

Linfomas extraganglionares en la cabeza y el cuello: características clínicas, patológicas, inmunofenotípicas y genotípicas

Keyla M Pineda-Daboin,* Gabriela Rosas-García,** María Isabel Rosas-García,*** †Mario A Luna,****
Arturo Rosas-Uribe*

RESUMEN

Se revisan las características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y genotípicas de los linfomas extraganglionares primarios en la cabeza y el cuello. Representan menos del 10% de todos los linfomas extraganglionares y afectan, principalmente, a pacientes varones mayores de 40 años de edad. La mayoría son de tipo no Hodgkin difusos de linfocitos B y ocasionalmente de Hodgkin. El anillo linfático de Waldeyer es la localización más frecuente y la laringe la más rara. Aun cuando el diagnóstico es posible en material cito-histológico bien obtenido y procesado, con frecuencia requiere técnicas inmunofenotípicas y genotípicas para su identificación y diferenciación con distintos procesos benignos y malignos que los simulan.

Palabras clave: linfomas, extraganglionares, cabeza y cuello.

ABSTRACT

We reviewed the clinical, histological, immunophenotypical and genotypical characteristics of primary extranodal head and neck lymphomas. They represent less than 10 % of all extranodal lymphomas and affect mainly male patients over 40 years of age. The majority of them are diffuse non-Hodgkin's type of B-lymphocytes, and occasionally Hodgkin's. Waldeyer's ring is the most frequent location and the larynx the rarest. Despite the fact that cyto-histological diagnosis is possible in well obtained and processed material, immunophenotypical and genotypical techniques are often required for its identification and differentiation with other benign and malignant processes which resemble them.

Key Words: Lymphomas, extranodal, head and neck.

Los linfomas extraganglionares primarios que aparecen en la cabeza y el cuello (cuadro 1) son infrecuentes; representan menos de 10% de todos los linfomas no Hodgkin y Hodgkin extraganglionares. Sin embargo, su verdadera frecuencia se desconoce; en la mayor parte de las publicaciones al respecto se excluyen los de la piel, laringe, huesos del cráneo, maxila, mandíbula y vértebras cervicales. No obstante, la

Cuadro 1. Linfomas extraganglionares en la cabeza y el cuello: localización

Cutáneos
Óseos
Anexos oculares
Nasales y paranasales
Anillo linfático de Waldeyer
Glándulas salivales
Glándula tiroides
Laringe

mayoría (aproximadamente 50% de los casos) afectan el anillo linfático de Waldeyer y son histológicamente de tipo no Hodgkin difusos e inmunofenotípicamente de linfocitos B. Los linfomas foliculares de linfocitos T y los de Hodgkin, son menos frecuentes, raros o excepcionales. Predominan generalmente en hombres adultos, mayores de 40 años de edad; sin embargo, los que afectan a las glándulas salivales, órbita y a la glándula tiroides son más frecuentes en mujeres. Como en otras publicaciones, no incluimos en la discusión los linfomas del sistema nervioso central.¹⁻¹²

Los linfomas extraganglionares que aparecen en la cabeza y el cuello deben clasificarse de acuerdo con las

* Instituto Anatomopatológico, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

** Department of Internal Medicine, The Brooklyn Hospital Center, Brooklyn, New York, USA.

*** Department of Pediatrics, Jackson Memorial Medical Center, University of Miami, Miami, Florida, USA.

**** Department of Pathology, MD Anderson Cancer Center, Texas Medical Center, Houston, Texas, USA.

Correspondencia: Dr. Arturo Rosas: arosas@cantuv.net
Recibido: noviembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Pineda-Daboin KM, Rosas-García G, Rosas-García MI, Luna MA, Rosas-Uribe A. Linfomas extraganglionares en la cabeza y el cuello: características clínicas, patológicas, inmunofenotípicas y genotípicas. Patología Rev Latinoam 2009;47(1):7-18.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

recomendaciones actualizadas de la OMS.^{13,14} Su diagnóstico, aun cuando posible cito-histológicamente con el microscopio de luz convencional, con frecuencia requiere técnicas especializadas para establecerlo con precisión. Estas técnicas, en la mayoría de los casos, se pueden realizar en tejido fijado en formol e incluido en parafina almacenado hasta por diez años. Las características inmunofenotípicas y genotípicas varían según la variedad cito-histológica del linfoma y, en ocasiones, según su localización. Los estudios inmunocito/histoquímicos requieren del empleo de grupos de anticuerpos monoclonales, policlonales o ambos; los cuales, en lo posible, deben incluir: kappa, lambda, CD3/CD45RO, CD20/CD79a, CD30, ALK, CD10/Bcl-2, CD5, CD15, CD23, Ciclina D1, CD68, CD38/CD138, EMA y mieloperoxidasa/CD43. En casos especiales hay que usar CD56, TIA-1, perforina, granzima, EBV/LMP-1, CD4, CD8, CD21/CD35 y DBA 44/CD103. Los estudios moleculares dependerán de los recursos tecnológicos que existan en el laboratorio de patología: 1) citogenética convencional (CC, siglas en inglés), 2) técnica “blot” de Southern (SB), 3) rearreglo de genes (GR), 4) hibridización *in situ* con o sin fluorescencia (FISH o ISH), 5) reacción en cadena de la polimerasa con y sin transcripción reversa (RT-PCR y PCR), 6) grupos o microgrupos ordenados de ADN (DNA-arrays o lymphochips), 7) hibridización genómica comparativa (CGH), 8) análisis en serie de expresión genética (SAGE), 9) captura por microdissección con láser (LCM), 10) microgrupos ordenados en tejidos (TMA) y 11) análisis simultáneo de todas las proteínas de una célula (proteomics).

Las anomalías moleculares en los linfomas extraganglionares en la cabeza y el cuello, al igual que en otras localizaciones, son variadas y consisten en translocaciones cromosómicas, mutaciones o alteraciones de genes supresores tumorales y, ocasionalmente, inversiones y duplicaciones. Las anomalías cromosómicas más frecuentes en los linfomas son: foliculares, en especial los de grado I y aproximadamente un tercio de los difusos de células grandes, t(14; 18) (q32;q 21); zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT) t(11;18) (q21; q 21) la más frecuente; trisomía 3 t(14;18) (q32;q21) y t(1;14) (p22; q32) t(3;18) (p14;q32) las menos frecuentes. Burkitt t(8;14)(q 24;q 32), la más frecuente t(2; 8) (p12;q 24) y t(8; 22) (q 24;q 11) con menor frecuencia; células grandes anaplásicas t(2;5) (p23; q35), del manto linfocitario t(11;14) (q13; q32), linfocítico pequeño de-

lección 13q14, trisomía 12, t(18;22) (q21;q11) y t(2;18) (p11;q21); así como t(11;14) (q13, q32) en mieloma múltiple.¹⁵⁻²³ Sin embargo, los patólogos no deben olvidar lo que Juan Rosai ha venido insistiendo desde hace años: “el microscopio de luz convencional permanecerá como una piedra angular de la patología quirúrgica”.^{24,25}

LINFOMAS CUTÁNEOS

Los linfomas primarios de la piel de la cabeza y el cuello son infrecuentes, no obstante ser los segundos en frecuencia de los linfomas no Hodgkin extraganglionares, después de los gastrointestinales. La mayoría son secundarios de un primario extracutáneo regional o a distancia, o acompañan a uno multifocal o generalizado. Casi siempre afectan el cuero cabelludo y la frente de adultos mayores de 50 años de edad sin predilección por género. Histológicamente, de acuerdo con los criterios de la OMS y la EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer), en pacientes adultos predominan los difusos de células grandes y los foliculares grados I y II de linfocitos B (figuras 1 y 2). Los linfomas tipo micosis fungoides y MALT, de células grandes anaplásicas, angiocéntricos, del manto linfocitario y otras variedades son menos frecuentes, raros o excepcionales. En niños predominan los linfoblásticos de linfocitos T y los difusos de células

