



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico
Nacional “La Raza”

“FRECUENCIA DE LOS LINFOMAS DE CELULAS T/NK TIPO NASAL
ESTABLECIDO POR MORFOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA EN LA
POBLACIÓN DERECHOHABIENTE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA:

Dra. Deia Virginia Rivera Díez.

ASESOR DE TESIS:

Dra. Patricia Ramos Salazar.

MEXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

Dr. Guillermo Gómez Campos
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA

Dra. Deia Virginia Rivera Díez
Residente de 3º año de Anatomía Patológica.

No. De Registro R-2010-3501-95

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

RESUMEN

“FRECUENCIA DE LOS LINFOMAS DE CÉLULAS T/NK TIPO NASAL ESTABLECIDO POR MORFOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA EN LA POBLACIÓN DERECHOHABIENTE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO LA RAZA”.

OBJETIVO: Estimar la frecuencia del linfoma T/ NK tipo nasal establecido por morfología e inmunohistoquímica en la población derechohabiente del Hospital Centro Médico “La Raza”.

MATERIAL Y METODOS: Fue un estudio retrospectivo, abierto, longitudinal, observacional, descriptivo y comparativo, comprendió de enero 2005 a diciembre de 2009.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 677 linfomas No Hodgkin de los cuales 22 correspondieron a Linfomas de células T/NK, 19 (86%) hombres y 3 (14%) mujeres, 7 casos (32%) en la séptima década de la vida y con dos casos de jóvenes de 17 años. Se presentan 19 casos (86%) con afección nasal y síntomas obstructivos.

DISCUSIÓN: Por lo anterior podemos decir que el linfoma de células T/NK en la población estudiada representa el 3.2% de todos los linfomas no Hodgkin siendo esta una alta prevalencia. Y que el sexo masculino que se encuentra en la séptima década de la vida son los mas afectados concordando con lo publicado en la literatura internacional.

CONCLUSIONES: La presente investigación permanece abierta como un estudio con correlación clínica e investigación en cuanto a biología molecular y la relación de estos casos en nuestra población asociado al virus de Epstein-Barr(VEB) hasta el momento inexistente en nuestro.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de células T/NK, Linfoma No Hodgkin, Inmunohistoquímica.

SUMMARY

FRECUENCY OF THE T/NK CELLS LYMPHOMA ,NASAL TYPE ESTABLISHED BY MORPHOLOGY AND IMMUNEHISTOCHEMISTRY IN THE POPULATION BEING TREATED AT THE HOSPITAL OF SPECIALTIES CENTRO MEDICO LA RAZA.

OBJECTIVES:

Estimate the frequency of the nasal T/NK lymphoma established by morphology and Immunehistochemistry in the population being treated at the HOSPITAL CENTRO MEDICO LA RAZA.

MATERIAL AND METHODS:

This is a retrospective, open, longitudinal, observational, descriptive and comparative study. between January 2005 to December 2009.

RESULTS:

There were analized 677 NO HODGKIN lymphomas. 22 (3.2%) of them corresponded to T/NK cells lymphomas. 19 (86 %) men and 3 (14 %) women. 7 cases (32 %) in the seventh decade of the life and 2 cases (9%) of young 17 years old.

Also there are presented 19 cases (86%) with nasal and obstructive symptoms.

DISCUSSION:

By all the previous mentioned , we can say that the T/NK cells lymphoma in the population studied , represents the 3.2% of all the NO HODGKIN lymphomas. Being this a high prevalence. And that the males in the seventh decade of life are the more affected, in accordance with what is published in the international literature.

CONCLUSIONS:

The present investigation remains open as a study with clinical and research correlation in the molecular biology and its relation in these cases in our population associated to the EPSTEIN-BARR VIRUS (VEB) , negative , until these moment in this study.

KEY WORDS: T/NK CELLS LYMPHOMA, NO HODGKIN LYMPHOMA, IMMUNEHISTOCHEMISTRY.

