

LINFOMAS DE HODGKIN PRIMARIOS EXTRAGANGLIONARES CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS EN 20 PACIENTES VENEZOLANOS

KEYLA M PINEDA DABOIN, GABRIELA ROSAS-GARCÍA, MARÍA ISABEL ROSAS-GARCÍA,
ARTURO ROSAS-URIBE.

*INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.
CARACAS, VENEZUELA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, NUEVA YORK HOSPITAL QUEENS, EE.UU.
PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE, SPECIALISTS OF HOUSTON, HOUSTON, TEXAS, EE.UU*

RESUMEN

Revisamos las características clínico patológicas en 20 pacientes venezolanos con linfomas de Hodgkin primarios extraganglionares, 12 eran del género femenino y 8 del masculino, con edades entre 14 y 72 años (mediana de 29). Cinco se localizaron en los pulmones, 3 en la médula ósea, 3 en las amígdalas palatinas, 3 para-espinales, 2 en el hígado, y uno cada uno en órbita, tejidos blandos, hueso y nariz. Histológicamente, 12 fueron nodulares esclerosantes, 3 celularidad mixta y 5 no clasificables. Analizamos los hallazgos inmunofenotípicos que permiten su identificación y diferenciación con enfermedades que los simulan.

PALABRAS CLAVE: Pacientes, ganglio, linfoma, clasificación, Hodgkin.

SUMMARY

We reviewed the clinic and pathological characteristics in 20 Venezuelan patients with primary extra nodal Hodgkin's lymphomas, 12 were females and 8 were males, with ages between 14 years and 72 years old (median of 29 years). Five were located in the lungs, 3 in bone marrow, and 3 in tonsils, 3 para-spinal, 2 in liver, and one each in the orbit, soft tissues, bone and nose. Histologically, 12 were nodular sclerosing, 3 mixed cellularity and 5 unclassifiable. We analyzed the immunophenotypical findings that allow its identification and differentiations with diseases which simulate them.

KEY WORDS: Patients, node, lymphoma, classification, Hodgkin.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas de Hodgkin son tumores malignos principalmente primarios en los ganglios linfáticos, los que afectan inicialmente órganos y tejidos extraganglionares son poco frecuentes; representando, en la literatura revisada, menos del 10 % de todos los linfomas de Hodgkin. El diagnóstico, en la mayoría de los casos, puede hacerlo el patólogo/hematopatólogo con el microscopio óptico convencional en material adecuadamente obtenido y procesado, información clínica pertinente y experiencia profesional. No obstante, con una

Recibido: 13/09/2013 Revisado: 15/11/2013

Aceptado para publicación: 12/12/2013

Correspondencia: Dra. Keyla Pineda. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Av. José Ángel Lamas, Urb. Artigas, San Martín. Caracas, Venezuela.
Tel:+5821240611. E-mail: arosas@cantv.net. arudoc@hotmail.com.

frecuencia variable, tiene que recurrir a estudios especializados para lograrlo: microscopia electrónica de transmisión, inmunocito/histoquímica, citometría, citogenética y biología molecular o genética. El médico clínico (hematólogo/oncólogo), con la información clínica, de laboratorio, radiológica y tomográfica que tiene a su disposición, es el responsable de precisar si el linfoma en su paciente es primario o secundario ⁽¹⁻⁹⁾.

El propósito de nuestra revisión fue el de conocer e informar la frecuencia, localización y tipos histológicos de los linfomas de Hodgkin primarios extra-ganglionares en nuestra institución, revisar las enfermedades que los simulan y los estudios especializados que facilitan su identificación.

MÉTODO

Los 20 pacientes que estudiamos se identificaron en 60 casos con el diagnóstico de linfoma de Hodgkin extra-ganglionar, de los archivos del Instituto Anatomopatológico, Facultad de Medicina, de la Universidad Central de Venezuela; en un período de 15 años (1985-1999). Eliminamos 40 casos (29 mediastinales, 9 retroperitoneales y 2 mesentéricos) por considerarlos probablemente primarios en ganglios linfáticos. Revisamos en todos los casos las preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina, la información clínica que acompañaba al material biopsiado y los estudios inmunohistoquímicos realizados en 6 casos (2 pulmonares, 2 en amígdalas palatinas, uno paraespinal y el otro en la médula ósea); en los cuales se emplearon los anticuerpos lambda, kappa, CD3, CD15, CD20, CD30, CD45 y EMA. Las diferentes variedades histológicas se clasificaron de acuerdo a los criterios de Lukes y Butler, y las recomendaciones más recientes (2008) de la OMS (Cuadro 1) ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Cuadro 1. Linfomas de Hodgkin. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (12)

