

CONCEPTOS CAMBIANTES EN LOS LINFOMAS

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

INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS, VENEZUELA. DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE NUEVA YORK, HOSPITAL QUEENS, PEDIATRIC INFECTION DISEASES, HOUSTON, TEXAS, EE.UU

RESUMEN

Los conceptos y la clasificación de los linfomas se han modificado a través de los años como resultado de los avances tecnológicos en el estudio de las neoplasias linfo-hematopoyéticas. Los linfomas desde mediados del siglo pasado se han clasificado en dos grupos: 1. Enfermedad de Hodgkin y 2. Linfomas no-Hodgkin; con sus tipos arquitectónicos y citológicos caracterizados con el microscopio de luz convencional. Sin embargo, la incorporación progresiva de técnicas de laboratorio especializada, principalmente inmunocito/histoquímicas y biología molecular, han permitido la identificación de nuevas variedades clínico-patológicas, inmuno-fenotípicas y genotípicas; de gran importancia terapéutica y pronóstica para los pacientes. En la actualidad, los linfomas se clasifican siguiendo las recomendaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia, hematopoyética, linfoma, clasificación, Hodgkin, inmunohistoquímica.

SUMMARY

The concepts and classification of the lymphomas have been modified throughout the years, as a result of the technological advances in the study of the lymph-hematopoietic neoplasms. The lymphomas, since the middle of the last century have been classified in two groups: 1. Hodgkin's disease, and 2. Non-Hodgkin's lymphomas; with its architectural and cytological types characterized with the conventional use of light microscope. Nevertheless, the progressive incorporation of specialized laboratory techniques mainly immunocyto-histochemistry and the molecular biology has allowed the identification of new clinic pathological, immuno-phenotypical and genotypic varieties; of great importance in the treatment and prognosis of the patients. At the present time, the lymphomas are classified following the most recent World Health Organization recommendations.

KEY WORDS: Neoplasm, hematopoietic, lymphoma, classification, Hodgkin, immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas desde su descripción original y hasta mediados del siglo pasado se clasificaron en tres grupos principales: enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma y reticulosarcoma, probablemente debido a la escasa respuesta al tratamiento y limitada sobrevida de los pacientes. La deficiente correlación clínico-patológica encontrada

Recibido: 25/07/2012 Revisado: 23/08/2012

Aceptado para publicación: 15/09/2012

Correspondencia: Dra. Keyla Pineda. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Urb. Artigas Av. José Ángel Lamas, San Martín Caracas. Tel: 021240611. E-mail: arosas@cantv.net, arudoc@hotmail.com.

por los clínicos, propició que se revisaran y actualizaran los conceptos y la clasificación de los linfomas a partir de la década de 1940. Jackson y Parker en 1944 y Lukes y Butler en 1963 y 1966, respectivamente lo hicieron en la enfermedad de Hodgkin. Gail y Mallory en 1942, Rappaport en 1956 y 1966, Lukes y Collins en 1974 y Lennert en 1975 la realizaron en los linfomas no-Hodgkin. Sin embargo, los estudios de transformación linfocitaria con agentes mitógenos y la identificación de los diferentes tipos de linfocitos en suspensiones celulares y cortes histológicos por congelación, estudiados con inmunofluorescencia, además de permitir un mejor conocimiento de la biología celular de los linfomas causaron una gran confusión y controversia entre clínicos y patólogos en la década de 1970; al demostrarse que muchos de los linfomas de células grandes (“histocíticos”) eran funcionalmente de linfocitos. El Instituto Nacional del Cáncer, en Estados Unidos de América, en un intento de unificar criterios y superar diferencias entre las clasificaciones alternas a la morfológica de Rappaport, patrocinó un estudio retrospectivo de 1 175 linfomas no-Hodgkin: el cual, al no encontrar diferencias significativas entre las seis clasificaciones analizadas: Rappaport, Lennert o Kiel, Lukes y Collins, Dorfman, Grupo Británico y la Organización Mundial de la Salud (OMS); propuso en 1982 una “Fórmula de Trabajo para Uso Clínico” (“*Working Formulation for Clinical Usage*”), la cual, con algunas limitaciones permitía una nomenclatura más uniforme y la identificación de diferentes variedades funcionales, morfológicas y pronósticas de los linfomas no-Hodgkin ⁽¹⁻¹³⁾.

El incremento en el número y especificidad de los anticuerpos linfo-hematopoyéticos y alteraciones genotípicas (translocaciones, re-arreglos, trisomías, etc.), demostradas con técnicas de citogenética, citometría y biología molecular en suspensiones celulares y/o cortes histológicos por congelación o de tejidos incluidos en parafina; propició una nueva revisión

y actualización de los conceptos en los linfomas, especialmente de los no-Hodgkin. El Grupo Internacional para el Estudio de los Linfomas (*ILSG*, siglas en inglés), integrada principalmente por europeos y norteamericanos, propuso en 1994, la Clasificación Europea-Americana Revisada (*REAL*, siglas en inglés) para los linfomas, más cónsona con los conocimientos científicos y clínico-patológicos de la época. No obstante, la OMS auspició en 1997 una reunión internacional en *Airlie House, Virginia*, EE.UU., principalmente de clínicos expertos en linfomas (*Clinical Advisory Committee*); con la finalidad de re-evaluar los criterios diagnósticos, la nomenclatura y correlación clínico-patológica vigentes. Como resultado de esta revisión, se propuso clasificar a las neoplasias linfo-hematopoyéticas (incluyendo los linfomas) incorporando los aspectos clínicos, inmuno-fenotípicos y genotípicos más recientes, recomendaciones que fueron aceptadas y publicadas por la OMS en el 2001. Sin embargo, la OMS patrocinó posteriormente (2007) otra reunión multidisciplinaria para discutir y analizar varios tipos de linfomas no-Hodgkin novedosos y controversiales como los llamados de la “zona gris”, que mostraban características inmuno-fenotípicas y genotípicas intermedias entre los linfomas no-Hodgkin o entre linfoma no-Hodgkin y Hodgkin; observaciones y recomendaciones que están incluidas en su monografía de 2008 (Cuadro 1, 2, 3, 4) ⁽¹⁴⁻²⁴⁾. El propósito de nuestra revisión fue el de hacer un breve recuento histórico de los cambios en los conceptos y la clasificación de los linfomas como resultado de los progresivos avances clínicos patológicos, inmuno-fenotípicos y genotípicos; parte de los cuales se lograron con la participación del grupo de Hematopatología “Dr. Henry Rappaport” de la Universidad de Chicago en EE.UU (Figura 1).

