



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de estudios de post-gradó

**ENFERMEDAD INMUNOPROLIFERATIVA
DEL
INTESTINO DELGADO EN MÉXICO**

TESIS

Para obtener la especialidad en

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Presenta

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MARCO AURELIO GONZÁLEZ ROMO

Director de tesis: Dr. Julián Arista Nasr

11201
11
2ej-



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDOS

RESUMEN	5
ABSTRAC	6
INTRODUCCION	7
PACIENTES Y METODOS	9
RESULTADOS	11
<i>CARACTERISTICAS CLINICAS</i>	11
<i>CARACTERISTICAS RADIOGRAFICAS</i>	13
<i>HALLAZGOS QUIRURGICOS Y MACROSCOPICOS</i>	13
<i>CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS</i>	14
<i>RESULTADOS INMUNOHISTOQUIMICOS</i>	18
DISCUSION	21
BIBLIOGRAFIA	24

RESUMEN

Se analizan las características clínico-patológicas de la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID) en ocho pacientes mexicanos, siete fueron encontrados en una revisión retrospectiva entre 45 pacientes con enfermedades linfoproliferativas del intestino delgado (15.5% de los casos en nuestra institución), tres de estos siete casos han sido informados previamente (17.18); además se incluyó un paciente adicional informado por Gray y Cols. (13). Fueron seis hombres y dos mujeres con edad promedio de 30 años; siete pacientes tenían nivel socio-económico bajo; todos los casos presentaron las características clínico-patológicas y radiográficas típicas de EIPID, en tres pacientes el estudio inmunohistoquímico retrospectivo confirmó el diagnóstico; dicho diagnóstico clínico se sospechó y corroboró en tres de nuestros siete casos; dos mediante la detección de las cadenas alfa anormales en suero y uno mediante inmunohistoquímica, en siete pacientes se efectuó laparotomía, en cinco casos se documentó linfoma y en dos EIPID en estadio temprano. Se concluye que aunque la EIPID parece ser una enfermedad rara en la población mestiza de nuestro país, ésta no es excepcional y su diagnóstico puede haber sido omitido en el pasado.

ABSTRACT

The clinico-pathologic findings in eight Mexican patients with immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) are analyzed. Seven cases were found in a retrospective review of 45 lymphoproliferative disorders of the small bowel (15.5% of the cases at our institution). Three of these cases have been previously reported. An additional Mexican-american patient informed by Gray et al (13) is included in the analysis. There were six male and two female patients with an average age of 30 years. Seven patients were of low socio-economic level. These cases presented the typical clinico-pathologic and radiologic characteristics of IPSID. In three cases immunohistochemistry confirmed retrospectively the diagnosis. Diagnosis was suspected or confirmed in only three of our seven cases. Two by detection of abnormal alpha heavy chain in serum and one by immunohistochemistry. Laparotomy was performed in seven cases. High grade malignant lymphoma was documented in five and the early phase of IPSID in two patients. It is concluded that although IPSID seems to be a rare disease in the mestizo population of our country, it may not be as exceptional and its diagnosis has probably been overlooked.

INTRODUCCION

La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID), anteriormente designada como linfoma del "Mediterráneo" y enfermedad de cadenas alfa, es una entidad caracterizada clínicamente por diarrea crónica con mal absorción, dolor abdominal, pérdida de peso y dedos en palillo de tambor (1-3) e histológicamente por un denso infiltrado linfoplasmocitario en la mucosa del intestino delgado que puede evolucionar a linfoma (4-5). Las células plasmáticas en esta enfermedad sintetizan una inmunoglobulina A anormal que exhibe deleciones parciales de péptidos de la cadena pesada alfa, sin cadenas ligeras (6). Esta proteína, en la forma secretora de la enfermedad, siempre puede ser detectada en el citoplasma de las células con métodos inmunohistoquímicos (7,8,23) y en el suero en 20-87% de los casos (4,9).

Debido a que se han detectado rearreglos clonales para el gen de las inmunoglobulinas desde las etapas tempranas de la EIPID, se sabe que la enfermedad es neoplásica desde su inicio (10), sin embargo el tratamiento con tetraciclinas frecuentemente produce remisiones inmunopatológicas prolongadas (11).