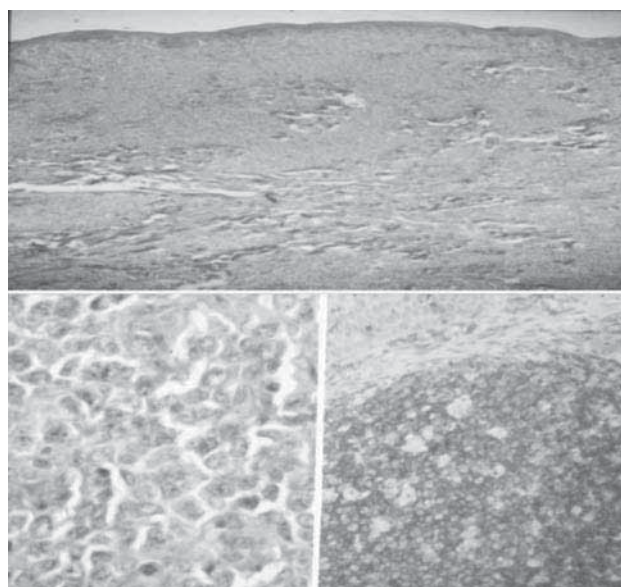


Figura 1. Linfoma cutáneo no Hodgkin difuso de células grandes con positividad para CD20 (H-E y PAP).

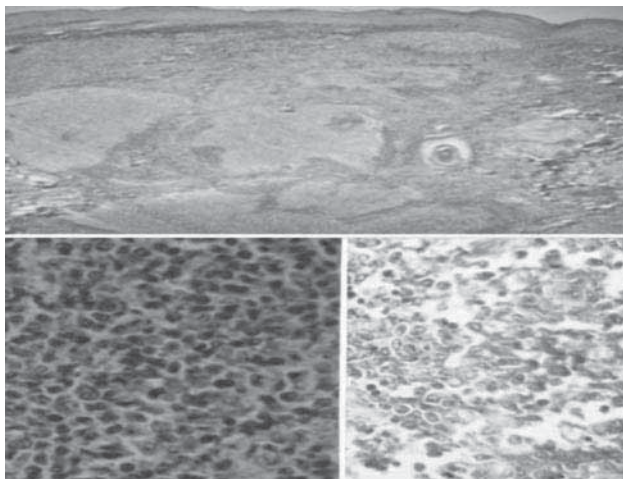


Figura 2. Linfoma cutáneo no Hodgkin folicular grado I lambda positivo (H-E y PAP).

grandes de linfocitos B. Los linfomas de Hodgkin, independientemente de la edad y género, son infrecuentes en esta localización.²⁶⁻³⁶

El diagnóstico diferencial de los linfomas primarios cutáneos en la cabeza y el cuello debe incluir diferentes lesiones benignas y malignas, primarias y secundarias: hiperplasia linforreticular reactiva (“pseudolinfoma”), sarcoma mieloide (sarcoma granulocítico, mieloblastoma o “cloroma”), mastocitoma, histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X), melanoma, carcinoma indiferenciado o neuroendocrino, tumor de Merkel y sarcomas (en especial el rabdomiosarcoma). En ausencia de un primario conocido o dudas en el diagnóstico histológico, hay que realizar estudios especializados principalmente inmunohistoquímicos, para la diferenciación precisa. Los anticuerpos monoclonales o policlonales o los que se usen dependerán de las posibilidades diagnósticas que histológicamente considere el patólogo quirúrgico-hematopatólogo. No obstante, en lo posible, hay que incluir los linfohematopoyéticos mencionados, epiteliales (AE1/AE3, EMA o CAM 5.2 y CD20), mesenquimáticos (miogenina, desmina y actina de músculo liso), neuroendocrinos (enolasa neuronal, cromogranina/sinaptofisina), CD1a y HMB-45 / proteína S-100.³⁷⁻⁴⁰

LINFOMAS ÓSEOS

Los linfomas óseos primarios en la cabeza y el cuello, en la mayoría de las publicaciones, no se incluyen entre los

extraganglionares. Sin embargo, en pacientes de países occidentales son infrecuentes y afectan el cráneo, las vértebras cervicales, el maxilar y la mandíbula. En los adultos predominan las dos primeras localizaciones y en los niños, las segundas. En cortes histológicos los linfomas de células grandes y los plasmocitomas, con diferentes grados de fibrosis y osteoesclerosis, son los más frecuentes en adultos (figura 3); en los niños predominan los de Burkitt (figura 4). La inmunohistoquímica muestra en la gran mayoría de los casos características de linfocitos B. Los linfomas de Hodgkin con esta localización son extremadamente raros.⁴¹⁻⁵¹

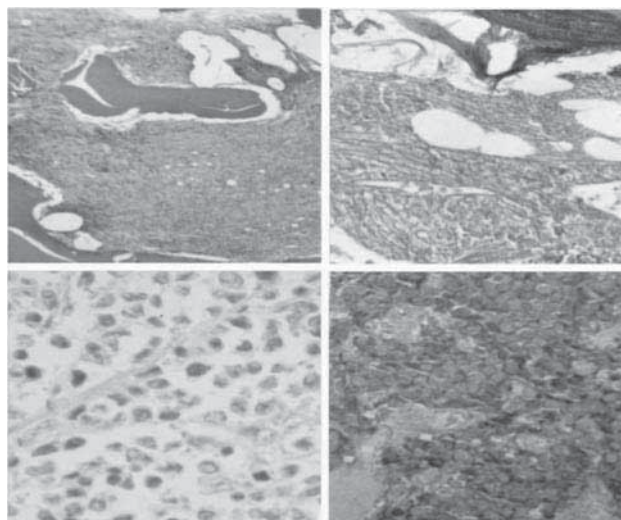


Figura 3. Linfoma óseo no Hodgkin de células grandes, con fibrosis y osteoesclerosis, CD20 positivo (H-E, Wilder y PAP).

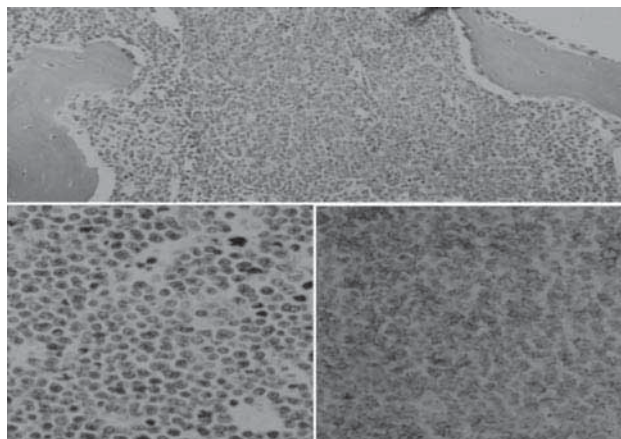


Figura 4. Linfoma óseo no Hodgkin tipo Burkitt con inmunorreactividad para CD20 (H-E y PAP).