LINFOMA DE HODGKIN

Descrito por Thomas Hodgkin en 1832 y llamado enfermedad de Hodgkin por Samuel



Figura 1. Tutorial International de Hematopatología neoplásica del grupo “Dr. Henry Rappaport” de la Universidad de Chicago (EE.UU). París (Francia) 1974. Sentados de izquierda a derecha: Drs: Charles Platz, Costan Berad, Ronald Dorfman, Robert Lukes, Henry Rappaport, Gerals Byrne, Elaine Jaffe, y John Bennet. De pie (de izquierda a derecha) Drs: Russel Brynes, William Sheehan, James Vardiman, Arturo Rosas-Uribe, Daina Variakojis, Glauco Frizzera, Raul Braylan.

Wilks en 1865, permaneció sin ser subclasificado hasta 1944 cuando Jackson y Parker describieron tres variedades histológicas con aparente relevancia clínica: 1. Para-granuloma, poco frecuente y con excelente pronóstico, 2. Granuloma, el más frecuente y con pronóstico variable e impredecible y 3. Sarcoma, el más raro y con el peor pronóstico. Sin embargo, los clínicos responsables del tratamiento y seguimiento de los pacientes, no encontraron una correlación clínico-patológica satisfactoria. Por consiguiente, Lukes en 1963 y con la colaboración de Butler en 1966, propuso una clasificación alterna que incluía seis tipos histológicos que mejoraban considerablemente el estudio, diagnóstico y tratamiento de los pacientes: predominio linfocitario, nodular y difuso. Nodular esclerosante, celularidad mixta, depleción linfocitaria, reticular y fibrosis difusa. No obstante, en la reunión multidisciplinaria de

Rye, Nueva York en 1965, clínicos y patólogos acordaron reducirla a cuatro tipos: 1. Predominio linfocitario, 2. Nodular esclerosante, 3. Celularidad mixta y 4. Depleción linfocitaria; clasificación conocida hasta la actualidad como de Rye; cuya utilidad y beneficio para los pacientes, ha sido demostrada en estudios de diferentes instituciones y países. En la actualidad, el linfoma de Hodgkin debe ser clasificado de acuerdo a las recomendaciones más recientes de la OMS (Cuadro 1). Sin embargo, los patólogos/hematopatólogos, en el ejercicio diario de nuestra especialidad tenemos que continuar usando los criterios histológicos diagnósticos de Lukes y Butler, para establecer con mayor precisión el diagnóstico diferencial con los diferentes procesos, benignos y malignos, con los que puede ser confundido ⁽²⁴⁻²⁹⁾.

Cuadro 1. Linfomas de Hodgkin (24).

Predominio linfocitario nodular

Clásico:

Esclerosis nodular
Celularidad mixta
Rico en linfocitos
Depleción linfocitaria

El mejor conocimiento, variedad y especificidad de las técnicas inmunofenotípicas y genotípicas accesibles en la actualidad; han permitido resolver algunas interrogantes que aun persistían: 1. El linfoma de Hodgkin es, en la mayoría de los casos, una neoplasia maligna de linfocitos-B, 2. La variedad predominio linfocitario nodular, corresponde a un linfoma no-Hodgkin de linfocitos-B, con la potencialidad de transformación a uno difuso de células grandes. 3. La mayoría de los casos con depleción linfocitaria son linfomas no-Hodgkin de células grandes anaplásicas y 4. Los protocolos modernos de

tratamiento en la forma clásica del linfoma han logrado que el pronóstico y sobrevida de los pacientes sea excelente y prolongada; independientemente del tipo histológico y extensión (estadio) de la enfermedad ^(17, 21, 24,30).

El linfoma de Hodgkin predominio linfocitario nodular, tiene características inmunofenotípicas que permiten su identificación y diferenciación con los de tipo clásico; las células tumorales multilobuladas o L & H. muestran inmunorreactividad con CD20, BCL6, CD45, CD75, CD79a, PAX 5, PIM1, MYC, Oct 2 y B0B.1; así como negatividad para CD2, CD3, CD15, CD30, CD43, MUM 1, perforina/granzima y ALK. El EMA, la cadena-J e inmunoglobulinas son en ocasiones positivas. Genotípicamente, tiene re-arreglo monoclonal funcional de inmunoglobulinas y ausencia de infección latente del virus Epstein-Barr (VEB). Las células tumorales se originan de los centroblastos foliculares ⁽³¹⁻³⁵⁾.

El linfoma de Hodgkin clásico se caracteriza inmunofenotípicamente por su positividad con CD15, CD30, PAX5 y MUM1 en la mayoría de las células de Reed-Sternberg y sus variantes; así como por su negatividad para CD2, CD3, CD43, CD45, CD68, CD75, cadena-J, BOB.1, perforina/granzima y ALK. El CD20, EMA, BCL-6, CD79a, y Oct 2 son ocasionalmente positivos. Con frecuencia está asociado con sobre-expresión y patrones anormales de las interleucinas (IL) 2, 5, 6, 7, 9, 10 y 13; así como del factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (*GM-CSF*, siglas en inglés), linfotoxina-a, eotoxina, factor transformador del crecimiento-beta (TGF- β) y la quimiocina TARC; las cuales probablemente sean responsables de la presencia de células inflamatorias y fibrosis, observadas en algunos casos. Genotípicamente, las células de Reed-Sternberg y sus variantes, en la mayoría de los casos, muestran re-arreglos monoclonales de inmunoglobulinas y en ocasiones del receptor de células- T (TCR). La citogenética clásica y la hibridización *in situ* con inmunofluorescencia

(FISH) muestra aneuploidia e hipertetraploidia, compatibles con la multinucleación de las células neoplásicas; así como ausencia de las translocaciones t(14;18) y t(2;5). La prevalencia del VEB en las células de Reed-Sternberg varía con los tipos histológicos, es mayor en el de celularidad mixta y menor en el nodular esclerosante. Las células tumorales infectadas con el VEB, también expresan el LMP-1 y EBNA-1 ⁽³⁶⁻⁴¹⁾. En la actualidad se considera que en la mayoría de los casos, las células neoplásicas en el linfoma de Hodgkin clásico, se originan de los linfocitos-B maduros del centro germinal; ocasionalmente de las células reticulares dendríticas y rara vez de linfocitos- T periféricos (postímicos) ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