La mayoría de los casos han sido informados en la población de nivel socio-económico bajo del Medio Oriente y la costa del

Mediterráneo (11,12). Sin embargo, también se han informado casos de EIPID en Africa, Europa, Asia y Estados Unidos (11,13,21). Es difícil evaluar la frecuencia de EIPID en Latinoamérica debido a que solamente se han publicado informes aislados. Algunos de estos casos han sido detectados en Brasil, Argentina, Colombia, Perú, Chile y México (11,14-19).

Dado que México pertenece al grupo de países en vías de desarrollo, decidimos efectuar un estudio retrospectivo para investigar la frecuencia de EIPID en la población mestiza de nuestro hospital y hacer un estudio clínico-patológico de estos casos. Además se revisó la literatura nacional y extranjera de casos mexicanos con EIPID.

PACIENTES Y METODOS

En forma retrospectiva, se obtuvieron todos los casos diagnosticados como linfoma de intestino delgado o EIPID en el material de biopsia endoscópica, biopsia transmural o resección intestinal, de los archivos del departamento de patología del Instituto Nacional de la Nutrición entre 1966 y 1990.

Se seleccionaron siete casos en base a las características patológicas de EIPID que incluyeron desde el punto de vista histológico, la presencia de un infiltrado plasmacitario o linfoplasmacitario en la lámina propia del intestino delgado asociado a disminución y distorsión de criptas con acortamiento y engrosamiento de las vellosidades (5).

En todos los casos se examinaron los expedientes clínicos y se obtuvieron los siguientes datos: Edad, sexo, raza, nivel socio-económico, cuadro clínico, pruebas de mal absorción, inmunolectro-fóresis de proteínas, hallazgos radiográficos y quirúrgicos, tratamiento, evolución y sospecha clínica.

En los casos con resección intestinal se documentó el aspecto macroscópico de la mucosa y la presencia de tumores; los siete casos tenían laminillas teñidas con hematoxilina-eosina y se

evaluaron para los siguientes parámetros en la mucosa no involucrada por linfoma: Grado de acortamiento y ensanchamiento de vellosidades, densidad y distribución del infiltrado linfoplasmacitario, presencia de atipia citológica de las células plasmáticas, número y distribución de criptas, presencia y distribución de células semejantes a centrocitos y lesión linfoepitelial, presencia y distribución de folículos linfoides, migración transepitelial de linfocitos y lesión a enterocitos. Los ganglios linfáticos y mesentéricos se evaluaron para definir si había o no infiltración por células plasmáticas o linfoma. Los linfomas asociados se clasificaron de acuerdo a la formulación internacional del Instituto Nacional de Cáncer (22).

En los cuatro casos de EIPID en los cuales había material disponible, se llevó a cabo un estudio inmunohistoquímico en tejido desparafinado utilizando como control mucosa no neoplásica de seis casos de linfoma primario de intestino delgado tipo "Occidental". Se utilizaron los siguientes anticuerpos: anti-cadenas pesadas alfa (IgA), mu (IgM) y gamma (IgG) y anti-cadenas ligeras kappa y lambda (Dakopatts) a dilución 1:50, empleando el método del complejo avidina-biotina peroxidasa (20).

Tres de los siete casos de esta serie han sido informados previamente (17 y 18); se incluyó también en el análisis, el caso de un paciente México-americano informado por Gray y Cols. (13).

RESULTADOS

Nuestros siete casos se encontraron entre 45 pacientes con enfermedades linfoproliferativas del intestino delgado y representan el 15.5% de estas entidades en nuestra institución.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Tabla I. Características clínicas en EIPID

CARACTERISTICAS	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad	42	31	23	29	33	24	33	30
Sexo	M	M	M	F	M	M	M	F
Raza	MA	AS	MZ	MZ	MZ	MZ	MZ	MZ
M. So-Ec.	B	M	B	B	B	B	B	B
Síntoma de	+	+	Ob	+	+	+	+	Ob
EIPID (Evol.)	8a	18m		16a	5a	8m	18m	
Pruebas SAID	+	+	NE	+	+	+	+	NE
Cadenas Alfa	NE	NE	+	+	NE	NE	NE	NE
Dx. Clínico.	+	-	+	+	-	-	-	-
Caso 1 (13); Caso 2 (17); Caso 3 y 4 (18); MA=México-americano; AS=Ascendencia siria; MZ=Mestizo; N. So-Ec=nivel socio-económico; B=Bajo; M=Medio; NE=No efectuado.								

