

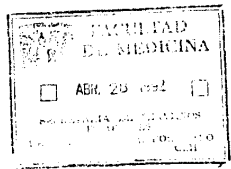
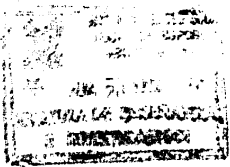
11201
19
2ej.

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

"CONTROVERSIAS SOBRE LA CLASIFICACION DE
LINFOMAS NO HODGKIN"

Tesis de Posgrado para obtener el Título de
Especialista en Anatomía Patológica

Dr. Carlos Ortiz Hidalgo



Vo. Bo.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Vo. Bo.

Dr. Niels Wachter Rodarte
Jefe de la División de
Enseñanza e Investigación
del Hospital de Especialidades,
CMN, SXXI

Dr. Jesús Aguirre García
Profesor Titular del Curso de
Especialización en
Anatomía Patológica
Hospital de Especialidades,
CMN, SXXI

1992



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.

INDICE:

INTRODUCCION

ANTECEDENTES HISTORICOS Y GENERALIDADES

LINFOMAS NO HODGKIN CON INMUNOFENOTIPO "B"

LINFOMAS NO HODGKIN CON INMUNOFENOTIPO "T"

LINFOMAS HISTIOCITICOS

LINFOMAS EXTRAGANGLIONARES

CONCLUSION

CONTROVERSIAS SOBRE LA CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN.

INTRODUCCION.

El diagnostico histopatologico de linfoma tiene una implicacion clinica y terapeutica importante, por ello es necesario que la clasificacion histologica empleada sea reproducible entre los patololgos y a la vez comprensible para los clinicos.

Antes de hacer referencia a las controversias y complejidades de las clasificaciones de los linfomas, es menester hacer notar la gran importancia que tiene el cuidado en la obtencion y manejo del ganglio linfatico, asi como su adecuada fijacion (90).

Inmediatamente despues de la obtencion el ganglio linfatico debe enviarse al departamento de patologia en fresco en una caja de Petri o en una gasa humedecida con solucion fisiologica. No debe colocarse en agua o enviarse en una gasa seca por que se producen artificios que impiden una interpretacion adecuada. En el laboratorio de patologia, el ganglio debe ser cortarse a la mitad, a lo largo del eje mayor. Se recomienda el uso de B-5 o de formol alcohol como fijador (62). Para el estudio con microscopio de luz los cortes del ganglio linfatico, se deben teñir con hematoxilina y eosina, ademas, se recomienda el uso del Giemsa porque da buen contraste y resalta la basofilia citoplasmica que es dificil valorar con la tincion de H&E. Tambien se sugiere el uso de tinciones para fibras reticulares con las que se pueden identificar la arquitectura del ganglio y los patrones histologicos en algunos linfomas (ej. crecimiento follicular o difuso): el Acido peryodico Schiff (PAS), resalta las membranas basales y por lo tanto la vascularidad, asi como la

presencia de inmunoglobulinas M que son ricas en carbohidratos en ciertos linfomas: la tinción de PAS es útil para identificar moco en células de adenocarcinoma metastásico (90).

La inmunohistoquímica ha tomado un papel importante en el diagnóstico de enfermedades linfoproliferativas (71). Actualmente se cuenta con diversos anticuerpos que reaccionan con epitopes que se conservan en especímenes incluidos en parafina (49,48,71). Es indispensable, por lo tanto, familiarizarse con la inmunohistoquímica básica para que el patólogo general pueda diferenciar carcinomas anaplásicos de melanomas y linfomas de células grandes y evitar que el paciente sufra cirugías radicales innecesarias o tratamientos quimioterápicos inadecuados (90).

La citogenética es otro avance recientemente incorporado al estudio de enfermedades linfoproliferativas (87,90,92). Se han identificado diversas translocaciones cromosómicas en linfomas (4,53,81) (tabla 1). Es interesante señalar que estas translocaciones afectan principalmente el gen de inmunoglobulinas situado en el cromosoma 14 en linfomas B y el gen de receptores-T en linfomas T. Por análisis genotípico, se han implicado algunos oncogenes en la patogenia de ciertos grupos de linfomas los principales son el bcl-1, el bcl-2 y el c-myc (24,43,49,52)

El oncogen bcl-1 se localiza en el cromosoma 11 y muestra rearrreglo con el gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas del cromosoma 14 en la translocación t(11;14)(q13;q32) (87). Esta translocación ha sido encontrada en algunos casos de linfoma difuso de células pequeñas (87). Linfoma de células intermedias

(centrocitico) (79), linfoma linfocitico / leucemia linfocitica cronica B (49), y en el mieloma multiple (14). El oncogen bcl-2, esta localizado en el brazo largo del cromosoma 18 y tambien este rearrreglado con el gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas en la translocacion t(14;18) (43,92). Esta translocacion asi como la presencia del oncogen bcl-2, han sido encontrados entre 70 y 80% de los casos de linfoma folicular de celulas B (53,92). El oncogen c-myc, se encuentra rearrreglado en la mayoria de los casos de linfoma de Burkitt y esporadicamente en otros linfomas de alto grado de malignidad. (24,67). Estos oncogenes se pueden detectar por medio de la tecnica de Southernblot y en algunos casos por inmunoperoxidasa (81).

ANTECEDENTE HISTORICO Y GENERALIDADES

Thomas Hodgkin en 1832 presento siete casos de linfadenopatía y esplenomgália ante la Real Sociedad de Medicina de Londres. Este fue seguramente el primer estudio clinicopatológico sobre enfermedades linfoproliferativas del que se tiene noticia (51). El tejido examinado casi 100 años después por Herbert Fox mostro que un caso era tuberculosis, otro sífilis, otro linfoma no Hodgkin, otro leucemia y solo tres llenaron los criterios actuales de enfermedad de Hodgkin (20,51). Es paradójico que con solo siete casos de un padecimiento diagnosticado macroscópicamente hace mas de 150 años, en donde solo tres han sido aceptados dentro de los criterios actuales de enfermedad de Hodgkin, hemos clasificado a las enfermedades linfoproliferativas en dos grupos: enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. Esto

solamente refleja la deficiente terminología empleada y el poco conocimiento biológico que tenemos sobre estas entidades (90). Mas aun, hay casos en donde la distinción morfológica entre Hodgkin y linfoma no Hodgkin, particularmente en linfomas con inmunofenotipo T, es imposible y el diagnóstico definitivo se hace por estudio inmunohistoquímico o por réarrreglo genético (58,59). El diagnóstico de enfermedad de Hodgkin se basa en la identificación de la célula de Reed-Steinberg (R-S), cuyo origen aun se desconoce (50). Células semejantes a las de R-S, pueden encontrarse en linfomas no-Hodgkin principalmente con inmunofenotipo T (57,59,90).

La clasificación de Rye divide a la enfermedad de Hodgkin en cuatro grupos: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y disminución linfocitaria (90). Recientemente, por estudios inmunohistoquímicos, algunos casos de predominio linfocítico, han sido caracterizados como linfomas B (45). Por otro lado, algunos casos del grupo de disminución linfocitaria, han sido reclasificados como linfomas anaplásicos de células grandes (linfomas no Hodgkin) o carcinomas metastásicos (34). Por lo tanto el grupo conocido como enfermedad de Hodgkin, se ha ido reduciendo y en los últimos años Isaacson y colaboradores han demostrado que en algunos casos de enfermedad de Hodgkin, las células de Reed-Sternberg presentan inmunofenotipo B o T (64). Es posible, que si esto llega a ser confirmado por otros investigadores, la enfermedad de Hodgkin se considere entonces un linfoma no Hodgkin!