LINFOMA NO-HODGKIN

Los conceptos y clasificación de los linfomas no-Hodgkin, contrariamente a los de Hodgkin, han tenido modificaciones periódicas y sustanciales desde mediados del siglo 20. La clasificación morfológica de Rappaport, descrita en 1956 y actualizada en 1966, fue de gran ayuda y utilidad para clínicos y patólogos demostrada en estudios clínico-patológicos de diferentes instituciones y países. Sin embargo, el reconocimiento de los diferentes tipos de linfocitos, propició que Lukes y Collins en Norteamérica en 1974 y Lennert en Europa en 1975, propusieran clasificaciones alternas que separaban a los linfomas no-Hodgkin de acuerdo a sus características funcionales (inmunológicas) y grado de agresividad, independientemente de su aspecto arquitectónico. Los avances tecnológicos inmunofenotípicos y genotípicos de la década de 1980; propiciaron que el Grupo *ILSG*, con el apoyo de la OMS, recomendara en 1994, el uso de la clasificación Europea-Americana para los linfomas *REAL*. Sin embargo, debido a que aun persistía escepticismo entre los clínicos, la OMS convocó en *Airlie House Virginia*, EE.UU en 1997 una reunión principalmente de oncólogos y hematólogos expertos en linfomas

(“*Clinical Advisory Committee*”) para reevaluar una vez más los conceptos y la clasificación de los linfomas; recomendando fueran consideradas las características clínicas (localización, estadio e índice pronóstico), histológicas (arquitectura y citología), inmunofenotípicas (positividad o negatividad con diferentes anticuerpos) y genotípicas (translocaciones, re-arreglos, trisomías, etc.); recomendaciones que incorporó la OMS en su monografía de 2001. En la reunión multidisciplinaria más reciente (2007) auspiciada por la OMS, en Virginia, EE.UU, se discutieron y analizaron los avances inmunofenotípicos y genotípicos recientes; recomendándose en la publicación de 2008, la inclusión de nuevos tipos de linfomas no-Hodgkin de células-B maduras (“linfomas de la zona gris”); como son los inclasificables con características intermedias entre células grandes y Burkitt, así como de células grandes y Hodgkin clásico (Cuadro 2,3, 4) ^(24,46-54).

Los linfomas no-Hodgkin tienen características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y genotípicas comunes para todas las variedades y específicas para cada una de ellas; las cuales permiten su identificación y diferenciación ^(15, 20-24, 46, 47).

Los linfomas linfoblásticos/leucemias linfoblásticas de células-B precursoras, tienen características inmunofenotípicas y genotípicas que facilitan su identificación y diferenciación. Los linfomas muestran inmunorreactividad con CD10, CD19, CD24, CD79a, HLAT-DR, PAX5 y TdT. En la forma leucémica se observa además positividad variable con CD20 y CD22 y en forma ocasional para CD13 y CD33. Las anormalidades citogenéticas son de varios tipos: hipodiploides, hiperdiploides, pseudodiploides y translocaciones; las cuales tienen implicaciones pronósticas diferentes:

1. Favorables con la t(12;21) (p13;q22), alteración genética TEL/AML1 e hiperdiploide de más de 50.
2. Pronóstico desfavorable con las translocaciones t(9;22) (q34;q11.2), t(4;11)

(q21 ;q23), t(1;19) (q23;p13.3) y alteraciones genéticas hipodiploides. BCR/ABL, AF4/MLL y PBX/E2A. Las células neoplásicas se originan de linfocitos-B precursores o células hematopoyéticas madre ^(56,57).

Los linfomas no-Hodgkin de linfocitos-B maduros comparten positividad con algunos anticuerpos y requieren de otros, que varían entre tipos morfológicos, para su identificación. En la actualidad, las características inmunofenotípicas y genotípicas de algunas de las variedades histológicas más frecuentes son:

1. Linfoma difuso de células -B grandes (DLBCL). Muestra inmunorreactividad con CD19, CD20, CD22 y CD79a (aun cuando alguno de ellos puede estar ausente); también tiene positividad para el BCL-6. Ki-67, inmunoglobulinas de superficie (membrana celular) principalmente IgM. El CD5, CD10, CD30 y BCL-2 muestran una positividad variable (10 % al 50 %); el p53 y CD138 la tienen ocasionalmente. Genotípicamente, aproximadamente la tercera parte de los casos, presentan la translocación t(14;18)(q32;q21) y re-arreglo del BCL-6 en los casos que están asociados al SIDA. Las células tumorales se originan de linfocitos-B activados del centro o poscentro germinal ⁽⁵⁸⁻⁶³⁾.
2. Linfoma folicular. Independientemente de su grado muestra, en la mayoría de los casos, positividad para kappa o lambda (2/1), CD19, CD20, CD22, CD10, CD79a, BCL2 y BCL6. El CD5, CD23, CD43 y el Bcl-1 son negativos. La mayoría, en especial los grado I, tienen la translocación t(14;18)(q32;q21); en ocasiones pérdida de los cromosomas 1p,6q,10q y 17p, y ganancia del 1,6p,7,8 y 12q,18q y X. Se considera que las células neoplásicas se originan de linfocitos-B del centro germinal ⁽⁶⁴⁻⁶⁹⁾.
3. Linfoma de la zona marginal extra ganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (Linfoma - MALT). En la mayoría de los casos tiene inmunorreactividad para kappa

Cuadro 2. Neoplasias linfoides de células precursoras (24).

Leucemia / Linfoma linfoblástico	B, tipo no especificado
Leucemia / Linfoma linfoblástico	B, con anormalidades genéticas recurrentes
Leucemia / Linfoma linfoblástico-T	

Cuadro 3. Neoplasias de células -B maduras (24).

-
1. Leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico pequeño
 2. Leucemia prolinfocítica de células-B
 3. Linfoma de la zona marginal esplénica
 4. Tricoleucemia
 5. Linfoma / leucemia esplénica, inclasificable
 6. Linfoma linfoplasmacítico
 7. Enfermedades de cadena pesada
 8. Neoplasias de células plasmáticas
 9. Linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (Linfoma MALT)
 10. Linfoma de la zona marginal ganglionar
 11. Linfoma folicular
 12. Linfoma centro-folicular primario cutáneo
 13. Linfoma de células del manto
 14. Linfoma difuso de células-B grandes
 15. Linfoma de células-B grandes, rico en células-T / Histiocitos
 16. Linfoma difuso de células-B grandes primario en el SNC
 17. Linfoma difuso de células -B grandes primario cutáneo de la pierna
 18. Linfoma difuso de células -B grandes VEB- positivo en ancianos
 19. Linfoma difuso de células -B grandes asociado con inflamación crónica
 20. Granulomatosis linfomatoide
 21. Linfoma de células-B grandes primario en mediastino (Tímico)
 22. Linfoma de células-B grandes intravascular
 23. Linfoma de células-B grandes ALK- positivo
 24. Linfoma plasmablastico
 25. Linfoma de células-B grandes originado en enfermedad de Castleman multicéntrica Asociada a HHV8
 26. Linfoma primario en derrames
 27. Linfoma de Burkitt
 28. Linfoma de células-B grandes, inclasificable con características intermedias entre linfoma de células-B grandes y linfoma de Burkitt.
 29. Linfoma de células-B, inclasificable con características intermedias entre linfoma difuso de células -B grandes y linfoma de Hodgkin clásico.
-

o lambda (2/1), CD20, CD79a y Bcl-2; así como para el CD43 y Bcl-6 en menor proporción (30 %) y el CD5, CD10 y CD23

y ciclina D1 ocasionalmente (< 10 %). El Bcl-1 es negativo en todos. Genotípicamente muestra varias alteraciones: translocaciones

Cuadro 4. Neoplasias de células -T y NK maduras (24).