En el diagnóstico diferencial de los linfomas óseos en la cabeza y el cuello se deben incluir, principalmente, el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma de células redondas pequeñas, la histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X) y la osteomielitis crónica. En ocasiones también hay que considerar el sarcoma mieloide y diversos carcinomas y sarcomas metastásicos. Aun cuando su identificación y diferenciación es posible con el microscopio de luz convencional, con frecuencia se tienen que emplear procedimientos especializados para lograrlo: histoquímica, microscopia electrónica de transmisión y, en especial, estudios inmunofenotípicos. El sarcoma de Ewing muestra inmunorreactividad para beta-2 microglobulina y CD99, así como negatividad para CD56 y los marcadores linfohematopoyéticos. Genotípicamente se encuentra la translocación t (11; 22) (q 24; q12). En el osteosarcoma, el osteoide ultraestructural y la ausencia de inmunorreactividad para los anticuerpos linfohematopoyéticos permiten su identificación. Desafortunadamente, la osteocalcina, osteonectina, o ambas características del osteosarcoma, es infrecuente. La histiocitosis de células de Langerhans muestra, ultraestructuralmente, gránulos de Birbeck o de Langerhans e inmunorreactividad para CD1a y proteína S-100. En la osteomielitis crónica las células plasmáticas son diferenciadas y sin atipias e inmunohistoquímicamente policlonales.⁵²⁻⁵⁵

LINFOMAS EN ANEXOS OCULARES

Los linfomas primarios en los anexos oculares (órbita, conjuntiva, glándula lagrimal, carúncula y párpados), representan menos del 10% de todos los linfomas extraganglionares y 15% de los tumores oculares en general. Se observan, en la mayoría de los casos, en mujeres mayores de 50 años de edad; generalmente son unilaterales y localizados en: la órbita (40-50%), la conjuntiva (20-30%), los párpados, la glándula lagrimal (10-20%) y la carúncula (menos de 5%). Las manifestaciones clínicas y los datos radiológicos, tomográficos, de resonancia magnética y de laboratorio son inespecíficos; predominan los linfomas no Hodgkin estadios I y II. Las variedades histológicas e inmunofenotípicas más frecuentes son: la de linfocitos B: tipo MALT, el difuso de células grandes (figuras 5 y 6); las foliculares grado I y los plasmocitomas. Los linfocíticos pequeños, linfoplasmocitoides y del manto linfocitario son menos frecuentes; los linfomas de linfocitos T y los

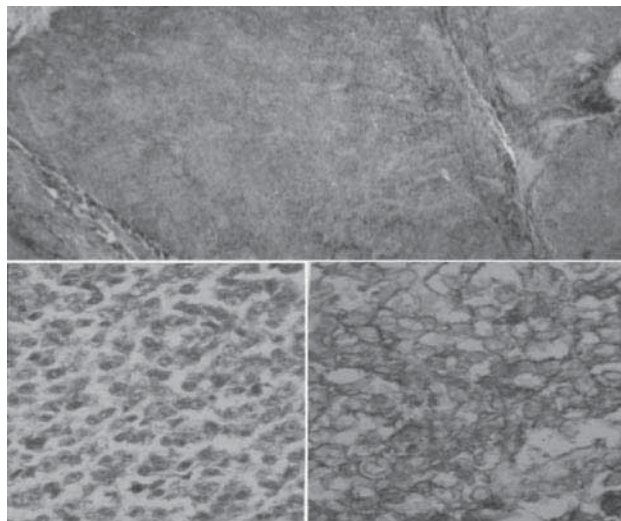


Figura 5. Linfoma orbitario no Hodgkin difuso de células grandes con positividad para CD20 (H-E y PAP).

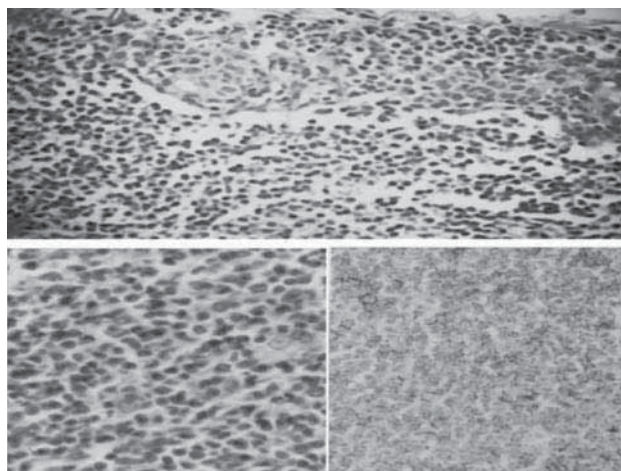


Figura 6. Linfoma conjuntival no Hodgkin tipo MALT positivo para kappa (H-E y PAP).

de Hodgkin son excepcionales. Debido a su capacidad de diseminación, en especial de los orbitarios y palpebrales, es indispensable un seguimiento prolongado de los pacientes.⁵⁶⁻⁶⁵

En el diagnóstico diferencial de los linfomas con esta localización, hay que considerar los infiltrados linfocitulares reactivos, el sarcoma mieloide, el melanoma, el retinoblastoma, los carcinomas indiferenciados, los rhabdiosarcomas y el fibrohistiocitoma. Los infiltrados linforreticulares, con o sin centros germinales y atipia celular, frecuentemente son difíciles de diferenciar de

algunos linfomas no Hodgkin sobre todo de tipo MALT; requieren estudios inmunofenotípicos y genotípicos para lograrlo. Los infiltrados reactivos son procesos benignos policlonales y sin alteraciones moleculares. Los linfomas tipo MALT muestran inmunorreactividad monoclonal de linfocitos B, translocación t(11;18) (q21,q21) o trisomía 3 y con menor frecuencia translocación t(1;14)(p22; q32). La diferenciación con los otros tumores, en ausencia de características histológicas diagnósticas o de un primario conocido, se establece con la microscopia electrónica de transmisión, citometría de flujo, inmunocito-histoquímica y biología molecular.^{57,61,62,66,67}

LINFOMAS NASALES Y PARANASALES

Los linfomas primarios nasales y paranasales son menos de 3% de los linfomas extraganglionares y hasta 13% de los localizados en la cabeza y el cuello. Son más frecuentes en varones mayores de 40 años de edad con preferencia en la región nasal. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas; no obstante, los nasales tienen lesiones ulceradas, obstructivas y destructivas; en cambio, los paranasales son principalmente tumores obstructivos. La mayoría de los casos son histológicamente de tipo no Hodgkin y rara vez de Hodgkin. Los linfomas nasales no Hodgkin frecuentemente muestran polimorfismo celular con atipias, extensa necrosis e invasión vascular (figura 7). En los paranasales predominan los de células grandes y plasmocitomas (figura 8). Inmunofenotípicamente, la mayoría de los linfomas

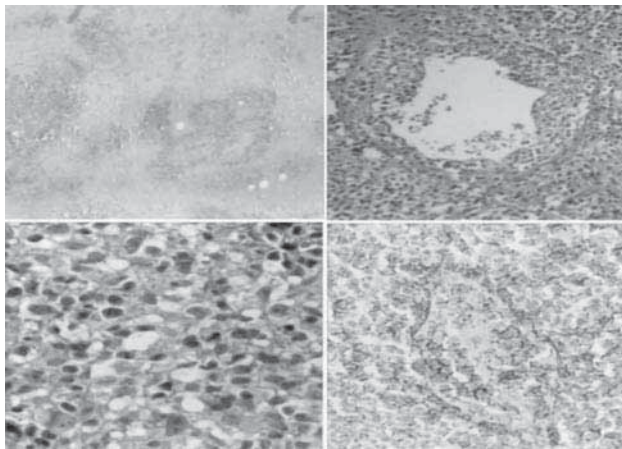


Figura 7. Linfoma nasal no Hodgkin tipo T/NK, con necrosis e invasión vascular CD56 positivo (H-E y PAP).

