciertas proliferaciones linfoides reactivas o con infiltraciones leucémicas; por otra parte, existen linfomas de células T o Nulos, como son los Linfomas Anaplásicos de Células Grandes (LACG), que pueden ser confundidos con carcinomas poco diferenciados generalmente metastásicos, con melanomas y sarcomas. El diagnóstico de los linfomas puede beneficiarse mucho con el uso de la inmunohistoquímica. Esta técnica nos permite aclarar, no solamente complejas situaciones diagnósticas, sirve también para precisar el fenotipo de estas neoplasias para su correcta clasificación. En el

caso de los linfomas, sabemos que es fundamental conocer el inmunofenotipo, pues el mismo es requisito indispensable para decidir cualquier tratamiento.

Aunque habitualmente la histología de los linfomas está bien definida, en el curso del estudio y tipificación fenotípica de los mismos durante varios años, hemos detectado numerosos casos de linfomas de Células Grandes Anaplásicas, en los cuales el diagnóstico histopatológico había sido difícil y la manera como habían sido tratados resultaba controversial; en general, en estos casos, la inmunohistoquímica fue imprescindible para realizar un diagnóstico certero. Estas razones, nos han llevado a publicar estos resultados, referidos a un grupo numeroso de neoplasias malignas de linfocitos T en nuestros pacientes. Finalmente, la incorporación de la clasificación de la Revised European-American Clasification of Lymphoid Neoplasms (REAL) al estudio de los linfomas, ha contribuido a orientar más acertadamente las labores de diagnóstico y tratamiento de estas neoplasias por los médicos oncólogos y patólogos.

El propósito de esta investigación es examinar aspectos clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos de 120 casos de neoplasias de células T, revisadas entre 879 casos de Linfomas no Hodgkin (LnH) y de Linfomas de Hodgkin (LH), recibidos durante los años 1998 a junio del año 2002 en el laboratorio de Patología Molecular Novapath, en Caracas, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente estudio se practicaron técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) a 120 linfomas de linfocitos T a partir de los bloques de parafina del material correspondiente a cada caso, el cual había sido previamente fijado en formol al 10%. A cada bloque se le practicaron cortes de 0.2 a 0.3 (m de espesor con cuchillas desechables. Para la IHQ se utilizó el método de streptavidina-peroxidasa con anticuerpos monoclonales de DAKO y el cromógeno usado fue la diaminobenzidina. Todo el material estudiado fue recibido en el Laboratorio de Patología Molecular Novapath entre el año 1998 y el mes de junio del año 2002, proveniente de diferentes regiones de Venezuela.

Para examinar los diagnósticos de cada caso, se consideraron ciertas características;

- 1. Clínicas edad, sexo y localización de la(s) lesión(s);
- 2. Morfológicas a través del estudio con Hematoxilina-Eosina y los diagnósticos planteados, usualmente de acuerdo con la clasificación de la WF.
- 3. Inmunofenotípicas determinadas por el estudio inmunohistoquímico de cada caso.

De manera general, para los estudios inmunohistoquímicos en los 879 casos de linfomas recibidos, se utilizaron 16 anticuerpos:

CD45; CD20; CD45ro; CD68; SI00; BCL-2; CICLINA D1; CD30; CD15; FASCINA; EMA; CD43; CD79a; TdT; CD99 y CD34.

RESULTADOS

Al estudiar los Linfomas no Hodgkin con inmunofenotipo T (120 casos), la distribución en frecuencia fue la siguiente:

Linfomas Anaplásicos de Células Grandes T Nulo/Tipo Sistémico Primario	53
Linfomas de Células Grandes Anaplásicas T Nulo/Cutáneo Primario	5
Linfomas de Células T Periférico Inespecífico	22
Micosis Fungoides	15
Linfomas Linfoblásticos	9

Linfoma Nasal T/NK	6
Linfomas de Células T del Adulto	5
Linfoma Intestinal tipo Enteropatía;	4
Linfoma similar a la Paniculitis Subcutánea.	1
Total de casos	120

