



Linfomas no Hodgkin T primarios de ganglio linfático. Análisis morfológico, de inmunohistoquímica y su asociación con virus de Epstein-Barr en pacientes del Hospital General de México

Mónica B Romero Guadarrama,* Marco A Durán Padilla,*
Avisai Alcántara Vásquez,* Mercedes Hernández González,*
Katia Hopp García,* Silvia Rivas Vera**

RESUMEN

Las neoplasias de linfocitos T maduras derivan de las células postítmicas y, para su estudio, se consideran junto con las células NK. Son poco frecuentes en ganglio linfático. El tipo más común es el T periférico inespecífico (3.7%) seguido del anaplásico T/Null de células grandes (2.4%). De un total de 463 casos de linfomas no Hodgkin, estudiados en un periodo de cinco años, 76 (16.4%) correspondieron a linfomas T/NK, en ganglio linfático se localizaron 24 (5.4%): 14 se presentaron en mujeres y 10 en hombres. La edad promedio fue 42.6 años. Histológicamente, 10 (41.6%) correspondieron a linfomas T periférico inespecífico, 10 (41.6%) a anaplásicos T/Null, 3 (12.5%) a T angioinmunoblásticos y el restante (4.1%) presentó morfología semejante al NK tipo nasal, pero fue negativo a CD56 y expresó gránulos citotóxicos. La expresión para diferentes marcadores T fue variable, el CD30 fue constante en linfomas anaplásicos y no así para ALK (cinasa del linfoma anaplásico). La asociación con el virus de Epstein-Barr se demostró en 14 de 21 casos (66.6%). El diagnóstico diferencial debe hacerse con linfoma de Hodgkin. En nuestra serie, el linfoma T de ganglio linfático fue poco frecuente; el sexo femenino predominó a diferencia de lo reportado en la literatura. La edad promedio fue de 42.6 años, menor que lo informado en la literatura mundial y es frecuente su asociación con virus de Epstein-Barr. El objetivo del presente trabajo es presentar la frecuencia, los tipos morfológicos, el diagnóstico diferencial y la asociación con el virus de Epstein-Barr de los linfomas no Hodgkin T de ganglio linfático registrados en un periodo de cinco años.

Palabras clave: Linfocito T, linfomas T ganglionares, virus de Epstein-Barr.

ABSTRACT

The matured T lymphocytes neoplasms originate from postthymic cells and are considered for their study together with those derived from NK cell. They are not frequent in lymph nodes, the most common type is the non specific peripheral T cell (3.7%) followed by the anaplastic T/null large cells (2.4%). From a total of 463 cases of non Hodgkin lymphomas studied in a period of five years, 76 (16.4%) were of T/NK type. Twenty four cases were in lymph node found (5.4%), 14 in females and 10 in men. The average age was 42.6 years. Histological 10 (41.6%) were non-specific T peripheral lymphocytes, 10 (41.6%) were T/Null anaplastic, 3 (12.5%) were to T angioimmunoblastic and one (4.1%) had morphology changes similar to the NK nasal type, but was negative to Cd 56 and had cytotoxic granules. The expression for different T cell markers was variable. The CD30 was constantly positive in anaplastic lymphoma but not so to ALK (anaplastic lymphoma kinase). The association with the Epstein-Barr virus was demonstrated in 14 of 21 cases (66.6%). The differential diagnosis has to be made with Hodgkin lymphoma. In this series the T cell lymphoma of lymph node is considered infrequent and there is a predominance

* Unidad de Patología. Hospital General de México (HGM) y Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

** Servicio de Hematología, HGM.

in female, something not found in the literature. The average age was 42.6 year, which is below the reported in the word literature. The association with the Epstein-Barr virus was however, frequent. The main objectives of this report are to show the frequency, morphological types, differential diagnosis and association with the Epstein-Barr virus of the non Hodgkin T lymphoma of the lymph node, in a 5 years period.