Básicamente una clasificación debe ser reproducible entre patólogos y debe identificar grupos específicos de linfomas para estandarizar el tratamiento y permitir la comparación de resultados con otros centros de investigación (39.90). Muchos de los nombres que se han agregado a diversos linfomas no Hodgkin (ej. centrocítico, monocitoide, inmunoblástico etc.), han pretendido clasificarlos en relación a la biología celular normal del linfocito (75.62.90). Sin embargo, lo que los clínicos requieren saber es relativamente sencillo: necesitan conocer si el linfoma presenta crecimiento folicular o difuso, si está compuesto por células pequeñas o grandes y si es de alto o bajo grado de malignidad (85.90) Basados en esta información a la mayoría de los pacientes se les puede asignar un tratamiento apropiado. No es de sorprender, por lo tanto, que el esquema internacional del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica, Working Formulation (WF-INC) en 1982, determinara que las seis clasificaciones estudiadas (Kiel, Rappaport, Lukes y Collins, Investigación Nacional Británica de Linfomas, Dorfman, y la Organización Mundial de la Salud OMS) eran igualmente útiles para predecir el pronóstico (63.90).

Es indispensable que el patólogo conozca y maneje adecuadamente una clasificación (63.89) (Tabla #2). Si un caso se diagnostica como linfoma y no puede incluirse en ninguna de las clasificaciones conocidas, lo más probable es que no corresponda a un linfoma aunque, efectivamente, en forma excepcional se encuentran linfomas no clasificados (89.90). Hay que evitar el empleo de términos ambiguos como los de "linfosarcoma y sarcoma

de células reticulares" que fueron muy comunes hace varios años y tuvieron el inconveniente, en especial el segundo, de agrupar a una gran variedad de tumores anaplásicos. Entre más precisa sea la entidad biológica e histológica, menos se usarán términos confusos (90).

Desde 1975 y con el Premio Nobel otorgado a Cesar Milstein, Georg Kohler y Neils Jerne en 1984, los anticuerpos monoclonales, se han convertido en una herramienta interesantísima para la investigación biológica, en general, y para el estudio de las enfermedades linfoproliferativas en particular (21,29,33,48). Hoy contamos con anticuerpos específicos para diversas líneas celulares linfoides que reaccionan en tejidos incluidos en parafina (21,33). Algunos sistemas de clasificación actuales no toman en consideración el fenotipo inmune, pero este seguramente será un criterio incorporado en futuras clasificaciones (90).

Un defecto que tienen todas las clasificaciones es que en vista de que aun no se conoce con precisión la biología del tejido linfoide normal no se ha podido definir con precisión la histogenesis de varios tumores linfoides (75,82). Por lo anterior, ha sido difícil la nomenclatura de linfomas. Un ejemplo de esto es el término "centrocito" usado en la clasificación de Kiel para catalogar a las células pequeñas no hendidas de los linfomas foliculares y del linfoma centrocítico (89). Las células del linfoma centrocítico son inmunológicamente diferentes a los centrocitos del centro germinal, por lo tanto no son centrocitos (90). Los linfomas centrocíticos también han sido llamados linfomas de células intermedias por que, al parecer, las

celulas que lo componen tienen un tamaño intermedio entre una célula pequeña hendida del centro germinal (centrocito) y un linfocito (36). Asimismo se les ha llamado linfomas del manto pues algunos de estos linfomas presentan crecimiento alrededor de los centros germinales (zona del manto) mostrando arquitectura nodular (60.78). Para complicar aún mas la terminología ha sido llamado también linfoma de linfocitos poco diferenciados por Rappaport, linfoma de linfocitos atipicos por Doriman y linfoma polimórfico por la OMS (89.90). De esta forma, una entidad clinicopatologica relativamente bien definida esta envuelta en una confusión semantica debido a que no hay concordancia en el nombre de la célula de origen (36.90).

LINFOMAS NO HODGKIN CON INMUNOFENOTIPO "B". (LNHB)

El folículo linfoide normal esta compuesto por células grandes no hendidas (centroblastos), células grandes hendidas (centrocitos grandes) y células pequeñas hendidas (centrocitos pequeños) (6.18.74). Esta es la composición celular principal del centro germinal; además hay células pequeñas no hendidas o linfoblastos, células intermedias entre centroblastos e inmunoblastos, células plasmáticas escasas y linfocitos pequeños (18.74). Dentro del centro germinal hay también los llamados macrófagos con cuerpos teñibles que son fáciles de identificar por su citoplasma vacuolado lleno de partículas fagocitadas (6.18).

En el folículo linfoide se lleva a cabo la mayor parte de la reacción inmunologica de las células B (74.81). Esta incluye una fase proliferativa antígeno-dependiente con la formación

subsecuente de células de memoria y los precursores de células productoras de anticuerpos. La reacción comienza con la presentación del antígeno a las células linfoides por las células dendríticas reticulares (CDR) (6.73,74). Estas células son difíciles de reconocer por microscopia de luz, pero con microscopio electrónico e inmunohistoquímica se demuestran prolongaciones citoplásmicas alargadas interconectadas por medio de desmosomas con prolongaciones citoplásmicas de células dendríticas adyacentes (6). Estas CDR forman una red responsable de la configuración redondeada del folículo (6,74).

Hay evidencias de que los linfomas son el equivalente maligno de la reacción celular inmunológica normal que se lleva a cabo en el folículo linfoide (28,59,75,82). Así, el linfoma linfoblástico representa el estadio más temprano en maduración linfoide y en el otro extremo del espectro está el linfoma linfoplasmocítico y el mieloma múltiple (82). Sin embargo, no todos los LNHE pueden acomodarse en este esquema (linfomas no clasificables) y muy probablemente haya más de una vía de maduración de la serie linfoide, en particular para las células plasmáticas (75,82).

Los LNHE en su mayoría se originan de los folículos linfoides; este conocimiento ha representado un avance conceptual muy importante en la patogenia de los linfomas (28,85). Las células que proliferan en linfomas de origen centrofolicular, en la clasificación de Kiel se llama centroblastos y centrocitos mientras que Lukes y Collins y la WF las denominan células no-hendidadas y hendidadas respectivamente (28,89). El problema con la

clasificación de Kiel es que los términos usados (centroblástico/centrocítico) implican que el tumor se origina de células B del centro germinal (89). Aunque esta es una suposición razonable en tumores con morfología folicular no es un argumento totalmente aceptable para los linfomas difusos, pues se ha visto que algunos de estos con centroblastos y/o centrocitos presentan fenotipo inmune T (6,90). Lo mismo ha sucedido con el linfoma multilobulado: originalmente Weinberg y Finkus pensaron que la multilobulación era per se, un criterio morfológico que solamente se expresaba en linfomas T, sin embargo, recientemente por estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado que la mayoría de estos linfomas presenta fenotipo inmune B (90).