INTRODUCCIÓN

El linfoma nasal de células T/NK (LNT/NK) fue descrito por Mc Bride en 1897, en 1933 Stewart describe la primera serie de casos adoptando el nombre de síndrome de Stewart; en 1949 Williams lo denomina granuloma letal de la línea media; 1970 se utilizan estudios inmunohistoquímicos y genética molecular para identificarlo como linfoma no Hodgkin extraganglionar. Es hasta 1994 que se lleva a cabo la primera unificación internacional de criterios realizada por el grupo internacional para el estudio del linfoma y se le da dentro de la clasificación un lugar como entidad independiente dentro del grupo de los linfomas no Hodgkin (LNH) con la denominación de LNH T/NK.

Actualmente la clasificación de los tumores hematopoyéticos de los tejidos linfoides de la OMS, se basa en la cooperación y acuerdo internacional de hematólogos, oncólogos y patólogos para agrupar las distintas entidades nosológicas según su presentación clínica y características morfológicas, de inmunofenotipo, genéticas y moleculares, según las distintas líneas celulares ofreciendo así una clasificación de «enfermedades reales».

Tabla 1. Clasificación de la OMS para neoplasias periféricas de células T y NK (2008).

Neoplasias de células T maduras (periféricas):

- Leucemia prolinfocítica de células T.
- Leucemia linfocítica granular de células T.
- Leucemias agresivas de células K.

- Leucemia/ Linfoma del adulto de células T(HTLV1⁺) .
- Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal.
- Linfoma asociado a enteropatía de células T.
- Linfoma hepatoesplénico de células grandes.
- Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea.
- Micosis fungoides /Síndrome de Sézary.
- Linfoma periférico inespecífico de células T.
- Linfoma angioinmunoblástico de células T.
- Linfoma anaplásico de células grandes tipo cutáneo de células T/nulas.
- Linfoma anaplásico de células grandes tipo sistémico de células T/nulas.

Los linfomas T/ NK, son neoplasias derivadas de células T/NK maduras o post-tímicas, relativamente raras, corresponden a un 12% de todos los linfomas no Hodgkin, según el estudio internacional de los linfomas de EUA, Europa, Asia y Sudáfrica.

Los subtipos más comunes de este grupo son el linfoma de células T periférico no específico (3.7%) y el de células grandes anaplásico (2.4%).

El linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal se caracteriza por daño vascular y destrucción, necrosis prominente, fenotipo citotóxico y asociación con el virus de Epstein –Barr. Estos son designados como T/NK porque mientras la mayoría de los casos parecen ser genuinas neoplasias de células T/NK, algunos casos muestran un fenotipo de células T citotóxicas.

Entre las características morfológicas frecuentes de los linfomas T/ NK tipo nasal, están un patrón de infiltración difusa, con áreas de angioinvasión y angiodestrucción con extensas zonas de necrosis; la población celular es polimorfa con células pequeñas, de tamaño mediano y grande o incluso apariencia anaplásica, en la mayoría de los casos son de tamaño intermedio o una mezcla de células pequeñas y grandes, con núcleo irregular, el cual puede ser alargado, la cromatina es granular, excepto en las células grandes en donde es vesicular, los nucleolos son pequeños y poco aparentes, el citoplasma es escaso, de pálido a claro. Las mitosis son fácilmente encontradas; pueden acompañarse con células inflamatorias, incluyendo linfocitos pequeños, células plasmáticas, histiocitos, y eosinófilos. Por esta variabilidad morfológica ha recibido múltiples nombres a lo largo de los años, cuando aún no se disponía de técnicas auxiliares en el diagnóstico; se les incluyó en el síndrome de granuloma letal de la línea media por la destrucción frecuente del macizo facial y se les consideró incluso como parte de la granulomatosis linfomatoide, reticulosis polimorfa, lesión inmunoproliferativa angiocéntrica y linfomas angiocéntricos.