Key words: *T lymphocytes, lymph nodes T-cell lymphoma, Epstein-Barr virus.*

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin T ganglionares son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que presentan características clínicas, morfológicas y de inmunofenotipo particulares. Son frecuentes en países en vías de desarrollo.¹

La mayor parte de los casos se diagnostican en estadio clínico avanzado y suelen confundirse con otros linfomas. El cuadro clínico es variable, algunos pacientes pueden cursar asintomáticos y pasar inadvertidos por un largo periodo de tiempo, pero en general la evolución clínica es agresiva con pobre respuesta a tratamiento y corta supervivencia. Las manifestaciones clínicas pueden estar relacionadas con la expresión de citocinas por las células neoplásicas.² Los ganglios linfáticos más afectados son los cervicales, axilares, retroperitoneales, inguinales y mediastinales.³ El linfoma anaplásico ALK positivo es frecuente en niños y adultos jóvenes y se asocian a síndrome hemofagocítico.

Se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de linfomas T a diversos virus como el retrovirus (HTLV-1) en pacientes asiáticos, asociado con el linfoma/leucemia T del adulto, endémico en esa región,⁴ y al virus de Epstein-Barr presente en el linfoma T/NK de tipo nasal, frecuente en nuestro país y a otros tipos de linfomas T.⁵

Las características morfológicas de los diferentes linfomas T en ganglio linfático varían según el tipo; son tumores poco frecuentes, por lo que representan un problema de difícil diagnóstico pues suelen confundirse con otros linfomas, por lo que es importante conocer las características morfológicas y de inmunofenotipo.

Linfomas T periféricos inespecíficos. Este grupo comprende, según la clasificación actual de Kiel, los siguientes subtipos: Linfoma de células pequeñas, medianas y grandes pleomórfico, en la clasificación de los linfomas no Hodgkin por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se incluye como un grupo heterogéneo de morfología variable, que consisten en una mezcla de células medianas y grandes con marcado pleomorfismo en su núcleo, en ocasiones predominan las células pequeñas, lo cual indica que pue-

de estar asociado al virus HTLV-1 (en áreas endémicas). Las características para la clasificación de linfomas T son: infiltración de la región T del ganglio linfático, incremento en número de las vénulas epitelioides que pueden presentar atipia, se observan células pleomórficas de diferente tamaño, células claras, gigantes y de tipo Reed-Sternberg, algunas veces hay células interdigitantes, epitelioides, eosinófilos y células plasmáticas, por lo que es necesario realizar el panel de anticuerpos monoclonales completo para efectuar el diagnóstico correctamente, pues suelen confundirse con linfoma de Hodgkin.¹⁰ El linfoma linfoepitelioide o de Lennert fue descrito por este autor en 1952, al informar tres casos caracterizados por grupos de células epitelioides, que modificaban completamente la morfología del ganglio linfático y los pacientes morían en relativamente corto tiempo; el autor consideró que dicha enfermedad era una variante del linfoma de Hodgkin y la llamó linfogranulomatosis celular epitelioides; morfológicamente, este linfoma consiste de linfocitos y células epitelioides; los linfocitos son redondos y presentan núcleos pleomórficos, se observan inmunoblastos T y reacción linfoepitelial focal. El diagnóstico diferencial debe hacerse con linfadenitis granulomatosa y linfoma de Hodgkin. El subtipo originado en la zona T es extremadamente raro; en éste se identifican vénulas epitelioides prominentes, folículos linfoides y las células neoplásicas son pequeñas y monótonas, entremezcladas con escasos inmunoblastos.¹¹ El linfoma ganglionar T/NK tipo nasal, no mencionado en la clasificación de la OMS, consiste principalmente en células de tamaño medio o grandes, pleomórficas, entremezcladas con células inflamatorias y necrosis focal. Se puede observar angiocentricidad y con inmunohistoquímica expresan LMP, CD56 y la presencia de gránulos citotóxicos es constante.¹²

El linfoma anaplásico es un grupo heterogéneo de linfomas con morfología, fenotipo, citogenética y cambios clínicos diferentes. Fue descrito por Stein y colaboradores como una proliferación cohesiva de células blásticas pleomórficas que uniformemente expresan CD30 y se observan preferentemente en el área T paracortical y sinusoidal;¹³ subsecuentemente se han incluido numerosas variantes morfológicas, el

tipo más común es el linfocitocítico. Otras variantes morfológicas descritas de linfoma anaplásico son el de células pequeñas, el fusocelular y el rico en eosinófilos.

