



Importancia del diagnóstico inmunohistoquímico en los Linfomas de Células B ricos en Células T e histiocitos

Adriana Morales¹.

Cathy Hernández².

Jorge García Tamayo³.

¹Laboratorio de Patología Molecular NOVAPATH, Caracas, Venezuela

²Laboratorio de Patología Molecular NOVAPATH, Caracas, Venezuela

³Médico Cirujano - Doctor en Ciencias Médicas. Laboratorio de Patología Molecular NOVAPATH, Caracas, Venezuela novapath@yahoo.com

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

Se examinaron 50 casos de linfomas en los cuales el diagnóstico diferencial y las características histológicas e inmunohistoquímicas eran similares: 22 de Linfomas de Células B-ricos en Células T e histiocitos, 15 Linfomas de Células Grandes, 8 Linfomas de Hodgkin Nodulares de Predominio Linfocítico, 3 Linfomas de Hodgkin Clásicos interfoliculares y 2 Linfomas Foliculares Inversos. Se discutieron las diferencias morfológicas e inmunobiológicas de estas neoplasias y se insistió en la importancia del estudio inmunohistoquímico para un diagnóstico preciso de estas neoplasias.

PALABRAS CLAVE: Inmunohistoquímica, Linfoma, células T, Histiocitos, células B, linfoma de Hodgkin.

IMPORTANCE OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS IN T-CELL RICH / HISTIOCYTE RICH LARGE B-CELL LYMPHOMA

SUMMARY

Fifty cases of lymphoma with similar immunohistochemical and histological characteristics were studied : 22 T-Cell rich /histiocyte large B-Cell lymphomas, 15 cases of Large Cell lymphoma, 8 Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphomas, 3 Classical Interfollicular Hodgkin's lymphomas and 2 cases of Follicular Lymphoma reverse variant. Morphologic and immunobiological differences and the role of immunohistochemical studies in their diagnosis were discussed.

KEY WORDS: Immunohistochemistry, Lymphoma, T-cell, B-cell, Histiocites, Hodgkin's lymphoma.

INTRODUCCIÓN

El uso de la inmunohistoquímica diagnóstica en los linfomas ha demostrado como muchos linfomas B de células grandes están acompañados por un número variable de células T. El interés de éste fenómeno ha sido investigado y se ha comparado su morfología con la de ciertos linfomas foliculares que muestran abundantes linfocitos T y con el linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (LHNPL)¹. Los linfomas de células B ricos en células T e histiocitos (LCB-RCT-H) constituyen un grupo de neoplasias de células grandes con inmunofenotipo B, las cuales han llamado la atención por lo heterogéneo de sus componentes celulares^{2,3}. La presencia de histiocitos asociados a las células T en estos linfomas de células B ricos en células T se ha considerado como una variante de curso más agresivo⁴ por lo que es mayor la importancia del estudio inmunohistoquímico en estas neoplasias.

El objeto de este trabajo es examinar una serie 50 casos de linfomas incluyendo linfomas de células grandes B, linfomas foliculares inversos, linfomas de Hodgkin interfoliculares y nodulares de predominio linfocítico para evaluar su morfología y concluir cuales de los casos corresponden a linfomas difusos de células B ricos en células T e histiocitos, apoyándose en sus características inmunohistoquímicas.

MATERIALES, MÉTODOS Y RESULTADOS

Materiales y métodos

Se revisaron los archivos del Laboratorio de Patología Molecular NOVAPATH, de los años 1998-2003, se seleccionaron 50 casos de linfomas con inmunofenotipo B y linfomas de Hodgkin. Se reevaluó cada caso tanto histológica como inmunohistoquímicamente, considerando los criterios diagnósticos de los LCB-RCT-H. Se reclasificaron, comparando sus características morfológicas y se relacionaron con la edad, el sexo y la localización de los mismos.

Resultados

De los 50 casos evaluados, 22 correspondieron a linfomas de células B ricos en células T e histiocitos, 4 de los cuales tenían diagnóstico previo de linfoma difuso de células grandes B. La edad de estos pacientes estaba comprendida entre los 20 y los 81 años, con promedio de 59 años. Se presentaron con predominancia en el sexo femenino, con una relación de 1,2. Principalmente, se presentaron en ganglios inguinales y en ganglios axilares; otras localizaciones fueron mejilla, cuero cabelludo, mama, ganglios cervicales, base de la lengua, cuello uterino, ganglios yugulares, hilio renal e intestino delgado. Con el CD68, en 10 de ellos se observó un número considerable de histiocitos, el cual fue señalado con (+++). Tabla 1.