-
- Predominio linfocitario nodular
 - Clásico :
 - Nodular esclerosante
 - Celularidad mixta
 - Rico en linfocitos
 - Depleción linfocitaria
-

RESULTADOS

De nuestros 20 pacientes, 12 fueron del género femenino y 8 del masculino, con edades entre 14 y 72 años (mediana de 29). En la información clínica disponible, ninguno de ellos tenía evidencia de linfoma fuera del sitio inicial de presentación. Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas y variaron de acuerdo a su localización, con aumento de volumen asintomático (amígdalas y tejidos blandos), síndrome febril prolongado de origen desconocido en los pacientes con afectación de la médula ósea y compresión medular toracolumbar en los para-espinales. El sitio primario del linfoma fue anatómicamente variado y con predominio de los pulmones, (Cuadro 2). Los linfomas amigdalinos fueron unilaterales, el óseo era esternal y el de tejidos blandos afectaba la pared torácica antero-lateral. El estudio histológico con el microscopio de luz convencional, reveló características diagnósticas en todos los casos (Cuadro 3): 12 nodulares esclerosantes, 3 celularidad mixta y 5 no clasificables (Figura 1-6).

Los estudios inmunohistológicos en los 6 casos que revisamos: 3 nodulares esclerosantes (2 pulmonares y 1 para-espinal), 2 celularidad mixta en amígdalas palatinas y uno no clasificable en la médula ósea, mostraron, en las células de Reed-Sternberg y sus variantes, positividad con CD15 y CD30; negatividad para kappa, lambda, CD3 y CD45 e inmunorreactividad variable

con CD20 y EMA en escasas células tumorales (Figura 7 y 8).

Cuadro 2. Linfomas de Hodgkin primarios extra-ganglionares. Características clínicas en 20 pacientes venezolanos

Localización	No	%	F/M	Edad (años)
Pulmones	5	25,0	3/2	21 - 36
Médula ósea	3	15,0	3/0	25 - 40
Amígdalas palatinas	3	15,0	2/1	14 - 56
Para-espinales extra-durales	3	15,0	0/3	20 - 40
Hígado	2	10,0	2/0	45 y 50
Órbita, tejidos blandos, óseo y nasal	1 c/u	20,0	2/2	42 - 72
Total	20	100,0	12/8	14 - 72

F: femenino M: masculino c/u: cada uno.

Cuadro 3. Linfomas de Hodgkin primarios extra-ganglionares. Características histológicas en 24 pacientes venezolanos

Localización	NE	CM	DL	NC
Pulmones	5	-	-	-
Médula ósea	-	-	-	3
Amígdalas palatinas	-	3	-	-
Paraespinales	3	-	-	-
Hígado	-	-	-	2
Órbita, tejidos blandos, hueso y nariz	1 c/u	-	-	-
Total	12	3	0	5

NE: Nodular esclerosante. CM: Celularidad mixta. DL: Depleción linfocitaria. NC: No clasificable.

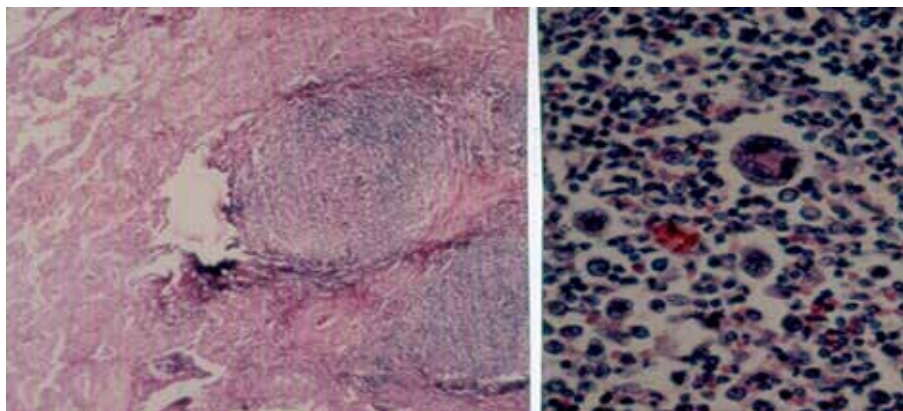


Figura 1. Pulmón. Se aprecia infiltración focal por linfoma de Hodgkin nodular esclerosante. (H&E).