El linfoma angioinmunoblástico es una entidad distintiva clínica y morfológicamente en donde el ganglio linfático presenta pérdida de la morfología por ausencia de centros germinales, las células linfoides malignas son pleomórficas y de tamaño pequeño y medio, algunas presentan citoplasma claro, se entremezclan con linfocitos pequeños, células plasmáticas, eosinófilos, granulocitos y en ocasiones células epitelioides. Hay numerosos vasos sanguíneos arborescentes con endotelio alto y membranas basales PAS positivas, así como cúmulos de células dendrítico-foliculares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las biopsias de ganglio linfático del Servicio de Patología Quirúrgica, efectuadas durante los años 2002 a 2006, se seleccionaron las que mostraron positividad para diferentes marcadores T del panel de inmunohistoquímica recomendado por la OMS en la clasificación de neoplasias hematológicas.

Se excluyeron los linfomas T cutáneos, centofaciales y los linfomas linfoblásticos T.

Cuadro I. Localización de los ganglios afectados.

Localización	n
Cervical	9
Supraclavicular	2
Axilar	2
Inguinal	1
Retroperitoneo	3
No especificado	7

De cada caso se revisaron las laminillas teñidas con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff, giemsa, retículo y el panel de inmunohistoquímica.

La información clínica se obtuvo del expediente clínico y la valoración del índice pronóstico internacional (IPI) se efectuó por el hematólogo. El tejido linfóide se fijó en formaldehído al 10% por 24 horas, se incluyó en parafina, se cortó a cuatro micras y se efectuaron las tinciones ya mencionadas. La técnica de inmunohistoquímica fue la streptoavidina-biotina manual. Los anticuerpos monoclonales utilizados fueron los siguientes: CD20 (1:100), CD3 (1:100), CD2 (1:100), CD8 (1:50), CD5 (1:50), CD45 (1:100), CD45RO (1:50), CD30 (1:50), EMA (1:50), CD15 (1:50), granzima B (1:50), CD56 (1:20), LMP (1:50) y ALK (1:50). Todos los anticuerpos monoclonales utilizados son de Dako.

Se efectuó la técnica de hibridización *in situ* (EBER), para la búsqueda de virus de Epstein-Barr en 21 casos.

RESULTADOS

De un total de 463 casos de linfomas no Hodgkin, estudiados en un periodo de cinco años (2002-2006), 76 casos (16.4%) se diagnosticaron como linfomas no Hodgkin T/NK: 52 extranodales y 24 nodales. Fueron seleccionados estos 24 casos (5.14%) por su presentación clínica en ganglios linfáticos de diferentes regiones.

Catorce (58.3%) casos correspondieron a mujeres y 10 (41.6%) a hombres. La edad promedio de los pacientes fue de 42.6 años, en pacientes del sexo femenino fue de 47.2 años (límites: 21 y 81 años) y entre los varones de 36.2 años (límites: 18 y 85 años). La localización de los ganglios afectados varió como se muestra en el *cuadro I*, el sitio más común correspondió a la región cervical. La estadificación clínica en 17 pacientes según el índice de pronóstico internacional

Cuadro II. Tipos de linfoma T ganglionares y expresión a marcadores de inmunohistoquímica.

Linfoma	Marcadores
Linfoma T periférico inespecífico	CD2, CD3, CD8, CD45RO, Granzima B, EBER
— Células claras	CD3, CD45RO
— Lennert	CD2, CD3, CD45RO, EBER
— Pleomórfico	CD2, CD3, CD8, Granzima B, EBER
Linfoma T angioinmunoblástico	CD2, CD3, CD8, VEB, Eber
Linfoma T anaplásico	CD2, CD3, CD45RO, CD30, EBER, Fascina, ALK
Linfoma T nodal citotóxico periférico	CD2, Granzima B, EBER

(IPI) fue de la siguiente forma: escala 1 un caso, escala 2 tres sujetos y escala 4 doce enfermos.

De los tipos histológicos, 10 fueron clasificados como linfomas T periféricos inespecíficos, otros 10 como anaplásicos de células grandes, tres como angioinmunoblásticos y uno con morfología de T/NK con expresión para gránulos citotóxicos y sin expresión a CD56.