El término "linfoma inmunoblástico" introducido por Lennert en 1967, ha sido utilizado con diversos criterios en una amplia gama de tumores linfoides (42). Conviene hacer notar que el linfoma inmunoblástico puede presentar fenotipo inmune B o T y que el linfoma inmunoblástico T presenta morfología muy variable (42). El inmunoblásto, célula descrita por William Dameshek en 1963, mide entre 12 y 20 μm , y tiene un nucleolo único central y citoplasma basófilo (28,42). Se requiere un número mayor de 50% de inmunobláastos para llamar a un linfoma inmunoblástico, pues algunos inmunobláastos pueden encontrarse en linfomas de células grandes. (28) Los linfomas de alto grado que se originan por transformación de un linfoma linfocítico, linfoplasmocitoide o linfoplasmocítico se llaman "sarcomas inmunoblásticos" sea cual fuere su morfología. A esta transformación se le da el nombre de síndrome de Richter; los pacientes presentan cuadro clínico

No Hay Hoja

10
—
3

LINFOMAS NO HODGKIN DE INMUNOFENOTIPO "T"

La diferenciación normal de linfocitos T aun no es bien conocida, de ahí que la clasificación de linfomas T ha sido hasta hoy difícil (33,39,74). Los linfomas T son esencialmente un grupo de entidades clasificadas y reconocidas en base a su histología y fenotipo inmune con relativamente poco conocimiento de la biología y la interacción entre los subtipos (33,57,75). El proceso de maduración del linfocito T consiste básicamente en cambios en antígenos superficiales de los linfocitos tímicos, con la formación final de linfocitos T maduros cooperadores y supresores (13,57,74). Las células epiteliales tímicas producen varias hormonas peptídicas que participan para el desarrollo de las células T: no se sabe aun la influencia que tengan estas hormonas en el desarrollo de los linfomas (13,57,73).

En los ganglios linfáticos la mayoría de las células T se encuentran en la zona paracortical, aunque también hay células T en el centro germinal (6,74). La paracorteza presenta numerosas venulas de endotelio alto (VEA), importantes para el transporte de linfocitos T hacia el ganglio linfático (6). En la paracorteza, los linfocitos T encuentran antígenos, que son presentados por macrófagos especializados (células dendríticas interdigitantes) y proliferan en respuesta a este estímulo. En la paracorteza hay linfocitos T pequeños y medianos, células plasmáticas, escasos eosinófilos e inmunoblastos T indistinguibles histológicamente de los inmunoblastos B (6,42). Algunos linfomas T muestran toda la variabilidad histológica

presente en la paracortiza, por ello es difícil en ocasiones, diferenciarlos de entidades reactivas o de la enfermedad de Hodgkin (57,58). Por lo tanto no es sorprendente que la clasificación de linfomas T ha sido complicada, pues debido a la heterogeneidad morfológica, muchos tumores T presentan sobreposición de patrones histológicos (57). Suchi al darse cuenta de esto comentó "... casi se puede concluir que para clasificar linfomas T se requieren tantos subtipos como casos se presenten..." (69).

La primera clasificación de linfomas T donde en la que hay una división entre subtipos, fue la propuesta por Suchi y col en 1987 (67). Esta clasificación fue más tarde incorporada a la nueva versión de la clasificación de Kiel (89), que divide a los linfomas T en bajo y alto grado (39). Recientemente Noorduyt y col y Harstrup y col encontraron que, en relación a los linfomas T no cutáneos, el estadio de presentación es el criterio más importante desde el punto de vista del pronóstico y no el grado histológico de malignidad (47).

En forma práctica los linfomas T pueden dividirse en cutáneos, linfoblásticos y periféricos (67). Los primeros dos grupos tienen características clínicas distintivas y el tercero lo forma un grupo heterogéneo de neoplasias T (57,58).

Hay tres linfomas con inmunofenotipo T relativamente bien definidos en relación con sus características histológicas y clínicas (67). 1) El linfoma linfoblástico T, que se presenta principalmente en niños, es de alto grado y está compuesto por

celulas timicas primitivas (timocitos corticales) (65). Clinica y morfológicamente representa una parte del espectro linfoma/leucemia aguda linfoblástica T. Aproximadamente la mitad de los casos presentan masa en la zona timica. A pesar de que la mayoría de los casos exhibe inmunofenotipo T, algunos han sido positivos para marcadores B y otros han mostrado diferenciación bifenotípica hacia linfocitos y granulocitos (65). 2) El linfoma cutáneo T (LCT) que incluye a la micosis fungoides (12), el síndrome de Sezary con su fase leucémica y patrones eritrodérmicos (12) y el síndrome de Woringer-Kolopp (reticulosis pagetoide) que es un linfoma cutáneo T caracterizado por infiltrado de linfocitos T cooperadores/inductores con afección predominantemente intraepidérmica (38). 3) La leucemia linfoma "T" del adulto asociada al HTLV I, muestra una curiosa distribución geográfica localizada a las islas del sur del Japon e islas del Caribe (70); se presenta generalmente en adultos con adenomegalias, hepato-esplenomegalia e hipercalcemia y tiene un curso clinico cronico con fase terminal fulminante (67,70).

Los linfomas T conocidos como "Linfomas T perifericos" (LTP) representan un grupo heterogeneo de linfomas con inmunofenotipo "T" y presentación clinica variable (58,59) (Tabla 3). La incidencia exacta es dificil de precisar, pues muchos de estos linfomas antiguamente fueron clasificados como enfermedad de Hodgkin o linfomas histiociticos. A pesar de que estas neoplasias son principalmente ganglionares, hay informes de LTP primarios en vejiga, testiculos, hueso, piel y tejidos blandos; sin embargo, todos estos casos posteriormente han presentado afección

ganglionar (58).

La histología de los LTP es muy variable y no hay un buen método adecuado para clasificarlos (59,67). Unas clasificaciones los dividen de acuerdo al tamaño celular, células pequeñas o grandes, y de células pleomorficas o monomorficas. Otras usan términos como inmunoblástico, de células pequeñas, de células grandes o mixtos.

En forma general, la histopatología de estos linomas incluye la presencia de linocitos contorneados o irregulares, vénulas de endotelio alto e infiltración de eosinofilos, células plasmáticas y células grandes con nucleolos prominentes que semejan células de Reed-Sternberg (3,57,58,59). Otros datos histológicos adicionales orientadores de que el tumor es de estirpe T son la presencia de células claras por pinocitosis prominente, macrófagos epitelioides (presentes en el linfoma de Lennert) y una tendencia de la arquitectura ganglionar a estar preservada, en particular los sinusoides en estadios tempranos (57). En algunas ocasiones se puede apreciar que el linfoma está restringido a la paracorteza, en especial en el linfoma de la zona T (57,67).

Hay tres variedades de LTP que merecen consideración aparte. La enfermedad llamada por Glauco Frizzera y Henry Rappaport linfadenopatía angioinmnoblastica (LAIB), se presenta en viejos con linfadenopatía generalizada, eritema cutáneo, fiebre, elevación de inmunoglobulinas, anemia y hepatoesplenomegalia (22). Histológicamente la arquitectura ganglionar está perdida y hay intensa proliferación de vasos pequeños con polimorfismo

agresivo con deterioro rapido e histologicamente hay mezcla de dos grupos celulares diferentes. (linfocitos pequeños y células pleomorficas grandes (28.90).