Biopsia	Edad	Sexo	DX Previo	CD45ro	CD68	DX Final	Localización
066-98	44	F	LCB-RCT	+++	NT	LCB-RCT	MEJILLA
663-99	63	M	LCB-RCT	++	++	LCB-RCT-H	G LINF
056-00	58	M	LDCG	+++	NT	LCB-RCT	G CERVICAL
198-00	64	M	LCB-RCT	++	++	LCB-RCT-H	G AXILAR D
274-00	67	F	LCB-RCT	++/+++	++/+++	LCB-RCT-H	CUERO CABELLUDO
282-00	63	F	LCB-RCT	++	+	LCB-RCT	MAMA IZQ
334-00	74	F	LCB-RCT	++	+	LCB-RCT	G INGUINAL IZ
427-00	76	F	LCB-RCT	++	++	LCB-RCT-H	BASE DE LENGUA
529-00	81	M	LCB-RCT	++/+++	NT	LCB-RCT	-
602-00	42	F	LCB-RCT	++	O	LCB-RCT	CUELLO UTERINO
628-00	52	M	LCB-RCT	++	++/+++	LCB-RCT-H	G CERV
643-00	62	F	LCB-RCT	+++	++/+++	LCB-RCT-H	G CERV
690-00	49	M	LCB-RCT	+++	++	LCB-RCT-H	G YUGULAR
762-00	47	F	LCB-RCT	+++	+	LCB-RCT	AXILA DER
241-01	67	F	LDCG	+++	+++	LCB-RCT-H	G LINF
215-02	64	M	LDCG	++	++	LCB-RCT-H	HILIO RENAL
465-02	76	M	LCB-RCT	+++	+++	LCB-RCT-H	G CERV DER
499-02	51	M	LCB-RCT	+++	+++	LCB-RCT-H	G LINF

700-02	20	F	LDCG	+++	+++	LCB-RCT-H	I NT DELGAD
204-03	70	F	LCB-RCT-H	+++	+++	LCB-RCT-H	G L FEMORAL
384-03	60	F	LCB-RCT	+++	+++	LCB-RCT-H	PLAST. INGUINAL IZQ
453-03	68	M	LCB-RCT-H	+++	++/+++	LCB-RCT-H	G AXILAR DERECHO

Se observaron 15 casos que correspondieron a linfomas de células grandes. Las edades que oscilaron entre 15 y 74 años, con promedio de 44 años. Se apreció predominio del sexo masculino, con una relación de 2,7. Las localizaciones fueron mediastino, miembros inferiores, región lumbosacra, región submaxilar, hígado, clavícula, ganglios cervicales, riñones y glúteos. Tabla 2.

Biopsia	Edad	Sexo	DX Previo	CD45ro	CD68	DX Final	Localización
293-98	57	M	LDCG	+	+++	LDCG	G LINF
073-99	30	M	LDCG	+	NT	LDCG	R SUBMAXILAR
706-99	71	F	LDCG	+	NT	LDCG	HÍGADO
025-00	33	M	LDCG	+	+	LDCG	MEDIASTINO
125-01	39	M	LDCG	+	+	LDCG	MUSLO IZ
376-01	25	M	LDCG	+	+	LDCG	FEMUR DER
500-01	48	M	LDCG	+	++	LDCG	G CERV
716-01	74	M	LDCG	+	NT	LDCG	PIERNA IZQ
776-01	32	F	LDCG	+	++	LDCG	CERV DER
134-02	45	M	LDCG	+	NT	LDCG	LUMBOSACRA
201-02	15	M	LDCG	+	+/++	LDCG	MEDIAST ANT
400-02	53	F	LDCG	+	++	LDCG	RIÑON D
123-03	26	M	LDCG	+	NT	LDCG	R CLAVICULAR DER
146-03	57	F	LDCG	+	NT	LDCG	GLUTEO IZQ
112-00	68	F	LDCG	+	NT	LDCG	R CERV

Del total de los 50 casos, se estudiaron 3 linfomas de Hodgkin interfoliculares, con un promedio de edad de 29 años y una relación 2/1 con predominio del sexo femenino. Tabla 3.

Biopsia	Edad	Sexo	DX Previo	CD45ro	CD68	DX Final	Localización
155-99	67	M	LHNPL	+	+	LHNPL	MEDIASTINO
612-99	59	F	LHNPL	++	+++	LHNPL	BAZO
361-00	28	F	LHNPL	++	++	LHNPL	G SUPRACLAV
812-00	56	F	LHNPL	+++	NT	LHNPL	G LINF
220-01	32	F	LHNPL	+	NT	LHNPL	GANGLIO
134-03	8	F	LHNPL	+++	++	LHNPL	MUSLO
227-03	84	F	LHNPL	++	NT	LHNPL	G CERV IZQ
285-03	63	F	LHNPL	+	NT	LHNPL	G SUPRACLAV IZQ

Ocho de los 50 casos seleccionados correspondieron a linfomas de Hodgkin nodulares de predominio linfocítico. De ellos 7 casos eran del sexo femenino. Las edades oscilaron entre 8 y 84 años con promedio de 49 años y se presentaron en ganglios supraclaviculares, mediastino, bazo, muslo y ganglios cervicales. Tabla 4.