Muestran una variabilidad geográfica y racial importante siendo más comunes en Asia. Estas diferencias resultan de una incidencia realmente aumentada así como también de una relativa disminución de la frecuencia de muchos de los linfomas de células B, como el linfoma folicular, más frecuente en EUA y Europa. La prevalencia del LNT/NK en Occidente es baja y representa el 1,5% de todos los LNH.

Sin embargo, en Asia, México, Guatemala y Perú supone el segundo grupo más frecuente de linfomas periféricos, con una proporción del 2.6% al 7% del total, reforzando, según algunos autores, las teorías existentes sobre un posible origen común de los habitantes de estos países y los asiáticos. En los EU, se ha observado un incremento de su incidencia desde 1970, en relación con el SIDA.

En México existen pocos trabajos y publicaciones de patología y epidemiología al respecto como el que se realizó en el Hospital Central Militar, Hospital Español de México y CEDEHO, en un periodo de tiempo que corresponde a enero de 1999 a noviembre del 2006 en donde se reportaron 15 casos de linfoma de células T/NK extraganglionar tipo nasal que corresponde al 1.4% de todos los linfomas con inmunofenotipo T.

La edad de presentación promedio para el linfoma de células T fue de 47 años. El comportamiento epidemiológico de los linfomas en este estudio es muy similar a lo informado en la literatura mundial.

Ocurre más frecuentemente en adultos y son más comunes en el hombre que en las mujeres, con una edad media de entre 50 y 55 años.

Casi siempre muestran una presentación extraganglionar principalmente en el tracto aerodigestivo superior (cavidad nasal, nasofaringe, senos paranasales y paladar); la cavidad nasal es el sitio mas frecuente y prototipo. Los sitios preferenciales de involucro extranasal son la piel, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y testículo. Algunos casos pueden ser acompañados por infiltración de ganglios linfáticos.

La afección nasal se caracteriza por síntomas de obstrucción o epistaxis debido a la presencia de una masa, o con destrucción facial medial. El linfoma puede extenderse a tejidos adyacentes como nasofaringe, senos paranasales, orbita, cavidad oral, paladar y orofaringe.

Los linfomas de células T/NK extranasales tienen presentaciones variables según el sitio; las lesiones de piel son nodulares con ulceración. Las lesiones intestinales, se manifiestan con perforación, y en otros sitios se presentan como una masa. Los síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y malestar en general pueden estar presentes.

Hay numerosas publicaciones de estudios realizados en el mundo occidental en las cuales se hace evidente la baja frecuencia de este tipo de linfomas, considerada del 1.5% de todos los linfomas, así como su inmunofenotipo característico, el cual es de células T; cuando se analizan las publicaciones de estudios realizados en países asiáticos como Japón, China, Taiwán y algunos países de Centro y Sudamérica, son claras algunas diferencias, como la frecuencia, la evolución clínica y el inmunofenotipo de éstos linfomas. En éstas regiones (Asia, Centro y Sudamérica) los linfomas extraganglionares de localización centrofacial son más frecuentes (comprenden hasta el 6% de todos los trastornos linfoproliferativos), y son en su mayoría de inmunofenotipo T o T/NK; adicionalmente muestran un índice alto de asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB) y una historia natural más agresiva, cuando se les compara con sus contrapartidas occidentales.

Ha habido algunos informes de estudios realizados en población mexicana, en los cuales se ha demostrado similitud a sus contrapartidas asiáticas, en particular su asociación con el VEB.

Los linfomas de células T y NK son un grupo clínicamente agresivo con una pobre respuesta al tratamiento y una supervivencia mas corta que los linfomas de células B y los linfomas de Hodgkin; a excepción del linfoma de células grandes anaplásico que tiene una buena respuesta a la terapia. Además muchas de estos linfomas se presentan en estadios avanzados de enfermedad lo cual también les confiere un pobre pronóstico.