El linfoma descrito por Dennis Burkitt en 1959 en niños africanos, es un linfoma B que ha causado controversia en la clasificación (90). Originalmente la clasificación de Kiel lo agrupó como linfoblástico, lo que causó confusión con el linfoma linfoblástico verdadero (89). Los linfomas linfoblásticos derivan de células T o B en estadios tempranos de maduración y afectan fundamentalmente la médula ósea. El linfoma de Burkitt tiene inmunofenotipo B maduro y es generalmente extramedular. Por esto que la WF y la nueva clasificación de Kiel eluden los problemas de la histogénesis y lo clasifican como linfoma de alto grado de malignidad (89). Tumores idénticos a los descritos por Burkitt en Africa, han sido reportados practicamente en todo el mundo; algunos de estos presentan afección anatómica extraganglionar similar a la observada en el linfoma de Burkitt africano (mandíbula, ovarios, glándulas mamarias etc.), sin embargo, la gran mayoría de los linfomas de Burkitt no africanos se presentan en ganglios linfáticos, en la nasofaringe o en el ileon terminal, sitios que son raramente afectados por el Burkitt africano. Por lo anterior Mann y col han propuesto que los linfomas de Burkitt no africanos son linfomas derivados del centro germinal (37) y según Wright, que los africanos del tejido linfoide asociado a mucosas. (88.91)

celular, numerosos inmunoblastos, células plasmáticas y linfocitos. Además hay irregularidad nuclear y células con citoplasma claro que sugieren un origen T (67). A pesar de que la mayoría de los pacientes mueren por infecciones, algunos otros han desarrollado linfomas con morfología similar a la LAIB. Estos linfomas han sido llamados linfoma T tipo-linfadenopatía angioinmunoblástica (LT TLAIB). Watanabe (77) ha mostrado que la LAIB y el LT TLAIB pertenecen a un espectro de proliferaciones T pues el análisis genético de algunos casos de LAIB realizados por Feller y col. ha revelado grupos de células T monoclonales. Aun no está definido si todos los casos de LAIB son linfomas y si todos los casos de LT TLAIB son neoplasias verdaderas (16).

En 1978 Karl Lennert y Harald Stein describieron una variedad de linfoma T que en forma característica afecta la paracorteza de los ganglios linfáticos y está compuesto por linfocitos T, células dendríticas interdigitantes y vénulas de endotelio alto (57,67). Típicamente los folículos linfáticos reactivos se encuentran separados por esta proliferación celular. Este tumor, por ocupar la zona T o paracorteza y mostrar todos los elementos de ésta, ha sido llamado linfoma de la zona T (57,67).

El último tipo de linfoma T que debe considerarse separadamente es el linfoma de Lennert (linfoepiteliode) que es un LTP de linfocitos T CD-4 + (cooperadores/inductores) (89). Según la clasificación de Kiel es un linfoma de bajo grado. Este, es una variedad de LTP rico en histiocitos epitelioides que se presenta en adultos generalmente con linfadenopatía generalizada (57,67).

Histologicamente hay infiltrado linfohistiocitario rico en células plasmáticas, eosinófilos y vénulas de endotelio alto. Entre los histiocitos reactivos y los linfocitos neoplásicos hay, ocasionalmente células blásticas grandes semejantes a las células de Reed-Sternberg por lo que podría confundirse con la enfermedad de Hodgkin (57.67). El linfoma de Lennert no es la única enfermedad linfoproliferativa rica en histiocitos epitelioides: estos también pueden observarse en el linfoma linfoplasmocitoide, el linfoma tipo linfadenopatía angioinmunoblástica, en la enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico y celularidad mixta y también puede verse infiltrado prominente de histiocitos epitelioides en la toxoplasmosis, la sífilis y la sarcoidosis (55.57.67). Al parecer esta alta cantidad de histiocitos epitelioides es el resultado de la producción de linfocinas por linfocitos T neoplásicos. (3.17):

A pesar de que la clasificación empleada para linfomas T está basada en características morfológicas, no existe el equivalente de los subtipos mencionados en la "W-F INC", por ejemplo lo que la W-F INC engloba como linfoma inmunoblástico de células grandes equivale al espectro de LTP que incluye el linfoma de Lennert, el LT-TLAIB, el linfoma inmunoblástico T y probablemente algunos casos de linfoma anaplásico de células grandes T (11).

Finalmente es importante hacer énfasis en que aunque en ocasiones la imagen histológica de un linfoma puede ser sugestiva de proliferación T, el diagnóstico definitivo solo puede hacerse

utilizando anticuerpos monoclonales o por analisis genotipico (2,23,61)

LINFOMAS HISTIOCITICOS

El término linfoma histiocitico se usa para designar a un grupo heterogeneo de linfomas poco frecuentes, originados del sistema fagocitico mononuclear efector inmunoregulator (19) que forman aproximadamente del 0.2 al 2% de todos los linfomas no Hodgkin (15,26,27). La incidencia exacta es dificil de determinar pues estos tumores han sido confundidos con linfomas de células grandes, como el linfoma pleomórfico B (35), algunos linfomas T (84) o con el linfoma anaplásico de células grandes (7,34,61). Es de extrañar, sin embargo, la baja frecuencia de estos tumores. Podría ser que en este grupo celular hay poca poblacion en transformacion activa por que dichos histiocitos son células diferenciadas terminales (90). Es posible que los linfocitos B y T sean mas suseptibles a la transformacion neoplásica debido a que durante la maduración estas células estan en constante rearreglo genético (90) Como se expuso anteriormente, muchas translocaciones presentes en linfomas, afectan estos genes rearreglados y los sitios de supuestos proto-oncogenes (81,90,92).

Con preparaciones histologicas de rutina es muy dificil distinguir el linfoma histiocitico verdadero (LHV), del LNH T o B, y de los tumores epiteliales indiferenciados (26,27,71). Para establecer el diagnostico de LHV hay que demostrar que las

células no presenten antígenos asociados a células T o B, así como la ausencia de marcadores epiteliales como la queratina (72). Además, Su-Ming Hsu ha propuesto que las células del LHV debe presentar: 1) positividad difusa para esterasa no específica y fosfatasa ácida; 2) receptores Fc y C3; 3) lisozima y alfa-1 antitripsina; 4) fagolisosomas, cuerpos residuales, lisosomas primarios y capacidad fagocítica (26).

Recientemente una serie de anticuerpos monoclonales, entre los que figuran el Mac-387, el CD-68, el LN-5 y el HAM-56, y el análisis genético han ayudado a esclarecer la histogénesis de este grupo de neoplasias linfoides (26).

Stein y col han sugerido que la llamada histiocitosis maligna, incluida en el grupo de linfomas histiocíticos, en realidad representa un linfoma no Hodgkin (linfoma anaplásico de células grandes) con fenotipo inmune T o B cuyo denominador es la expresión del anticuerpo monoclonal K1-1/Ber-H2 (CD-30) (68).

LINFOMAS EXTRAGANGLIONARES

Ninguna de las clasificaciones actuales separa a los linfomas ganglionares de los extraganglionares (31,90). La mayoría de los linfomas extraganglionares se origina en el aparato gastrointestinal y otros órganos mucosos, como tiroides, glándulas salivales y pulmón (8,40). En 1983 Peter Isaacson y Dennis Wright, propusieron que los linfomas extraganglionares se originan del tejido linfóide asociado a mucosas, cuyo acrónimo en inglés es MALT (32). Este tejido linfóide puede ser componente

normal, como en la mucosa del intestino y de los bronquios, o adquirido como resultado de un proceso autoinmune como en la enfermedad de Hashimoto en la glandula tiroidea, el sindrome de Sjögren en la glandula salival o por Helicobacter pylori en el estomago (31.86).