Biopsia	Edad	Sexo	DX Previo	CD45ro	CD68	DX Final	Localización
233-98	67	F	LHIFOL	+	+	LHIFOL	G CERV DER
257-00	59	F	LHIFOL	+++	+/++	LHIFOL	G LINF
459-03	28	M	LHIFOL	+++	++	LHIFOL	G CERV

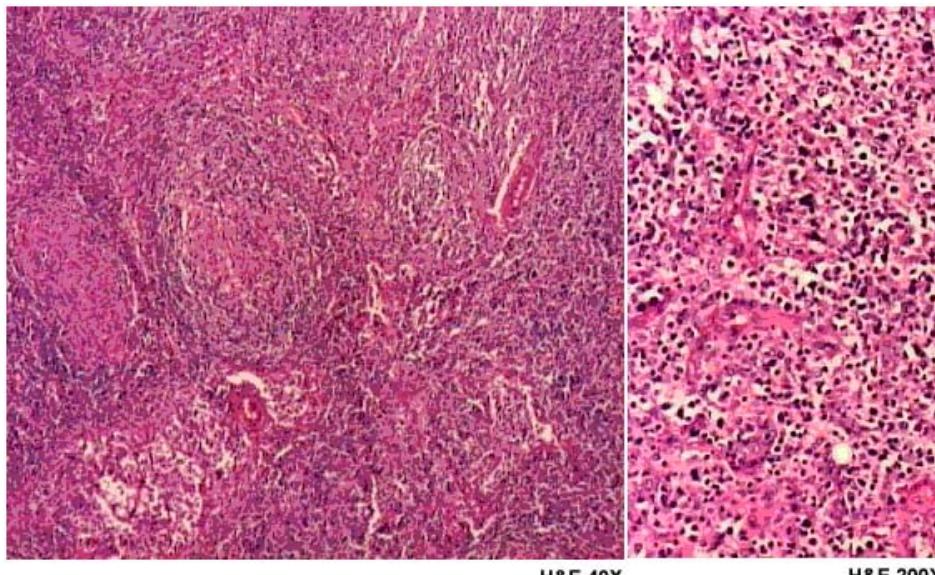
En la serie analizada, 2 casos correspondieron a linfomas foliculares inversos (LFINV), los cuales se presentaron en edades de 36 y 79 años; uno del sexo masculino y el otro del sexo femenino y se localizaron en el mediastino y en ganglios linfáticos no referidos. Tabla 5.

Biopsia	Edad	Sexo	DX Previo	CD45ro	CD68	DX Final	Localización
171-03	36	F	LFINV	+++	+/++	LFINV	MEDIAST ANT
538-01	79	F	LFINV	++	++	LFINV	G LINF

Caso 1. Se trató de paciente femenina de 67 años. Bx 241-01 de ganglio linfático con sitio no referido.

Comentarios: Este es uno de los casos con diagnóstico previo de LDCG que fue reclasificado posteriormente como LCB-RCT-H. A pesar de existir algunas áreas de apariencia nodular (Fig.1 con H&E), el aspecto francamente difuso de esta lesión (Fig.2 con H&E) orientó inicialmente hacia el diagnóstico de linfoma difuso de Células Grandes B. Sin embargo, el estudio detallado de este linfoma demuestra una población muy abundante de células T, más de un 40% (Fig.4) y la presencia de grupos de células B grandes (Fig. 5) con abundantes histiocitos dispersos (Fig.6), condujo al diagnóstico de la entidad que se examina en este trabajo.