El inmunofenotipo más común de los linfomas de células T/NK extranodal son CD2+ ,CD56 +, CD3s - y CD3c +; CD4, CD5,CD8, CD16, CD57, TCRb , TCRd , negativos. Ocasionalmente hay casos de CD7 y CD 30 positivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizará en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”, será un estudio retrospectivo, abierto, longitudinal, observacional, descriptivo y comparativo; comprendido en el período de enero 2005 a diciembre de 2009.

De los archivos de anatomía patológica se tomarán reportes de pacientes con el diagnóstico de linfoma de células T/NK los cuales fueron realizados morfológicamente con las tinciones de hematoxilina y eosina, y corroborados con panel inmunohistoquímica y se recabarán los datos como folio departamental, edad, sexo y localización de la toma de biopsia.

Se eliminarán todos aquellos casos que no cuenten con laminillas, bloques de parafina o reporte de inmunohistoquímica.

Serán incluidos todos los casos en los cuáles se haya diagnosticado histopatológicamente linfoma T/ NK tipo nasal; con revisión de las laminillas con tinción de rutina e inmunotinciones: CD20, CD3, CD56, Ki 67, CD30, bcl2, CD43 y con datos clínicos apoyen el diagnóstico contenidos en la hoja de solicitud de estudio.

Para establecer cuáles son los casos que se incluirían en el estudio se evaluaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Todos aquellos pacientes que cuenten en el reporte de anatomía patológica con el diagnóstico de linfoma T/ NK tipo nasal.
2. Pacientes de cualquier edad.
3. Pacientes de cualquier género.
4. Lesiones en cualquier localización.

Criterios de exclusión:

1. Casos que no cuenten con laminillas, bloque de parafina u hoja de solicitud con datos clínicos pertinentes.

Posteriormente se seleccionaran las laminillas y los bloques de parafina.

Los casos se revisaron en el microscopio de luz Leica microsystems Wetzler Gim6V tipo: 020-518.500DM/LS .

Se diseñó una base de datos, con codificación de las variables en Excel para recabar la información.

ANALISIS DE DATOS: Se utilizará: Analisis de correlación lineal, coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Los linfomas T/NK, son neoplasias derivadas de células T/NK maduras o postímicas, relativamente raras, corresponden a un 12% de todos los linfomas no Hodgkin, según el estudio internacional de los linfomas de EUA, Europa, Asia y Sudáfrica.

En este trabajo nuestro grupo de pacientes fue de un total de 22 casos de linfomas de células TN/K tipo nasal los cuales fueron contabilizados a partir de enero del 2005 a diciembre del año 2009 y su distribución por año fue variable con 3 casos (14%) en el año 2005, cinco (23%) en el año 2006, 2(9%) en el 2007, 8(36%) en el 2008 y cuatro (18%) en el 2009, y los resultados se reportan de la siguiente manera:

AÑO	TOTAL
2005	3 (14%)
2006	5 (23%)
2007	2 (9%)
2008	8 (36 %)
2009	4 (18%)

Tabla 1. En esta tabla se observa la distribución de casos por año en número y en porcentajes.

Como se puede observar en la Tabla 1. Hay una gran variabilidad en cuanto número de casos por año, siendo el año 2008 el que cuenta con un mayor número de estos .