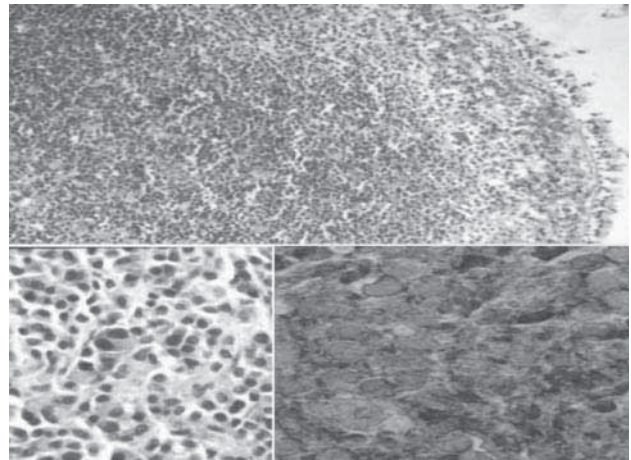


Figura 8. Plasmocitoma paranasal con inmunorreactividad para CD38 (H-E y PAP).

nasales tiene características de linfocitos T citotóxicos o asesinos naturales (T/NK, siglas en inglés), con inmunorreactividad para CD2, CD3, CD56, perforina, TIA-1, granenzima y virus de Epstein-Barr (Eber-1/2 y LMP-1). Su frecuencia creciente en Asia y en algunos países latinoamericanos (México, Guatemala y Perú) sugiere una predisposición racial. La minoría de los casos corresponde inmunofenotípicamente a linfocitos B con o sin inmunorreactividad para el virus de Epstein-Barr. Por otra parte, los estudios moleculares en los linfomas T/NK muestran en algunos casos, rearreglo genético (TCR, siglas en inglés) y anormalidades cromosómicas: pérdida del cromosoma 1 y del material cromosómico del 6q, izo cromosoma 6p, 16 y 17; los dos últimos consistentes con la disminución del p53.⁶⁸⁻⁷⁸

En el diagnóstico diferencial de los linfomas nasales y paranasales, debido a su frecuente polimorfismo celular, necrosis y vasculitis hay que considerar (en especial en los primeros) diferentes procesos infecciosos bacterianos, micóticos y parasitarios; tóxicos químicos (cocaína, metales mercuriales y arsenicales, nitratos sulfúricos y carbonatos), granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y neuroblastoma olfatorio. En ambas localizaciones hay que incluir el tumor neuroectodérmico primitivo periférico-sarcoma de Ewing, el sarcoma mielóide y otros sarcomas, carcinomas indiferenciados y el melanoma. En ausencia de datos histológicos diagnósticos es necesario emplear métodos especializados para precisar el diagnóstico: cito-histoquímica, cultivos, microscopia electrónica de transmisión, citometría de flujo, citogenética, inmunocito-

histoquímica y biología molecular; sin olvidar que son estudios complementarios y no excluyentes.^{68,72,79-83}

LINFOMAS EN EL ANILLO LINFÁTICO DE WALDEYER

Estos linfomas afectan las amígdalas palatinas (los más frecuentes), la nasofaringe, las adenoides y la base de la lengua (los más raros); constituyen 10 a 20% de los linfomas extraganglionares y 40 a 50% de los de la cabeza y el cuello. Se ven principalmente en varones mayores de 50 años de edad de manera unilateral y son, en más de 90% de los casos, de tipo no Hodgkin difusos, de células grandes y linfocitos B (figura 9). Los linfomas MALT, de linfocitos T periféricos y los de Hodgkin (figura 10), son menos frecuentes. Las otras variedades arquitectónicas y citológicas (foliculares, dendríticas, del manto linfocitario, plasmocitomas, de células grandes anaplásicas, etc.) son raras.⁸⁴⁻⁹²

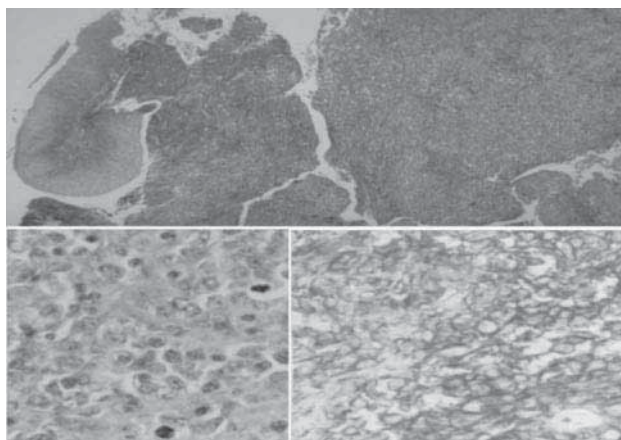


Figura 9. Linfoma en amígdala palatina no Hodgkin difuso de células grandes CD 20 positivo (H-E y PAP).

El diagnóstico diferencial de los linfomas del anillo linfático de Waldeyer incluye los carcinomas indiferenciados, el sarcoma mieloide, la histiocitosis de células de Langerhans, la hiperplasia folicular y plasmocitosis reactivas, la mononucleosis infecciosa y el melanoma. En ausencia de características histológicas diagnósticas de estos procesos o de un linfoma primario conocido, hay que realizar los estudios especializados mencionados (en especial inmunohistoquímicos) para hacer la identificación y diferenciación.^{86,90,91,93,94}

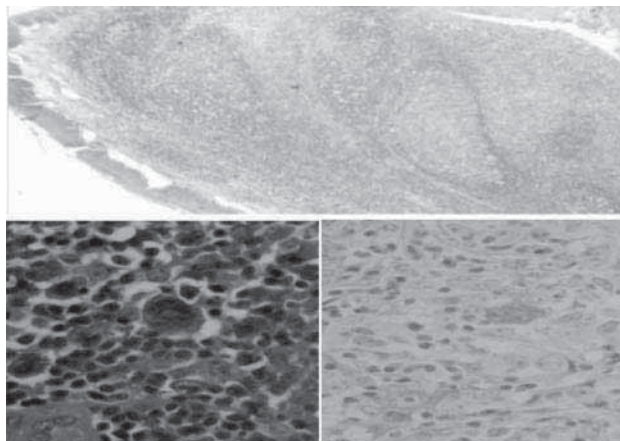


Figura 10. Linfoma de Hodgkin en amígdala palatina con positividad para CD15 en célula de Reed-Sternberg (H-E y PAP).