Diagnóstico: Linfoma de Células B, Rico en Células T/ e Histiocitos

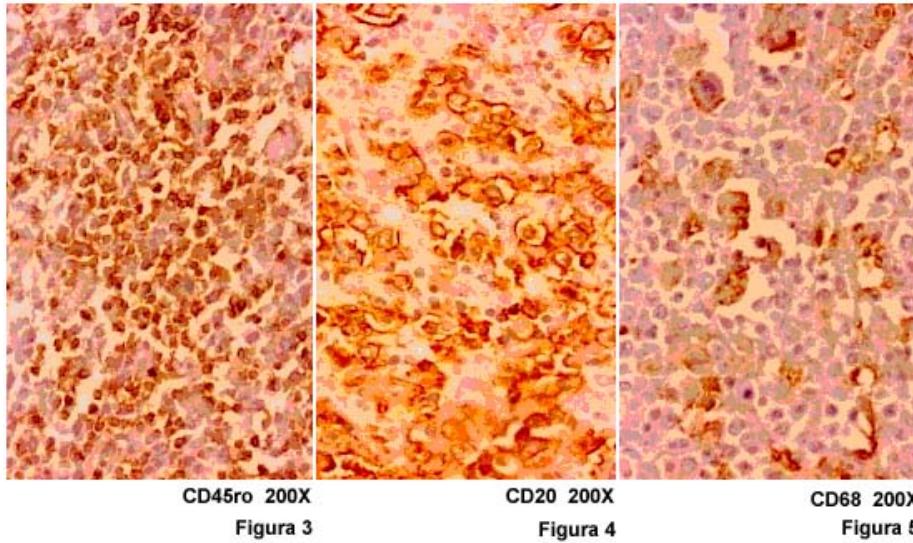


H&E 40X

H&E 200X

Figura 1
Áreas nodulares

Figura 2
Áreas difusas



CD45ro 200X

Figura 3

CD20 200X

Figura 4

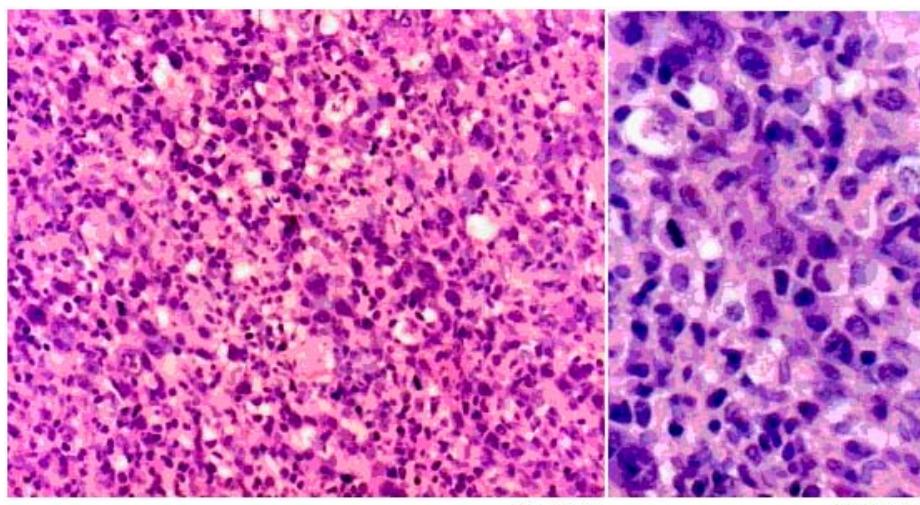
CD68 200X

Figura 5

Caso 2. Se trató de paciente femenino de 70 años. La Bx 204-03 es de un ganglio linfático femoral.

Comentarios: El aspecto difuso con celularidad marcada hace difícil la clasificación de este linfoma. Sin embargo, el inmunomarcaje es típico. Se ven las células B grandes (Fig.8) y los numerosos Linfocitos T (Fig.10), así como los abundantes histiocitos (Fig.9).