Estos tumores tienen histogenesis y comportamiento biológico deferente a los de los linfomas ganglionares y sin embargo se usa para ellos la nomenclatura para linfomas derivados del centro germinal (31.90). Los linfomas tipo MALT no se originan de celulas del centro germinal sino de celulas epiteliotropicas de la zona marginal del folículo (8.29). Estas celulas semejan a las celulas pequeñas hendidas (centrocitos); son de tamaño pequeño a intermedio y caracteristicamente presentan núcleo heretocromático hendido o angulado con moderada cantidad de citoplasma; por su similitud con los centrocitos, se les ha llamado celulas semejantes a centrocitos (CSC) "centrocyte-like cells" (31). Estas células infiltran el epitelio y forman las llamadas lesiones linfoepiteliales que caracterizan a los linfomas tipo MALT (8.31). Las lesiones parecen ser la expresion neoplásica de la asociacion que se ha demostrado entre CSC y el epitelio del domo en el MALT normal (31.67). Los linfomas tipo MALT también pueden presentar folículos reactivos, linfocitos con cuerpos de Dutcher y abundantes células plasmáticas (1.31.93).

Spencer y col han demostrado que citológica e inmunohistoquímicamente las células de la zona marginal (CZM) de las placas de Feyer son semejantes a las CSC (67.76). Las CZM y

las CSC presentan en comun IgM e IgA1; sin embargo, las CSC ocasionalmente sintetizan IgG. Ambos tipos celulares son negativos para CD-5, CD-10 y CD-11c, y positivos para el anticuerpo monoclonal KE-65 (29,30,76).

Otra evidencia de que los linfomas tipo MALT son diferentes a los linfomas foliculares la proporcionaron Lansing Pan y col en 1989, al comunicar que los linfomas MALT no presentan rearrreglo del proto-oncogene bcl-2, que, como se señaló previamente, se ha asociado entre 70 y 80% con la translocación cromosómica t(14;18) en linfomas de origen del centro germinal (54).

Este grupo de neoplasias clinicamente se distinguen por una evolución larga que frecuentemente sugiere una alteración reactiva o inflamatoria (31,90). Esto, además de la respuesta satisfactoria que se presenta en la mayoría de los pacientes al tratamiento local, ha propiciado el uso del término de "pseudolinfoma". El empleo de inmunohistoquímica ha demostrado que la mayoría de estas lesiones son monoclonales B (con restricción para cadenas ligeras) lo que demuestra su carácter neoplásico. Seguramente que con el uso de inmunohistoquímica y de análisis genético en los linfomas tipo MALT, el desafortunado término de pseudolinfoma, será abandonado con el tiempo (31).

En la reunión de abril de 1988 en Ginebra, Suiza, la Asociación Europea de Hematopatología (EAH) propuso una clasificación de linfomas primarios gastrointestinales (Tabla 4), que representa un sistema preliminar y sencillo de trabajo dentro de las limitaciones que se tienen sobre el conocimiento de la biología

linfoide mucosa en general y de los linfomas tipo MALT en particular (90).

Un numero cada dia mayor de linfomas forman parte de los linfomas tipo MALT (Tabla 5). Uno de estos merece discusion aparte. Es posible que el llamado linfoma monocitoide B de se origine de la misma linea celular que los linfomas tipo MALT (9.41.46). Las CSC son morfologicamente identicas a las celuias monocitoides, mas aun, los ganglios linfaticos afectados por linfomas tipo MALT son virtualmente indistinguibles del llamado linfoma monocitoide B y muchos de los linfomas monocitoides B se han asociado a linfomas tipo MALT (52.82). En opinion de Lennert, cuando se hace diagnostico de linfoma monocitoide en ganglio linfaticos es necesario descartar un linfoma de mucosas de bajo grado de malignidad (9).

CONCLUSION

La nomenclatura actual de linfomas es deficiente pues no se conoce adecuadamente la biologia normal linfoide ganglionar y extraganglionar. Sin embargo, es necesario utilizar adecuadamente una clasifiación para poder unificar criterios y finalmente encuadrar a las enfermedades linfoprolifertivas en grupos especificos de tratamiento. Este es el papel principal del patólogo en el diagnostico de los linfomas. Hasta hoy la W-F INC y la clasifiación de Kiel han mostrado ser las mas reproducibles y utiles para patólogos y clinicos (90) (Tabla #2).

La clasifiación de los linfomas B. en general es reproducible

morfológicamente en relación con el conocimiento actual sobre la diferenciación normal de linfocitos B, a diferencia del pobre conocimiento que se tiene acerca de la relación morfológica y fisiológica de las células T y los linfomas derivados de éstas (25,47).

Por otra parte, es importante tipificar los linfomas inmunológicamente, pues algunas publicaciones recientes han demostrado que en general los linfomas T se comportan en forma más agresiva que los B (5,71). Coiffier por ejemplo, informó en un estudio inmunohistoquímico de 361 casos, que pacientes con linfomas T tienen enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico, mayor número de recaídas y peor pronóstico global que los linfomas B (10).

Es muy probable que en unos cuantos años, las linfocinas producidas por tecnología recombinante, junto con nuevos agentes terapéuticos puedan ser usados para el tratamiento de los linfomas. Ese día será necesario adoptar una clasificación biológica adecuada para las enfermedades linfoproliferativas (90).

ESTA TESIS DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA # 1

C I T O G E N E T I C A

TRANSLOCACION	NEOPLASIA	ONCOGEN AFECTADO
t(14;18)	LINFOMAS CENTROFOLICULARES	bcl-2
t(8;14) t(8;2) t(8;22)	LINFOMA DE BURKITT	c-myc
t(11;14)	LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA B	bcl-1
t(8;14)	LINFOMA /LEUCEMIA T	c-myc
t(7;9)	LINFOMA/LEUCEMIA T	lyl-1
t(2;5)	LINFOMA ANAPLASICO DE CELULAS GRADES K1-1+	?

TABLA #2

CLASIFICACION INTERNACIONAL DEL INSTITUTO NACIONAL DEL
 CANCER (W-F-INC) Y SU EQUIVALENTE EN LA CLASIFICACION DE KIEL

W-F- INC

KIEL

BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

- | | |
|--|--|
| (A) L. LINFOCITICO CONSISTENTE
CON LLC
PLASMOCITOIDE | L. LINFOCITICO/LLC
L. LINFOPLASMOCITICO/
CITOIDE |
| (B) L. FOLICULAR
PREDOMINATEMENTE DE CELULAS
PEQUEÑAS HENDIDAS; AREAS
DIFUSAS; ESCLEROSIS | L. CENTROBLASTICO/CENTRO
CITICO (PEQUEÑAS)
FOLICULAR/ DIFUSO |
| (C) L. FOLICULAR
MIXTO CELULAS PEQUEÑAS
HENDIDAS Y GRANDES; AREAS
DIFUSAS; ESCLEROSIS | |

GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD

- | | |
|--|--|
| (D) L. FOLICULAR
PREDOMINATEMENTE DE CELULAS
GRANDES; AREAS DIFUSAS;
ESCLEROSIS | L. CENTROBLASTICO/CENTRO
CITICO (GRANDES)
FOLICULAR/DIFUSO |
| (E) L. DIFUSO
CELULAS PEQUEÑAS HENDIDAS;
ESCLEROSIS | L. CENTROCITICO (PEQUEÑAS) |
| (F) L. DIFUSO
MIXTO, CELULAS GRANDES Y
PEQUEÑAS; ESCLEROSIS;
COMPONENTE EPITELIOIDE | L. CENTROBLASTICO/CENTRO
CITICO. (PEQUEÑAS)
L. LINFOPLASMOCITICO/ OIDE
POLIMORFICO |
| (G) L. DIFUSO
CELULAS GRANDES; CELULAS
HENDIDAS; CELULAS NO
HENDIDAS; ESCLEROSIS | L. CENTROBLASTICO/CENTRO
CITICO (GRANDES)
L. CENTROCITICO (GRANDES)
L. CENTROBLASTICO |

CONTINUA TABLA #2

ALTO GRADO DE MALIGNIDAD

- | | |
|---|---|
| <p>(H) L. CELULAS GRANDES,
 INMUNOBLASTICO; PLASMOCITOIDE
 CELULAS CLARAS; POLIMORFO;
 COMPONENTE EPITELIOIDE</p> | <p>L. INMUNOBLASTICO
 L. DE LA ZONA T
 L. LINFOEPITELIOIDE</p> |
| <p>(I) L. LINFOBLASTICO;
 CELULAS CONTORNEADAS;
 CELULAS NO CONTORNEADAS</p> | <p>L. LINFOBLASTICO CELULAS
 CONTORNEADAS
 L. LINFOBLASTICO NO
 CLASIFICADO</p> |
| <p>(J) L. DE CELULAS PEQUEÑAS
 NO HENDIDAS;
 BURKITT; AREAS FOLICULARES</p> | <p>L. LINFOBLASTICO TIPO BURKITT
 Y OTROS LINFOMAS B-
 LINFOBLASTICOS</p> |

MISCELANEOS

<p>COMPUUESTO MICOSIS FUNGOIDES HISTIOCITICO PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR NO CLASIFICABLES OTROS</p>	<p>----- MICOSIS FUNGOIDES ----- L. PLASMOCITICO ----- -----</p>
--	---

L = LINFOMA
 LLC= LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA

TABLA # 3

LINFOMAS T PERIFERICOS

MICOSIS FUNGOIDES/ Sx SEZARY
LINFOMA DE LENNERT (LINFOEPITELIOIDE) (CD-4+)
LINFOMA TIPO LINFADENOPATIA ANGIOINMUNOBLASTICA
LINFOMA DE LA ZONA T
LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA "T"
LINFOMA ANAPLASICO DE CELULAS GRANDES "T"
LINFOMA INMUNOBLASTICO "T"

TABLA # 4

CLASIFICACION DE LINFOMAS PRIMARIOS
DEL APARATO DIGESTIVO

LINFOMAS NO-HODGKIN DE CELULAS B

- (1) LINFOMA DE BAJO GRADO DEL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSAS
- (2) LINFOMA DE ALTO GRADO DEL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSAS
- (3) ENFERMEDAD INMUNOPROLIFERATIVA DEL INTESTINO DELGADO
- (4) LINFOMA CENTROCITICO (CON O SIN POLIPOSIS LINFOMATOIDE)
- (5) LINFOMA CENTROBLASTICO / CENTROCITICO (LINFOMA CENTROFOLICULAR DE CELULAS GRANDES Y PEQUEÑAS)
- (6) LINFOMA PLASMOCITICO

LINFOMA NO-HODGKIN DE CELULAS T

- (1) CON O SIN ENTEROPATIA
- (2) CON O SIN EOSINOFILIA

Clasificación de linfomas primarios del aparato digestivo propuesta en la reunión de la Asociación Europea de Hematopatología en Ginebra. Abril 1988.

TABLA # 5

LINFOMAS DEL TEJIDO LINFOIDE
ASOCIADO A MUCOSAS (MALT)

- @ LINFOMA GASTRICO PRIMARIO
- @ LINFOMA INTESTINAL PRIMARIO
- @ LINFOMA DEL MEDITERRANEO
- @ POLIPOSIS LINFOMATOSA MULTIPLE
- @ LINFOMA PULMONAR PRIMARIO
- @ LINFOMA PRIMARIO DE GLANDULAS SALIVALES
- @ LINFOMA PRIMARIO DE TIROIDES
- @ LINFOMA PRIMARIO DE ORBITA
- * LINFOMA TIMICO "B"
- * LINFOMA PRIMARIO DE GLANDULA MAMARIA
- * LINFOMA CUTANEO PRIMARIO
- * LINFOMA PRIMARIO RENAL
- * LINFOMA PRIMARIO DE PROSTATA
- * LINFOMA PRIMARIO DE LA VESICULA BILIAR
- * LINFOMA PRIMARIO DEL CERVIX
- @ LINFOMA INTESTINAL "T" SECUNADRIO A
- @ ENFERMEDAD CELIACA

(?) LINFOMA DE BURITT AFRICANO

(?) LINFOMA MONOCITOIDE DE CELULAS B

@ (REFERENCIA # 31)

- * Plestring RJ, Essell JH, Kurtin PJ et al. Diversity of organ site involvement among mucosa-associated tissues. Am J Clin Path 1991;96:738-745

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arista-Nasar J, Jimenez A, Keirns C et al. The role of endoscopic biopsy in the diagnosis of gastric lymphoma. *Hum Pathol* 1991;22:339-346
- 2.- Baer R, Chen K, Smith SD, Rabbitts TH. Fusion of an immunoglobulin variable gene T cell receptor constant gene in chromosome 14 associated with T cell tumours. *Cell* 1985; 43:705-713
- 3.- Ben-Ezra J, Sheibani K, Swartz W, et al. Relationship between eosinophil density and T-cell activation markers in lymph nodes of patients with Hodgkin's disease. *Hum Pathol* 1989;20:1181-1185
- 4.- Bitter MA, Franklin WA, Larson RA et al. Morphology in Ki-1 (CD-30) positive non-hodgkin's lymphoma is correlated with clinical features and the presence of a unique chromosomal abnormality, t(2;5)(p23;q35). *Am J Surg Pathol* 1990;184:2238-244
- 5.- Brown CD, Heyret A, Gatter KC et al. The prognosis of immunophenotype in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 1989;14:621:627
- 6.- Butcher EC, Weissman IL. Lymphoid tissues and organs. En *Fundamental Immunology*. William E. Paul Editor, Second ed. Raven Press, New York 1989 pp 117-133
- 7.- Carbone A, Ghoghini A, De Re V et al. Histologic, immunophenotypic and genotypic analysis of Ki-1 anaplastic large cell lymphomas that express histiocyte associated antigens. *Cancer* 1990;66:2547-2559
- 8.- Castrillo JM, Rivas C. El tejido linfoide asociado a mucosas y sus neoplasias. Editorial. *Rev Clin Esp* 1990;187:11-12
- 9.- Cogliatti SB, Lennert K, Hasmann M-L, Zwingers TL. Monocytoid B-cell lymphoma: clinical and prognostic features of 21 patients. *J Clin Path* 1990;43:619-625
- 10.- Coiffer B, Brousse N, Feuchmaur M et al. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotypes patients treated with the LNH 84 regimen. *Ann Oncol* 1990;136:1215-1222
- 11.- Chott A, Agustin I, Wrba F et al. Peripheral T-cell lymphomas: A clinicopathologic study of 75 cases. *Hum Pathol* 1990;21:1117-1125
- 12.- De la Hoz B, Rivas C, Piris MA, et al. Micosis fungoide-sindrome de Sezary. Estudio morfoinmunologico de 27 casos. *Patologia* 1989;2:78-88