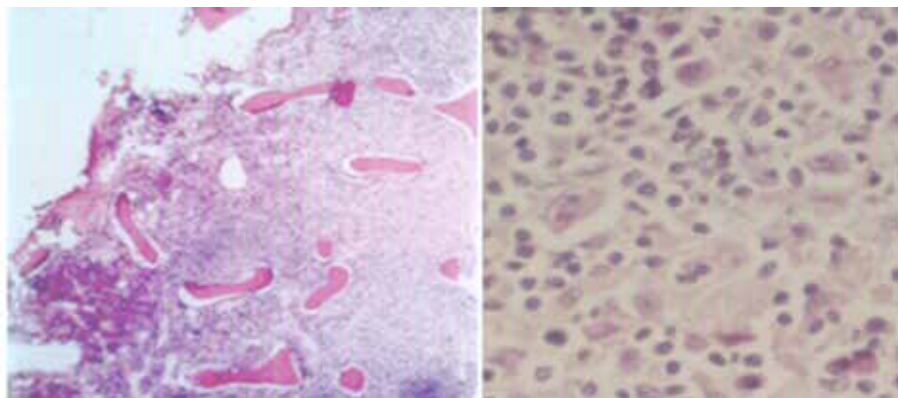


Figura 2. Médula ósea. Hay extensa infiltración por linfoma de Hodgkin no clasificable (H&E).

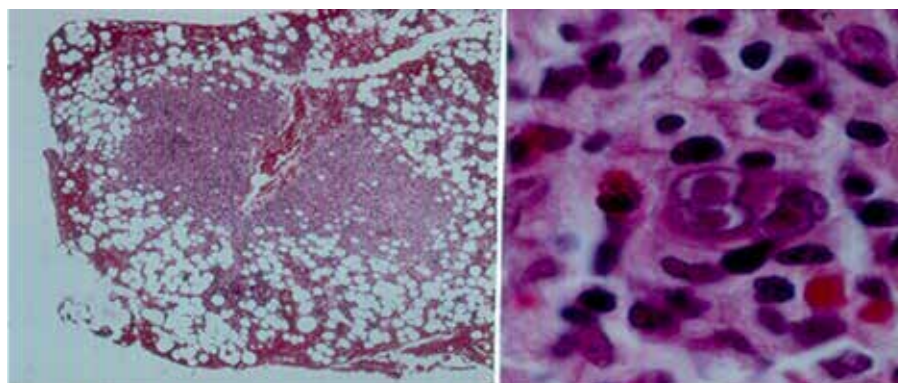


Figura 3. Médula ósea. La infiltración por linfoma de Hodgkin inclasificable es focal (H&E).

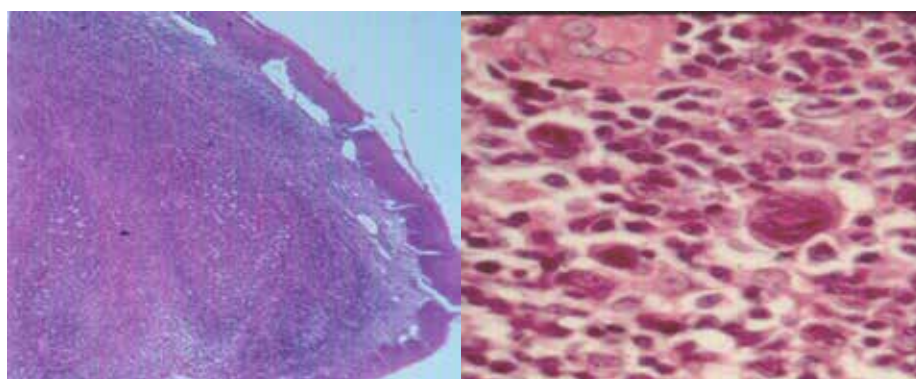


Figura 4. Amígdala palatina. El linfoma de Hodgkin celularidad mixta es interfolicular (H&E).

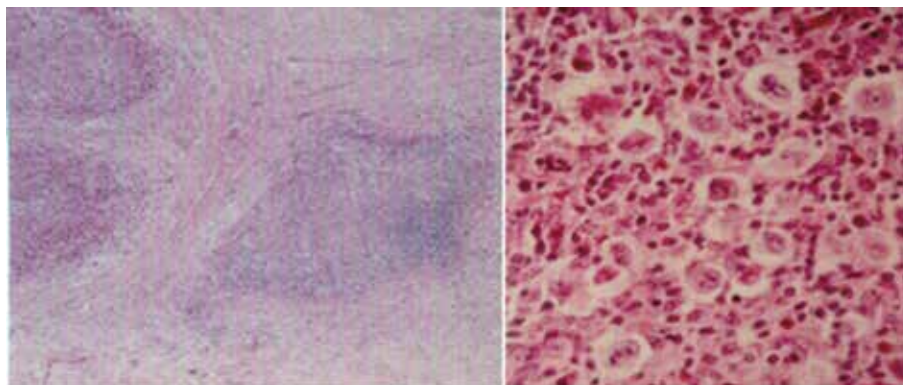


Figura 5. Tejido para-espinal. Muestra linfoma de Hodgkin nodular esclerosante (H&E).