Los resultados son desglosados para cada tipo de Linfoma, señalando la edad, sexo y/ o localización de las lesiones, por separado, en las Tablas siguientes:

Biopsia	Edad	Localización
1- 464-2002	29	Cuerpo Vertebral
2- 444-2002	9	Ganglio linfático
3- 575-2001	47	Mediastino anterior
4- 441-2001	17	Ganglio linfático
5- 577-2000	5	Ganglio linfático
6- 559-2000	7	Ganglio linfático
7- 354-1999	7	Ganglio linfático
8- 364-1998	16	Piel
9- 307-1998	32	Ganglio linfático

Tabla 1
Linfoma de Células T Linfoblástico

Linfoma anaplásico de células grandes con inmunofenotipo T/ nulo (LACG T/nulo) tipo sistémico primario	48
Lacg T/nulo sistémico primario ganglionares	27
Lacg T/nulo sistémico primario extraganglionares	21
LCGA tipo cutáneo primario, con inmunofenotipo T/ nulo	5

Tabla 2
Linfomas Anaplásicos de Células Grandes

Biopsia	Edad	Sexo	Inmunofenotipo
1 - 101 - 2002	69	M	T
2 - 910 - 2001	68	F	Nulo
3 - 242 - 2000	20	M	Nulo
4 - 213 - 1998	22	F	T
5 - 126 - 1998	65	F	T

Tabla 3.
Linfoma de Células Grandes Anaplásicos tipo Cutáneo Primario, con inmunofenotipo T/ nulo

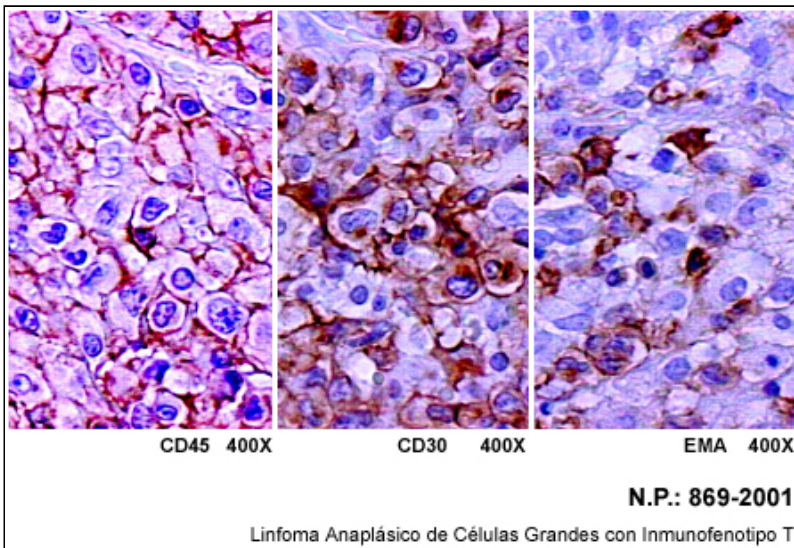
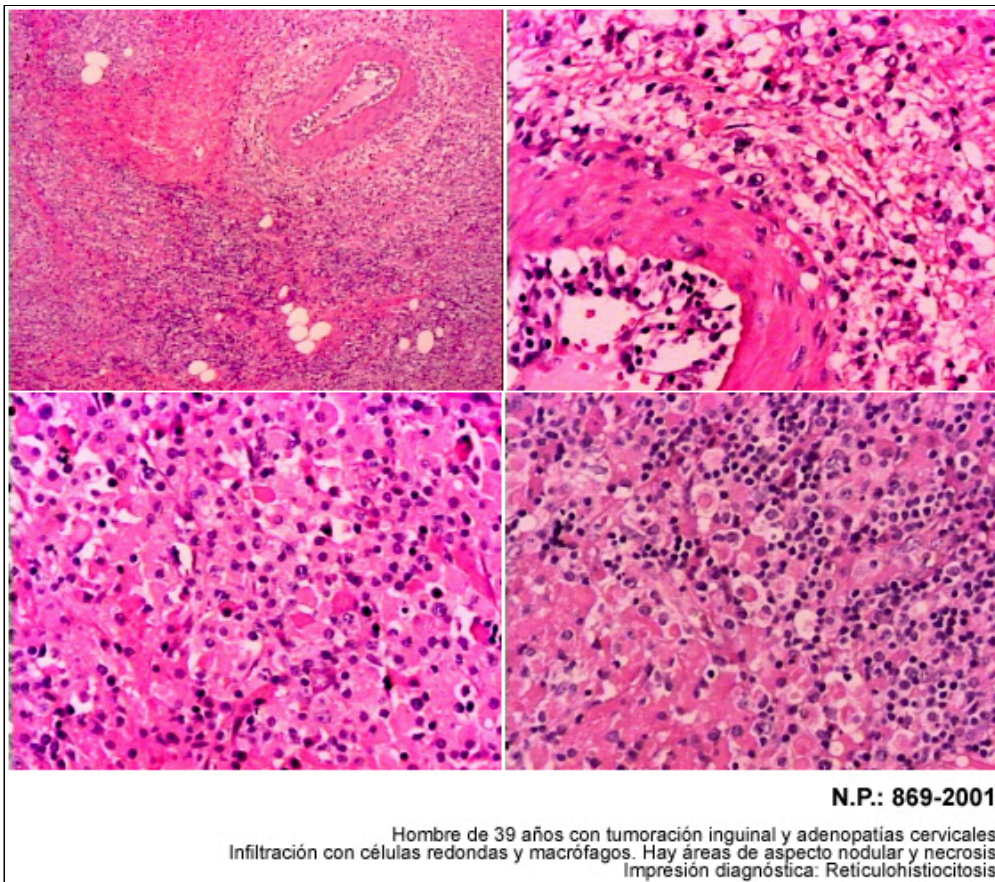
Biopsia	Edad	Sexo	Inmunofenotipo
1 - 410 - 2002	14	F	Nulo

