

Neoplasias de células NK: informe de catorce casos estudiados en una sola institución

Dunia Valdivia-Ferrufino,* María Amparo Assis,* Beatriz Pérez-Romano,* Jaime Fragoso-Flores,* Alejandro Ruiz-Argüelles

RESUMEN

Antecedentes: las células NK son linfocitos grandes con numerosos gránulos citoplasmáticos, con fenotipo CD3- y CD16/56+. Los tumores de linaje NK se originan de un precursor o de células maduras de esta línea. Provisionalmente se han propuesto seis tipos de tumores basados en la Tercera Reunión del Grupo de Estudio de Células NK (NKSG, del inglés *NK Cell Tumor Study Group*) realizada en Japón en el año 2000. Cada una de estas entidades tiene diferentes características clínicas fenotípicas.

Material y método: se encontraron 14 casos de neoplasias de células NK de un total de 8,467 casos de leucemias estudiados en el periodo de enero de 1997 a marzo de 2010, en los Laboratorios Clínicos de Puebla. A cada caso se le realizó un estudio citomorfológico, su clasificación inmunofenotípica, la que se estableció de acuerdo con los lineamientos de las Conferencias Latinoamericanas de Consenso para la Clasificación Inmunológica de Hemopatías Malignas.

Resultados y Discusión: los tipos de neoplasias NK encontrados en este estudio fueron heterogéneos. De acuerdo con la clasificación del NKSG, cuatro casos correspondieron a leucemia aguda de precursores NK/mieloide, hubo tres casos de leucemia aguda de precursores NK e igual número de linfocitosis crónica de células NK, dos casos correspondieron a leucemia de células blásticas NK y dos más de linfoma/leucemia agresiva de células NK. Debido a que no todos los casos informados cuentan con historia clínica completa, fue difícil clasificarlos con la totalidad de los criterios del NKSG; sin embargo, muchos de los antígenos investigados coinciden con los considerados por este grupo.

Palabras clave: leucemia, células NK, leucemia NK, inmunofenotipo.

ABSTRACT

Background: NK cells are large lymphocytes with abundant cytoplasmic granules, that bear the CD3-, CD16/56+ phenotype. NK lineage tumors stem from either NK precursors or from mature NK cells. An interim classification into 6 tumor types was proposed at the third meeting of the NK cell tumor study group (NKSG), held in Japan in 2000. Each of the 6 types exhibits different clinical features.

Material and Methods: Fourteen cases of NK cell tumors were found amongst 8467 leukemia cases studied at Laboratorios Clínicos de Puebla from January 1997 to March 2010. A cytomorphologic study of the sample was performed in each case, and the immunologic classification was made according to the guidelines from the Latin American Consensus Conferences for Flow Cytometric Immunophenotyping of Hematological Malignancies.

Results and Discussion: The types of NK neoplasia analyzed in this study were rather heterogeneous. According to the NKSG classification, four cases corresponded to NK precursor/myeloid leukemia, three cases were classified as NK precursor acute leukemia, and three more were chronic NK cell lymphocytosis; the remaining cases were two blastic NK cell leukemia, and two aggressive NK cell lymphoma/leukemia. Inasmuch as the complete clinical records of some of the cases were not available, the NKSG classification criteria were not fulfilled in all instances; however, the antigenic profiles of the neoplastic cells were consonant with those considered in this classification.

Key words: Leukemia, NK Cells, NK Leukemia, Immunophenotype.

* Laboratorios Clínicos de Puebla y Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

Correspondencia: Dr. Alejandro Ruiz-Argüelles. Laboratorios Clínicos de Puebla. Blvd. Díaz Ordaz núm. 808. Puebla 72530, Pue. México. Correo electrónico: aruiz@clinaruiz.com
Recibido: mayo, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Valdivia-Ferrufino D, Assis MA, Pérez-Romano B, Fragoso-Flores J, Ruiz-Argüelles A. Neoplasias de células NK: informe de catorce casos estudiados en una sola institución. Rev Hematol Mex 2010;11(3):129-135.