Los linfomas T periféricos inespecíficos ($n = 10$) presentaron morfología variable, la mayor parte de ellos (siete casos) mostraron células grandes pleomórficas sobre fondo polimorfo y vénulas con hiperplasia del endotelio, dos fueron tipo Lennert en donde se observaron grupos de células epitelioides formando

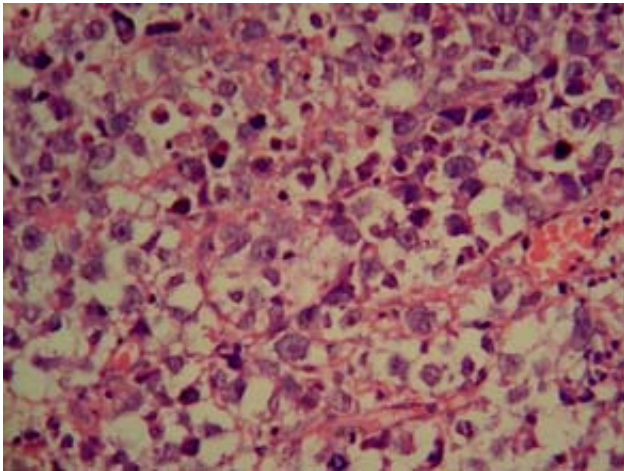


Figura 1. Células claras tipo inmunoblastos con núcleos centrales y nucléolos evidentes. (HE, 40X).

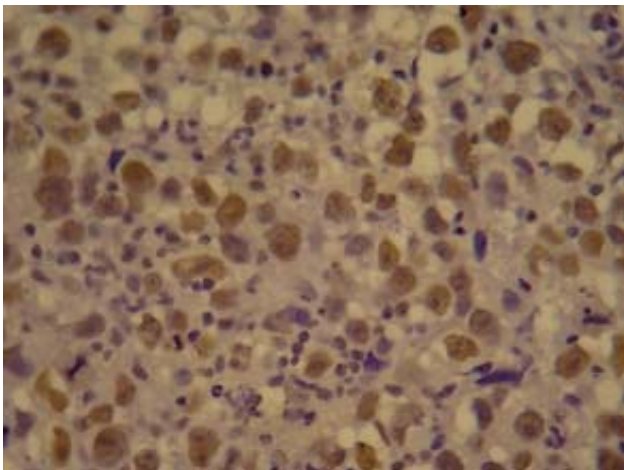


Figura 2. Células que demuestran positividad nuclear para virus de Epstein-Barr (LMP). (Técnica de inmunoperoxidasa, 40X).

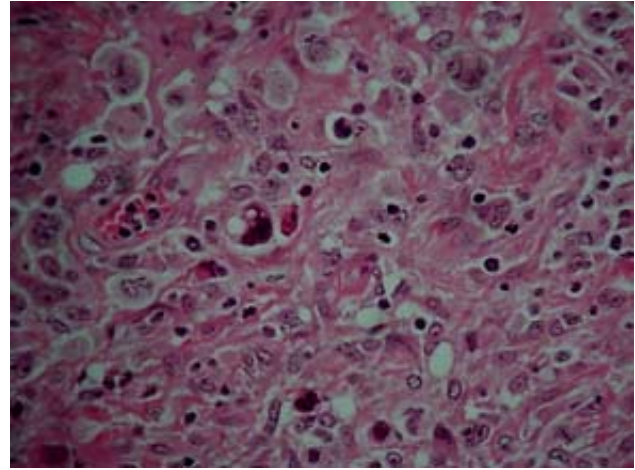


Figura 3. Linfoma anaplásico variante morfológica tipo linfohistiocítica, se observan células tipo señuelo (Hallmark cell). (HE, 10X).