2 - 152 - 2002	42	F	Nulo
3 - 129 - 2002	64	F	T
4 - 062 - 2002	24	F	T
5 - 869 - 2001	39	F	T
6 - 543 - 2001	56	F	T
7 - 359 - 2001	73	F	T
8 - 217 - 2001	22	M	T
9 - 188 - 2001	23	F	T
10 - 920 - 2000	28	M	Nulo
11 - 708 - 2000	16	M	T
12 - 669 - 2000	52	F	T
13 - 378 - 2000	59	F	T
14 - 298 - 2000	57	F	Nulo
15 - 073 - 2000	64	M	T
16 - 446 - 1999	78	M	T
17 - 381 - 1999	69	M	Nulo
18 - 247 - 1999	22	M	T
19 - 176 - 1999	42	F	T
20 - 163 - 1999	56	M	Nulo
21 - 323 - 1998	55	M	T
22 - 199 - 1998	68	M	T
23 - 130 - 1998	61	M	T
24 - 108 - 1998	40	M	T
25 - 069 - 1998	5	M	T
26 - 019 - 1998	19	F	T
27 - 010 - 1998	68	M	T

Tabla 4
LACG T/nulo Sistémico Primario, ganglionares

Localización	No. de casos
Retroperitoneo	4
Mediastino	3
Hígado	2
Mucosa oral	2
Tejidos Blandos: Región Parotídea	2
Región del oído	2
Bazo	1
Cerebelo	1
Estómago	1
Yeyuno	1
Médula ósea	1
Hueso	1
Total	21 casos de LACG Extraganglionares