Las células NK (del inglés *Natural Killer*) o asesinas naturales participan en la respuesta inmune innata.¹ Morfológicamente son linfocitos grandes con numerosos gránulos citoplasmáticos, con fenotipo CD3-, CD16/56+ y su citotoxicidad no está restringida por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC).² Corresponden de 5 a 20% de los linfocitos de sangre periférica y también se encuentran en el hígado, la cavidad peritoneal y la placenta.³ Se originan en la médula ósea y requieren citocinas para su diferenciación y función, como:

IL-15, IL-12, IL-7, IL-3 e IL-2 tal como se esquematiza en la Figura 1.³⁻⁷ Su desarrollo normalmente es extratímico, poseen receptores de baja afinidad para el fragmento Fc de la IgG (FcγRIII+) y expresan subunidades α y β del receptor para IL-2.⁴ A diferencia de las células T o B, éstas no requieren la expresión de los genes RAG-1 y RAG-2 para su diferenciación. Su función citolítica está regulada por receptores de membrana que inhiben o incrementan su actividad citotóxica,⁸ que reciben señales activadoras o inhibitoras. Para su activación es necesario el acoplamiento de sus receptores activadores con el ligando respectivo en la célula “blanco”.⁹ Los receptores activadores contienen residuos cargados en sus dominios transmembranales, que les permiten interactuar con moléculas de señalamiento intracelular, como son: FcεRγ, CD3ζ y DAP12.^{10,11} Entre los receptores activadores más importantes de las células NK se encuentran: CD16, CD2, CD28 y CD161 (NKR-P1).

Los receptores inhibidores pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas (tipo I) y de las lectinas tipo C (tipo II).¹ Estos receptores interactúan sólo con los antígenos del MHC I que comparten su contraparte antigénica.¹² Los mejor conocidos hasta el momento son los receptores Ly49, KIR, CD94/NKG2 y KLRE1.^{11,13,14,15}

Los tumores de linaje celular NK son raros y de difícil tratamiento, se originan de un precursor de células NK o de células NK maduras (Figura 2).² Estas entidades pueden diferir en los sitios de instalación y, por tanto, presentar diferentes características clínicas;¹⁶ sin embargo, las causas del desarrollo tumoral a partir de células NK normales y las características de sus precursores no son entendidas completamente.² En la tercera Reunión del Grupo de Estudio de Células NK (NKSG por sus siglas en inglés), celebrada en Japón en el año 2000, se propuso una clasificación de seis tipos de tumores de células NK:

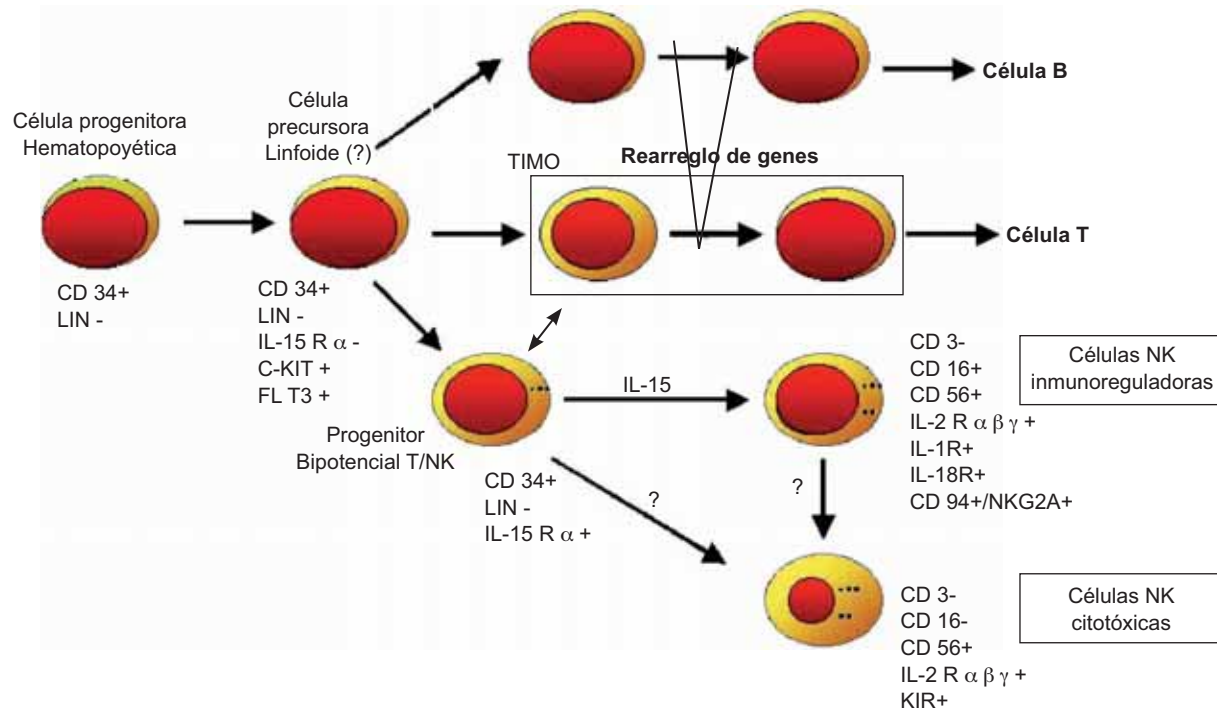


Figura 1. Desarrollo de células NK humanas a partir de células tronco hematopoyéticas CD34+/células progenitoras. En la fase temprana de diferenciación celular hematopoyética, las células tronco pluripotenciales CD34+ expresan los receptores c-kit y flt3, no así IL-15Rα. Se requiere de un factor de crecimiento celular (SCF) o ligando flt3 para el desarrollo de células precursoras NK IL-15Rα+. Posteriormente, la IL-15 induce el desarrollo de la maduración de células NK funcionales CD3++ CD16++ CD56++, a partir de esa célula precursora NK en la fase tardía. No está claro si las células CD3- CD16+ CD56+ provienen de células NK CD3++ CD16++ CD56++ o de precursores de células NK.

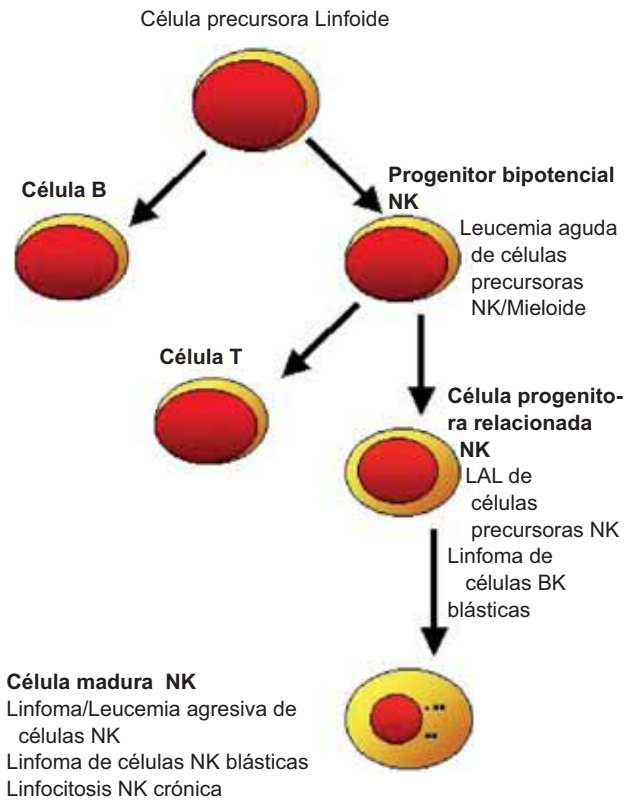


Figura 2. Tumores de células NK y sus contrapartes putativas normales.