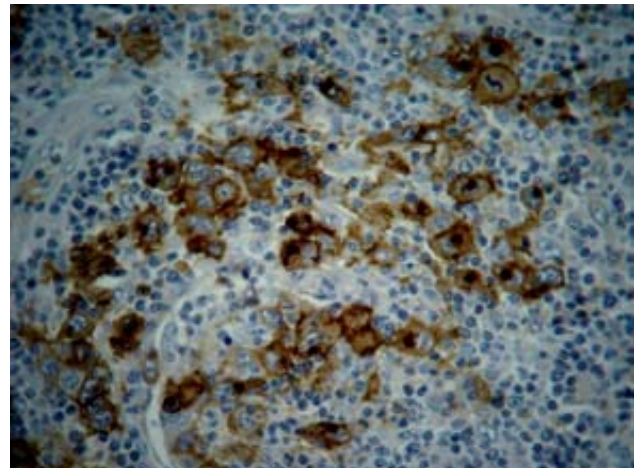


Figura 4. Células neoplásicas positivas para el anticuerpo monoclonal anti-CD30. (Técnica de inmunoperoxidasa, 10X).

granulomas y fondo inflamatorio, otro presentó predominantemente células claras e inmunoblastos (Figuras 1 y 2). La expresión para diferentes inmunomarcadores T fue más o menos constante en los 10 casos (Cuadro II). Y la presencia del virus de Epstein-Barr (EBER) se demostró en seis casos.

Los 10 linfomas anaplásicos presentaron la variante morfológica tipo linfohistiocítica y mostraron como característica constante la presencia de la célula señuelo (Hallmark cells) y de tipo Reed-Sternberg (Figuras 3 y 4). La expresión para los marcadores como CD30, y uno o dos marcadores T fue constante principalmente para CD2 y CD45RO, no así para EMA y ALK (Cuadro II) (Figura 5). En seis casos

se observó la presencia del virus de Epstein-Barr por hibridización *in situ*.

Los tres casos de linfomas angioinmunoblásticos se presentaron en mujeres; morfológicamente se caracterizaron por una cantidad variable de inmunoblastos, células claras, células tipo Reed-Sternberg y células linfoides maduras entremezcladas con células reactivas. La expresión para marcadores T fue constante para CD2, CD3 y CD8. Dos casos fueron positivos para virus de Epstein-Barr (EBER) (*Cuadro II*) (*Figuras 6 y 7*).

Finalmente, un caso presentó morfología parecida a los linfomas T/NK tipo nasal en el ganglio linfático, se caracterizó por la presencia de células grandes pleomórficas, angioinvasión, angiodestrucción y necrosis en parches. Fue positivo para CD2 y granzima B, negativo para CD56 (*Cuadro II*) (*Figuras 8 y 9*).

DISCUSIÓN

Los linfomas T primarios del ganglio linfático son un grupo de neoplasias de linfocitos T postmíticos heterogéneos en su presentación clínica y morfología, con expresión para diferentes anticuerpos monoclonales y para el virus de Epstein-Barr.⁶

En esta serie de 24 pacientes estudiados en el Hospital General de México, el sexo más afectado fue el femenino, con una relación de 1.4:1; en otras series de linfomas T ganglionares, el sexo más afectado es el masculino.^{1,2} La edad media de presentación de los pacientes de este estudio fue de 42.6 años, más jóvenes que lo informado en la literatura mundial que reporta mayor incidencia en la sexta o

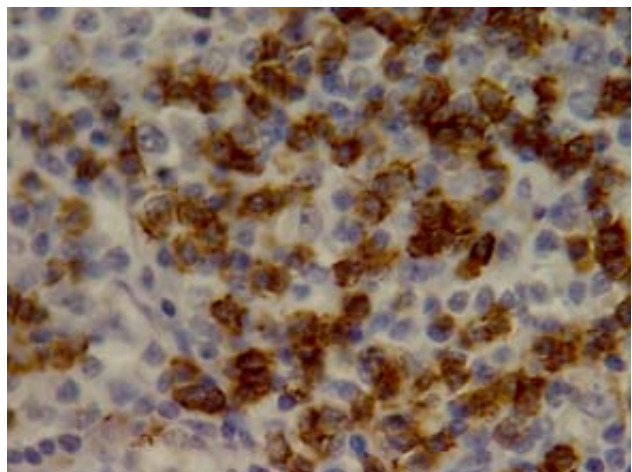


Figura 5. Células neoplásicas positivas para marcador pan-T anti CD2. (Técnica de inmunoperoxidasa, 10X).