1. Leucemia prolinfocítica de células -T
2. Leucemia linfocítica de células grandes granulares
3. Enfermedades linfoproliferativas crónicas de células -NK
4. Leucemia agresiva de células- NK
5. Enfermedades linfoproliferativas VEB-positivas de células -T en niños
6. Leucemia /linfoma de células -T en adultos
7. Linfoma extra-ganglionar de células-NK/ T, tipo nasal
8. Linfoma de células- T asociado a enteropatías
9. Linfoma de células- T hepato -esplénico
10. Linfoma de células- T subcutáneo, tipo similar a paniculitis
11. Micosis fungoide
12. Síndrome de Sézary
13. Enfermedades linfoproliferativas de células- T primarias cutáneas CD30 positivas
14. Linfoma de células- T, gamma delta, primario cutáneo
15. Linfoma de células -T, sin otra especificación (NOS).
16. Linfoma angioinmunoblástico de células- T
17. Linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL), ALK-positivo
18. Linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL) ALK- negativo

t(11;18) (q21;q21) y t(14;18) (q32;q21), así como la trisomía 3; las más frecuentes. Las translocaciones t(1;14) (p22;q32) y la t(3;18) (p14;q32) están presentes ocasionalmente. Las células tumorales se originan de los linfocitos-B de la zona marginal poscentro germinal ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.

4. Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica. Presenta, en la mayoría de los casos, positividad para kappa o lambda (2/1), CD5, CD20, CD22, CD23, CD43, CD79a, Bcl-2, IgM e IgD. El Bcl-6 se encuentra con menor frecuencia (< 30 %) y rara vez el CD10 y Bcl-1; (<10 %). Genotípicamente, aproximadamente el 80 % tiene alteraciones cromosómicas, con predominio de la trisomía 12 y ausencia o deficiencia (“*deletion*”) 13q14.3. Con menor frecuencia se observa ausencia o deficiencia 11q 22-23, 6q y 17p13. En la actualidad, se considera que las células neoplásicas se originan de linfocitos -B con experiencia antigénica ^(74,75).

5. Linfoma de células del manto. Tiene en la mayoría de los casos, inmunorreactividad para kappa o lambda (1/1), IgM, IgD, CD5, CD20, CD43, Bcl-2 y ciclina D1. El CD10, CD23 y el Bcl-6 se observan ocasionalmente (<10 %). Genotípicamente, muestra la translocación t(11;14) (q13;q32) en casi todos los casos, trisomía 12 en algunos (25 %), frecuencia variable (21 %-59 %) de aberraciones cromosómicas secundarias (ganancias o pérdidas) y la t(8.14)(q24;q32) ocasionalmente. Se considera que las células tumorales se originan de linfocitos-B periféricos de la zona interna del manto folicular (pre-centro germinal) ⁽⁷⁶⁻⁸⁰⁾.
6. Linfoma de Burkitt. Muestra positividad para inmunoglobulinas de superficie (principalmente IgM e IgD en cortes histológicos por congelación) CD10, CD19, CD20, CD79a, Ki-67 y Bcl-6. El Bcl-2, CD23 y TdT son negativos. Genotípicamente, casi todos los casos tienen las translocaciones que involucran al gen c-myc, en la mayoría

(85 %) se observa la t(8;14) (q24;q32) y en la minoría (15 %) la t(2;8) (p12;q24) y la 1(8;22) (q24;q11). En la actualidad, se considera que las células neoplásicas se originan de los linfocitos-B del centro germinal o poscentro germinal ⁽⁸¹⁻⁸³⁾.

7. Linfoma linfoplasmacítico /macroglobulinemia de Waldenström. La mayoría de los casos tienen inmunorreactividad para kappa o lambda (2/1), CD19, CD20, CD22, CD25, CD38 y CD79a; así como para el CD43 en menor proporción (22 %). El CD5, CD10 y CD23 son generalmente negativos y solo ocasionalmente positivos (<10 %). Genotípicamente, no muestra alteraciones cromosómicas u oncogénicas específicas, aun cuando se han descrito trisomías 3,4 y 18, así como ausencia o deficiencia 6q. La translocación t(9;14) (p13;q32), es excepcional. Las células tumorales se originan de linfocitos-B poscentro germinal diferenciándose a células plasmáticas ^(84,85).
8. Linfoma de células-B grandes mediastinal (tímico). Se observa, en la mayoría de los casos, inmunorreactividad con CD19, CD20, CD22, CD45 y Ki-67; para el BCL-6, MUM1, CD23 y CD30 en menor proporción y con CD10 y CD15 rara vez. El CD5 y CD43 son negativos. Genotípicamente, muestra re-arreglos en los genes de las inmunoglobulinas, cariotipos hiperdiploides con ganancia en los cromosomas 9p24, 2p15, Xp11.4-21 y Xq24-26; así como ampliación del gen REL; características que lo diferencian de los linfomas similares observados en otras localizaciones. No presentan re-arreglos del Bcl-2, Bcl-6 y c-myc. Se considera una neoplasia maligna originada de linfocitos -B medulares del timo ⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Los linfomas no-Hodgkin de linfocitos -T. Debido a su poca frecuencia (< 13 %) y escasos inmunomarcadores específicos requieren, con frecuencia, de la presencia de inmunofenotipos aberrantes para su identificación. Los estudios

genotípicos son, en muchos casos, necesarios para establecer la presencia de monoclonalidad. Las diferentes variedades incluidas en este grupo son: sin otra especificación (*NOS*, siglas en inglés), nasal NK/, angio-inmunoblástico, células grandes anaplásicas, micosis fungoide/síndrome de Sézary y otros linfomas cutáneos, enteropático, hepato-esplénico, linfoma/ leucemia del adulto, etc. (Cuadro 4); la mayoría de ellos muestran inmunorreactividad para anticuerpos pan- T (CD3, CD43, y CD45Ro), con positividad para CD8 e inmunofenotipos aberrantes (CD4-CD8 negativos o positivos) en algunos casos. Con frecuencia (65 %), se observa pérdida aberrante de uno o más marcadores pan- T (CD2, CD3, CD5, o CD7) ^(15,20-24). Las características inmunofenotípicas que se aprecian en algunas de las variedades son:

1. Linfomas de linfocitos-T, sin otra especificación (*NOS*). Aun cuando los antígenos asociados a linfocitos están presentes, los de tipo aberrante son comunes. El CD4 y el CD8 pueden ser positivos o negativos (aislados o combinados). El CD30 (en la variedad de células grandes), las proteínas citotóxicas (perforina, granzima y TIA1), CD15 y el CD56 son ocasionalmente positivos. El CD10, BCL6, PD1 y CXCL13 son negativos. Genotípicamente muestran, en la mayoría de los casos, re-arreglo clonal de los genes TCR y cariotipos complejos con pérdidas o ganancias de varios cromosomas (4 a 10, 12, 13, 17 y 22q). Sin embargo, no ha sido identificada una sola alteración citogenética consistente, aun cuando en ocasiones se encuentra la trisomía 3. Las células tumorales se originan de linfocitos-T maduros activados, principalmente CD4 ⁽⁸⁹⁻⁹²⁾.
2. Linfoma de linfocitos NKT nasal. Muestra en la mayoría de los casos típicos inmunorreactividad con CD2, CD56, HLA-DR, perforina, granzima, TIA-1, interleucina-2, CD43, CD45RO, CD25 y CD95; con CD7 y CD30 ocasionalmente positivos. El CD3, CD4,

CD5, CD8, CD16 y CD57 son negativos. Genotípicamente, la mayoría muestra TCR y el gen de las inmunoglobulinas normales, con aberraciones citogenéticas variadas: ganancia (2q) o pérdida (1p,4 a 7,11 y 15 q); así como ausencia de translocaciones específicas. Se considera una neoplasia maligna originada principalmente de linfocitos NK activados o de linfocitos citotóxicos en algunos casos (93-95).

3. Linfoma de linfocitos-T, tipo micosis fungoide/ síndrome de Sézary. En la mayoría de los casos se encuentra inmunorreactividad con CO2, CO3, CO4, CO5 y TCR-beta. En la micosis fungoide el CD8 y las proteínas citotóxicas son ocasionalmente positivas; en el síndrome de Sézary el CD8 es también rara vez positivo. Genotípicamente se observa, en ambas variedades, re-arreglo de los genes-TCR y cariotipos complejos con alteraciones numéricas y estructurales sin especificidad. En la actualidad, se considera que se originan de linfocitos- T maduros epidermotróficos CD4 positivos (96-98).
4. Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos-T. Presentan inmunorreactividad con CD3, CD5 y mixta CD4-CD8 (con predominio del primero). El CD21, CD23, CD35 y CD95 (fascina) son positivos en las células dendríticas foliculares. Las células plasmáticas presentes con frecuencia, muestran policlonalidad. Genotípicamente se observa re-arreglo del gen-TCR en la mayoría de los casos (75 %) y de inmunoglobulinas en la minoría (10 %). Las anomalías citogenéticas más frecuentes son las trisomías 3 y 5, un cromosoma X adicional, ganancia de 19, 11q13 y 22q; así como pérdida del 13q. Las células tumorales se originan de linfocitos-T ayudadores CD4 positivos del centro germinal (99,100).
5. Linfoma de linfocitos-T enteropático. Tiene positividad con CO3, CO7, CO30, CO103 y proteínas citotóxicas; la positividad con CD56 y CD68 se encuentra principalmente en la variedad de células medianas (monomórfica). El CO4 y CO5 son negativos. Genotípicamente muestra en la mayoría de los casos, HLA DQA1*0501 y el DQB1*0201 característicos de la enfermedad celíaca, y re-arreglo clonal de los genes- TRB@ y TRG@. Se origina de los linfocitos- T intra-epiteliales intestinales (101, 102).
6. Linfoma de linfocitos-T, hepato-esplénico. Es CD2, CD3, TIA-1 y CD56 positivo; con perforina y CD8, en algunos casos. El CD4, CD5 y CD7 son generalmente negativos. Genotípicamente muestra, en la mayoría de los casos, re-arreglo de genes-TCR gamma-delta y alfa-beta en la minoría. Con frecuencia se encuentra el isocromosoma 7q, en ocasiones conjuntamente con la trisomía 8. En la actualidad, se considera que se origina de linfocitos- T citotóxicos gamma-delta y rara vez de los alfa-beta (103,104).
7. Linfoma de células grandes anaplásicas. Es ALK positivo o negativo, con predominio del primero y muestra inmunorreactividad con CD3Q, EMA. CD25, gran enzima y/o perforina, TIA1, CD2, CD4, CD5 y CD43. El CD8 es positivo en algunos casos y el CD3, CD15, CD45 y CD45Ro, rara vez. El CD5, CD7, CD68, BCL2 y el VEB (Eber y LMP1) son negativos. Genotípicamente, la mayoría tiene re-arreglo clonal del TCR y la translocación t(2;5) (p23;q35). La t(1;2) (q25;p23) e inversión 2 se observan con menor frecuencia y las t(2;3)(p23;q12), t(2;17) (p23;q23), t(2;19) (p23;p13.1), entre otras, rara vez. Las células neoplásicas se originan de linfocitos citotóxicos-T maduros activados (105- 107).
8. Linfoma linfoblástico/leucemia linfoblástica aguda de linfocitos-T precursores. Muestra positividad con TdT y expresión variable para CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD34 y CD99; aun cuando es mayor con CD3 y CD7. El CD13 y el CD33 son con

frecuencia también positiva y el CD10 y el CD79a, ocasionalmente. Genotípicamente tiene translocaciones variadas del TCR en la mayoría de los casos: alfa y delta en el 14q11.2. beta en 7q 35 y gamma en 7p 14-15; así como en los factores de transcripción MYC (8q 24.1), TAL (1p 32), RBTN1 (11p 15), RBTN2 (11p 13) ,HOX11(10q24),LYL 1(19p13) y en la tirosina quinasa citoplásmica LCK (1p 34.3-35). Las células tumorales se originan de linfocitos-T precursores o linfocitos tímicos ^(108,109).