Hubo seis hombres y dos mujeres con edades entre 24 y 42 años (promedio= 30 años); seis eran mestizos de nivel socioeconómico bajo y uno México-americano (caso 1) (13). El paciente restante

(caso 2) era de nivel socioeconómico medio y ascendencia siria, sin embargo nació y vivió en México toda su vida (17).

Dos pacientes presentaron un cuadro agudo de obstrucción intestinal (casos 3 y 8) y los seis restantes tenían historia de diarrea crónica con esteatorrea, dolor abdominal y pérdida de peso de 8 meses a 16 años de evolución (promedio=65 meses); en cinco de estos seis pacientes las pruebas de grasa fecal y/o Dexilosa fueron positivas, en ningún caso se refirió específicamente hipocratismo digital; en dos casos se documentaron cadenas alfa anormales en suero (casos 3 y 4) (18) que confirmaron el diagnóstico, en otro (caso 1) (13) se documentó una elevación policional de IgA y el diagnóstico se basó en datos clínico-patológicos típicos de EIPID; en uno de los caso (caso 5) se confirmó inmunohistologicamente EIPID (caso 7); en los demás pacientes el diagnóstico no se sospechó por clínica o patología.

En tres pacientes hubo seguimiento, el primero (caso 2) (17) recibió un curso breve de prednisona y tratamiento a base de dieta sin gluten. Durante cuatro años tuvo exacerbaciones y emisiones del cuadro clínico y cuatro años después desarrolló perforación intestinal secundaria a linforma multicéntrico, tratada con resección intestinal. Murió dos semanas después; el segundo paciente (caso 3) (18), posterior a la resección intestinal por linfoma fue seguido sin tratamiento y permaneció en buen estado

durante siete meses, al cabo de los cuales tuvo recurrencia abdominal tratada con radioterapia; dos meses después desarrolló diseminación a pleura. Se le inició quimioterapia (COPP) y murió días después. La autopsia reveló sarcoma inmunoblástico generalizado; el tercer caso (caso 4) (18) se diagnosticó en fase temprana; actualmente está viva sin evidencia de actividad inmunológica, 15 años después del diagnóstico, recibió tratamiento antibiótico.

CARACTERISTICAS RADIOGRAFICAS

En los seis casos crónicos se efectuaron estudios de tránsito intestinal que revelaron engrosamiento de los pliegues mucosos, dilatación de asas intestinales y floculación del bario (figura 1).



Figura 1.- Cambios radiográficos típicos de EIPID.

HALLAZGOS QUIRURGICOS Y MACROSCOPICOS

Un caso fué diagnosticado mediante varias biopsias intestinales (caso 7), siete casos fueron sometidos a laparotomía exploradora con biopsia intestinal transmural (casos 4 y 7) y resección intestinal en los cinco pacientes restantes, cinco de estos siete pacientes se describió engrosamiento de la pared intestinal; difuso (casos 2-5) y del yeyuno (casos 1, 4 y 7); los dos restantes no se especificó lesión de la pared, en un paciente se describieron tumores múltiples (caso 2) (17); dos en yeyuno y uno a 50 cm. de la válvula ileocecal; otros cuatro casos había tumor único en yeyuno (casos 5 y 8) e íleon proximal (casos 1 y 3); en cuatro casos había adenomegalias mesentéricas (casos 2-4 y 8), uno tenía conglomerados ganglionares masivos mesentéricos y periesplénicos (caso 5) y en un caso los ganglios mesentéricos eran normales.

Los cuatro casos con material de resección intestinal en nuestra serie, mostraban pliegues mucosos engrosados y nodulares. (casos 2, 3, 5 y 8).

CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS

El examen de la mucosa intestinal no involucrada por linfoma en nuestros siete casos, mostró acortamiento y ensanchamiento moderado a acentuado de las vellosidades intestinales. En todos los casos había un denso infiltrado predominante de células plasmáticas en la lámina propia, con excepción de un caso en el cual el infiltrado era de densidad moderada (caso 6). Las células plasmáti-

cas eran de aspecto maduro y se limitaban a la lámina propia en la mayoría de los casos, mezcladas con cantidades variables de linfocitos hacia las porciones profundas (figura 2).

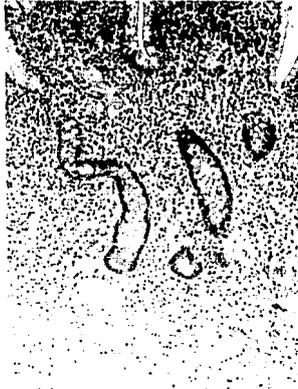


Figura 2.- Se observan vellosidades cortas ensanchadas, denso infiltrado de células plasmáticas en la lamina propia intestinal.