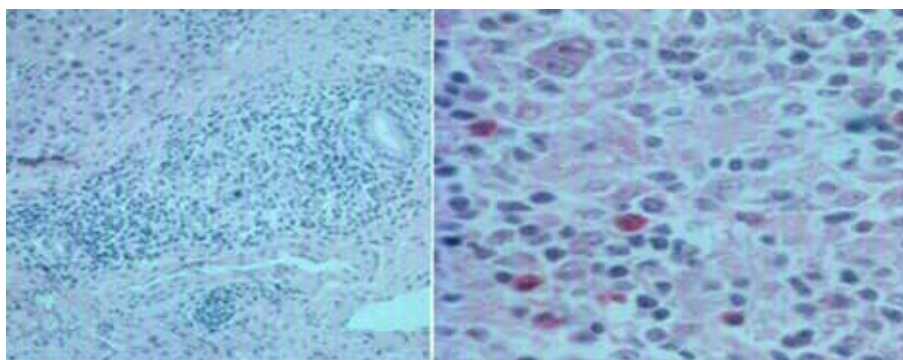


Figura 6. Hígado. Se observa infiltración portal por linfoma de Hodgkin no-clasificable (H&E).

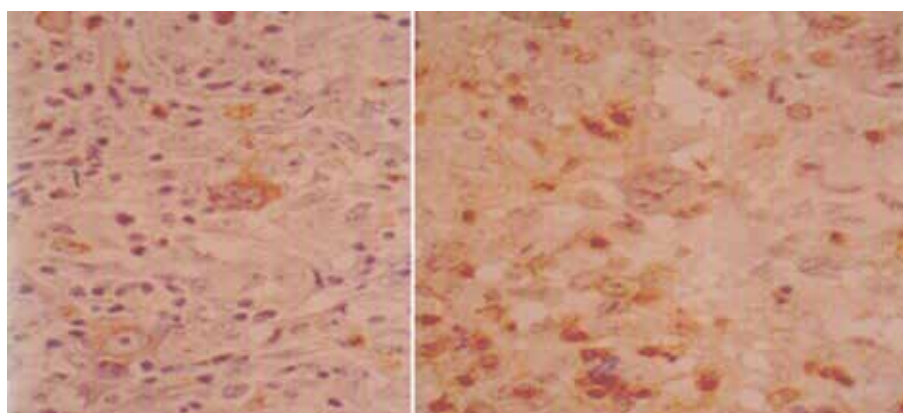


Figura 7. Inmunohistoquímica. La célula de Reed-Stenberg es positiva con CD15 y negativa para CD3 (PAP).

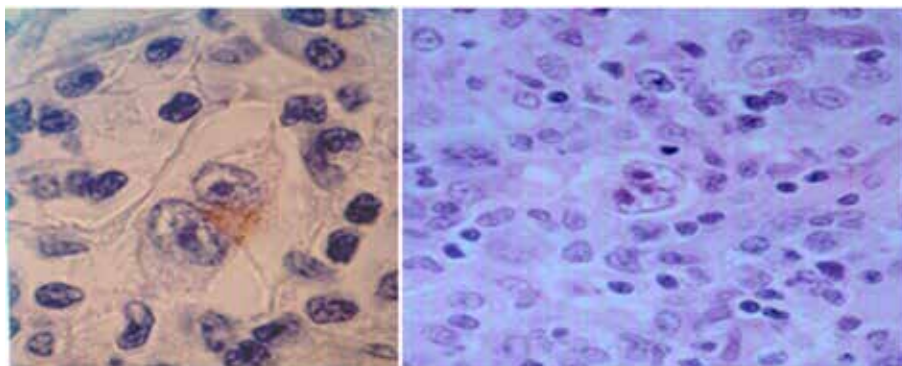


Figura 8. Inmunohistoquímica. Muestra positividad para CD30 y negatividad con CD45 en la célula de Reed-Sternberg (PAP).

DISCUSIÓN

Los linfomas de Hodgkin primarios extraganglionares son poco frecuentes y, aun cuando pueden observarse en diferentes tejidos y órganos, predominan en el tubo digestivo, las amígdalas palatinas y en los pulmones. En nuestra revisión, representaron el 1,1 % de 1 758 linfomas (Hodgkin y no-Hodgkin, ganglionares y extraganglionares) y el 4,3 % de los 460 linfomas de Hodgkin, estudiados en nuestra institución durante 15 años ⁽¹³⁻³⁰⁾.