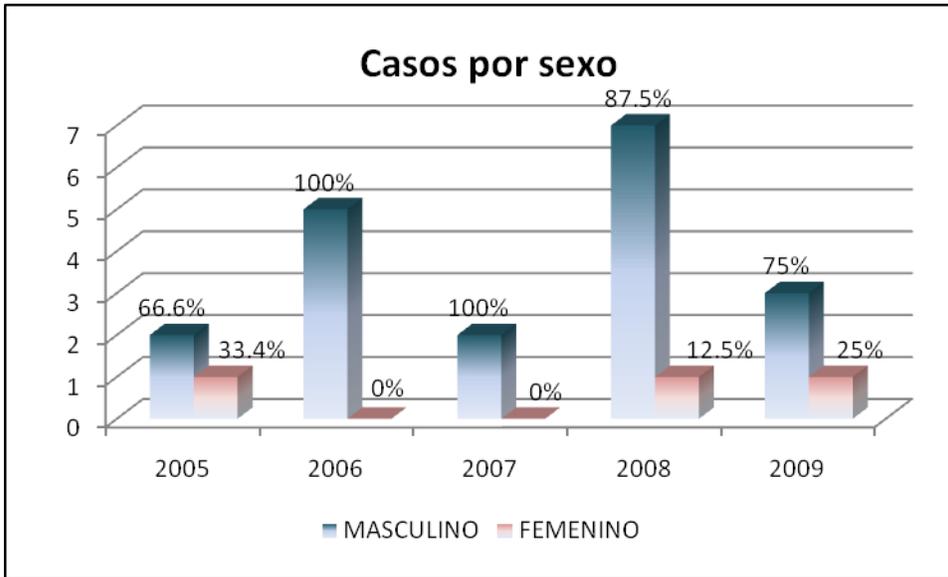


Gráfica 1. En esta gráfica se observa la distribución de casos por año.

RESULTADOS POR SEXO.

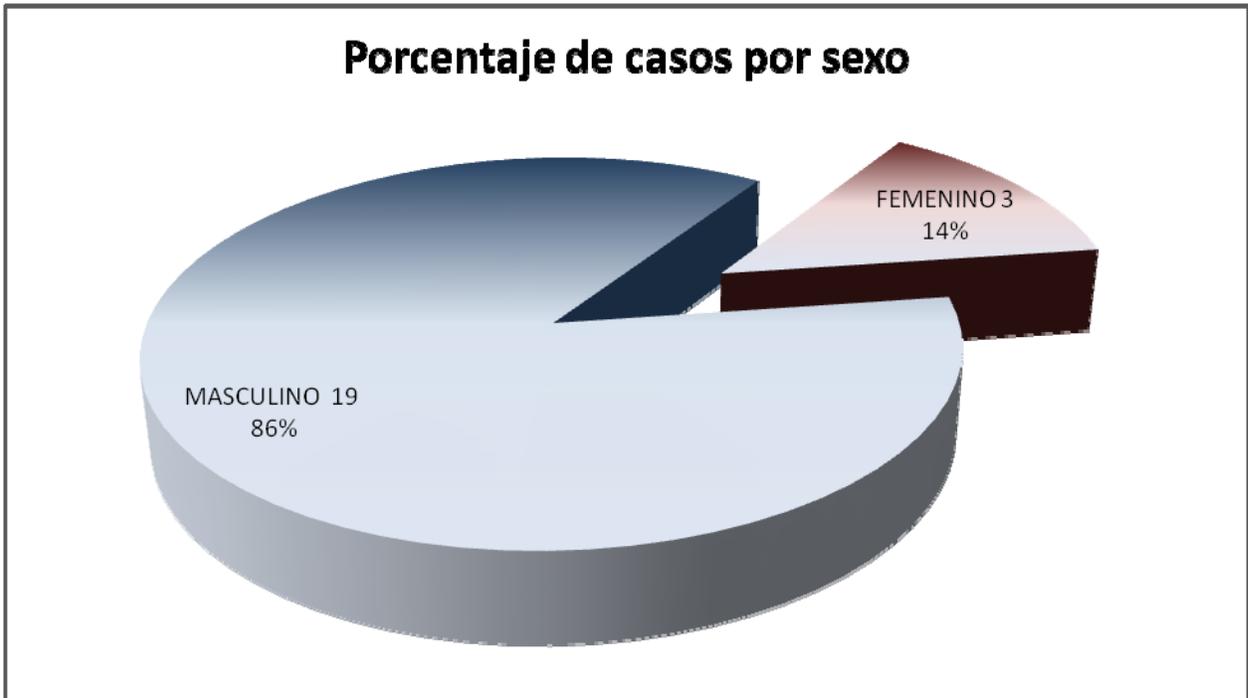
AÑO	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
2005	3	2 (66.6%)	1 (33.4%)
2006	5	5 (100%)	0 (0%)
2007	2	2 (100%)	0 (0%)
2008	8	7 (87.5%)	1 (12.5%)
2009	4	3 (75%)	1 (25%)

Tabla 2. Distribución de casos por sexo.