Diagnóstico: Linfoma de Células B, Rico en Células T / e Histiocitos

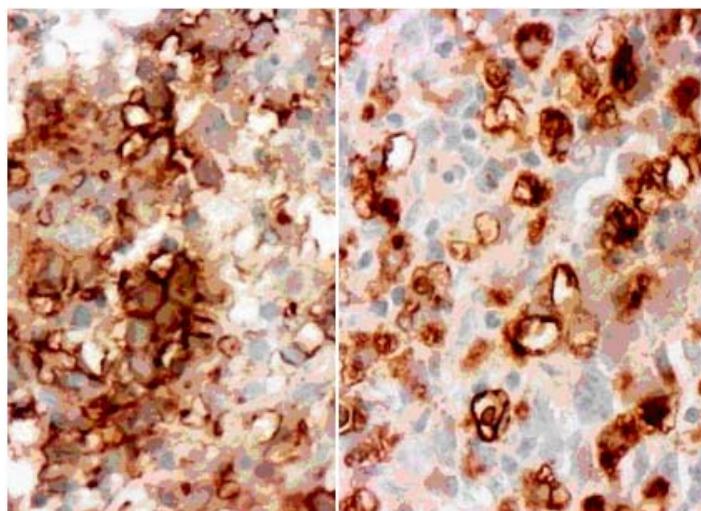


H&E 100X

Figura 6
Aspecto de la celularidad

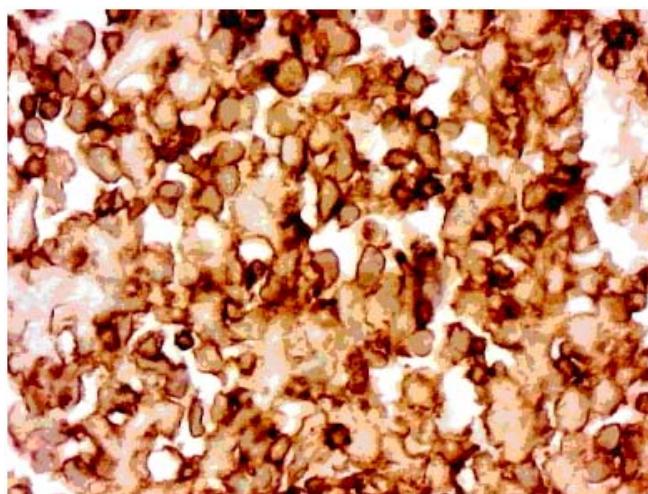
H&E 200X

Figura 7
Detalle de la Fig.6



CD20 200X
Figura 8

CD68 200X
Figura 9

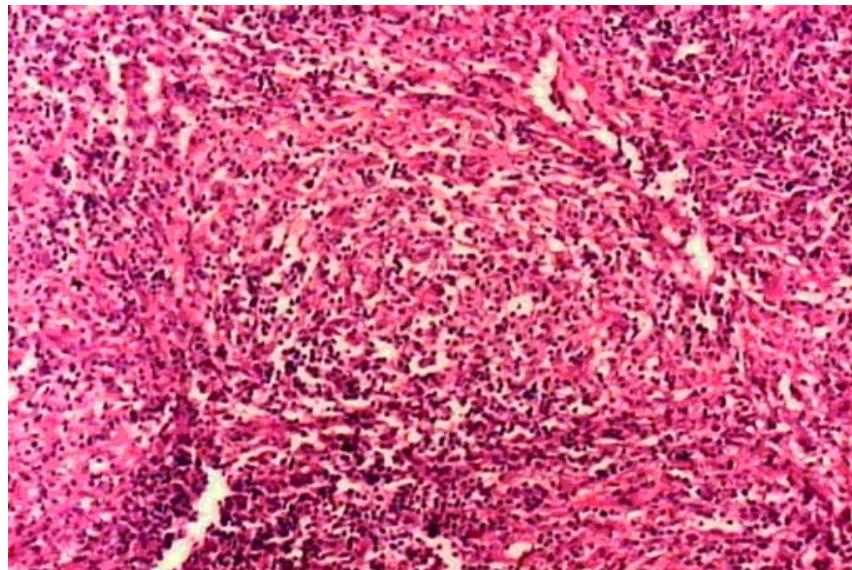


CD45ro 200X
Figura 10

Caso 3. Se trató de una paciente femenina de 59 años con una biopsia del bazo. Bx 612-99.

Comentarios: Corresponde a un caso de difícil diagnóstico, porque este linfoma se observa con mayor frecuencia en jóvenes y con predominio masculino, sin embargo en nuestra serie, el sexo más frecuente en los casos de LHNPL fue el femenino. Se ha descrito la infiltración en el bazo, predominando en la pulpa blanca, como en este caso. Es de hacer notar que la nodularidad y la apariencia histológica hace difícil diferenciar el LHNPL del Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos (Fig.11). Solamente el comportamiento inmunohistoquímico de estas neoplasias de curso más benigno que las otras variedades de Linfoma de Hodgkin, con negatividad para CD15 y CD30 y positividad en las células de Hodgkin para CD20 (Fig.12) hace posible el diagnóstico. Estos linfomas de Hodgkin se pueden confundir con el LCB-RCT-H y equivocadamente sospechar que las células B y las células de Hodgkin inmunomarcadas son las células grandes en un fondo rico en células T e histiocitos.

Diagnóstico: Linfoma de Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico.