- Tumores de precursores de células NK:
- Leucemia aguda de células precursoras NK/mieloide
 - Leucemia linfoblástica aguda de células precursoras NK
 - Linfoma de células blásticas NK
- Tumores de células NK maduras:
- Linfoma/leucemia agresiva de células NK
 - Linfoma de células NK tipo nasal
 - Linfocitosis crónica de células NK

Cada una de estas entidades tiene diferentes características clínicas e inmunofenotípicas, como se muestra en el Cuadro 1.²

La Organización Mundial de la Salud clasifica a las neoplasias de células NK de la siguiente manera:¹⁷

- Linfoma extranodal de células NK/T
- Linfoma de células blásticas NK
- Leucemia agresiva de células NK

Esta clasificación se basa en los principios de la clasificación REAL (Revised European–American Classification of Lymphoid Neoplasms) de linfomas, misma

Cuadro 1. Expresión de antígenos CD en los distintos tipos de tumores, según el NKSG*

* Tumores de precursores de células NK		
1. Leucemia aguda de células precursoras NK/mieloide	2. Leucemia linfoblástica aguda de células precursoras NK	3. Linfoma de células blásticas NK
CD56+	CD56+	CD56+
CD3-	CD3+	CD3-
CD3c+	CD3c+	CD3c+/-
CD7+	CD19-	CD4+/-
CD13+	CD20-	CD19-
CD33+		CD20-
MPO+		CD13-
		CD33-
* Tumores de células NK maduras		
4. Linfoma/leucemia agresiva de células NK	5. Linfoma de células NK tipo nasal	6. Linfocitosis crónica de células NK
CD56+	CD56+	CD56+/-
CD3-	CD3-	CD3-
CD16+/-	CD45+	CD16+
CD57-		
CD94+		

(*)NKSG, NK-Cell Tumor Study Group (Referencia 2).

que se fundamenta en criterios morfológicos y clínicos así como en técnicas de inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, propuesta por el Grupo Internacional de Estudio de los Linfomas (International Lymphoma Study Group).^{18,19}

MÉTODOS

Se revisó la base de datos de pacientes con leucemia inmunotipificados en el departamento de inmunología de los Laboratorios Clínicos de Puebla. En 8,467 inmunofenotipos realizados en leucemias agudas y crónicas de enero de 1997 a marzo de 2010, se encontraron solamente 14 casos de leucemias NK. Como este laboratorio opera como un sitio de referencia para estos estudios, en solo uno de los catorce casos se contó con la historia clínica completa. Los especímenes analizados fueron sangre periférica o médula ósea. A cada muestra se le realizó el estudio citomorfológico²⁰ y de inmunofenotipo, de acuerdo con los lineamientos recomendados en la Primera y Segunda Conferencias

Latinoamericanas de Consenso para la Fenotipificación Inmunológica de Hemopatías Malignas, realizadas en las ciudades de Puebla, México, en 1996²¹ y en Querétaro, México, en 2005.²² Los criterios de interpretación de este fenotipo especial de leucemia no fueron modificados en la segunda Conferencia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con el inmunofenotipo y los datos clínicos de algunos pacientes, los casos aquí presentados se clasificaron como se muestra en el Cuadro 2:

Cuadro 2. Clasificación de catorce casos de neoplasias NK

<i>Variedad según el NKSG</i>	<i>n</i>
Leucemia de células precursoras NK/mieloide	4
Leucemia aguda de precursores NK	3
Linfocitosis crónica de células NK	3
Linfoma de células NK blásticas	2
Linfoma/leucemia agresiva de células NK	2

El grupo de pacientes estuvo compuesto por igual número de hombres que de mujeres. Los límites de edad fueron 8 y 86 años, con una media de 53. Los dos casos con linfoma de células NK blásticas fueron niños (8 y 10 años), mientras que en las otras variedades predominaron los pacientes adultos mayores de 35 años.

El Cuadro 3 resume los perfiles antigénicos (inmunofenotipos) de los 14 casos aquí informados. Sigue una descripción breve de los cinco casos de quienes se pudieron obtener algunos datos adicionales a los del inmunofenotipo.