Tabla 5
Lacg t/nulo sistémico primario, extraganglionares



DISCUSIÓN

En 1982, cuando la Working Formulation for Clinical Usage (WF), dividió clínicamente a los LINFOMAS No Hodgkin (LnH) en tres grupos según su pronóstico y los consideró, de bajo, intermedio y de alto grado de malignidad, sin duda mejoró la controversia que existía sobre la clasificación de los Linfomas. Esta clasificación de la WF se hizo en base a criterios morfológicos, en el modo de crecimiento del tumor dentro de los ganglios linfáticos, si este era nodular o difuso, y en el tamaño y la forma de las células tumorales. Durante muchos años estuvimos los patólogos hablando de linfomas de células pequeñas y grandes, o tratando de determinar si la población celular de la neoplasia linfoide era mixta. Las ventajas de la sencillez

de los criterios histopatológicos, le dio a la clasificación de la WF un amplio uso. No obstante, era evidente que algunas entidades eran diferentes entre ellas, y que otras se habían clasificado juntas o se habían omitido, y también era cada vez más necesario evaluar la manera como respondían los linfomas ante los nuevos tratamientos. Todos estos detalles, obligaron a reagrupar estas neoplasias y de esta manera, en el año 1994, la Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL), intentó corregir las deficiencias de la WF, creando una clasificación en base al estudio de las manifestaciones clínicas, en aspectos morfológicos, en el inmunofenotipo y el inmunogenotipo de los linfomas. La clasificación de La REAL ha sufrido, igualmente, una serie de modificaciones que la han consolidado, le han dado vigencia y ha sido adoptada en la mayoría de los países europeos y en Norteamérica.

La intención de este trabajo, al hacer una revisión de las neoplasias de células T, es también divulgar la importancia de la tipificación inmunohistológica para la clasificación de La REAL y destacar sus ventajas. Estos linfomas constituyen un grupo heterogéneo y sus fenotipos se parecen a los de las células T maduras o a los de las células NK, por lo cual, a éstas dos clases de neoplasias se les considera en conjunto (1). Los tumores de células T periféricas comprenden alrededor del 15% de los LnH en EEUU y Europa; pero son más frecuentes en Asia (2). En nuestra serie, para determinar el inmunofenotipo de los linfomas de células T, revisamos aspectos clínicos e histopatológicos en cada caso, pero fundamentalmente utilizamos el recurso de la inmunohistoquímica para el precisar el diagnóstico de las neoplasias de linfocitos T.

El grupo más numeroso en nuestro estudio, correspondió a los Linfomas de Células Grandes Anaplásicas (LCGA) T/Nulo Sistémico Primario con 48 casos, de los cuales 27 fueron ganglionares y 21 extraganglionares, siete de ellos en el retroperitoneo y el mediastino. Observamos 5 casos de LACG tipo Cutáneo Primario, entidad separada en la clasificación de la REAL. El LACG es una entidad considerada relativamente rara por sus características histológicas y sus manifestaciones clínicas, por ello puede que todavía no estén siendo reconocidos muchos de estos linfomas, los cuales en ocasiones no son diagnosticados apropiadamente (3). Los LACG constituyen en general, aproximadamente el 3% de los Linfomas no Hodgkin del adulto y entre el 10 y el 30% de los linfomas en la infancia (4). Histológicamente, cuando son ganglionares, infiltran las áreas paracorticales y perifoliculares en grupos o nidos de células y se observan zonas de fibrosis. Inmunohistológicamente, son positivos a CD30 (Ki-1) y el 80% también al Antígeno de Membrana Epitelial (EMA). En algunos casos, puede verse una gran similitud morfológica entre el LCGA y el Linfoma de Hodgkin, lo cual enfatiza la importancia del uso de la inmunohistoquímica como herramienta para su diagnóstico. Ocasionalmente, existen casos de LCGA en los cuales el compromiso ganglionar es parcial y donde los ganglios afectados pueden mostrar una arquitectura nodular y esclerosis, lo cual puede simular un LH. Por otra parte, es más común ver casos de LH de tipo Esclerosis Nodular con células atípicas y células de RS que recuerdan a un LCGA (4,5). Estudios recientes han señalado algunas diferencias entre el LH y el LACG; a pesar de que ambas neoplasias comparten la translocación cromosómica T (2;5)(p23;q35), el fenotipo de los LACG es T o de células Nulas, y los linfomas Anaplásicos de Células Grandes con inmunofenotipo T casi siempre son positivos a CD30, pero en ocasiones la similitud histológica entre ambas neoplasias hace difícil su diagnóstico (6,7).