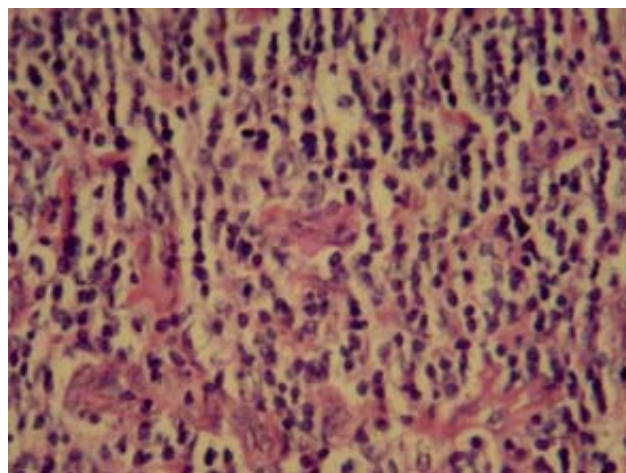


Figura 6. Linfoma angioinmunoblástico. Se observa proliferación de vasos sanguíneos con endotelio hiperplásico. (HE, 10X).

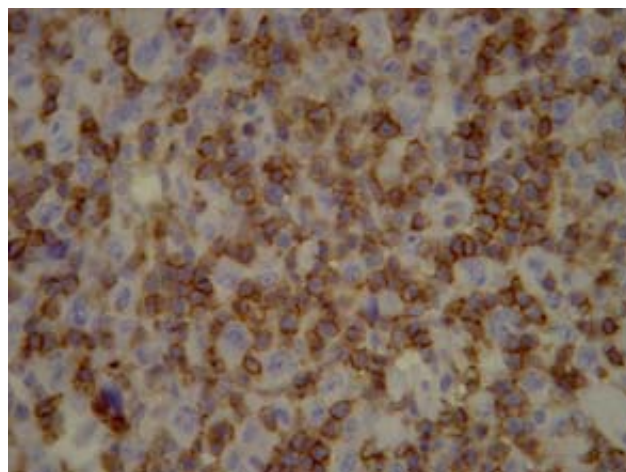


Figura 7. Linfocitos neoplásicos T positivos a CD8. (Técnica de inmunoperoxidasa, 40X).

séptima década de la vida; a excepción de los linfomas anaplásicos ALK positivos, cuya edad de presentación es en adultos jóvenes y niños.⁷ La edad media entre las mujeres fue de 47.2 años y en los hombres de 36.2 años. La linfadenopatía es el síntoma clínico más común; sin embargo, no es raro que se afecten sitios extraganglionares como piel, tejidos blandos, médula ósea, bazo, tracto gastrointestinal, nasofaringe y pulmón. En nuestra serie dos pacientes con linfoma T periférico inespecífico presentaron prurito generalizado y otro con linfoma angioinmunoblástico presentó hipercalcemia; como se ha informado en la literatura, esto se debe a la liberación de linfocinas por las células neoplásicas, que producen ac-

tivación osteoclástica y reabsorción de hueso.⁸ Los síntomas B fueron observados en los linfomas T de todos los tipos histológicos.

La subdivisión morfológica de los linfomas T/NK de ganglio linfático es la utilizada para los linfomas B que los divide en tipos precursores (linfoblásticos), que son diferentes de los tipos periféricos (maduros) que se presentan en el ganglio linfático y en sitios extraganglionares.⁹ En este trabajo no se incluyeron linfomas T precursores (linfoblásticos).

De los 24 casos incluidos en este estudio, 10 fueron clasificados como linfomas T periféricos inespecíficos; en cuanto al linfoma linfoepiteliode o de Len-

ner, en nuestro material se identificaron dos casos, el diagnóstico diferencial debe de hacerse con linfoma de Hodgkin y con linfadenitis granulomatosa.

El linfoma que afecta a la zona T no fue identificado en el material estudiado. Es un tumor muy poco frecuente y se caracteriza por vénulas prominentes, folículos linfoides y células pequeñas monótonas, mezcladas con algunos inmunoblastos.¹¹ El linfoma ganglionar tipo T/NK tipo nasal lo encontramos en un caso, el cual mostró células de tamaño mediano a grandes, pleomórficas, mezcladas con células inflamatorias, necrosis y angiocentricidad; inmunohistoquímicamente hubo gránulos citotóxicos y expresión de LMP,¹² pero fue negativo para CD56. Como linfoma anaplásico se diagnosticaron 10 casos, la variante linfocítica es la más frecuente y fue la que predominó en nuestra serie. En una proporción importante de pacientes con este tipo de linfoma afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes y niños, en nuestra serie no se incluyeron niños. El diagnóstico diferencial debe incluir linfoma de Hodgkin clásico y linfoma T periférico inespecífico. Tres casos presentaron las características morfológicas de linfoma angioinmunoblástico, dos de ellos fueron positivos para EBER. Hasta un 10% de los casos con este tipo de linfoma en su evolución se transformaron en linfoma T periférico inespecífico.¹⁴