CASO 1

Paciente masculino de 10 años de edad. Médula ósea infiltrada por blastos de aspecto linfoide. Por sus características inmunofenotípicas se clasificó como: linfoma de células NK blásticas. Aunque se desconocen los datos clínicos del paciente, por la expresión antigénica se podría tratar de un linfoma de células NK tipo nasal. El análisis inmunofenotípico de este caso, con la expresión tenue del antígeno pan-leucocitario CD45 permite afirmar que se trata de una alteración hematológica que comprende a una población celular inmadura de la médula ósea,

mientras que la expresión de CD16/56 confirma el linaje NK de dicha población y la expresión de CD2, CD4 y CD7 la relaciona con la variedad linfoide. Por su parte, la expresión de TdT sugiere proliferación linfoide inmadura, lo que permite diferenciar un(a) linfoma/leucemia aguda de otros linfomas.²³ Si se compara este perfil fenotípico con el propuesto por el grupo NKSG, puede considerarse que se trata de un “linfoma de células NK blásticas” cuyos criterios diagnósticos incluyen: formación de masa por una proliferación de células linfoblastoides con CD56+, CD3c±, CD3-, CD4±, en ausencia de antígenos de linaje B (CD19 y CD20) y mieloides (CD13-, CD33-). Esta variante es rara y se presenta mayormente con lesiones en la piel y cambios leucémicos ocasionales; su pronóstico es desfavorable.² Al no contar con la historia clínica del paciente es imposible afirmar que se trate de esta variedad, ya que bien podría ser un linfoma de células NK tipo nasal, dependiendo principalmente de su ubicación anatómica y su estrecha relación con el virus Epstein Barr. Esta última variedad es más común en países de Asia y Latinoamérica; aparece en personas de edad media y afecta más a hombres que a mujeres.

En los últimos años se ha designado al linfoma de células blásticas NK como una neoplasia hematodérmica CD4+, CD56+ (hematodermic neoplasm). Inicialmente fue descrita como una neoplasia que se originaba de las células NK; sin embargo, gracias al estudio de mayor número de casos que han enriquecido la información clínica, histopatológica y fenotípica de la enfermedad, más recientemente se ha sugerido que su origen sean las células dendríticas plasmocitoides (DC2s) que expresan en forma intensa los antígenos CD123 y TCL1 (24-25), que no se estudiaron en este caso.

CASO 2

Paciente masculino de 35 años de edad, con blastos de aspecto mieloide en la sangre periférica. De acuerdo con el inmunofenotipo se clasificó como: leucemia aguda NK variedad mieloide.

En la clasificación del NKSG podría definirse como “leucemia aguda de células precursoras NK/mieloide”, cuyos criterios inmunodiagnósticos incluyen: CD56+, MPO+, CD13+, CD33+, CD3-, CD7+ y CD3c+. Esta variedad también es infrecuente y se manifiesta con lesiones extramedulares que involucran ganglios linfáticos y me-

Cuadro 3. Fenotipos inmunológicos en 14 casos de neoplasias de células NK

Ag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CD2	+		-	-	+	+		-		-	+	+/-		-
CD3	-	-	+/-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	++
CD3c	-		+/-	-		-		-		+				-
CD4	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-		+/-
CD5	-	-	-	-		-		+/-	-	-	-	-	+	-
CD7	+	-	+	+/-		-		+/-		+	-	+/-	+	-
CD8	-		-	-	+	+/-	+	-	+/-	-	+	-	+	-
CD10	-	-	-	-		-		+/-	-	+	-	-		-
CD11c		+		-							-			
CD13	-	+	-	+		-		-		+				-
CD14	-	+	-	-	-	-		-		-	-	-		+/-
CD15		+		-		-		-		-				-
CD16	+	+	+	+	+			-	+	-	+/-	+	+	
CD19	-	-	-	-		-	-	-	-		-	-		-
CD20	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-		-
CD22									-	-		-		
CD23									-	-				
CD25				-		-					-			
CD33	-	+	-	+		-		+	-	+		-		-
CD34	-	+	+	+/-	-	-		+		+	+/-			-
CD38		+		+										
CD41	-	-	-	+		-		-		-				-
CD41c				-										
CD42b				-										
CD45	+/-	+/-	+/-	+/-	++	-	-	+/-	+	+/-	+	+	++	+/-
CD56	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
CD 57								-	+		+/-	+/-	+	
CD61				-										
CD79α	-	-	-	-		-				-				-
CD103				-							-			
CD117						-		+/-		-				-
CD235a		-		-		-				-				-
HLA-DR	+	+	+	+	++	-								-
MPOc	-	+		-		-		+/-		+				-
TdT	+			-										
FMC7									-	-				