Se sabe que existen casos de LH que han evolucionado hacia el LACG, por lo que se ha acuñado el término de LACG, variedad como el LH (Hodgkin like) (8). Mori y colaboradores, han sugerido la existencia de un fenotipo intermedio entre el LH y el LACG (9). Sin embargo, es importante señalar que la vasta mayoría de LH son neoplasias de células B y los LCGA son siempre neoplasias de células T o nulas (10). Estudios de Genética Molecular y con inmunofenotipaje señalan que las células de Reed Stenberg del linfoma de Hodgkin, en la mayoría de los casos, provienen de clonas de células B, seguramente por un proceso de exposición en los centros germinales a ciertas toxas, entre las cuales parece estar el virus de Epstein Barr (EBV), evolucionando hacia la muerte celular o hacia la aparición de alteraciones genéticas (11). Esta relación con EBV se ha descrito también recientemente en los Linfomas Anaplásicos de Células Grandes (LACG) (12).

El uso de la inmunohistoquímica para el diagnóstico del LCGA se basa en la positividad de las células de este linfoma para CD30 y para EMA. La histología de esta neoplasia puede llevar a confusiones con otros tumores, especialmente con carcinomas poco diferenciados por su carácter anaplásico y la infiltración sinusoidal de

los ganglios, con melanomas y hasta con sarcomas, por lo que es muy importante recordar que en el LACG, el antígeno leucocitario común (CD45) es casi siempre negativo, situación esta que hemos visto puede llevar a conclusiones precipitadas en la interpretación de los resultados cuando se hace inmunohistoquímica diagnóstica. En ocasiones, hemos visto como algunos Linfomas de Células Grandes con inmunofenotipo B (LCG-B), pueden expresar CD30, no solamente en los linfomas del mediastino (13), también en otras localizaciones extraganglionares o ganglionares, por lo que es importante recordar que estos linfomas, no deben ser interpretados como LACG. También debemos señalar las dificultades que se producen en el diagnóstico diferencial entre los Linfomas de Células Grandes del mediastino y el linfoma de Hodgkin Clásico, en el cual siempre deben considerarse los LACG y los tumores germinales (14). En Venezuela, Verónica Mora y col. (15) estudiaron a 70 pacientes diagnosticados como LCGA categorizándolos como ganglionares (58 casos) y extraganglionares (12 casos), sin embargo, esta serie no contó con el respaldo de estudios inmunohistoquímicos. Nuestra serie, forma parte de un estudio sobre los Linfomas no Hodgkin (LnH) y Linfomas de Hodgkin en Venezuela a ser publicado próximamente en el Volumen 4to de "Avances en Patología", una colección de actualizaciones en patología editada por Mario Armando Luna, Eduardo Blasco Olaetxea y Jorge García Tamayo.