- 13.- De Waald R, Leene W et al. T cell differentiation within thymic nurse cells. *Lab Invest* 1986;55:25-33
- 14.- Gewald GW, Kyle RA, et al. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia and amyloidosis. *Blood* 1985;60: 380-390
- 15.- Erlanson RA, Filippa DA. Unusual non-Hodgkin's lymphomas and true histiocytic lymphomas. *Ultras Pathol* 1989;13:249-273
- 16.- Feller AC, Griesser GH, Schilling C et al. Clonal Gene rearrangement patterns correlate with immunophenotype and a different clinical course in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Am J Pathol* 1988;133:549-556
- 17.- Feller AC, Merz H. Peripheral T cell lymphomas: their classification and indication for cellular interaction. *Biotech Bull* 1991; 4:201-206
- 18.- Focum S, Ford WL. The organization of cell population within lymph nodes: their origin, life history and functional relationship. *Histopathology* 1985;9:469-499
- 19.- Fourcar K, Fourcar E. The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (E-PIRE) system: Evolving concepts. *Sem Diag Pathol* 1990;7:4-16
- 20.- Fox H. Remarks on the presentation of microscopical preparations made from some of the original tissue described by Thomas Hodgkin, 1832. *Ann Med Hist* 1926;8:370-374
- 21.- Freedman AS, Nadler LM. Immunological markers in non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol Clin N Am* 1991;5:891-889
- 22.- Frizzera G, Moran EM, Pappasport M. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet* 1974;1:1070-1073
- 23.- Griesser GH, Feller AC, Lennert K et al. The structure of T cell gamma chain gene in lymphoproliferative disorders and lymphoma cell lines. *Blood* 1986;68:592-594
- 24.- Hamlyn PH, Rabbits TH. Translocation joins c-myc and immunoglobulin yl genes in a Burkitt lymphoma. *Blood* 1988;77:969-972
- 25.- Hastrup N, Hamilton-Dutoit S et al. Peripheral T-cell lymphomas: an evaluation of reproducibility of the up-dated Kiel classification. *Histopathology* 1991;18:99-105
- 26.- Hsu S-M, Ho Y-S, Hsu P-L. Lymphomas of true histiocytic origin. Expression of different phenotypes in so-called true histiocytic lymphoma and malignant histiocytosis. *Am J Pathol* 1991; 138:1389-1404

27.- Hsu S-M. Tumours of the macrophage series. En: Lymphoproliferative diseases. Immunology and medicine series. Vol 15. Kluwer Academica Publ, London 1990 pp165-186

28.- Hui FK, Feller AC, Lennert K. High-grade non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type. I Histopathology. Histopathology 1988;12:127-143

29.- Isaacson PG. The role of immunohistochemistry in the characterization and diagnosis of lymphomas arising in mucosa associated lymphoid tissue. Biotest Bull 1991;4:183-185

30.- Isaacson PG, Wotnerspoon AC, Diss J, Pan L. Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. Am J Surg Pathol 1991;15:819-828

31.- Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). En: Lymphoproliferative diseases. Ed DB Jones, DH Wright. Kluwer Academic Publ. Immunology and Medicine series Vol 15. London, 1990 pp123-143

32.- Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of the Mucosa-associated lymphoid tissue. A distinct type of B-cell lymphoma. Cancer 1983;52:1410-1416

33.- Jack AS, Lee FD. Morphological and immunohistochemical characteristics of T-cell malignant lymphomas in west of Scotland. Histopathology 1986;10:223-234

34. Kinney MC, Glick AD, Stein H et al Comparison of anaplastic large cell Ki-1 lymphomas and microvillous lymphomas in their immunologic and ultrastructural features. Am J Pathol 1990;14:1047-1060

35.- Katatsune H, Machii T et al. B-cell lymphoma showing clinicopathological features of malignant histiocytosis. 1988;79:94-98

36.- Laldelli P, Bookman MA, Sundeen J et al. Lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation. Morphologic and immunophenotypic spectrum and clinical correlation. Am J Surg Pathol 1990;752-763 1990

37.- Mann RB, Jaffe ES, Braylan RC et al. Non-endemic Burkitt's lymphoma. a B-cell tumor related to germinal centers. N Eng J Med 1976;295:685-691

38.- McKee PH. Cutaneous lymphoproliferative diseases and allied disorders. En: Pathology of the skin. J.B. Lippincott Company Philadelphia, 1989 pp 12.2

39.- Meijer CJLM, Noorduynd LA, van der Valk P et al. The clinical relevance of histopathologic classification of T-cell lymphomas. Biotests Bull 1991;4:183-185

- 40.- Myhre MJ, Issacson PG. Primary B-cell gastric lymphoma- A reassessment of its histogenesis. J Pathol 1987;152:1-11
- 41.- Nathwani BN. Monocytoid B-cell lymphomas (MBCL) and MALT lymphomas. Am J Surg Pathol. 1992;16:200-203
- 42.- Nathwani BN, Brynes RK. Reactive immunoblastic proliferations. Sem Diag Pathol 1988;5:317-328
- 43.- Ngan B-Y, Gen-Leuy Z, Weiss LM et al. Expression in non-Hodgkin's lymphoma of the bcl-2 protein associated with the t(14;18) chromosomal translocation. N Engl J Med 1988;318:1638-1644
- 44.- Ng CS, Chang JKC, Hui PK et al. Monoclonal antibodies reactive with normal and neoplastic T-cells in paraffin sections. Human Pathol 1986; 19:295-303
- 45.- Nicholas DS, Harris S, Wright DH. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease-an immunohistochemical study. Histopathology 1990; 16: 157-165
- 46.- Nizze H, Cogliatti SB, von Schilling C et al. Monocytoid B-cell lymphoma: morphologic variants and relationship to low-grade lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology 1991;18:403-414
- 47.- Noorduyn LA, van der Valk P, van Heerde P et al. Stage is better prognostic indicator than morphologic subtype in primary non cutaneous T-cell lymphomas. Am J Clin Pathol 1990;93:49-57
- 48.- Norton AJ, Issacson PG. Detail phenotype analysis of B-cell lymphoma using a panel of antibodies reactive in routine fixed, wax-embedded tissue. Am J Pathol 1987;128:225-240
- 49.- Norwell PC, Shankey TV et al. Proliferation, differentiation and cytogenetics of chronic leukemic B lymphocytes cultured with mitomycin treated cells. Blood 1981; 57:444-451
- 50.- Oliva H. Inmunofenotipo de la célula de Sternberg. Rev Clin Esp 1989;185:61-37
- 51.- Ortiz-Hidalgo C. Remarks on the history of Hodgkin's disease and Burkitt's lymphoma. Am J Clin Path (Pathology Patterns) 1992; (En prensa)
- 52.- Ortiz-Hidalgo C, Wright DH. The morphological spectrum of Monocytoid B-cell lymphoma and its relationship to lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology 1992 (En prensa)
- 53.- Ott MM, Muller-Hermelink HK et al. Chromosomal translocation detected by bcl-1 and bcl-2 rearrangement in low grade B-cell lymphomas in European population. Histopathology 1991;19:163-167