Gráfica 2. En esta gráfica se observa la distribución de casos por año y sexo.

De todos los casos; 19 correspondieron a hombres y solo 3 a mujeres como se muestra en la gráfica 3.



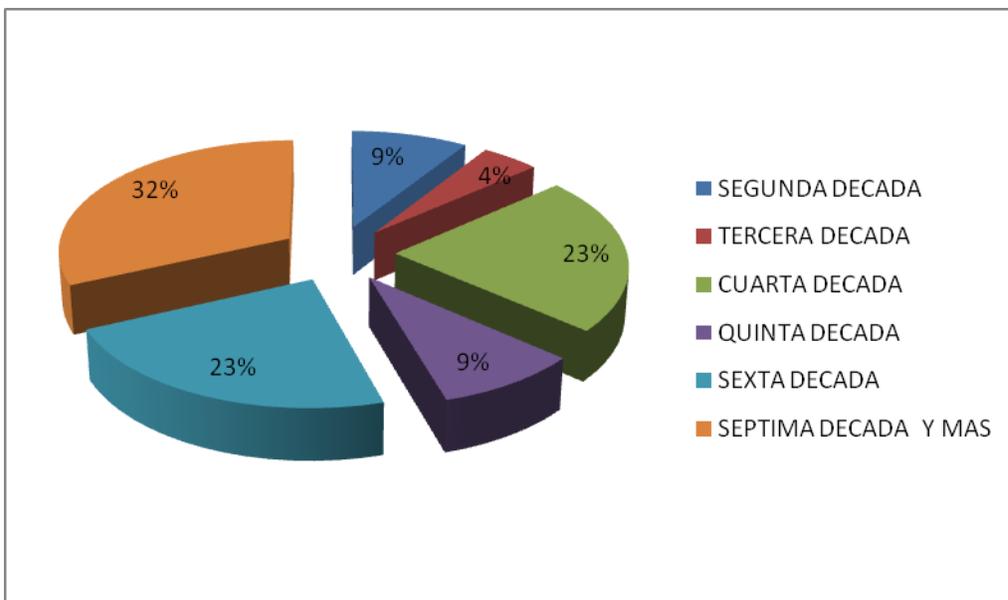
Gráfica 3. En esta gráfica se observa la distribución de casos por sexo.

TABLA SEGÚN LAS EDADES.

EDAD/AÑOS	CASOS
0-9	0
10-19	2
20-29	1
30-39	5
40-49	2
50-59	5
60 O MAS	7
TOTAL	22

Tabla. 3 En esta tabla se observa la distribución de casos por edades.

De los 22 casos analizados las edades varían de 17 a 80 años; la edad se distribuyo de la siguiente manera:



Gráfica 4. En esta gráfica se observa la distribución de casos por edades.

Como se puede observar en la gráfica 4. el mayor número de casos se presentaron en personas en la séptima década o mayores.

DISCUSIÓN:

Los linfomas T/NK, son neoplasias derivadas de células T/NK maduras o post-miéticas, relativamente raras, corresponden a un 12% de todos los linfomas no Hodgkin, según el estudio internacional de los linfomas de EUA, Europa, Asia y Sudáfrica.

El linfoma de células T/NK extraganglionar, tipo nasal se caracteriza por daño vascular y destrucción, necrosis prominente, fenotipo citotóxico y asociación con el virus de Epstein Barr. Estos son designados como T/NK porque mientras la mayoría de los casos parecen ser genuinas neoplasias de células T/NK, algunas muestran un fenotipo de células T citotóxicas.