En conclusión, los avances tecnológicos,

inmunofenotípicos y genotípicos, han propiciado los cambios en los conceptos y la clasificación de los linfomas, observados principalmente en las últimas tres décadas. También han permitido que el diagnóstico y tratamiento de los pacientes sea más preciso. Es probable que en un futuro cercano, la extensa y compleja nomenclatura actual y la diferenciación entre los linfomas de Hodgkin y no- Hodgkin ya no sea necesaria. No obstante, los patólogos no debemos olvidar que la microscopia convencional es y seguirá siendo la base de la patología general y quirúrgica ⁽¹¹⁰⁻¹¹⁴⁾.

REFERENCIAS

1. Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma: A clinic pathological survey of 618 cases. *Am J Pathol.* 1942;18:381-429.
2. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans.* 1832;17:69-97.
3. Jackson H, Parker F. Hodgkin's disease. II Pathology. *New Engl J Med.* 1944;231:35-44.
4. Kundrat H. Uber Iympho -sarkomatosis. *Wien Klin Wochenschr.* 1893;6:234-239.
5. Lennert K, Mohri H, Stein H, Kaiserling E. The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Hematol.* 1975;31(Suppl 1):193-203.
6. Lukes RJ. Relationship of histological features to clinical stages in Hodgkin's disease. *Am J Roentgenol.* 1963;90:944-955.
7. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1966;26:1063-1083.
8. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer.* 1974;34:1488-1503.
9. Nathwani BN, Kim H, Rappaport H, Solomon J, Fox M. Non-Hodgkin's lymphomas: A clinic pathologic study comparing two classifications. *Cancer.* 1978;41:303-325.
10. National Cancer Institute sponsor study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description for clinic usage. *Cancer.* 1982;49:2112-2135.
11. Oberling C. Les réticulosarcomes et les réticulo-endothelio-sarcomes de la moelle osseuse (sarcoma d' Ewing). *Bull Assoc Franc Pl'etude du cancer.* 1928;17:259-296.
12. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular lymphoma: Are-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey. *Cancer.* 1956;9:792-821.
13. Rappaport H. Tumors of the Hematopoietic System. Atlas of tumor pathology. Section III, Fascicle 8. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology;1966.
14. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, et al. A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the International Lymphoma Study Group). *Histopathol.* 1994;25:517-536.
15. Chu PG, Chang KL, Arber DA, Weiss LM. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasms. *Sem Diag Pathol.* 2000;17:236-256.

16. Dunphy CH- Gene expression profiling data in lymphoma and leukemia: A review of the literature and extrapolation of pertinent clinical application. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:483-520.
17. Forteza J. Hematopathology: A leap forward in pathology. A personal view. *Sem Diag Pathol.* 2008;25:166-177.
18. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84:1361-1392.
19. Harris NI, Jaffe ES, Diebold. The World Health Organization classification of hematological malignancies of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol.* 2000;13:183-207.
20. Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:441-461.
21. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editores. *Pathology and genetics of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumors.* Lyon IARC Press; 2001.
22. Mason DY. Innovations in immunohistochemistry for the hematopathologist. *Ann Pathol.* 2007;27(IS):33-36.
23. Sen F, Vega F, Medeiros LJ. Molecular genetics methods in the diagnosis of hematologic neoplasm. *Sem Diag Pathol.* 2002;19:72-93.
24. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editores. *WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon IARC Press; 2008.
25. Abbondanzo SL. Thomas Hodgkin. *Ann Diag Pathol.* 2003;7:333-334.
26. Bonadonna G. Historical review of Hodgkin's disease. *Br J Hematol.* 2000;110:504-511.
27. Fraga M, Forteza J. Diagnosis of Hodgkin's disease: An update on histopathological and immunophenotypical features. *Histol Histopathol.* 2007;22:923-935.
28. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks. *Guys Hosp Rep.* 1865;11:56-67.
29. Colby TV, Hope RT, Warnke RA. Hodgkin's disease: A clinic pathologic study of 659 cases. *Cancer.* 1982;49:1848-1858.
30. Harris NL. Hodgkin's disease: Classification and differential diagnosis. *Mod Pathol.* 1999;12:159-176.
31. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Warnke RA. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1346-1356.
32. Nam-Cha SH, Roncador G, Sanchez-Verde L, Montes-Moreno S, Acevedo A, Domínguez-Franjo P, et al. PD1 a follicular T-cell marker useful for recognizing nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1252-1257.
33. Schmid C, Sargent C, Isaacson PG. L & H cells of nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease shows immunoglobulin light-chain restriction. *Am J Pathol.* 1991;139:1281-1289.
34. Stein H, Murafioti T, Foss HD, Laumen H, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Down-regulation of BOB1/OBF1 and Oct-2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood.* 2001;97:496-501.
35. Wlodarska I, Nooyen P, Maes B, Martin-Subero JI, Siebert R, Pauwels P, et al. Frequent occurrence of BCL 6 rearrangement in nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma but not in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;101:706-710.
36. Browne P, Petrosyan K, Hernandez A, Chan JA. The B-cell transcription factors BSAP, Oct-2, BOB1 and the pan-B cell markers CD20, CD22 and CD79a are useful in the differential diagnostic classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:767-777.
37. Fromm JR, Thomas A, Wood BL. Flow cytometry can diagnose classical Hodgkin lymphoma in lymph nodes with high sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol.* 2009;131:322-332.
38. Garcia-Cosio M, Santon A, Martin P, Camarasa N, Montalbán C, García JF, et al. Analysis of transcription factor Oct-1, Oct-2 and BOB.1 expression using tissue arrays in classical Hodgkin's lymphoma. *Mod Pathol.* 2004;17:1531-1538.
39. Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Diagnóstico histológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patología Mex.* 2009;47:35-45.
40. Nam-Cha SH, Montes-Moreno S, Salcedo 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. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, Delaney A, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med.* 2010;362:875-885.
 42. 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.
 43. Muchen M, Rajensky K, Brauninger A, Baur AS, Oudejans JJ, Roers A, et al. Rare occurrence of classical Hodgkin's disease as a T-cell lymphoma. *J Exp Med.* 2000;191:387-394.
 44. 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 markers. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:363-376.
 45. Seitz V, Hummel M, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Assaf C, Stein HL. Detection of clonal T-cell receptors gamma-chain gene rearrangement in Red-Sternberg cells of classic Hodgkin disease. *Blood.* 2001;95:3020-3024.
 46. Adams H, Leibisch P, Schmid P, Dirnhofer S, Tzankov A. Diagnostic utility of the B-cell lineage markers CD20, CD79a, PAX-5 and CD19 in paraffin-embedded tissues from lymphoid neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17:96-101.
 47. Cheong Tan LH. A practical approach to the understanding and diagnosis of lymphoma: An assessment of the WHO classification based on immune-architecture and immune-oncogenic principles. *Pathology.* 2009;41:305-326.
 48. Ikesoe T, Takeuchi T, Yang J, Adachi Y, Nishioka C, Furihata M, et al. Analysis of Aurora B kinase in non-Hodgkin lymphoma. *Lab Invest.* 2009;89:1364-1373.
 49. Maroto A, Martinez M, Martinez MA, de Agustin P, Rodriguez-Peralto JL. Comparative analysis of immunoglobulin polymerase chain reaction and flow cytometry in fine needle aspiration biopsy differential diagnosis of non-Hodgkin B-cell lymphoid malignancies. *Diag Cytopathol.* 2009;37(9):647-653.
 50. Ng SB, Khoury JD. Epstein-Barr virus in lymph proliferative processes: An update for the diagnostic pathology. *Adv Anat Pathol.* 2009;16:40-55.
 51. Pineda KMD, Rosas-García MI, Rosas-Uribe A. Lymphomas no-Hodgkin en pacientes pediátricos: características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y genotípicas. *Patología Mex.* 2007;45:169-178.
 52. Pineda KMD, Rosas-García G, Rosas-García MI. Linfomas extra ganglionares en la cabeza y el cuello: características clínicas, patológicas, inmunofenotípicas y genotípicas. *Patología Mex.* 2009;47:7-18.
 53. Taylor CR. IHC and the WHO classification of lymphomas. Cost effective immunohistochemistry using a deductive reasoning "decision tree" approach. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17:366-374.
 54. Taylor CR. The WHO classification of lymphomas: Cost effective immunohistochemistry using a deductive reasoning "decision tree" approach. Part II: The decision tree approach: Diffuse patterns of proliferation in lymph nodes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17:470-482.
 55. Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. A study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 2001;115:868-875.
 56. Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. A predominantly extra nodal tumors with low propensity for leukemic involvement. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1480-1490.
 57. Seegmiller AC, Kroft SH, Karandikar NJ, McKenna RW. Characterization of immunophenotypic aberrancies in 200 cases of B acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:940-949.
 58. Alizadeh AA, Eisen MB, Davies RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403:503-511.
 59. Chiu A, Frizzera G, Matthew S, Hyjek EM, Chadburn A, Tam W, et al. Diffuse blastoid B-cell lymphoma a histological aggressive variant off 14;18-negative follicular lymphoma. *Mod Pathol.* 2009;22:1507-1517.
 60. de Leval L, Harris NL. Variability in immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance. *Histopathol.* 2003;43:509-528.
 61. Ferry JA, Sohani AR, Longtime JA, Schwartz RA, Harris NL. HHV8-positive, EBV-positive Hodgkin lymphoma-like large B-cell lymphoma and HHV8-positive intravascular large B-cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2009;22:618-626.
 62. Gurbarani S, Anastasi J, Hyjek E. Diffuse large B-cell