El panel de inmunohistoquímica utilizado para los subtipos de linfoma encontrados en este estudio (*Cuadro II*) muestra expresión constante para CD2, CD45RO y CD3. El marcador CD8 fue positivo en sólo dos casos, uno correspondió a un linfoma T periférico inespecífico pleomórfico y el otro a un linfoma angioinmunoblástico. El CD30 es constantemente positivo en los linfomas anaplásicos; sin embargo, EMA y ALK se expresaron sólo en un caso y muchos de ellos expresaron CD2, CD45RO y con menor frecuencia CD3. Cinco casos fueron positivos para EBER.

La expresión para EBER por hibridación *in situ* se registró en 14 casos; los que más expresaron la presencia de este virus fue el linfoma T periférico inespecífico en seis casos, la positividad para EBER fue predominantemente en las células linfoides T neoplásicas; cinco casos de linfoma anaplásico, fueron positivos en células linfoides malignas. En el linfoma angioinmunoblástico, la positividad para EBER fue en dos casos en los inmunoblastos predominantemente T y el citotóxico demostró positividad en numerosas células pleomórficas. En un estudio publicado recientemente,¹⁵ un análisis multivariado menciona como factores de mal pronóstico la presencia de

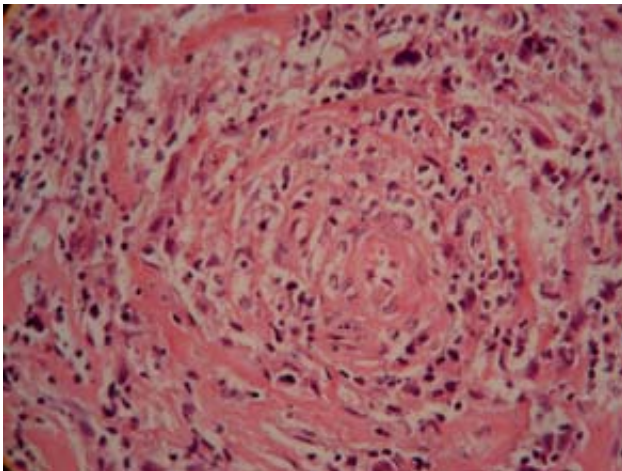


Figura 8. Linfoma T tipo nasal. Se observa la disposición angiocéntrica de las células tumorales. (HE, 10X).

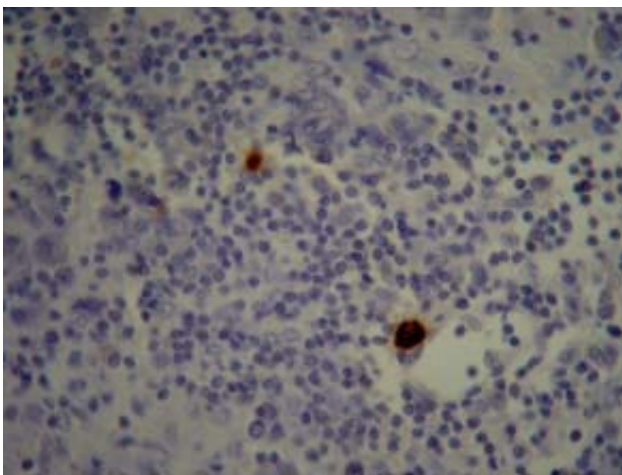


Figura 9. Técnica de hibridación *in situ* para virus de Epstein-Barr. (EBER) donde se observa célula neoplásica con positividad nuclear para dicho marcador. (10X).

virus de Epstein-Barr por hibridización *in situ* y edad mayor de 60 años.