H&E 100X

Figura 11
Aspecto histológico del bazo

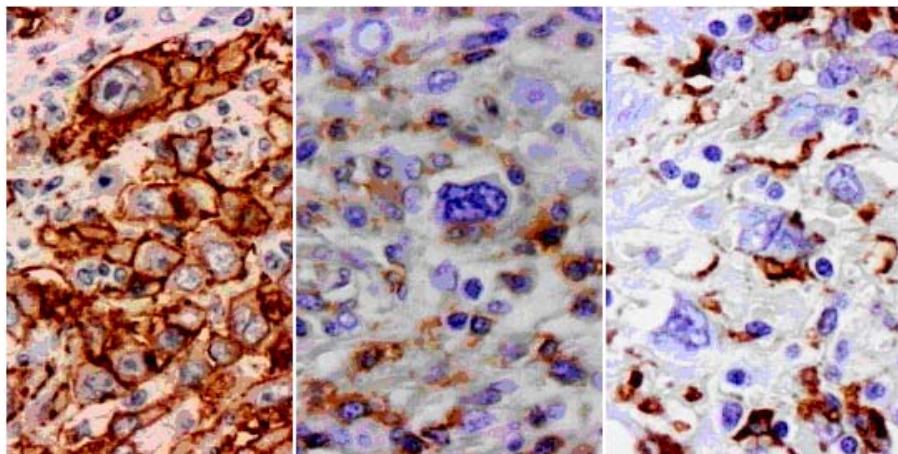


Figura 12

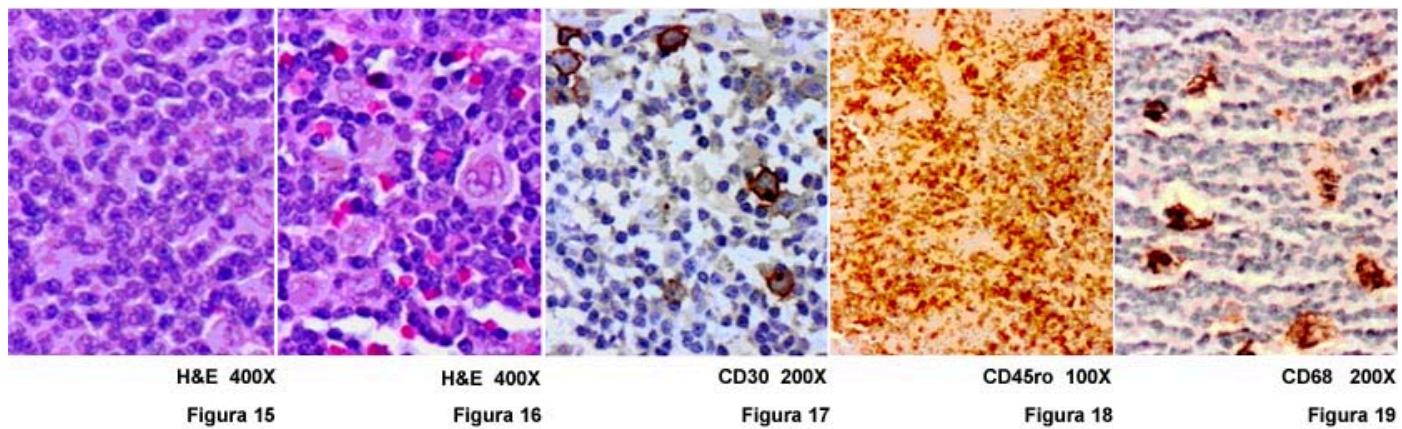
Figura 13

Figura 14

Caso 4. Se trató de paciente femenina de 21 años. Bx 257-00 de ganglio linfático de sitio no referido.

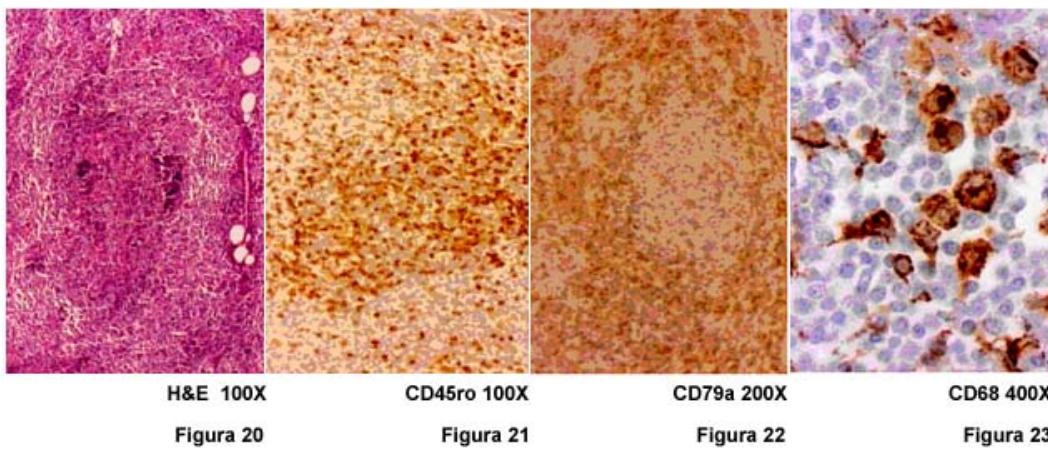
Comentarios: En estos casos, la apariencia folicular del ganglio confunde el diagnóstico y se piensa en el Linfoma Folicular, o en un LHNPL. Se observa con mayor aumento en las preparaciones teñidas con H&E, las células de Hodgkin o de RS interfoliculares. La presencia de las células de Hodgkin entre los folículos linfoides permiten hacer el diagnóstico y la ventaja de un inmunomarcaje positivo para CD30 y CD15, o la positividad para la Fascina pueden ayudar a resolver el diagnóstico diferencial con un LCB-RCT-H.

Diagnóstico: Linfoma de Hodgkin Clásico, variante interfolicular



Caso 5. Se trato de paciente femenina de 79 años. Bx 538-01 de un ganglio linfático de sitio no referido.

Comentarios: Este es uno de los 2 casos de Linfoma Folicular tipo invertido, que se incluyen en esta serie por las dificultades para el diagnóstico histológico, las cuales se obvian con el inmunomarcaje, pero que al presentar las zonas de los folículos en posición invertida pueden confundir y plantearse el diagnóstico de LHNPL o el diagnóstico de LCB-RCT-H.



DISCUSIÓN

Los linfomas difusos de células grandes B son los linfomas más frecuentes en el continente americano⁵. Éstos linfomas pueden originarse de novo o de un linfoma preexistente como leucemia linfocítica crónica/ linfoma linfocítico pequeño, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de la zona marginal o un linfoma folicular⁴. El linfoma de células B rico en células T e histiocitos es una de las variantes morfológicas de los linfomas difusos de células grandes B. Recientemente se han revisado éste y otros linfomas intentando lograr una subclasificación del grupo heterogéneo de los linfomas difusos de células grandes⁶. En 1988 Ramsay y colaboradores describieron el linfoma de células B rico en células T⁷ y pronto se señaló que las células T eran un componente reactivo en estas neoplasias de células B^{2,8} e igualmente se dijo que la presencia de las mismas no debe confundir su diagnóstico con los linfomas de células T periféricos. En nuestra serie evaluamos 50 linfomas e incluimos en ella linfomas no Hodgkin y linfomas de Hodgkin con similitudes morfológicas con los LCB-RCT-H y de los cuales deben ser diferenciados.