- lymphoma more than a diffuse collection of large cells. Arch Pathol Lab Med. 2009;133:1121-113.
63. Sjö LD, Poulsen CB, Hansen M, Møller MB, Ralfkiaer E. Profiling of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry: Identification of prognostic groups. Eur J Haematol. 2007;79:501-507.
 64. Bende RJ, Smit LA, van Noessel CJ. Molecular pathways in follicular lymphoma. Leukemia. 2007;21:18-29.
 65. Davies AJ, Rosenwald A, Wright G, Lee A, Last KW, Weisenburger DD, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma proceeds by distinct oncogenic mechanism. Br J Haematol. 2007;136:286-293.
 66. Glas AM, Kernsten J, Delahaye LJ, Witteveen AT, Kibbelaar RE, Velds A, et al. Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment. Blood. 2005;105:301-307.
 67. Husson H, Carideo EG, Neuberg D, Schultze J, Munoz O, Marks PW, et al. Gene expression profiling of follicular lymphoma and normal germinal center B-cell using cDNA arrays. Blood. 2002;99:282-289.
 68. Pan Z, Shen Y, Du C, Zhou G, Rosenwald A, Staudt LM, et al. Two newly characterized germinal center B-cell associated genes. GCET1 and GCET2, have differential expression in normal and neoplastic B cells. Am J Pathol. 2003;163:135-144.
 69. Sotomayor EA, Shah IM, Sanger WG, Mark HFL. *In situ* follicular lymphoma with a 14;18 translocation diagnosed by a multimodal approach. Exp Mol Pathol. 2007;83:254-258.
 70. Bernasconi B, Karamitopolou-Diamantiis E, Tornillo L, Lugli A, Di Vizio D, Dirnhofer S, et al. Chromosomal instability in gastric-mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A fluorescence in situ hybridization study using a tissue microarray approach. Hum Pathol. 2008;39:536-542.
 71. Farinha P, Gascoyne R. Molecular pathogenesis of mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:6370-6378.
 72. Pineda KMD, Rosas-García G, Rosas-García MI. Linfomas no-Hodgkin extra ganglionar y extra esplénico de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas (linfomas MALT): características clínicas y patológicas en 76 pacientes venezolanos. Patología Mex. 2009;47:331-340.
 73. Wang G, Auerbach A, Wei M, Dow N, Barry TS, Hodge L, et al. t(11;18) (q21;q21) in extra nodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the stomach: A study of 48 cases. Mod Pathol. 2009;22:79-86.
 74. Thieblemont C, Nasser V, Felman P, Leroy K, Gazzio S, Callet-Bauchu E, et al. Small lymphocytic lymphoma, marginal zone B-cell lymphoma, and mantle cell lymphoma exhibit distinct gene expression profiles allowing molecular diagnosis. Blood. 2004;103:2727-2737.
 75. Weister A, Rosenwald A, Barry TS. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin gene, inferior clinical outcome, and distinct expression profiles. Blood. 2003;101:4944-4951.
 76. Bertonni F, Rinaldi A, Zucca E, Cavalli F. Update on the molecular biology of mantle cell lymphoma. Hematol Oncol. 2006;24:22-27.
 77. Gao J, Peterson LA, Nelson B, Goolsby C, Chen YH. Immunophenotypic variation in mantle cell lymphoma. Am J Clin Pathol. 2009;132:699-706.
 78. Herens C, Lambert F, Quintanilla-Martinez L, Bisig B, Deusings C, de Leval L. Cyclin D1- negative mantle cell lymphoma with cryptic t(12;14) (p13;q32) and cyclin D2-over expression. Blood. 2008;111:1745-1746.
 79. Mangseth K, Helgeland L, Klos J, Molven A, Vintermyr OK. Improved diagnostic segregation of mantle cell lymphoma by determination of cyclin D1/D3 expression ratio in formalin-fixed tissue. Diag Mod Pathol. 2009;18:150-155.
 80. Richard P, Vasallo J, Valmarys S, Missouri R, Delsol G, Brousset P. "In situ-like" mantle cell lymphoma: A report of two cases. J Clin Pathol. 2006; 59:995-996.
 81. Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Kluin P, Boerma EJ, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. New Engl J Med. 2006;354:2431-2442.
 82. Halalambieva E, Boerma EJ, van Imhoff GW, Rosati S, Schuurin E, Müller-Hermelink HK, et al. Clinical, immunophenotypic and genotypic analysis of adult lymphomas with morphologic features of Burkitt's lymphoma. Am J Surg Pathol. 2005;29:1086-1094.
 83. Harris NL, Horning SJ. Burkitt's lymphoma: The message from microarrays. New Engl J Med. 2006;354:2495-2498.
 84. Andriko JAW, Swerdlow SH, Aguilera NI, Abbondanzo SL. Is lympho-plasmacytic lymphoma a distinct entity? A clinic pathologic study of 20 cases. Am J Surg Pathol. 2001;25:742-