En este trabajo nuestro grupo de pacientes fue de un total de 22 casos de linfomas de células TN/K tipo nasal los cuales fueron contabilizados a partir de enero del 2005 a diciembre del año 2009 y su distribución por año fue variable con 3 casos (14%) en el año 2005, cinco (23%) en el año 2006, 2(9%) en el 2007, 8(36%) en el 2008 y cuatro (18%) en el 2009.

El linfoma T/NK es relativamente raro con una proporción de 1.5% de todos los linfomas no Hodgkin en Estados Unidos y Europa, aunque supone el segundo grupo más frecuente de linfomas periféricos en algunos otros países como son Guatemala, Perú y China con una proporción del 2.6% al 7% del total lo que muestra según la literatura universal una variabilidad geográfica y racial importante.

En nuestro estudio se tomaron en cuenta 677 linfomas No Hodgkin contabilizados durante estos cinco años con un promedio de 3.2% del total; siendo una prevalencia alta en nuestra población derechohabiente.

Ocurre según datos publicados en la literatura internacional en adultos del sexo masculino con una edad de presentación de 47 años; nuestro estudio demostró una edad de presentación de 48 años.

Se muestra además en cuanto a porcentajes que la cuarta, sexta y séptima décadas son las que presentan un mayor número de casos, 23% las primeras dos y 32% la última con predominio del sexo masculino con 19 casos (86%) y para el sexo femenino 3 casos(14%) comparando con resultados de la literatura los cuales mencionan a la quinta década como la edad media. aunque es importante mencionar que se pueden presentar casos en personas jóvenes como en nuestro estudio con dos pacientes ambos de 17 años un hombre y una mujer respectivamente.

Muestran una presentación extraganglionar principalmente el tracto aerodigestivo superior (cavidad nasal, nasofaringe y senos paranasales) como en nuestro trabajo en el cual 19 casos que representan el 86% tuvieron afección nasal caracterizada por síntomas como obstrucción, epistaxis y destrucción facial y tres casos que representan el 14% localizados dos en piel y uno en paladar.

Según lo informado en la literatura mundial los linfomas de células T/NK son un grupo clínicamente agresivo con una pobre respuesta al tratamiento y una supervivencia mas corta que los linfomas de células B y de los linfomas de Hodgkin, además muchos de estos linfomas se presentan en estadios avanzados de enfermedad.

El inmunofenotipo usado internacionalmente para diagnosticar los linfomas de células T/NK extranodal son los siguientes: CD2+ ,CD56 +, CD3s - y CD3c +; CD4, CD5,CD8, CD16, CD57, TCRb , TCRd , negativos. Ocasionalmente hay casos de CD7 y CD 30 positivos.

En nuestro estudio a todos los casos se les realizo inmunohistoquímica la cual se realizo en el Hospital Español , como parte de un protocolo que se tiene con todos los linfomas y se les realizo un panel integrado por: CD20, CD3, CD56, Ki 67, CD30, bcl2, CD43 .

Con los resultados anteriores es posible señalar que el comportamiento epidemiológico de los linfomas en este estudio es muy similar a lo informado en la literatura mundial; sin embargo, en nuestro país aún existe una deficiencia estadística importante, por lo que este tipo de estudios puede llegar a ser de utilidad para la comunidad médica.

Además cabe mencionar que el presente estudio tuvo limitantes para evaluar y correlacionar de forma retrospectiva el expediente clínico ya que la mayoría de ellos no se encontraron disponibles por ser pacientes fallecidos.

No obstante la presente investigación permanece abierta como un estudio con correlación clínica e investigación en cuanto a biología molecular y la relación de estos casos en nuestra población asociado al virus de Epstein-Barr(VEB) hasta el momento inexistente en nuestro hospital y en el país, estos datos pueden servir de guía y originar estudios prospectivos a largo plazo.