LINFOMAS EN LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Los linfomas primarios en las glándulas salivales se encuentran en las parótidas, submaxilares, sublinguales y menores. Constituyen menos de 5% de los linfomas extraganglionares y 2% de todos los tumores que les afectan. Son más frecuentes en mujeres de más de 50 años de edad; unilaterales, indoloros y asintomáticos. Afectan en orden decreciente la parótida, submaxilar, sublingual y las menores. Independientemente de su localización, la mayoría son histológicamente difusos de células grandes, foliculares grado I y II y de tipo MALT (figura 11), con predominio inmunofenotípico de linfocitos B. Los linfomas de linfocitos T y de Hodgkin son muy raros.⁹⁵⁻¹⁰²

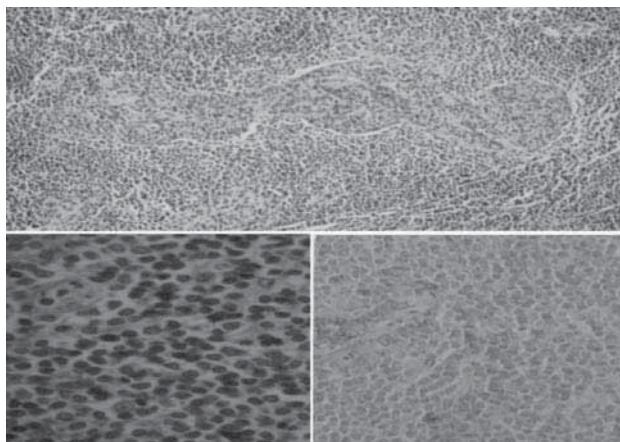


Figura 11. Linfoma no Hodgkin difuso tipo MALT en parótida con inmunorreactividad para kappa (H-E y PAP).

El diagnóstico diferencial de los linfomas de las glándulas salivales debe hacerse con diferentes procesos benignos y malignos, en especial los que tienen infiltrados linfoides: tumor de Warthin, hiperplasia linfoide quística, sialoadenitis crónica inespecífica y sialoadenitis linfoepitelial (LESA, siglas en inglés). El tumor de Warthin generalmente afecta a la glándula parótida en forma unilateral y multicéntrica; tiene características histológicas que rara vez se confunden con linfomas, principalmente de tipo MALT. La hiperplasia linfoide quística, frecuente en pacientes con VIH o SIDA, tiene folículos linfoides reactivos con “lisis folicular”, linfocitos y células plasmáticas policlonales interfoliculares en algunos casos con EBV. La sialoadenitis crónica inespecífica, en la mayoría de los casos, se debe a obstrucción de un ducto. Histológicamente muestra diferentes grados de dilatación ductal; fibrosis periductal, folículos linfoides reactivos y linfo-plasmocitosis. La sialoadenitis linfoepitelial (LESA), anteriormente llamada síndrome de Mikulicz y sialoadenitis mioepitelial (MESA, siglas en inglés), se considera una enfermedad autoinmunitaria con frecuencia asociada con el síndrome de Sjögren. Requiere estudios inmunofenotípicos y genotípicos para diferenciarlo de un linfoma MALT, principalmente en las etapas tardías de la enfermedad. Desde el punto de vista histológico, la atrofia y la pérdida de la arquitectura glandular, con acumulación de linfocitos pequeños, con irregularidades nucleares con o sin aspecto monocitoide (similares a los centrocitos) y cuerpos de Dutcher en la periferia de las áreas epiteliales, favorecen un linfoma MALT.

Las neoplasias malignas que hay que considerar en el diagnóstico diferencial son los carcinomas indiferenciados, el melanoma y algunos sarcomas, incluido el mieloides. En ausencia de un linfoma primario hay que realizar los estudios inmunofenotípicos y genotípicos para establecer la diferenciación.^{96,98,99,103,104}

LINFOMAS EN LA GLÁNDULA TIROIDES

En la mayoría de los casos estos tumores son de tipo no Hodgkin; los de Hodgkin son excepcionales. Constituyen menos de 3% de todos los linfomas no Hodgkin extraganglionares y hasta 8% de los tumores tiroideos malignos. Son más frecuentes en mujeres mayores de 60 años de edad, unilaterales y asintomáticos. Su diagnóstico es posible con la biopsia por aspiración con aguja fina

(BAAF) o gruesa y biopsia incisional o excisional. Los más frecuentes, histológicamente, son los difusos de células grandes (figura 12) seguidos por los de tipo MALT; las otras variedades arquitectónicas y citológicas, así como el linfoma de Hodgkin, son raras o excepcionales. La inmunocito-histoquímica en la mayoría de los casos muestra características de linfocitos B y rara vez de linfocitos T. Con frecuencia están asociados con tiroiditis linfocitaria crónica (de moto), síndrome de Sjögren y excepcionalmente con microcarcinoma papilar.¹⁰⁵⁻¹¹³

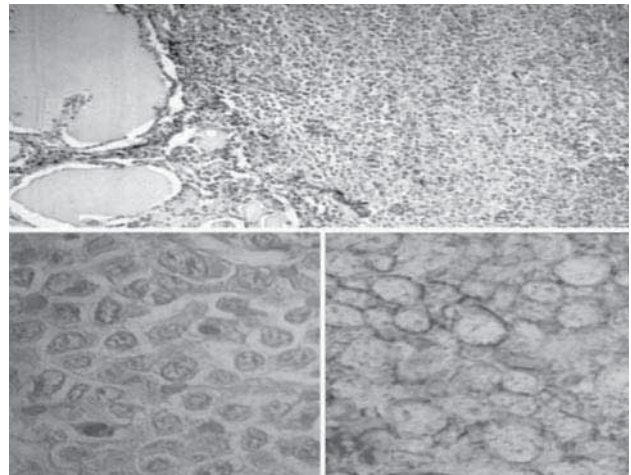


Figura 12. Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes en tiroides CD20 positivo (H-E y PAP).

El diagnóstico diferencial de los linfomas tiroideos debe hacerse con diferentes enfermedades benignas y malignas, primarias y secundarias, principalmente con la tiroiditis linfocitaria crónica (de Hashimoto), la cual puede ser difícil diferenciar histológicamente de un linfoma MALT. Sin embargo, la destrucción del parénquima tiroideo por células linfoides atípicas (pequeñas y medianas) con invasión de folículos tiroideos (lesión linfoepitelial) y folículos linfoides reactivos (colonización folicular), favorece el diagnóstico de linfoma. Los linfomas de células grandes pueden confundirse con un carcinoma indiferenciado o medular, con un sarcoma mieloides, con un melanoma o con histiocitosis de células de Langerhans. En ausencia de hallazgos histológicos característicos, de duda en el diagnóstico o cuando hay datos clínicos de neoplasia extratiroidea, la diferenciación se realiza con estudios especializados (principalmente inmunofenotípicos).^{107,108,111,114-116}

LINFOMAS LARÍNGEOS

Los linfomas primarios en la laringe son extremadamente raros; son menos de 1% de todos los tumores malignos en esta localización. Histológicamente predominan los no Hodgkin difusos de linfocitos B y T: tipo MALT, T/NK y plasmocitomas. Como en otras localizaciones, el diagnóstico diferencial incluye carcinomas indiferenciados, sarcomas y melanomas. La inmunohistoquímica establece la diferenciación.¹¹⁷⁻¹²⁰

En nuestra institución, de 818 linfomas extraganglionares estudiados en un periodo de 15 años (1985-1999), 158 (19.3%) eran linfomas en la cabeza y el cuello; 153 (96,8%) de tipo no Hodgkin y 5 (3.2 %) de Hodgkin. Las localizaciones más frecuentes fueron: amígdalas palatinas, nasales y paranasales, cutáneos y glándulas salivales (cuadro 2). Histológicamente predominaron los difusos de células grandes, tipo MALT, células pequeñas hendidas centrofoliculares grado I (foliculares y difusos) y los plasmocitomas (cuadro 3).^{6,32,46,62,72,90,98,111}

Cuadro 2. Linfomas extraganglionares en la cabeza y el cuello: características clinicopatológicas en 158 pacientes venezolanos

Localización	Número	Porcentaje	M/F	Edad	No HD	HD
Cutáneos	29	18.4	16/13	1-91	29	-
Óseos	4	2.5	1/3	3-81	4	-
Órbita y conjuntiva	14	8.9	9/5	4-79	13	1
Nasales y paranasales	36	22.8	19/17	13-80	35	1
Amígdalas palatinas	50	31.6	18/32	9-92	47	3
Glándulas salivales	19	12.0	6/13	23-84	19	-
Tiroides	6	3.8	2/4	42-63	6	-
Total	158	100.0	71/87	3-92	153	5

M: masculino; F: femenino; HD: Hodgkin.