Los criterios para definir un grupo de LCB-RCT con numerosos histiocitos no epiteloides entre las células linfoides, como una entidad específica, fueron presentados inicialmente por Delabie y col.⁸ y por Macon y col.⁹. Ellos se basan en cierta apariencia nodular, un fondo de linfocitos T e histiocitos, grupos de células B pequeñas, infiltrado difuso con células B grandes aisladas o en pequeños grupos, y tejido linfoide residual subcapsular. En el grupo estudiado se

verificaron estos criterios y observamos que la mayoría de los casos de LCB-RCT-H (14 casos) no poseían aspecto claramente nodular.

El diagnóstico diferencial con las neoplasias de células T periféricas debe ser considerado ante un intenso inmunomarcaje para linfocitos T al plantearse la posibilidad de un LCB-RCT-H, pero en general en estos casos con CD20 se demuestra la presencia de células B que destacan en medio de la celularidad de esta neoplasia.

Uno de los problemas diagnósticos de LCB-RCT-H puede ser su similitud con el linfoma de Hodgkin (LH) y especialmente con el LH nodular de predominio linfocítico. En los LCB-RCT-H evaluados, sobre todo los que tenían aspecto nodular (8 casos), la diferenciación con esta entidad fue necesaria. Hay que recordar que en el LHNPL el CD15 y CD30 son negativos y el inmunomarcaje para el CD20 es positivo. Sobre el LCR-RCT-H se han señalado las diferencias inmunohistoquímicas que lo distinguen del LHNPL y del LH clásico rico en linfocíticos, no obstante, todavía se discute una posible transición entre el LCB-RCT-H y las mencionadas variantes del LH^{4,7}. Algunos casos de LHNPL pueden presentar una apariencia difusa con disminución marcada de las células B, lo cual hace más difícil el diagnóstico de LCB-RCT-H^{10,11}; algo similar fue observado en 7 casos de nuestra serie. No hay que olvidar que las células de Reed-Sternberg pueden expresar CD20 hasta en un 20% a 40% en la mayoría de las series de LH estudiadas^{10,12}. Sin embargo aunque existan LHNPL con muchos linfocitos T siempre habrá predominio de células B positivas a CD20¹², a pesar de que los nódulos en el LHNPL sean más evidentes que en el LCB-RCT-H. Por otra parte, en ésta neoplasia es frecuente que los linfocitos T tiendan a agruparse alrededor de las células creando rosetas. También se ha señalado que los casos de LH interfolicular (LHFOL) tienen una celularidad muy similar a la de los LCB-RCT-H, pero en éste caso la ausencia de verdaderas células de Reed-Sternberg y el inmunomarcaje con CD15 y CD20 pueden ayudar al diagnóstico. Por este motivo, consideramos importante estudiar 3 casos de LHFOL para compararlos con los otros linfomas. El papel de CD30 debe examinarse con especial atención ya que puede observarse positividad para CD30 tanto en el LH interfolicular-difuso como en los casos de LCB-RCT-H, pero no así en el LHNPL. Se ha descrito que en los casos de LH que no responden al tratamiento debe plantearse el diagnóstico de LCB-RCT⁴.

Las similitudes entre el LH y los LCB-RCT-H han llevado a postular que la nodularidad en ambas neoplasias puede detectarse frecuentemente con inmunomarcaje positivo para bcl 6 y por tanto que posiblemente el origen de éstas neoplasias sea a partir de una célula B centrofolicular^{13,14}. Se sabe que las células T que infiltran las neoplasias de células B producen citoxinas que estimulan el crecimiento de los linfocitos tumorales^{8,9}. Estas situaciones conocidas en los linfomas foliculares parecen ser compartidas por los LCB-RCT-H. Otra entidad que también posee similitud morfológica con el LCB-RCT-H es el linfoma folicular invertido o reverso, debido a su aspecto nodular y al marcaje inmunohistoquímico paradójico; son de ayuda el CD20 y el bcl 6 con inmunomarcaje perifolicular con CD45ro centrofolicular, lo que favorece su diagnóstico y por ende sus diferencias morfológicas con el LCB-RCT-H¹⁵.

La importancia de LCB-RCT-H y de poder separar esta entidad de los linfomas de células B grandes con abundantes linfocitos T, adquiere mayor relevancia por cuanto se ha descrito que éste linfoma presenta un curso mas tórpido y un peor pronóstico¹⁶. El compromiso de la médula ósea y la gravedad de estos linfomas también fueron señalados por Skinnider y col.¹⁶ y más recientemente también fue destacada por Fraga y col.¹⁷. Ocasionadamente en el LCB-RCT-H se observa una proliferación angiocéntrica con áreas extensas de necrosis, como lo observado en la granulomatosis linfomatoide, aunque es sabido que esta es una neoplasia relacionada con el virus de Epstein-Barr y se presenta en pacientes inmunocomprometidos¹⁸.

Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso que se le diera el nombre de linfoma de células B grandes rico en células T e histiocitos a esta neoplasia linfoide, y realmente estos linfomas que tienen abundantes células T no neoplásicas con o sin histiocitos tienen menos de un 10% de células B neoplásicas¹⁹, por lo que es importante ceñirse a los criterios estrictos previamente indicados por Achtern y col.⁴ y por De Wolf-Peeters y Achtern²⁰. Esta es una entidad que afecta predominantemente a hombres en edad media, a diferencia de lo observado en nuestro estudio, en el cual se evidencia predominancia del sexo femenino con edad promedio de 59 años. Con frecuencia los casos se encuentran en estado avanzado de la enfermedad por lo que el tratamiento puede ser poco eficiente^{4,17}. En este trabajo hemos examinado un área controversial en el estudio inmunohistoquímico de los linfomas de células grandes B y la discusión sobre el diagnóstico diferencial de estas neoplasias deberá ayudar a comprender mejor la biología de estos linfomas y como bien lo han señalado recientemente De Wolf-Peeters y

Achten: "Un roble no puede echarse abajo con un solo hachazo y menos esperar que tumbándolo se haga un espacio tal que los árboles nos dejen ver todo el bosque".²⁰

REFERENCIAS

1. De Jong D, van Gorp J, Sic-Go D, Van Heeade P. T-cell rich B-cell non- Hodgkin's lymphomas: A programmed form of follicle center cell lymphoma and lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Histopathology* 1996, 28: 15-24.
2. Chan WC. T cell rich B cell lymphoma: What is new? What is cool? *Am J Clin Pathol* 1997;108: 489-491.
3. De Wolf-Peeters C, Pittaluga S. T cell rich B cell lymphoma: A morphological variant of a variety of non-Hodgkin's lymphomas or a clinicopathological entity? *Histopathology* 1995, 26: 383-385.
4. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, De Wolf-Peters C. Histiocyte-rich, T-cell rich B-cell lymphoma: A distinct diffuse large B-cell lymphoma subtype showing characteristic morphologic and immunophenotypic features. *Histopathology* 2002, 40: 31-45.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H y col. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, 84: 1361-1392.
6. Pileri SA, Dirnhofer S, Went Ph y col. Diffuse large B-cell lymphoma: One or more entities? Present controversies and possible tools for its subclassification. *Histopathology* 2002, 41: 482-509.
7. Ramsay AD, Smith WS, Isaacson PG. T-cell rich B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1988, 12: 433-443.
8. Delabie J, Venderberghe E, Kennes C. y col. Histiocyte-rich B-cell lymphoma: A distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paragranuloma subtype. *Am J Surg Pathol* 1992, 16:37-48.
9. Macon NR, Williams ME, Green JP, Stein RS, Collins RS, Cousar JB. T-cell rich B-cell lymphomas. A clinicopathologic study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 1992, 16: 351-363.
10. Hael PA, DArdene AJ, Stansfeld AG. Parafin section immunohistochemistry II. Hodgkin's disease and large anaplastic (kil) lymphoma. *Histopathology* 1988, 13: 161-169.
11. Hausmann ML, Stein H, Dallembach F, Fellbaum C. Diffuse lymphocyte-predominant Hodgkin's disease (diffuse paragranuloma). A variant of the B-cell derived nodular type. *Am J Pathol* 1991, 138: 29-36.
12. Rüdiger T, Ott G, Ott MM, Müller-Deubert SM, Müller-Hermelink HK. Differential diagnosis between classic Hodgkin's lymphoma, T-cell rich B-cell lymphoma, and paragranuloma by parafine immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 1998, 22: 1184-1191.
13. Schmid C, Pan L, Diss T, Isaacson PG. Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1991, 39: 701-707.
14. Kraus MD, Haley J. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: The use of bcl6 and CD 57 in the diagnosis and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2002, 24 : 1068-1078.
15. Chan JK, Ng CS, Hui PK. An unusual morphological variant of follicular lymphoma. Report of two cases. *Histopathology* 1988, 12: 649-658.
16. Skinnider BF, Connors JM, Gascoyne RD. Bone marrow involvement in T-cell rich B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1997;108: 570-578.
17. Fraga M, García-Rivas A, Sanchez Verde L, Forteza J, Piris MA. T-cell /histiocyte-rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: Differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 2002;41: 216-229.
18. Guinee D, Jaffe ES, Kingma D y col. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994, 18: 753-764.
19. Gatter KC, Warnke RA. Diffuse large B-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW. e.d.s. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon; IARC Press. 2001, 171-174.
20. De Wolf-Peeters C, Achten R. "T-cell rich large B-cell lymphoma- histiocyte- rich T-cell rich B-cell lymphoma"- "T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma": will ever see the wood for the trees? *Histopathology* 2002, 41: 269-271.