CONCLUSIONES

1.- El linfoma T/NK tipo nasal tiene una alta prevalencia en nuestra población derecho habiente con un promedio de 3.2% del total de los linfomas No Hodgkin ; siendo una prevalencia alta comparada con el 1.5% en EUA y Europa.

2.- Del total de 22 casos en nuestro estudio ; el 86% ocurrió en hombres y 14% en mujeres.

3.- El 32% de los casos se presentaron en la séptima década de la vida.

4.- Muestran una presentación extraganglionar principalmente en cavidad nasal, nasofaringe y senos paranasales con 19 casos que representan el 86% con afección nasal caracterizada por síntomas como obstrucción, epistaxis y destrucción facial .

5.-Para realizar el diagnostico es necesario el panel de inmunohistoquímica integrado por: CD20, CD3, CD56, Ki 67, CD30, bcl2, CD43 .

6.- El estudio tuvo limitantes para evaluar y correlacionar de forma retrospectiva el expediente clínico ya que la mayoría de ellos no se encontraron por ser pacientes fallecidos.

7.- La presente investigación permanece abierta como un estudio con correlación clínica e investigación en cuanto a biología molecular y la relación de estos casos en nuestra población asociado al virus de Epstein-Barr(VEB) hasta el momento inexistente en nuestro hospital y en el país, estos datos pueden servir de guía y originar estudios prospectivos a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Swerdlow S, Campo E, Harris N , et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and Lymphoid tissues, 4 edición , WHO 2008; 285-288

- 2.- Greer JP, Kinney MC, Loughran TP. T cell and NK cell lymphoproliferative disorders, Hematology; 2001; 259-281.

- 3.- Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal Natural Killer T-Cell Lymphoma, Nasal-Type: A Prognostic Model From a Retrospective Multicenter Study , J Clin Oncol , 2006; 24:612-618.

- 4.- Chinen K, Kaneko Y, Izumo T, et al. Nasal Natural Killer Cell/T-Cell Lymphoma Showing Cellular Morphology Mimicking Normal Lymphocytes, Arch Pathol Lab Me,. 2002 ; 126:602-605.

- 5.- Pagano L, Gallamini A, Trape G, et al. NK/T-cell lymphomas “nasal type”: an Italian multicentric retrospective survey, Annals of Oncology , 2006; 17:794-800.

- 6.-Canioni D, Bertrand A, Asso-Bonnet M ,et al. Nasal Natural Killer Lymphoma Associated with Epstein –Barr Virus in a Patient Infected with Human Immnodeficiency Virus; Arch Pathol Lab Med ,2001; 125: 660-662.

- 7.-Todorovic´ J, Lazarevic´ V, Binic´ I, et al. Nasal-Type NK/T-cell lymphoma: a case report, Acta Dermatoven APA, 2007; 16:73-75.

8.-Jaffe E.S; The Pathology of Nk-Cell Lymphomas and Leukemias, Hematopathology Section, NCI, Bethesda,2001; 23: 97-100.

9.- Delgado Y, Perez S, Nam-Cha S, et al. Extranodal NK/T-Cell Lymphoma Nasal Type Mimicking Pyoderma Gangrenosum , Acta Derm Venereal; 2006; 87:176-177.

10.- Mraz-Gernhard S, Natkunam Y, Hoppe R, et al. Natural Killer/Natural Killer-Like T-Cell Lymphoma,CD561, Presenting in the Skin: An Increasingly Recognized Entity With an Aggressive Course, J Clin Oncol , 2001; 19:2179-2188.

11.- Torre A, Llorente S, Rodríguez V, et al. Linfoma nasal de células T/NK; Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac , 2005; .27:100-108.

12.- Bañuelos M, Rodriguez C, Zarate A, Epidemiología y subtipos de neoplasias linfoides: Estudio multicéntrico, Rev sanid milit Mex,2007; 61:302-309.