Observamos también 22 casos diagnosticados de diversa manera, usualmente con los criterios de la WF de acuerdo a la morfología celular, en ocasiones, en especial en este siglo XXI, usando los criterios de la REAL algunos fueron diagnosticados como Linfomas T Periféricos Inespecíficos. Estas neoplasias comprenden menos del 15% de los linfomas en Europa y EUA, pero se han descrito con mayor incidencia en otras partes del mundo (16). También conocidos como Linfomas Post Tímicos de linfocitos T, estos linfomas, a diferencia de los Linfomas Linfoblásticos, están constituidos por linfocitos maduros y su presentación clínica es variable, algunas veces sintomática, otras, las menos, casi exclusivamente con linfadenopatías, y es muy común el compromiso sistémico, en piel, pulmones, hígado y médula ósea (17). Aunque algunos consideran que el comportamiento de esta neoplasia es poco predecible, se le considera un linfoma agresivo y en estadios avanzados la enfermedad tiene mal pronóstico (18). En nuestros casos la piel, los tejidos blandos y hasta el hueso estuvieron infiltrados por este linfoma. Existen numerosas variantes de los Linfomas T Periféricos, algunas de ellas destacan su carácter histiocitoide (Linfoma T Eritrofagocítico, Linfoma Linfoepitelioide o de Lennert), otras se refieren a su morfología (Linfoma de células T multilobuladas, o de células T en anillo de sello), estas variantes muestran el porque la Tabla 7 en los resultados muestra una apariencia proteiforme. En la antigua clasificación de la WF estos linfomas T podrían haberse denominado, difusos mixtos de células pequeñas y grandes hendidas o difusos de células grandes. En nuestro grupo de 22 Linfomas de Células T Periféricas, solamente 9 estaban limitados a los ganglios linfáticos, siendo la mayoría extraganglionares como ya hemos comentado. Los pacientes son generalmente adultos, aunque en nuestra serie hay niños de 2, 7, 11 y 13 años. Observamos un predominio en el sexo femenino con un promedio de edad de 50 años. Destacamos 4 casos con apariencia linfohistiocítica, considerados como linfomas de Lennert en la clasificación de Kiel que mostraron intenso inmunomarcaje para CD68.

Aprovecharemos para hacer un comentario breve sobre los 9 casos de Linfoma Linfoblástico T en nuestra serie, pues esta entidad está agrupada entre las neoplasias de células precursoras y puede ser Linfoma Linfoblástico con inmunofenotipo B o T o menos frecuentemente NK (19). En nuestra serie observamos tres pacientes adultos, de 47, 39 y 27 años de edad lo cual vale para señalar que esta neoplasia más común en niños, con frecuente compromiso del mediastino, derrame pleural y adenopatías cervicales, puede verse en jóvenes y en adultos. Histológicamente, la proliferación monomórfica de linfocitos de tamaño mediano, con mitosis y núcleo hendido, puede beneficiarse del estudio inmunohistoquímico con la detección en el núcleo de la Desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) (20), también es posible identificar en la membrana de los linfocitos la presencia del anticuerpo CD99 (el gen MIC-2 del sarcoma de Ewing).

En el tercer lugar por su frecuencia entre los Linfomas de linfocitos T, hallamos a la Micosis Fungoides con 15 casos. La incidencia anual de linfomas cutáneos de linfocitos T, fue estimada entre 0,5 a 1 por 100.000 personas (21). Aproximadamente, el 65% de los linfomas cutáneos son de células T (22), y según un estudio publicado por la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), los linfomas cutáneos son más frecuentes en mujeres (R 2:1) con un promedio de edad de 59 años, aunque se han

descrito casos desde los 22 a los 92 años (23). En Venezuela, en 200 pacientes con linfomas cutáneos primarios y lesiones simuladoras de linfomas Rosas Uribe demostró que entre 132 casos de linfomas de la piel, el 22.5% (45 casos) eran micosis fungoides, 23 mujeres y 22 hombres, casi todos mayores de 40 años (24). Nuestra experiencia con la inmunohistoquímica nos obliga a recordar que existen diversas afecciones crónicas de la piel caracterizadas por un componente de linfocitos T, muy prominente, por lo que el diagnóstico diferencial debe hacerse siempre con cautela.

Estudiamos seis casos de Linfomas nasales T/NK, todos ulcerados, con áreas de necrosis, simulando procesos inflamatorios o granulomatosos que mostraban gran celularidad, alternando linfocitos pequeños de núcleo hendido con células de mediano tamaño o grandes con varios nucléolos, el infiltrado mostraba usualmente evidencias de apoptosis y una distribución angiocéntrica. Nos llamó la atención el hecho de que a pesar de ser la edad media de aparición de estos linfomas la sexta década, dos casos eran en mujeres jóvenes de 21 y 27 años. La agresividad y pobre respuesta al tratamiento en estas neoplasias angiocéntricas y destructivas ha sido bien documentada y se les ha imputado a las células asesinas naturales T "natural killers" (NK/T)(25,26). La ayuda de la inmunohistoquímica para precisar el diagnóstico se basa en la positividad para CD45ro, CD43 y CD3 con negatividad para CD5 y CD20; pueden verse células positivas a CD30 y en ocasiones existe un componente de células dendríticas, que puede ser demostrado con S100 o con Fascina. La sobrevida es del 30% para dos años.