MPOc, Mieloperoxidasa citoplasmática; TdT, Desoxirribonucleotidil transferasa terminal;
 + Positivo; ++ Positivo intenso; +/- Positivo tenue; - Negativo. Los espacios en blanco corresponden a antígenos que no se investigaron en ese paciente.

diastino, progresa con recaídas frecuentes y su pronóstico es sombrío.² Se ignora la evolución de este paciente.

Suzuki y colaboradores describieron originalmente esta enfermedad en 1997 y más tarde, en 1999, la caracterizaron. Debido a que las células progenitoras normales bipotenciales T/NK expresan CD13 y CD33, la leucemia aguda de precursor NK/mieloide resulta difícil de dife-

renciar de la leucemia mieloide aguda; sin embargo, la presencia de CD7 y CD56 en la primera establece claramente la diferencia.²

En un estudio realizado en Brasil se encontró que 9 de 264 niños con leucemia aguda tuvieron leucemia aguda NK variedad mieloide, una frecuencia mucho mayor que la informada en este estudio. Las células neoplásicas analiza-

das se caracterizaron por la expresión de antígenos CD34±, CD33+, CD13+, CD11+, MPO+ y CD56+ así como la ausencia de receptores de células T, tanto $\alpha\beta$ como $\gamma\delta$. El origen del subtipo mieloide o linfoide de las leucemias NK tiene implicaciones terapéuticas y cuestiona la patogénesis de estas entidades, muy raras en niños. Las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de las células precursoras de leucemia aguda NK/mieloide han sido principalmente descritas en adultos, como en este caso.²⁶

CASO 3

Paciente masculino de nueve años de edad, con 94% de blastos de aspecto linfoide en sangre periférica. El perfil antigénico fue compatible con leucemia linfoblástica aguda de células precursoras NK.

El fenotipo inmunológico de este caso en particular indicó la existencia de una población celular con características de inmadurez, definida por los antígenos HLA-DR+ y CD34+, de linaje NK definido por la expresión de los antígenos CD16/56+, además de la expresión de antígenos que indican la afectación de línea linfoide T como CD3±, CD3c± y CD7+. De acuerdo con la clasificación del NKSG, corresponde a “leucemia linfoblástica aguda de células precursoras NK”, cuyos criterios diagnósticos incluyen, además, la presencia de 30% o más de linfoblastos en médula ósea o sangre periférica con gránulos azurófilos ocasionales en el citoplasma; expresión de antígenos CD56+, CD3c+, CD3+, ausencia de antígenos de células B (CD19, CD20) y mieloides, así como configuración germinal de genes TCR β y genes IgH. Luego de cumplir cabalmente con todos estos criterios diagnósticos se tienen documentados 21 casos en Japón a través de un periodo de cinco años. Esta enfermedad es rara y la padecen niños (como es este caso) y adultos con una mediana de edad de 55 años.² El pronóstico de esta enfermedad es sombrío. Es importante diferenciarla del linfoma de células blásticas NK, que se distingue por la ausencia de células tumorales en la médula ósea o la sangre periférica.

CASO 4

Paciente femenina de 86 años de edad a quien dos años atrás, en otra institución, por hepatoesplenomegalia documentada por tomografía, se le estableció el diagnóstico de linfoma esplénico de bajo grado y se le dio tratamiento con cloram-

bucil. En el momento de su estudio en nuestra institución se le encontró esplenomegalia sin hepatomegalia, pancitopenia y blastos (17%) en la sangre periférica. El estudio inmunofenotípico de los blastos permitió que se clasificara como leucemia aguda de células precursoras NK/mieloide.