- 751.
85. Rosales CM, Lin P, Mansoor A, Bueso-Ramos C, Medeiros LJ. Lymphoplasmacytic I Waldenström macroglobulinemia associated with Hodgkin disease. *Am J Clin Pathol.* 2001;116:34-40.
86. Calvo KR, Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Jaffe ES. Molecular profiling provides evidence of primary mediastinal large B-cell lymphoma as a distinct entity related to classic Hodgkin lymphoma. Implications for mediastinal gray zone lymphomas as an intermediate form of B-cell lymphoma. *Adv Anat Pathol.* 2004;11:227-238.
87. Miles RR, Mankey CC, Seiler CE, Smith LB, Teruya-Feldstein J, Hsi ED, et al. Expression of Grb2 distinguishes classical Hodgkin lymphomas from primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hum Pathol.* 2009;40:1731-1737.
88. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, Sorbara L, Alonso MA, Raffeld M, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: The missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1411-1421.
89. Barry TS, Jaffe ES, Sorbara L, Raffeld M, Pittaluga S. Peripheral T-cell lymphomas expressing CD30 and CD15. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1513-1522.
90. Bonzheim I, Geissinger E, Tinguely M, Roth S, Grieb T, Reimer P, et al. Evaluation of Fox P3 expression in peripheral T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2008;130:613-616.
91. Geissinger E, Bonzheim I, Krenocs L, Roth S, Reimer P, Wilhelm M, et al. Nodal peripheral T-cell lymphoma correspond to distinct mature T-cell population. *J Pathol.* 2006;210:172-180.
92. Huang Y, Moreau A, Dupois J, Streubel B, Petit B, Le Gouill S, et al. Peripheral T-cell lymphomas with follicular growth pattern are derived from follicular helper T-cells (Tfh) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(5):682-690.
93. Armitage J, Vose J, Weisenberg D. International peripheral T-cell and natural killer I T cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26:4124-4130.
94. Kluin PM, Feller A, Gaulard P, Jaffe ES, Meijer CJ, Müller-Hermelink HK, et al. Peripheral T/NK-cell lymphoma: A report of the IXth workshop of the European Association for Hemato-pathology. *Histopathol.* 2001;38:250-270.
95. Jaffe ES. Mature T-cell and NK-cell lymphomas in the pediatric age. *Am J Clin Pathol.* 2004;122:5110-5121.
96. Criscione VD, Weinstock MA. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Lancet.* 2008;371:945-957.
97. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *New Engl J Med.* 2004;350:1978-1982.
98. Kinnery MC, Jones D. Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas: The WHO-EORTC classification and the increasing recognition of specialized tumor types. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:670-686.
99. Dupuis J, Boye K, Martin N, Copie-Bergman C, Plonquet A, Fabiani B, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). A new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T-cells. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:490-494.
100. Grogg K, Attyngalle A, Macon WR, Remstein ED, Kurtin PJ, Dogan A. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: A neoplasm of germinal-center T-helper cells. *Blood.* 2005;106:150-152.
101. Wright DH. Enteropathy associated T cell lymphoma. *Cancer Surv.* 1997;30:249-261.
102. Zetti A, de Leeuw R, Haralambieva E, Muller-Hermelink HK. Enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:701-706.
103. De Wolf-Peeters C, Achten R. $\gamma\delta$ -cell lymphomas: A homogeneous entity? *Histopathol.* 2000;36:294-305.
104. Macon WR, Levy NB, Kurtin PJ, Salhany KE, Elkhaila MY, Casey TT, et al. Hepato-splenic alfa beta T-cell lymphomas. A report of 14 cases and comparison with hepatosplenic gamma delta T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:285-290.
105. Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KSJ. Anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2007;27:707-722.
106. Muzzafar T, Wei EX, Lin P, Medeiros LJ, Jorgensen JL. Flow cytometric immune-phenotyping of anaplastic large cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(1):49-56.
107. Vassallo J, Lament L, Brugieres L, Gaillard F, Campo E, Brousset P, et al. A1k-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosis Hodgkin's disease: A report of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:223-229.
108. Cordo-Sterling DA, Aguilera NSI, Nondedkar MA, Abbondanzo SL. Immunoperoxidase detection of CD10 in precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia: A clinic pathologic study of 24 cases. *Arch Pathol*

- Lab Med. 2000;124:704-708.
109. Pilozzi E, Muller-Hennelink HK, Falini B, de Wolf-Peters C, Fidler C, Gatter K, et al. Gene rearrangements in T-cell lymphoblastic lymphoma. *J Pathol*. 1999;188:267-270.
110. Giordano T. Molecular profiling and personalized predictive pathology: Challenge to the academic surgical pathology community. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:402-403.
111. Jaffe ES, Harris HL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: The microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008;112:4384-4399.
112. Rosai J. The continuing role of morphology in the molecular age. *Mod Pathol*. 2001;14:258-260.
113. Rosai J. Why microscopy will remain a cornerstone of surgical pathology. *Lab Invest*. 2007;87:403-408.
114. Taylor CR. Hodgkin's disease is a non-Hodgkin lymphoma. *Hum Pathol*. 2005;36:1-4.