En los dos casos asociados a sarcoma inmunoblástico (casos 3 y 5) las células plasmáticas rebasan la submucosa y en dichas zonas mostraban grados mayores de atipia citológica (figura 3, ver página siguiente).

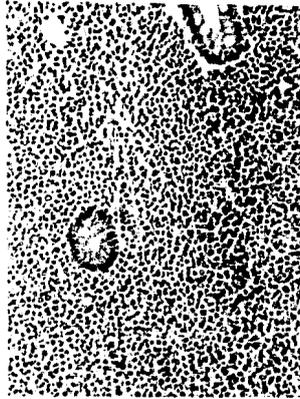


Figura 3.- EIPID. El infiltrado superficial muestra transición a inmunoblastos y células plasmáticas anormales en las porciones profundas de la mucosa de un caso asociado a sarcoma inmunoblástico.

En todos los casos existía migración transepitelial de linfocitos de moderada a intensa y transformación cuboidal de los enterocitos. En solo un caso (caso 7) se observaron grupos de células semejantes a centrocitos entre el infiltrado linfoplasmocitario, estas rodeaban criptas focales que exhibían infiltración y destrucción parcial (lesión linfoepitelial) (figura 4).



Figura 4.- Lesión linfoepitelial. Se observa una mezcla de células plasmáticas y células semejantes a centrocitos, estas últimas infiltran una cripta que exhibe una destrucción parcial.

En dos casos (casos 2 y 3) se observaron folículos linfoides reactivos en la lámina propia sin infiltración por células semejantes a centrocitos o lesión linfoepitelial en criptas suprayacentes (figura 5).



Figura 5.- EIPID asociada a folículos linfoides.

En cuatro de nuestros casos la enfermedad Dx había evolucionado a linfoma. En dos pacientes (casos 3 y 5) se clasificaron como sarcoma inmunoblástico plasmacitoide (figura 6)

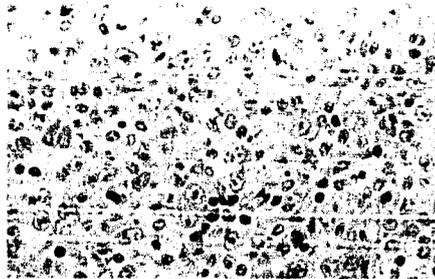


Figura 6.- Sarcoma inmunoblástico. Se observa una proliferación de inmunoblastos neoplásicos, con núcleo exéntrico y nucleolo evidente.

En un paciente (caso 5) el linforma, en todos los cortes examinados del intestino, mostraba extensa necrosis e inflamación aguda que no permitían clasificarlo, sin embargo, en los cortes de los implantes mesentéricos mostraba una población de células grandes de núcleo hendido y no hendido con diferenciación plasmacitoide evidente y había células pequeñas hendidas o linfocitos bien diferenciados por lo que se clasificó como linfoma de células grandes con diferenciación plasmacitoide. El paciente restante (caso 8) desarrolló un linfoma linfoplasmacitoide. El caso de Gray y cols (13) (caso 1) fue clasificado como linfoma "histiocítico" por estos autores.

En cinco pacientes había ganglios linfáticos mesentéricos evaluables; en tres casos asociados a linforma (casos 1, 5 y 8), mostraban infiltración neoplástica y en los dos casos no asociados a linforma (casos 4 y 7), los ganglios eran reactivos sin infiltración por células plasmáticas.

RESULTADOS INMUNOHISTOQUIMICOS

Los resultados de los estudios inmunohistoquímicos se resumen en la tabla II.

Tabla II. Resultados inmunohistoquímicos en EIPID.

ANTICUERPOS	5	6	7	8
CP alfa (IgA)	>95%	>95%	>95%	>95%
CP mu (IgM)	N	N	Oc	N
CP gama (IgG)	N	N	N	N
CL Kappa	N	Oc	Oc	N
CL Lambda	N	N	Oc	Oc

N=Negativo; OC=Células Ocasionales +

La inmunohistoquímica confirmó que más del 95% de las células plasmáticas en la mucosa de los casos de EIPID, eran positivas para cadenas pesadas alfa (figura 7) y negativas...