Observamos 5 casos de Linfomas/ Leucemias de Células T del Adulto. La mayoría de estos pacientes eran adultos. Es importante destacar que esta enfermedad es común en Japón, que existen focos endémicos en el Caribe y también se han descrito casos esporádicos los EUA se observan con mayor frecuencia en adultos de mediana edad, con una relación 1,5:1, hombre/mujer (27,28). En nuestros casos, uno e ellos era realmente pleomórfico, los otros eran de Células grandes atípicas pero sin la presencia de células de Stemberg que recordasen el LH; en ninguno de nuestros casos supimos de la existencia de manifestaciones de leucemia.

Presentamos cuatro casos de linfomas T tipo intestinal asociados a enteropatía (29). Estos casos fueron todos tumores de la pared intestinal, en la edad promedio de esta neoplasia exceptuando un joven de 17 años con una lesión tumoral duodenal infiltrada por linfocitos T pleomórficos, con epiteliotropismo y con historia de trastornos intestinales de tipo enfermedad celíaca. Otro de los casos correspondió a una paciente de 60 años con un linfoma de la margen anal, también con una historia de enteropatía y el cual había sido clínicamente considerado como un carcinoma indiferenciado. El diagnóstico de LACG es siempre el primero a ser considerado por el inmunomarcaje para linfocitos T, y cabe señalar que las células pleomórficas pueden presentar inmunomarcaje con CD30, pero son negativas a CD5 y CD4. La positividad para un anticuerpo monoclonal (HTL-1) ha sido señalada desde hace algunos años, como una ayuda para precisar el diagnóstico de estos linfomas (30).

Finalmente, el caso considerado como Linfoma T con aspecto de Paniculitis Subcutánea se hizo en base al inmunomarcaje y en el compromiso extenso del tejido celular subcutáneo con escasa infiltración de la dermis y las características de la infiltración por linfocitos T con una distribución angiocéntrica, áreas de necrosis, y muchos macrófagos que destacaron con CD68. Se pueden ver granulomas y está descrito que los casos pueden complicarse con la aparición de un síndrome hemofagocítico(31).

BIBLIOGRAFÍA

1. Spits H, Blom B, Jaleco AC, Weijer K, Veerschuren MC, van Dongen JJ, Heemskerk MH, Res PC. Early stages in the development of human T, natural killer and thymic dendritic cells. *Inmunol Rev* 1998, 165:75 - 86.
2. Kadin ME, Berard CW, Nanba K, Wakasa H. Lymphoproliferative diseases in Japan and Western countries: Proceedings of the United States-Japan Seminar, September 6 and 7, 1982, in Seattle, Washington. *Hum Pathol*, 1983, 14: 745-772
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H y col. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms; a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, 84:1361-92.