El diagnóstico de linfoma de Hodgkin primario extraganglionar, como en nuestros casos, se puede hacer con el microscopio de luz convencional, empleando los criterios histológicos de Lukes y Butler. La variedad histológica que predominó, en la literatura revisada y nuestro estudio, fue la nodular esclerosante; las otras fueron poco frecuentes. En ocasiones, como en 5 de nuestros casos, lo escaso del tejido biopsiado y/o su localización (en especial en la médula ósea e hígado) no permite hacer la sub-clasificación histológica. No obstante, con los protocolos modernos de tratamiento, su pronóstico es similar al que se observa en la forma secundaria y ganglionar; con supervivencia prolongada e

inclusive curaciones en la mayoría de los casos. En nuestros pacientes no tuvimos información clínica al respecto ^(8-12, 31-34).

El patólogo/hematopatólogo, con una frecuencia variable, tiene que recurrir a estudios especializados, principalmente inmunofenotípicos, para establecer el diagnóstico de linfoma de Hodgkin con precisión, sin olvidar que todos ellos son complementarios y no excluyentes. El linfoma de Hodgkin clásico, independientemente de su variedad histológica, muestra inmunorreactividad para CD15, CD30, PAX-5 y MUM-1 en la mayoría de las células de Reed-Sternberg y sus variantes; negatividad con CD2, CD3, CD45, CD68, CD75, BOB1, perforina/granzima y ALK; así como positividad ocasional con CD20, BCL6, CD79, Oct.2 y EMA en escasas células tumorales. Excepcionalmente, las células de Reed-Sternberg y sus variantes, muestran marcadores exclusivos de linfocitos-T o células dendríticas foliculares. Genotípicamente, presenta rearreglos monoclonales de inmunoglobulinas y en ocasiones del receptor de células-T (TCR), aneuploidía, hipertetraploidía y ausencia de translocaciones; la presencia del virus Epstein-Barr (VEB) es mayor en la variedad celularidad mixta y menor en el nodular esclerosante;

encontrándose LMP-1 y EBNA-1 en las células tumorales infectadas con el VEB ⁽³⁵⁻⁴¹⁾.

Por otra parte, el linfoma de Hodgkin predominio linfocitario nodular, además de ser histológicamente diferente a la forma clásica, tiene positividad para kappa o lambda, CD20, BCL6, CD45, CD75, CD79a, PAX-5, PIM-1, MYC, Oct-2 y BOB.1; negatividad con CD2, CD3, CD15, CD30, CD43, MUM-1, perforina/granzima y ALK; así como EMA e IgD ocasionalmente positivos. Genotípicamente muestra re-arreglo monoclonal funcional de inmunoglobulinas y ausencia de infección por el VEB ^(12, 42-44).

En el diagnóstico diferencial del linfoma de Hodgkin primario extraganglionar, hay que considerar enfermedades de diversa naturaleza, dependiendo principalmente de su localización (Cuadro 4). La información clínica pertinente y, en especial, los estudios inmunofenotípicos son, en muchos casos, necesarios para hacer la diferenciación.

El linfoma de células grandes anaplásicas es con frecuencia confundido con el linfoma de Hodgkin depleción linfocitaria. Sin embargo, su inmunorreactividad con CD2, CD4, CD5, CD25, CD43, EMA, ALK, granzima/perforina y TIA-1; y negatividad para CD15, PAX5, MUM1

y el VEB, facilitan la diferenciación. En el linfoma de linfocitos-T periféricos, en ocasiones diagnosticado como linfoma de Hodgkin celularidad mixta, encontramos positividad o negatividad aberrante, aislada o combinada, con CD4 y CD8; positividad ocasional para CD30, perforina/granzima, TIA-1 y CD56; así como negatividad con CD10, BCL6, PD 1 y CXCL 13. El linfoma tipo micosis fungoide puede simular principalmente el linfoma de Hodgkin celularidad mixta, su positividad para CD2, CD3 y CD4/CD8; conjuntamente con la negatividad con CD7, CD15, CD30, PAX5 y MUM1; permiten la diferenciación. El linfoma de células-B grandes con abundantes linfocitos-T / histiocitos reactivos, confundido con linfoma de Hodgkin predominio linfocitario o celularidad mixta, muestra en la mayoría de los casos, la translocación t (14;18) (q32;q21), inmunomarcadores pan-B positivos (CD19, CD20, CD22 y CD79a) y negatividad para CD15 y el VEB ⁽⁴⁵⁻⁵³⁾.