Figura 7.- Inmunoperoxidasa para cadenas alfa, positiva en la mayoría de las células plasmáticas en un caso de EIPID.

...6 positivas en forma muy ocasional, para los anticuerpos dirigi-

dos contra las otras cadenas pesadas y ligeras, a diferencia de los controles con linfoma "occidental", en los cuales las células plasmáticas exhibieron una inmunorreacción concistentemente positiva con los anticuerpos dirigidos en contra de las otras cadenas pesadas y ligeras, en proporciones variables.

DISCUSION

Desde la primera descripción del linfoma del Mediterráneo por Azar (25) y las descripciones clínicas posteriores en Arabes y Judíos no Europeos del Medio Oriente (26), ha habido un gran interés académico por esta enfermedad.

Aunque la mayoría de los casos de EIPID han sido descritos en el Medio Oriente y la Costa del Mediterráneo, hoy en día es claro que esta enfermedad ocurre en diversos países y grupos étnicos (5, 11 y 12)

Khojasteb (27) supone que la aparición de casos de EIPID en países desarrollados tiene que ver con la inmigración de pacientes de zonas endémicas, sin embargo, debe recordarse que una de las primeras descripciones de la enfermedad en el mundo, fue hecha por Larrea y cols. (19) en 1963, en mestizos jóvenes de nivel socioeconómico bajo en Perú. A pesar de esto, no es posible determinar la incidencia de EIPID en mestizos Latinoamericanos debido a que en la literatura solo han aparecido informes aislados (11, 14-19). Sin embargo es interesante que Gray y cols. (13) en la discusión del paciente México-Americano con EIPID incluido en nuestro análisis comenta que todos los casos que han sido vistos en el hospital de la Universidad de Stanford son México-Americanos.

Nuestros casos presentaron las características clínico-patológicas (1-5) y radiográficas (24) típicas de EIPID. De los siete casos de nuestra institución, sólo en tres pacientes se sospechó y corroboró el diagnóstico; en dos de ellos, en base a la documentación de cadenas pesadas alfa anormales en el suero y en el restante, mediante inmunohistoquímica. Además el estudio inmunohistoquímico retrospectivo en tres casos mas, corroboró que las células plasmáticas en la mucosa, secretaban cadenas alfa sin cadenas ligeras. Las células que exhibieron positividad para anti-cadenas pesadas mu y gama y anti-cadenas ligeras kappa o lambda ocurrieron en forma aislada y probablemente representan inmunocitos normales atrapados en el infiltrado. Estos hallazgos son similares a los descritos en otras series de EIPID (3, 23, 28, 29).

Además solo en dos de nuestros casos se documentó enfermedad en estadio temprano y un caso no fue sometido a laparotomía y biopsia intestinal.

El hecho de que nosotros encontramos siete casos en este análisis retrospectivo, entre 45 enfermedades linfoproliferativas del intestino delgado (15.5%), sugiere que esta enfermedad puede ser mas frecuente en nuestro medio de lo que se ha sospechado.

Si bien, se ha demostrado que el infiltrado aparentemente maduro en las fases tempranas de la EIPID exhibe rearrreglos

clonales para el gen de las inmunoglobulinas (10) el tratamiento con tetraciclinas en esta etapa, produce remisiones clínico-patológicas e inmunológicas prolongadas (11).

Esta evidencia indica la necesidad de reconocer a la EIPID, como una enfermedad no rara en nuestro medio y la realización de estudios prospectivos adicionales para diagnosticarla y tratarla en etapa temprana, dado que el diagnóstico de EIPID puede haber sido omitido en nuestra profesión.

También es posible que la EIPID sea más frecuentemente detectada en el futuro, en los Estados Unidos de América, dado que la población mestiza Latinoamericana es cada vez mas numerosa en este país.