Cuadro 3. Linfomas extraganglionares en la cabeza y el cuello: características histológicas en 158 pacientes venezolanos

Localización	DCG	DCPH	DCP-G	DLPL	DL	DLP	MALT	B	P	CGA	A	MF	F	NC	HD	Total
Cutáneos	10	6	2	1	4	-	-	1	-	2	-	3	-	-	-	29
Óseos	3	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	4
Órbita y conjuntiva	2	-	-	-	-	-	8	-	2	-	-	-	1	-	1	14
Nasales y paranasales	16	2	5	-	1	1	2	1	7	-	-	-	-	-	1	36
Amígdalas palatinas	28	4	1	1	-	-	1	1	1	1	1	-	6	2	3	50
Glándulas salivales	7	1	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	5	-	-	19
Tiroides	4	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	6
Total	70	13	8	2	5	1	19	4	10	3	1	3	12	2	5	158

DCG: difuso células grandes; DCPH: difuso células pequeñas hendidas; DCP-G: difuso células pequeñas y grandes; DLPL: difuso linfoplasmocítico; DL: difuso linfoblástico; DLP: difuso linfocítico pequeño; B: Burkitt; P: plasmocitoma; CGA: células grandes anaplásicas; A: angiocéntrico; MF: micosis fungoides; F: folicular; NC: no clasificable; HD: Hodgkin.

En conclusión, los linfomas extraganglionares primarios en la cabeza y el cuello son principalmente de tipo no Hodgkin difusos de células grandes y linfocitos B. En la mayoría de los casos afectan a varones de más de 40 años de edad. Su identificación y diagnóstico diferencial frecuentemente requiere estudios inmunofenotípicos y genotípicos.

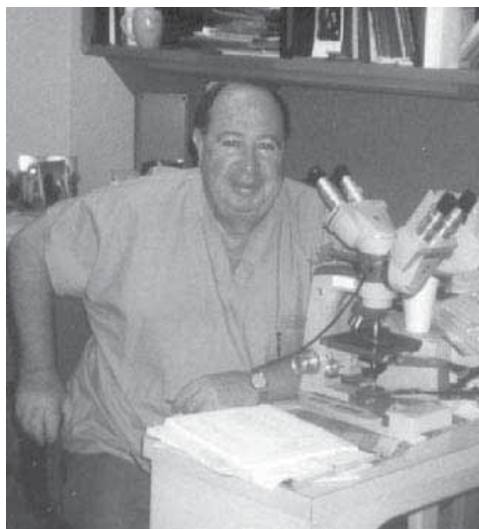
REFERENCIAS

- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Head and Neck Tumors. World Health Classification of Tumors. IARC Press. Lyon-2005.
- Batsakis J, Medeiros J, Luna MA, El-Naggar A. Plasma cell discrasias in the head and neck. *Ann Diag Pathol* 2002;6:129-40.
- Menarguez J, Mollejo M, Carrion R, et al. Waldeyer's ring lymphomas. A clinicopathological study of 79 cases. *Histopathol* 1994;24:13-22.
- Nathu RM, Mendelhall NP, Almasri NM, Lynch JW. Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a 30-year experience at the University of Florida. *Head and Neck* 1999;21:247-54.
- Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Mosby 2004.
- Rosas-Urbe A, Barberena E. Linfomas e infiltrados linfoides y/o hiperplasias ("seudolinfomas") extraganglionares: Características clínicas y patológicas en 280 pacientes. *Patología (México)* 1994;32:211-23.
- Sandlung JT, Downing JR, Cris WM. Non-Hodgkin's lymphomas in childhood. *N Engl J Med* 1996;334:1238-48.
- Shima N, Kobashi Y, Tsutsui K, Ogawa K, et al. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. A clinicopathological study in the Kyoto-Nara area of Japan. *Cancer* 1990;66:1190-7.
- Vega F, Lin P, Medeiros J. Extranodal lymphomas of the head and neck. *Ann Diag Pathol* 2005;9:340-50.
- Wanamaker HE, Adelstein D, Tobbs R, Laverto P. Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20 year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1318-23.
- Wollner N, Mondall L, Filippa D, et al. Primary nasal-paranasal oropharyngeal lymphoma in the pediatric age group. *Cancer* 1990;65:1438-44.
- Yuen A, Jacobs C. Lymphomas of the head and neck. *Sem Oncol* 1999;26:338-45.
- Campo E, Chott A, Kinney MC, et al. Update on extranodal lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the SH in Thessaloniki, Greece. *Histopathology* 2006;48:481-504.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds.). *Pathology and genetics of hematopoietic and lymphoid tissues*. World Health Organization classification of tumors. IARC Press. Lyon 2001.
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davies RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
- Chan JKC. Advances in immunohistochemistry: Impact on surgical pathology. *Sem Diag Pathol* 2000;17:170-7.
- Chu PG, Chang KL, Arber OA, Weiss LM. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasms. *Sem Diag Pathol* 2000;17: 236-56.
- Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:441-61.
- Mizrak D, Brittan M, Alison MR. CD 133: molecule of the moment. *J Pathol* 2008;214:3-9.
- O'Connor SL, Cho JH, McDonnell TJ. The application of molecular techniques to solid tumors. *Sem Diag Pathol* 2002;19:94-103.
- Sen F, Vega F, Medeiros LJ. Molecular genetic methods in the diagnosis of hematologic neoplasms. *Sem Diag Pathol* 2002;19:72-93.
- Shi SR, Liv CH, Pootrakul LR, et al. Evaluation of the value of frozen tissue section used as "gold standard" for immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 2008;129:358-66.
- Stetler-Stevenson M, Braylan RC. Flow cytometric analysis of lymphomas and lymphoproliferative disorders. *Sem Hematol* 2001;38:111-23.
- Rosai J. The continuing role of morphology in the molecular age. *Mod Pathol* 2001;14: 258-60.
- Rosai J. Why microscopy will remain a cornerstone in surgical pathology. *Lab Invest* 2007;87:403-8.
- Aguilera NSI, Tomaszewski MM, Moad JC, et al. Cutaneous follicle center lymphomas: A clinicopathologic study of 19 cases. *Mod Pathol* 2001;14:825-35.
- Cerroni L, Arzberger E, Putz B, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma, with follicular growth pattern. *Blood* 2000;95:3922-8.
- Cerroni L, El-Shawabri-Caelen L, Kink-Puche R, et al. Cutaneous spindle-cell lymphoma. A morphologic variant of cutaneous large B-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2000;22:299-304.
- Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996;88:2385-409.
- Khamaysi Z, Ben-Arieh Y, Izhak O, et al. The applicability of the new WHO-EORTC classification of primary cutaneous lymphomas to a referral center. *Am J Dermatopathol* 2008;30:37-44.
- Kinney MC, Jones D. Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. The WHO-EORTC classification and the increasing recognition of specialized tumors types. *Am J Clin Pathol* 2007;127:670-86.
- Rosas-Urbe A. Linfomas cutáneos primarios y lesiones simuladoras ("seudolinfomas"): características clínicas y patológicas en 200 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 1999;37:251-66.
- Sioutos N, Kerl H, Murphy SB, Kadin ME. Primary cutaneous Hodgkin's disease. Unique clinical, morphologic and immunophenotypic findings. *Am J Dermatol* 1994;16:2-8.
- Wasco MJ, Fullen D, Su L, Ma L. The expression of MUM 1 in cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 2008;39:557-63.
- Yang B, Tubbs RR, Finn W, et al. Clinicopathologic reassessment of primary cutaneous B-cell lymphomas with immunophenotypic and molecular genetic characterization. *Am J Surg Pathol* 2000;24:694-702.