La histiocitosis de células de Langerhans muestra gránulos de Birbeck o Langerhans intracitoplasmáticos, con el microscopio electrónico de transmisión e inmunorreactividad con CD1a, langerina y proteína S-100. El sarcoma mielóide tiene positividad para mieloperoxidasa, CD13, CD33, CD34, CD117 y HLA-DR en las células tumorales; ambos tumores pueden simular principalmente linfoma de Hodgkin celularidad mixta. Los carcinomas indiferenciados, en especial los que muestran eosinofilia, pueden interpretarse erróneamente como linfomas de Hodgkin celularidad mixta; la presencia de tonofilamentos y desmosomas con el microscopio electrónico de transmisión, su positividad para queratinas de bajo peso molecular (AE1/AE3) y negatividad con los marcadores linfoides facilitan el diagnóstico diferencial. Los melanomas amelanóticos, primarios y metastásicos, pueden simular cualquier tipo de linfoma de Hodgkin; la presencia de premelanomas con el microscopio electrónico de transmisión e inmunorreactividad para HMB-45, proteína S-100 y melan-A;

Cuadro 4. Linfomas de Hodgkin primarios extra ganglionares. Diagnóstico diferencial

-
- Linfomas no- Hodgkin
 - Células grandes anaplásicas
 - Linfocitos T- periféricos
 - Micosis fungoides
 - Células grandes-B con abundantes linfocitos-T / histiocitos reactivos
 - Histiocitosis de células de Langerhans
 - Sarcoma mielóide
 - Carcinomas indiferenciados
 - Melanomas
 - Fibrohistiocitomas malignos
-

permiten precisar el diagnóstico. De los fibrohistiocitomas malignos, la variedad inflamatoria es la que puede simular un linfoma de Hodgkin; su positividad con CD34, CD99, CD117 y Bcl-2 conjuntamente con la negatividad para CD15, CD30, PAX-5 y MUM-1; establecen la diferenciación ⁽⁵⁴⁻⁶²⁾.

En conclusión, los linfomas de Hodgkin primarios extraganglionares son pocos

frecuentes. Su diagnóstico, aun cuando posible con el microscopio óptico convencional, requiere, en un número variable de casos, de estudios especializados, principalmente inmunofenotípicos para su confirmación. El médico clínico es el que tiene la responsabilidad de decidir si el linfoma en su paciente es primario o secundario.

REFERENCIAS

1. Chu PG, Chang KL, Arber DA, Weiss LM. Immunophenotype of hematopoietic neoplasm. *Sem Diag Pathol.* 2000;17:236-256.
2. Fraga M, Forteza J. Diagnosis of Hodgkin disease: An update on histopathological and immunophenotypical features. *Histol Histopathol.* 2007;22:923-935.
3. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: Classification, diagnosis and grading. *Sem Hematol.* 1999;36:220-232.
4. Higgins RA, Blanckenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:441-461.
5. Pineda KMD, Rosas-Garcia MI, Rosas-Garcia G, Rosas-Uribe A. Conceptos cambiantes en los linfomas. *Rev Venez Oncol.* 2012;24(4):318-332.
6. Sen F, Vega F, Medeiros LJ. Molecular genetic methods in the diagnosis of hematologic neoplasms. *Sem Diag Pathol.* 2002;19:72-93.
7. Taylor CR. Hodgkin disease is a non-Hodgkin lymphoma. *Hum Pathol.* 2005;36:1-4.
8. Torti FM, Portlock CR, Rosenberg SA, Kaplan HS. Extra-lymphatic Hodgkin's disease. Prognosis and response to therapy. *Am J Med.* 1981;70:487-492.
9. Wood NL, Coltman CA. Localized primary extra nodal Hodgkin's disease. *Ann Int Med.* 1973;78:113-118.
10. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin disease. *Cancer Res.* 1966;26:1063-1081.
11. Lukes RJ. Criteria for involvement of lymph nodes, bone marrow, spleen and liver in Hodgkin disease. *Cancer Res.* 1971;31:1755-1767.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editores. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. 4ª edición. IARC Press: Lyon; 2008.
13. Dickson SG, Rosas-García G, Mota JDG, Rosas-Uribe A. Linfomas pulmonares y pleurales: Informe de 28 pacientes venezolanos. *Patologia Mex.* 2006;44:131-140.
14. Gelb AB, Medeiros J, Chen Y-Y, Weiss LM, Weidner N. Hodgkin's disease of the esophagus. *Am J Clin Pathol.* 1997;108:593-598.
15. Ferry JA, Fung C, Zukerberg L, Lucarelli MJ, Hasserjian RP, Preffer FI, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 373 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:170-184.
16. Haberman TM, Ryu JH, Inwards DJ, Kurtin PJ. Primary pulmonary lymphoma. *Sem Oncol.* 1999;26:307-315.
17. Herrlinger V, Klingel K, Meyermann R, Kandolf R, Kaiserling E, Kortmann RD, et al. Central nervous system Hodgkin's lymphoma without systemic manifestation: Case report and review of the literature. *Acta Neuropathol.* 2000;99:709-714.
18. Introcaso CE, Cantor J, Porter DL, Junkins-Hopkins JM. Cutaneous Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:295-298.
19. Khalbuss WE, Grigorian S, Mignone J, D'Agostino HJ. Chest wall abscess: An unusual presentation of Hodgkin's disease. *Diagn Cytopathol.* 2005;33:33-35.