4. Ioachim HL. New vistas in Hodgkin disease. *Pathol Annu.* 1975, 10:419-455.
5. Lukes RJ, Butler J, Hicks E. Natural History of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer* 1966, 19:317-344.
6. Leoncini L, Del Vecchio MT, Kraft R, Megha T, Barbini P, Cevenini G, Poggi S, Pileri S, Tosi P, Cottier H. Hodgkin's Disease and CD30-positive Anaplastic Large Cell Lymphomas- A Continuous Spectrum of Malignant Disorders: A Quantitative Morphometric and Immunohistomologic Study. *Am J of Pathol* 1990, 137: 1047-1057
7. Harris NL. The relationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Semin. Diagn. Pathol.* 1992, 9: 304-310
8. Jaffe ES. *Surgical Pathology of the lymph nodes and related organs.* 2° ed. Philadelphia, Saunders Company, 1995. pp 230-231.
9. Mori N, Watanabe K, Yamashita Y, Nakayama A, Yatabe Y, Narita M, Kobayashi T, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T. Hodgkin Disease with Subsequent Transformation to CD30 Positive Non-hodgkin Lymphoma in Six Patients. *Cancer* 1999, 85: 970-979
10. Jaffe ES. Anaplastic Large cell lymphoma; the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod Pathol*, 2001, 14:219-228
11. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J. Exp. Med.* 1996, 184: 1495-1505.
12. Nakagawa A, Nakamura S, Masafumi I, Shiota M, Mori, S, Suchi T. CD30-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma in Childhood: Expression of p80Npm/alk and Absence of Epstein-Barr Virus. *Modern Pathology* 1997, 10: 210-215
13. Higgins JP, Warnke RA. CD30 Expression is common in Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999, 112: 241 - 247.
14. Chadburn A, Frizzera G. Mediastinal Large B-Cell Lymphoma vs Classic Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999, 112: 155 - 158.
15. Mora EV, Stevenson N, Rosas Uribe A. Linfomas de Células Grandes Anaplásicas: características clínicas e histológicas en 70 pacientes venezolanos, 1999, *Patología (Mex)*, 37: 215-223.
16. Ng CS, Chan JK, Lo ST, Poon YF. Immunophenotypic analysis of non Hodgkin's lymphomas in Chinese. A study of 75 cases in Hong Kong. 1986, *Pathology* 18: 419-425
17. Armitage JO, Greer JP, Levine AM y col. Peripheral T-cell lymphoma. 1989, *Cancer* 63: 158-163
18. Noorduin LA, van der Valk P, van Heerde P y col. Stage is a better prognostic indicator than morphology subtype in primary noncutaneous T-cell lymphoma. 1990, *Am J Clin Pathol* 93: 49-57.
19. Nathwani B, Diamond LW, Wimerberg CD y col. Lymphoblastic lymphoma: a clinicopathologic study of 95 patients. 1981, *Cancer* 48: 2347-2357.
20. Susumiya J, Ohsihima K, Kikuchi M, Takeshita M, Akamatsu M, Tashiro K. Terminal deoxynucleotidyl transferase staining of malignant lymphomas in paraffin sections: a useful method for the diagnosis of lymphoblastic lymphoma. 1997, *J Pathology* 182: 86-91.
21. Weinstock M, Hor M J. Mycosis fungoides in the United States-Increasing incidence and descriptive epidemiology. 1988, *JAMA.* 260:42-46.
22. Young H K, Hoppe R. Mycosis Fungoides and the Sézary Syndrome. 1999, *Seminars in Oncol.*, 26:3:276-289.
23. Colby T, Burke J, Hoope R. Lymph node biopsy in mycosis fungoides. *Cancer.* 1981, 47:351-362
24. Rosas Uribe A. Linfomas cutáneos primarios y lesiones simuladoras ("seudolinfomas"): características clínicas y patológicas en 200 pacientes venezolanos. 1999, *Patología (Mex)* 37: 251-266.
25. Chan JK, Ng CS, Lau WH, Lo ST. Most nasal /nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-neoplasms. 1987, *Am J Surg Pathol* 11: 418-429.
26. Cheung MM, Chan JK, Lau WH y col. Primary non-Hodgkin lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. 1998, *J Clin Oncol* 16: 70-77.
27. Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. 1994. *Lancet.* 343:213-216.

28. Tokunaga M, Sato E. Non-Hodgkin's lymphomas in a southern prefecture in Japan. An analysis of 715 cases. 1980, Cancer. 46:1231-1240.
29. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. 1994, Human Pathology 25: 1020-1029.
30. Spencer J, Cerf-Bensussan N, Jarry A y col. Enteropathy associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine) is recognized by a monoclonal antibody (HML-1) that defines a membrane molecule on human mucosal lymphocytes. 1988, Am J Pathol 132: 1-5.
31. Kumar S, Krenacs L, Medeiros L y col. Subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes. 1998, Hum Pathol 29: 397-403.