36. Zaatari GS, Chan WC, Kim TH, et al. Malignant lymphoma of the skin in children. *Cancer* 1987;59:1040-5.
37. Arai E, Okubo H, Tsuchida T, et al. Pseudolymphomatous folliculitis. A clinicopathologic study of 15 cases of cutaneous pseudolymphoma with follicular invasion. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1313-9.
38. Gancberg D, Feoli F, Homels J, et al. Trisomy 6 in Merkel cell carcinoma: a recurrent chromosomal aberration. *Histopathol* 2000;37:445-51.
39. Longacre TA, Smoller BR. Leukemia cutis. Analysis of 50 biopsy-proven cases with an emphasis on occurrence in myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 1993;100:276-84.
40. Wick MR, Swanson PE, Rocamora A. Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors. *J Cutan Pathol* 1998;15:201-7.
41. Dorfman HD, Czernick B. Immunohepatopoietic tumors. In: *Bone Tumors*. Mosby, 1998;pp:664-728.
42. Fechner RE, Miels SE. Lesions of hematopoietic, lymphoid and histiocytic elements. In: *Tumors of bones and joints*. Vol 8, 3rd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993;pp:211-31.
43. Glotzbecker MP, Kersun LS, Choi JK, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in children. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:583-94.
44. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Ordoñez NG. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmocytomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1987;59:1475-85.
45. Ostrowski ML, Inwards CY, Strickler JG, et al. Osseous Hodgkin's disease. *Cancer* 1999;85:1166-78.
46. Pastrán CM, Rosas-García MI, Mota JDG, Rosas-Urbe A. Linfomas óseos: Características clinicopatológicas en 40 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2004;42:109-17.
47. Pileri SA, Montanari M, Felini B, et al. Malignant lymphoma involving the mandible. Clinical morphologic and immunohistochemical study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:652-9.
48. Sariban E, Donahue A, Magrath IT. Jaw involvement in American Burkitt's lymphoma. *Cancer* 1984;53:1777-82.
49. Tena Suck ML, Moreno Avellán A, Navarro Escudero N, et al. Frontal solitary plasmacytoma and meningioma (collision tumor). Case report and literature review. *Patología (México)* 2008;46:112-6.
50. Unni KK. Malignant lymphoma of bone. In: *Dahlin's Bone Tumors*. General aspects and data on 11,087 cases. Lippincott-Raven 1996;pp:233-48.
51. Zhao XF, Young KH, Frank D, et al. Pediatric primary bone lymphoma-diffuse large B-cell lymphoma: morphologic and immunohistochemical characteristics in 10 cases. *Am J Clin Pathol* 2007;127:47-54.
52. De Young BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: An algorithmic approach. *Sem Diag Pathol* 2000;17:184-93.
53. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, et al. Small cell osteosarcoma of bone, review of 72 cases. *Cancer* 1997;79:2095-106.
54. Peydró-Olaya A, Llombart-Bosch A, Corda-Batalla C, López-Guerrero JA. Electron microscopy and other ancillary techniques in the diagnosis of small round cell tumors. *Sem Diag Pathol* 2003;20:25-45.
55. Siegal G, Olivier W, Reinus W, et al. Primary Ewing's sarcoma involving the bones of the head and neck. *Cancer* 1987;60:2829-40.
56. Chim CS, Ng I, Trendell-Smith NJ, Liang R. Primary extramedullary plasmocytoma of the lacrimal gland. *Leuk Lymphoma* 2001;42:831-4.
57. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular anexa. Analysis of 12 cases. *Ophthalmol* 1998;105:1430-41.
58. Coupland SE, Foss HD, Hidayet AA, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of the uvea: an analysis of 13 cases. *J Pathol* 2002;197:333-40.
59. Ferreri AJ, Guidoboni M, Penzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular anexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:586-94.
60. Kuwabara H, Tsuji M, Yoshii Y, et al. Nasal type NK/T cell lymphoma of the orbit with distant metastases. *Hum Pathol* 2003;34:290-2.
61. Medeiros LJ, Harris NL. Lymphoid infiltrates of the orbit and conjunctiva. A morphologic and immunophenotypic study of 99 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:459-71.
62. Pineda KMD, Rosas-García MI, Luna MA, Rosas-Urbe A. Linfomas en la órbita y conjuntiva; características clinicopatológicas en 14 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2006;44:203-10.
63. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan LX, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of the conjunctiva: A mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Histopathol* 1993;23:417-24.
64. White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmol* 1995;102:1994-2006.
65. White VA, Gascoyne RD, McNeil BK, et al. Histopathologic findings and frequency of clonality detected by the polymerase chain reaction in ocular adnexal lymphoproliferative lesions. *Mod Pathol* 1996;9:1052-61.
66. Devoe K, Weider N. Immunocytochemistry of small round cell tumors. *Sem Diag Pathol* 2000;17:216-24.
67. Suster S. Recent advances in the application of immunohistochemical markers for the diagnosis of soft tissue tumors. *Sem Diag Pathol* 2000;17:225-35.
68. Abbondanzo SL, Wenig BM. Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. A clinicopathologic and immunophenotypic study of 120 cases. *Cancer* 1995;75:1281-91.
69. Cuadra-García I, Proulx GM, Lee WUC, et al. Sinonasal lymphoma. A clinicopathologic analysis of 58 cases from the Massachusetts General Hospital. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1356-69.
70. Elenitoba-Johnson KSJ, Zarate-Orsorio A, Meneses A, et al. Cytotoxic granular protein expression, Epstein-Barr virus strain type, and latent membrane protein-1 oncogene deletions in nasal T-lymphocyte/natural killer cell lymphomas from Mexico. *Mod Pathol* 1998;11:754-61.
71. Hongyo T, Li T, Syaifudin M, et al. Specific c-kit mutation in sinonasal natural killer/T-cell lymphoma in China and Japan. *Cancer Res* 2000;60:2345-7.
72. García ML, Rosas-García MI, Bianchi GI, Rosas-Urbe A. Linfomas nasales y paranasales: Características clínico-patológicas en 36 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2003;41:17-25.