BIBLIOGRAFIA

1. Rappaport H. Ramot B. Hule N. Park JK: The pathology of so called Mediterranean abdominal lymphoma with malabsorption Cancer 1972; 29:1502-11.
2. Tabbane S. Tabbane F, Cammoun M. Mourali N.: Mediterranean lymphomas with alpha-chain monoclonal gammopathy.; Cancer 1976; 38:1989-96.
3. Asselah F, Slavin J. Sowter G. Asselah H: Immunoproliferative small intestinal disease in Algerians. I. Light microscopic and immunochemical studies; Cancer 1983; 52:227-237.
4. Khojasteh A. Haghshenass M. Haghihi P: Current concepts: Immunoproliferative small intestinal disease. A third world lesion; New Engl J. Med 1983; 308:1401-1405.
5. Nassar VH, Salem PA, Shahid MJ et al: "Mediterranean abdominal lymphoma" or immunoproliferative small intestinal disease. Prt II (Pathological aspects); Cancer 1978; 41:1340-1354.
6. Haghighi P. Wolff PL: Alpha-heavy chain disease. Clin Lab Med 1986; 6:477-89.
7. Halphen M. Najjar T. Jaafoura H. Cammoun M. Groupe TUFRALI: diagnostic value of upper intestinal fiber endoscopy in primary small intestinal lymphoma. Cancer 1986; 58:2140-5.
8. Taylor CR, Burnes J: The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin containing cells in formalin fixed paraffin embedded tissue using peroxidase labelled antibody. J Clin Pathol 1974; 27:14-20.
9. Rambaud JC: Small intestinal lymphomas and alpha-chain disease. Clin Gastroenterol 1983; 12:743-766.
10. Smith WJ, Price SK, Isaacson PG: Immunoglobulin gene rearrangement in immunoproliferative small intestinal disease (IPSID). J Clin Pathol 1987; 40: 1291-7,
11. Khojasteh A: Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) in third world countries. In: Immunopathology of the small intestine. Marsh MN (Ed), John Wiley and Sons Ltd. 1987, pp. 121-150.
12. Alpha Chain disease and related small intestinal lymphoma: A

- memorandum. Bull WHO 1976; 54:615-624.
13. Gray GM, Rosenberg SA, Cooper AD, Gregory PB, Stein DT, Herzenberger H: Lymphoma involving the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1982; 82:143-52.
 14. Laudanna AA, Sipahi AM, Simionatto C, Farias RM, Texeira F, Betarello A: Condições imunoproliferativas do intestino delgado e linfoma do mediterrâneo. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1983; 38:8-17.
 15. Calich I, Pereira VG, Coppini Vaz CA, Faintuch J, Rodrigues CJ, Martins M. de A: Doença do cadeia alfa. *Rev. Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1982; 37:279-282.
 16. Padua RAA, Greco DB, Ferreira EC, Antunes LJ, Castro L: Alpha Chain disease, schistosomiasis and toxoplasmosis: A case report in Brazil and follow-up for five years. *Arq Gastroenterol* 1980; 17:213-218.
 17. Jinich H, Rojas E, Webb JA, Kelsy JR: Lymphoma presenting as malabsorption. *Gastroenterology* 1968; 54:421-425.
 18. Silva Moreno N, Ruiz-Arguelles GJ, López-Karpovitch X, Labardini-Méndez J: Enfermedad de cadenas pesadas. Informe de cuatro casos. *Sangre* 1983; 28:89-98.
 19. Larrea RP, Leon BR, Reyes PE: Linfoma maligno primario difuso del intestino delgado con síndrome de malabsorción. *Arch Peruanos Patol Clin* 1963; 17:223-28.
 20. Nadji M, Morales AR: Immunoperoxidase I. The technique and its pitfalls. *Lab Med* 1984; 14:767-772.
 21. Pittman FE, Tripathy K, Isobe T. : IgA heavy chain disease: A case detected in the western hemisphere. *Am J med* 1975; 58:424-30.
 22. The Non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1982; 49:2112-35.
 23. Isaacson P: Middle East lymphoma and alpha-chain disease. An immunohistochemical study. *Am J sug Pathol* 1979; 3:431-41.
 24. Ramos L, Marcos J, Illanas, et al: Radiological characteristics of primary intestinal lymphomas of the "Mediterranean" type: observations on twelve cases. *Radiology* 1978; 126:379-385.
 25. Azar HA: Cancer in Lebanon and near East. *Cancer* 1962; 15:66-78.

- 26 Ramot B, Shahin N, Bubis JJ: Malabsorption syndrome in lymphoma of small intestine. *Isr J Med Sci* 1965; 1:221-26.
27. Khojasteh A. Haghighi P: Immunoproliferative samll intestinal disease: Portrait of a potentially preventable cancer fromm de third world. *Am J Med* 1990; 89:483-90.
28. Issacson PG, Dogan A, Price S, Spencer Immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:1023-33.
29. Isaacson PG. Price SK Light chains in Mediterranean lymphoma. *J Clin Pathol* 1985; 38:601-7.