Las células fueron negativas para fusión molecular Bcl-2/IgH y para la fosfatasa ácida resistente al tartrato. El estudio del contenido celular de ADN por citometría de flujo no demostró aneuploidias.

En este caso, el inmunofenotipo demostró una población celular inmadura (HLA-DR++, CD34±) en sangre periférica con evidente afectación de la línea celular NK (CD16/56+). Debido a la expresión de antígenos de estirpe linfoide (CD4+, CD7+) y mieloide (CD13+, CD33+, CD38+, CD41+) se clasificó, indudablemente, como neoplasia de células NK y, de acuerdo con los criterios del NKSG corresponde a otro caso de leucemia aguda de células precursoras NK/mieloide.

CASO 5

Paciente masculino de 81 años de edad, con anemia y trombocitosis, en quien se encontraron 41% de linfocitos grandes granulares en el extendido de sangre periférica. Estas células mostraron un fenotipo que permitió establecer el diagnóstico inmunofenotípico de: linfocitosis NK crónica.

Se estableció el diagnóstico presuntivo de neoplasia de células NK debido a la intensidad del antígeno pan-leucocitario CD45 semejante a la de los linfocitos maduros normales; sin embargo, el resultado del inmunofenotipo amerita algunos comentarios: a pesar de la presencia de antígenos NK (CD16/56+), la coexistencia de los antígenos CD2 y CD8 en una población linfoide madura permite, asimismo, pensar en la posibilidad de que el caso corresponda a un linfoma T citotóxico CD8+ en alguna de sus variantes: panniculitis subcutánea como linfoma de células T (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma), linfoma de células T enteropático (enteropathy-type T-cell lymphoma) y linfoma hepatoesplénico de células T (hepatosplenic T-cell lymphoma).^{27,28,29} La falta de información clínica no contribuye al diagnóstico diferencial y, lamentablemente, no se investigaron rearrreglos de los genes del TCR pues su presencia favorecería la posibilidad del linfoma citotóxico CD8, mientras que su ausencia apuntaría hacia la neoplasia de células NK.³⁰ Dado que el estudio morfológico de

sangre periférica indicó la existencia de una abundante población de linfocitos granulares maduros con antígenos de linaje NK, el caso cumple los requisitos del NKSG para clasificarlo como linfocitosis NK crónica.

Las neoplasias NK representan una de las variedades más raras en comparación con el resto de las leucemias informadas en la bibliografía. Así, en este estudio se identificaron sólo 14 casos de neoplasias NK de un total de 8,467 estudios inmunofenotípicos (leucemias y linfomas) realizados en un lapso de casi 14 años en una institución privada, lo que corresponde a una frecuencia relativa de 0.16%; es decir, 1 caso por cada 604 estudios. Esta prevalencia podría ser fiel reflejo de la situación en todo el país, dado que el Departamento de Inmunología de los Laboratorios Clínicos de Puebla opera como centro de referencia y recibe muestras de todo México. El hallazgo sugiere que puede prescindirse de su investigación rutinaria en la clasificación inmunológica de los procesos oncohematológicos en países con restricciones económicas, como ocurre en la región de América Latina.