73. Hasserjian RP, Harris NL. NK-cell lymphomas and leukemias. A spectrum of tumors with variable manifestations and immunophenotype. *Am J Clin Pathol* 2007;127:860-8.
74. Lai R, Medeiros LJ, Dabbagh L, et al. Sinusoidal CD30 positive large B-cell lymphoma: A morphologic mimic of anaplastic large cell lymphoma. *Mod Pathol* 2000;13:223-8.
75. Quintanilla-Martínez L, Franklin JL, Guerrero I, et al. Histological and immunophenotype profile of nasal NK/ T-cell lymphoma from Peru: high prevalence of p53 overexpression. *Hum Pathol* 1999;30:849-55.
76. Takahashi N, Nimura I, Chubachi A, et al. A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer (NK)-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal type NK/T cell lymphoma. *Int J Hematol* 2001;74:303-8.
77. Van de Rijn M, Barghara V, Molina-Kirsch H, et al. Extranodal head and neck lymphomas in Guatemala: High frequency of Epstein-Barr virus-associated sinonasal lymphomas. *Hum Pathol* 1997;28:834-9.
78. Vargas-Jiménez J, Lanaza Hernández O, Robles Cerda A. Plasmocitoma en la vía aérea superior: Informe de 3 casos. *Patología (México)* 1998;36:113-7.
79. Cardinal L, Bellotti M, Elsner B, et al. Melanoma maligno de nariz y de senos paranasales. Estudio inmunohistoquímico y de ploidia nuclear de 8 casos. *Patología (México)* 1993;31:87-91.
80. Houston GD, Gillies E. Sinonasal undifferentiated carcinoma: A distinctive clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 1999;6:317-23.
81. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Manning JT. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer* 1986;58:2697-709.
82. Wick MR. Immunohistology of neuroendocrine and neuroectodermal tumors. *Sem Diag Pathol* 2000;17:194-203.
83. Yi ES, Colbi TV, Wegener's granulomatosis. *Sem Diag Pathol* 2001;18:34-46.
84. Chan JKC, Fletcher CDM, Naylor SJ, Cooper K. Follicular dendritic cell sarcoma. Clinicopathologic analysis of 17 cases suggesting a malignant potential higher than currently recognized. *Cancer* 1997;74:294-313.
85. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89:1413-20.
86. Ezzat AA, Ibrahim EM, Weshi AN, et al. Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: clinical features, management, and prognosis in 130 adult patients. *Head and Neck* 2001;23:547-58.
87. Kairouz S, Hashash Y, Kabbara W, et al. Dendritic cell neoplasms: An overview. *Am J Hematol* 2007;82:924-8.
88. Kapadia SB, Roman LN, Kingma DW, et al. Hodgkin's disease of Waldeyer's ring. Clinical and immunophenotypic findings and association with Epstein-Barr virus in 16 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1431-9.
89. Kojima M, Nakamura S, Shuimizuk K, et al. Marginal zone B-cell lymphomas of Waldeyer's ring. A report of two tonsillectomy cases resembling histomorphological features of inflammatory lesions. *Pathol Res Pract* 2001;197:781-4.
90. Maldonado G, Rosas-García MI, Mota JDG, Rosas-Urbe A. Linfomas en las amígdalas palatinas: Características histológicas en 50 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2005;43:129-35.
91. Quiñonez-Ávila MP, González-Longoria AA, Admiral JH, Medeiros LJ. Hodgkin's lymphoma involving Waldeyer's ring: a clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Clin Pathol* 2005;123:651-6.
92. Solomides CC, Miller AS, Christman RA, et al. Lymphomas of the oral cavity: histology, immunologic types, and evidence of Epstein-Barr virus infection. *Hum Pathol* 2002;33:153-7.
93. Ballesteros E, Osborne BM, Matsushima AY. Plasma cell granuloma of the oral cavity: A report of two cases and review of the literature. *Mod Pathol* 1998;11:60-64.
94. Prasad ML, Jungbluth AA, Iverson K, et al. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol* 2001;25:782-7.
95. Barnes L, Myers EN, Prokopakis EP. Primary malignant lymphoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:573-7.
96. Harris NL. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 1999;111(Suppl. 1):s94-s103.
97. Park CK, Manning JT, Battifora H, Medeiros LJ. Follicle center lymphoma and Warthin tumor involving the same anatomic site. Report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2000;113:113-9.
98. Pineda KMD, Rosas-Gracia G, Mota JDG, et al. Linfomas en las glándulas salivales: características histológicas en 19 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2006;44:147-54.
99. Quintana PG, Capada SB, Baler DN, et al. Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lymphoepithelial lesions: A clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic study. *Hum Pathol* 1997;28:850-61.
100. Schindler S, Nayar R, Dutra J, Bedrossian CWM. Diagnostic challenges in aspiration cytology of the salivary glands. *Sem Diag Pathol* 2001;18:124-46.
101. Taddesse-Heath L, Pittaluga S, Sorbora L, et al. Marginal zone B-cell lymphoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2003;27:522-31.
102. Twore KJA, Michael CW. Parotid gland mucosa associated lymphomas and their cytologic mimics. *Sem Diag Pathol* 2001;18:147-50.
103. Hui NK, Luna MA, Batsakis JG, et al. Undifferentiated carcinomas of the major salivary glands. *Oral Surg Med Pathol* 1990;69:76-83.
104. Roberts C, Jayaramachandran S. Malignant melanoma of the parotid gland. *Br J Clin Pract* 1992;46:217-8.
105. Ansell SM, Grant CS, Haberman TM. Primary thyroid lymphoma. *Sem Oncol* 1999;26:316-23.
106. Cho JH, Park YH, Kim WS, et al. High incidence of mucosa-associated lymphoid tissue in primary thyroid lymphoma: a clinicopathologic study of 18 cases in the Korean population. *Leuk-Lymphoma* 2006;47:2128-31.
107. Derringer GA, Thompson LDR, Frommelt RA, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:623-39.
108. Ha CS, Shadle KM, Medeiros LJ, et al. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland. *Cancer* 2001;91:629-35.
109. Kovacs C, Mant MJ, Nguyen GK, et al. Plasma cell lesions of the thyroid: report of a case of solitary plasmacytoma and review of the literature. *Thyroid* 1994;4:65-71.

110. Lam KY, Lo CY, Kwong OI, et al. Malignant lymphoma of the thyroid: A 30-year clinicopathologic experience and an evaluation of the presence of Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 1999;112:263-70.
111. Mota JDG, Rosas-García G, Rosas-Urbe A. Linfomas en la glándula tiroides: características histológicas e inmunohistoquímicas en un grupo de pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2007;45:159-64.
112. Motol N, Ozawa Y. Malignant T cell lymphoma of the thyroid gland associated with Hashimoto's thyroiditis. *Pathol Internat* 2005;55:425-30.
113. Skacel M, Ross CW, Hsi ED. A reassessment of primary thyroid lymphoma: High grade MALT-type lymphoma as a distinct subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *Histopathol* 2000;37:10-18.
114. Krieg L, Guetgemann I, Zhou H. Plasma cell granuloma of the thyroid gland mimicking carcinoma: A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2007;203:813-7.
115. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumors of the thyroid gland. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:37-41.
116. Wolf BC, Sheahan K, De Costa D, et al. Immunohistochemical analysis of small cell tumors of the thyroid gland. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Hum Pathol* 1992;23:1252-61.
117. Arnulf B, Copie-Bergman C, Delfue-Larue MH, et al. Non-hepatosplenic T-cell lymphoma: A subset of cytotoxic lymphomas of the larynx. *Blood* 1998;91:1723-31.
118. Fung EK, Neuhaser TS, Thompson LDR. Hodgkin-like transformation of a marginal zone B-cell lymphoma of the larynx. *Am Diag Pathol* 2002;6:61-66.
119. King AD, Yuen EHY, Lei KKK, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the larynx. CT and MR imaging findings. *Am J Neuroradiol* 2004;25:12-15.
120. Mok JS, Pak MW, Chan KF, et al. Unusual T-and T/NK-cell non-Hodgkin's lymphoma of the larynx: a diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Head Neck* 2001;23:625-8.



En memoria del Dr. Mario Armando Luna, gran maestro e inolvidable amigo.
1935-2008