En conclusión, el linfoma T ganglionar en nuestro medio es poco común, la edad media de presentación fue de 42.6 años, dos décadas más jóvenes que lo reportado en la literatura mundial, el sexo más afectado fue el femenino, el IPI y la estadificación clínica es alto al momento del diagnóstico. Morfológicamente, los linfomas T pueden confundirse con otro tipo de linfomas, como el linfoma de Hodgkin, por la presencia de fondo polimorfo y de células pleomórficas semejantes a células Reed-Sternberg; los marcadores de inmunohistoquímica más comúnmente expresados son el CD2, CD45RO y el CD3, y en nuestro medio es frecuente la presencia del virus de Epstein-Barr.

AGRADECIMIENTO

Al personal del Laboratorio de Inmunohistoquímica por su excelente trabajo, disposición y entusiasmo en la técnica de hibridización *in situ* y en la técnica de inmunoperoxidasa efectuadas. Muy especialmente a la bióloga Elsa Lorena Durán Ramírez, al biólogo Armando Medina Cruz y al técnico Agustín Arteaga Lucero.

BIBLIOGRAFÍA

- Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
- Anon. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89: 3909-3918.
- Lopez-Guillermo A, Cid J, Salas A, Lopez A, Montalban C, Castillo JM, González M, Ribera JM, Brunet S, García CJ et al. Peripheral T-cell lymphomas: Initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998; 9: 849-855.
- Hisada M, Okayama A, Shiori S, Spiegelman DL, Stuver SD, Mueller NE. Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type 1. *Blood* 1998; 92: 3557-3561.
- Elenitoba-Johnson KS, Zarate-Osorno A, Meneses A, Krenacs L, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES. Cytotoxic granular protein expression, Epstein-Barr virus stain type, and latent membrane protein-1 oncogene deletions in nasal T-lymphocyte/ natural killer cell lymphomas from Mexico. *Mod Pathol* 1998; 11: 754-761.
- Kikuchi M, Mitsui T, Matsui N et al. T-cell malignancies in adults. Histopathologic studies of lymph nodes in 110 patients. *Jpn J Clin Oncol* 1979; (suppl) 9: 407-422.
- Noel H, Helbron D, Lennert K. Die epitheloidzellige Lymphogranulomatose (sogenanntes "Lennert's lymphoma"). In: Stacher A, Höcker P (eds). *Lymphonotentumoren*. Munich: Urban und Schwarzenberg 1979: 40-45.
- Weiss JW, Winter MW, Phyllis RL, Banks PM. Peripheral T-cell lymphomas: histology, immunohistologic, and clinical characterization. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 411-426.
- Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Based on the WHO classification third edition. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004: 121-125.
- Lennert K, Kikuchi M, Sato E, Suchi T, Stansfeld AG, Feller AC, Hansmann M-L, Müller-Hermelink HK, Gödde-Salz E. HTLV-positive and negative T cell lymphomas. Morphological and immunohistochemical differences between European and HTLV-positive Japanese T cell lymphomas. *Int J Cancer* 1985; 35: 65-72.
- Rüdiger T, Ichinohasama R, Ott MM, Müller-Deubert S, Miura I, Ott G, Müller-Hermelink HK. Peripheral T-cell lymphoma with distinct per follicular growth pattern: a distinct subtype of T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 117-122.
- Jaffe ES. Classification of natural killer (NK) cell and NK like T cell malignancies. *Blood* 1996; 87: 1207-1210.
- Stein H, Foss HD, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B. CD 30 positive anaplastic large cell lymphoma: A review of its histopathologic, generic and clinical features. *Blood* 2000; 96: 3681-3695.
- Kojima M, Nakamura S, Itoh H, Motoori T, Sugihara S, Shinkai H, Masawa N. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with hyperplastic germinal centers: a clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases. *APMIS* 2001; 109: 699-706.
- Dupuis J, Emile JF, Mounier N, Gisselbrecht C, Martin-García N, Petrella T, Bouabdallah R, Berger f, Delmer A, Coiffier B, Reyes F, Gaulard P. Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: A Groupe d' Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) study. *Blood* 2006; 10: 567-583.

Correspondencia:

Dra. Mónica B. Romero Guadarrama
Tel: 55-78-46-08
E-mail: monicaromero@att.net.mx.

www.medigraphic.com