20. Kumar S, Fend F, Quintanilla-Martinez L, Kingma DW, Sorbara L, Raffeld M, et al. Epstein-Barr virus positive primary gastrointestinal Hodgkin's disease. Association with inflammatory bowel disease and immunosuppression. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:66-73.
21. Maruyama D, Watanabe T, Beppu Y, Kobayashi Y, Kim SW, Tanimoto K, et al. Primary bone marrow lymphoma: A new and detailed characterization of 28 patients in a single institution study. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:216-223.
22. Ostrowski ML, Inwards CY, Strickler JG, Witzig TE, Wenger DE, Unni KK. Osseous Hodgkin disease. *Cancer.* 1999;85:1166-1178.
23. Pastrán CM, Rosas-García MI, Mota JDG, Rosas-Uribe A. Linfomas óseos: Características clínico-patológicas en 40 pacientes venezolanos. *Patologia Mex.* 2004;42:109-117.
24. Perin T, Canzonieri V, Glohim A, Volpe R, Scarabelli C, Carbone A. Primary Hodgkin disease of the vagina. *Leuk Lymphoma.* 2000;37:451-455.
25. Pineda KD, Rosas-García G, Rosas-Uribe A. Linfomas en biopsias hepáticas. Características clínico-patológicas en 18 pacientes venezolanos. *Patologia Mex.* 2006;44:229-236.
26. Ponzoni M, Fumagalli L, Rossi G, Freschi M, Re A, Viganò MG, et al. Isolated bone marrow manifestation of HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Mod Pathol.* 2002;15(12):1273-1278.
27. Quiñones Avila MP, González Longoria AA, Admirald JH, Medeiros LJ. Hodgkin lymphoma involving Waldeyer's ring: A clinic pathologic study of 22 cases. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:651-656.
28. Soderstrom KD, Joensuu H. Primary Hodgkin's disease of the stomach. *Am J Clin Pathol.* 1998;89:806-809.
29. Valdñal MS, La Valle GP, De Young BR, Frankel WL, Marsh WL. Primary localized extra nodal Hodgkin disease of the transverse colon. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1824-1827.
30. Wang SA, Rahemtullah A, Faquin WC, Harris NL, Hasserjian RP. Hodgkin's lymphoma of the thyroid: A clinic pathologic study of five cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2005;18:1577-1584.
31. Allamani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, Eurocare Working Group. Hodgkin disease survival in Europe and the US: Prognostic significance of morphologic groups. *Cancer.* 2006;107:352-360.
32. Bonadona G. Historical review of Hodgkin's disease. *Br J Hematol.* 2000;110:504-511.
33. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editores. Pathology and genetics of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumors. IARC Press: Lyon; 2001.
34. Provencio M, España P, Millán I, Yebra M, Sánchez AC, de la Torre A, et al. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:1133-1139.
35. Aguilera NS, Chen J, Bijwaard KE, Director-Myska AE, Barekman CL, Millward C, et al. Gene rearrangement and comparative genomic hybridization studies of classic Hodgkin lymphoma expressing T-cell antigens. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1772-1779.
36. Browne P, Petrosyan K, Hernandez A, Chan IA. The B-cell transcription factors BSAP, Oct.2, BOB.1 and the pan-B cell markers CD20 and CD79a are useful in the differential diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:767-777.
37. Miles RR, Mankey CC, Seiler CE, Teruya-Feldstein J, Hsi ED, Elenitoba-Johnson KS, et al. Expression of Grb 2 distinguishes classical Hodgkin lymphomas from primary mediastinal B-cell lymphoma and other diffuse large B-cell lymphomas. *Hum Pathol.* 2009;40:1731-1737.
38. Muchen M, Rijinsky K, Brauninger A, Baur AS, Oudejans JJ, Roers A, et al. A rare occurrence of classical Hodgkin's disease as a T-cell lymphoma. *J Exp Med.* 2000;191:387-394.
39. Nakamura S, Nagahama M, Kagami Y, Yatabe Y, Takeuchi T, Kojima M, et al. Hodgkin's disease expressing follicular dendritic cell marker CD21 without any other B-cell marker. A clinic pathologic study of nine cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:363-376.
40. Nam-Cha SH, Montes-Moreno S, Salado MT, Sanjuan J, Garcia JF, Piris MA. Lymphocyte rich classical Hodgkin's lymphoma: Distinctive tumor and micro environment markers. *Mod Pathol.* 2009;22:1006-1015.
41. Rodig SJ, Savaje KJ, Nguyen V, Pinkus GS, Shipp MA, Aster JC, et al. TRAF1 expression and c-Rel activation are useful adjuncts in distinguishing classical Hodgkin lymphoma from a subset of morphologically immunophenotypically similar lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:196-203.
42. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, et al. European Task Force Lymphoma Project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: Histologic and immunohistologic

- analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular pattern and abundant lymphocytes. *Blood*. 2000;96:1889-1899.
43. Prakash S, Fountaine T, Raffeld M, Jaffe ES, Pittaluga S. IgD positive L H cells identify an unique subset of nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:585-592.
 44. Stein H, Marafioti T, Foss HD, Laumen H, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Down-regulation of BOB.1/DBE1 and Oct.2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominance Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood*. 2001;97:496-501.
 45. Lara- Torres C, Ortíz-Hidalgo C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patologia Mex*. 2009;47:35-45.
 46. Barry TS, Jaffe ES, Sorbarat L, Raffeld M, Pittaluga S. Peripheral T-cell lymphomas expressing CD30 and CD15. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1513-1522.
 47. Gotta AC, Cintra ML, Macedo de Souza E, Chagas CA, Magna LA, Fleury RN, et al. Diagnosis of micosis fungoides: A comparative immunohistochemical study of T-cell markers using a novel anti-CD7 antibody. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2006;14:291-295.
 48. Fraga M, Sánchez-Verde, Forteza J, García-Rivero A, Piris MA. T-cell / histiocyte rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: Differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathology*. 2002;41:216-229.
 49. Izban KF, His ED, Alkan S. Immunohistochemical analysis of mycosis fungoid on paraffin embedded tissue section. *Mod Pathol*. 1998;10:978-982.
 50. Mc Bride JA, Rodríguez J, Luthra R, Ordóñez NG, Cabanillas F, Pugh WC. T-cell rich B large-cell lymphoma simulating lymphocyte-rich Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:193-201.
 51. Medeiros LJ, Elenitoba-Jhonson KSJ. Anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:707-722.
 52. Vasallo J, Lamant L, Brugieres L, Gaillard F, Campo E, Brousset P, et al. Alk-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:223-229.
 53. Went P, Agostinelli G, Gallomini A, Piccaluga PP, Ascani S, Sabattini E, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: A proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006;24:2472-2479.
 54. Bahrami A, Truong LD, Ro JY. Undifferentiated tumor. True identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:326-346.
 55. Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, Pileri SA. Myeloid sarcoma. Extra medullary manifestation of myeloid disorders. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:432-437.
 56. Chen J, Yanuck RR, Abbondanzo SL, Chu WS, Aguilera NS. c-kit (CD 117) reactivity in extra medullary myeloid tumor/granulocytic sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:1448-1452.
 57. De Young BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinoma of unknown origin. An algorithmic approach. *Sem Diag Pathol*. 2000;17:184-193.
 58. Kucher C, Zang PJ, Pasha T, Elenitsas R, Wu H, Ming ME, et al. Expression of melan-A and Ki-67 in desmoplastic melanoma and desmoplastic nevi. *Am J Dermatopathol*. 2004;26:452-457.
 59. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:615-619.
 60. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Campo E, Chan JK, et al. Tumors of histiocytes and accessory dendritic cells. An immunohistochemical approach to classification from the international Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology*. 2002;41:1-29.
 61. Khalidid HS, Singleton TP, Weiss SW. Inflammatory malignant fibrous histiocytoma: Distinction from Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma by a panel of leukocyte markers. *Mod Pathol*. 1997;10:438-444.
 62. Suster S. Recent advances in the application of immunohistochemical markers for the diagnosis of soft tissue tumors. *Sem Diag Pathol*. 2000;17:225-235.