REFERENCIAS

- Cocom-Góngora PC, Mut-Martín MC, García-Miss MR. Los receptores de los linfocitos de la inmunidad innata. *Rev Biomed* 2004;15:113-122.
- Oshimi K. Leukemia and lymphoma of natural killer lineage cells. *International Journal of Hematology* 2003;78:18-23.
- Shibuya A. Development and functions of natural killer cells. *Int Journal of Hematology* 2003;78:1-6.
- Shibuya A, Nagayoshi K, Nakamura K, Nakauchi H. Lymphokine requirement of the generation of natural killer cells from CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1995;85(15):3538-3546.
- Silva MRG, Hoffman R, Srouf EF, Ascensao JL. Generation of human natural killer cells from immature progenitors does not require marrow stromal cells. *Blood* 1994;84(3):841-846.
- Mrózek E, Anderson P, Caligiuri MA. Role of interleukin 15 in the development of human CD56+ natural killer cells from CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1996;87(7):2632-2640.
- Yu H, Fehniger TA, Fuchsberg P, Thiel KS, et al. Flt3 ligand promotes the generation of a distinct CD34+ human natural killer cell progenitor that responds to Interleukin-15. *Blood* 1998; 92(10):3647-3657.
- Fauriat C, Marcenaro E, Sivori S, Rey J, et al. Natural killer cell-triggering receptors in patients with acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44(10):1683-1689.
- Long E, Wagtmann N. Natural killer cell receptors. *Curr Opin Immunol* 1997;9:344-350.
- Lannier LL, Corliss BC, Wu J, Leong C, Phillips J. Immuno-receptor DP-12 bearing a tyrosine-based activation motif is involved in activating NK cells. *Nature* 1998;391:703-707.
- Lannier LL. Natural killer cell receptor signaling. *Curr Opin Immunol* 2003;15:308-313.
- Seaman WE. Natural killer and natural killer T cells. *Arthritis Rheum* 2000;43:1204-1217.
- Moretta A, Bottino C, Vitale M, Pende D, et al. Receptors for HLA Class-I molecules in human natural killer cells. *Annu Rev Immunol* 1996;14:619-628.
- Colonna M. Unmasking the killer's accomplice. *Nature* 1998;391:642-643.
- Rajagopalan S, Long E. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med* 1999;189:1093-1099.
- Suzuki R, Nakamura S. Malignancies of natural killer (NK) precursor: myeloid/NK cell precursor acute leukemia and blastic NK cell Lymphoma/Leukemia. *Leuk Res* 1999;23(7):615-624.
- Murashige N, Kami M, Kishi Y, Kim SW, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. *Br J Haematol* 2005; 130(4):561-567.
- Harris NL, Jaffe E. A revised European American Classification of Lymphoid Neoplasm: a proposal from International Study Group. *Blood* 1994;84:161-192.
- Harris NL. The Revised European American Lymphoma Classification. *Trends in Onco-Hematology* 1996;4(3).
- Sanz-Sabrafen J. Hematología clínica. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 1988;p:375.
- Ruiz Argüelles A, Duque E, Orfao A. Report on the First Latin American Consensus Conference for Flow Cytometry Immunophenotyping of Leukemia. *Cytometry* 1988;34:39-42.
- Ruiz-Argüelles A, Rivadeneyra-Espinoza L, Duque RE, Orfao A. Report on the second Latin American consensus conference for flow cytometric immunophenotyping of hematological malignancies. *Cytometry* 2005;708:39-44.
- Valmary S, Danjoux M, Delsol G, Brousset P. Diagnostic value of anti-terminal deoxynucleotidyl transferase antibody (TdT) in hematologic pathology. *Ann Pathol* 2005;25(1): 25-32.
- Petrella T, Bagot M, Willemze R, Beylot-Barry M, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): A review. *Am J Clin Pathol* 2005;123(5):662-675.
- Herling M, Teitell MA, Shen RR, Medeiros LJ, Jones D. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+ CD56+ blastic tumors of skin. *Blood* 2003;101(12): 5007-5009.
- Pombo de Oliveira MS, Bossa YE, Alencar DM, Curvello C, et al. Acute leukemia with natural killer cells antigens in Brazilian children. *Leuk Lymphoma* 2004;45(4):739-743.
- Ghobrial IM, Weenig RH, Pittlekow MR, Qu G, et al. Clinical outcome of patients with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2005;46(5):703-708.
- Wei SZ, Liu TH, Wang DT, Cao JL, et al. Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(24):3729-3734.
- Lee MY, Tsou MH, Tan TD, Lu MC. Clinicopathological analysis of T-cell lymphoma in Taiwan according to WHO classification: high incidence of enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2005;75(3):221-226.
- Hodges E, Williams AP, Harris S, Smith JL. T-cell receptor molecular diagnosis of T cell lymphoma. *Methods Mol Med* 2005;115:197-215.