54.- Pan L, Diss IC, et al. The bcl-2 gene in primary B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). Am J Pathol 1989;137:7-11

55.- Patsouris E, Noel H, Lennert K. Angioimmunoblastic lymphadenopathy-type of T cell lymphoma with high content of epithelioid cells. Am J Surg Pathol 1989; 13:262-275

56.- Piris MA, Rivas C, Mortente M et al. Persistent and generalized lymphadenopathy: a lesion of follicular dendritic cells?. Am J Clin Path 1987;87:716-724

57.- Ramsay AD, Smith WJ. T-cell neoplasias. En: Lymphoproliferative disease. Immunology and Medicine series. Vol 15, Kluwer Academic Publ, London, 1990 pp 145-164 -

58.- Ramsay AD, Smith WS, Earl HM et al. T-cell lymphomas in adults: clinicopathological study of eighteen cases. J Pathol 1987;152:63-76

59.- Raziuddin S, Malatani T, Al-Sedairy S et al. Peripheral T cell lymphomas. - Immunophenotype, lymphokine production and immunologic functional characteristics of lymph node malignant T-cells. Am J Pathol 1991;139:1181-1189

60.- Rivas C, Gedikoglu G, Piris MA et al Neoplasias del folículo linfóide II. Avances en linfomas centro foliculares. Linfomas del Manto. JANO 1991;15-21:57-62

61.- Rivas, C, Ojeso G, Piris MA et al. Linfomas no Hodgkin Ki-1. Estudio multihospitalario de 21 casos. Rev Clin Esp 1989;184:238-244

62.- Rodriguez Mogel L. Estado actual de la clasificación histológica de los linfomas no Hodgkin. Patología 1992 (En prensa)

63.- Rosenberg SA, Bererd CW, Brown BW, et al. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. Cancer 1982;49:2112-35

64.- Schmidt C, Pan L, Diss T, Isaacson PG. Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. Am J Pathol 1991;139:701-707

65.- Sheibani K, Nathwani BN, Weinberg CD, et al. Antigenically defined subgroups of lymphoblastic lymphoma. Relationship to clinical presentation and biologic behaviour. Cancer 1987;60:183-190

66.- Spencer J, Diss TC, Isaacson PG. Human Peyer's patches: An immunohistochemical study. Gut 1986;27:405-410

67.- Starsfeld AG. Peripheral T cell Lymphomas. En Lymph node biopsy interpretation. Churchill livingstone, Edinburgh 1985 pp 300-329

68.- Stein H, Mason DY, Gerdes J et al. The expression on Hodgkin's disease associated antigen ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cell and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 1985;66:848-858

69.- Suchi Y, Lennert K, Tu L-Y et al. Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T-cell lymphomas: a proposal for their clasification. J Clin Path 1987;40:995-1015

70.- Su I-J, Wang CH, Chen P-J et al. Characterization of the spectrum of postthymic T-cell malignancies in Taiwan. A clinicopathological study of HTLV-1 positive and HTLV-1 negative cases. Cancer 1988;61:2060-2070

71.- Thomas JO, Rafindadi A, Meyret A et al. Immunophenotyping of Nigerian cases of non-Hodgkin's lymphomas on paraffin sections. Histopathology 1991;18:505-510

72.- Thomas P, Said J, Rosenfelt FP et al. True histiocytic lymphoma: An immunohistochemical and ultrastructural study of two cases. Am J Clin Pathol 1984; 81: 243-249

73.- Trainin N, Petch M, Hadzel ZT. Thymic hormones: inducer and regulators of the T-cell system. Immunol Today 1983;16-21

74.- van der Valk P, Meijer C. Reactive lymph node. En: Histology for pathologists. Ed SS Sternberg, Raven press, New York 1992: pp 233-252

75.- van der Valk P, Meijer CJLM. The non-Hodgkin's lymphomas: old and new thinking. Histopathology 1988;13:367-384

76.- van Krieken JHJM, von Schilling, Kluin M, Lennert K. Splenic marginal zone lymphocytes and related cells in the lymph node. Hum Pathol 1989;20:320-325

77.- Watanabe S, Sato, Shimoyama et al. Immunoblastic lymphadenopathy, angioimmunoblastic lymphadenopathy and IBL-like T-cell lymphoma. A spectrum of T-cell neoplasia. Cancer 1986;58:2224-2232

78.- Weisenburger DD, Kim H, Rapaport H. Mantle-zone lymphoma: A follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma

79.- Weisenburger DD, Sanger WS, Armitage JO. Intermediate lymphocytic lymphoma: immunophenotypic and cytogenetic findings. Blood 1987;69:1617-1621

- 80.- Weinberg DS, Pinkus G. Non-Hodgkin's lymphomas of large multilobated cell type. A clinicopathologic study of ten cases. *Am J Clin Path* 1981;76:190-196
- 81.- Willman CL, Griffith BB, Wittaker M. Molecular genetic approaches for the diagnosis of clonality in lymphoid neoplasms. *Clin Lab Med* 1990;10:119-139
- 82.- Weisenburger DD, Harrington DS, Armitage JO. B-cell neoplasia. A conceptual understanding based on the normal humoral immune response. *Pathol Ann* 1990;part 1: 99-115
- 83.- Weiss LM. Monocytoid B-cell lymphoma. *Editorial Hum Pathol* 1991;22:407-408
- 84.- Weiss LM, Trela MJ, Clearly ML et al. Frequent immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangement in histiocytic neoplasms. *Am J Pathol* 1985;121:369-373
- 85.- West KP, Potter LJ, Henderson SD et al. A retrospective study of follicular lymphomas. *Histopathology* 1989; 14:629-636
- 86.- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176
- 87.- Wotherspoon AC, Pan L, Diss TC, Isaacson PG. A genotypic study of low grade B-cell lymphomas, including lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). *J Pathol* 1990;162:135-140
- 88.- Wright DH, Isaacson PG. Follicular center cell lymphoma of childhood. A report of three cases and a discussion of its relationship to Burkitt's lymphoma. *Cancer* 1981;47:915-925
- 89.- Wright DH. Editorial. Updated Kiel classification for lymphomas. *J Pathol* 1989;157:283-284
- 90.- Wright DH. The diagnosis and classification of malignant lymphomas. En: *Lymphoproliferative diseases. Immunology and medicine series*. Eds. DB Jones, DH Wright. Kluwer Academic Publ, London, 1990: pp 15-29
- 91.- Wright DH. Histogenesis of Burkitt's lymphoma: A B-cell tumour of mucosa-associated lymphoid tissue. En: Lenoir G., O'Connor G, Olweny CLM (eds): *Burkitt's lymphoma: A Human Cancer Model*, IARC Scientific publications. No 60 (Lyon:International Agency for Research on Cancer) 1985 pp
- 92.- Yunis J, Frizzera G, Oken MM et al. Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphomas. A possible model for cancer. *N Engl J Med* 1987; 316:79-84

93.- Zukerberg LR, Ferry JA, Southern JF et al. Lymphoid infiltrates of the stomach. Evaluation of histologic criteria for the diagnosis of low-grade gastric lymphoma on endoscopic biopsy specimens. Am J Surg Pathol 1990;14:1087-1099