

Afección cutánea por linfoma linfoblástico de precursores B. Estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de cinco casos

Diana Lammoglia-Alatriste,* Sonia Toussaint-Caire,** Ernesto Ramos-Martínez,*** María Rosa Flores,****
Carlos Ortiz-Hidalgo*,¹

RESUMEN

Antecedentes: menos de 10% de los linfomas linfoblásticos son de precursores B (LL-B). La afectación de la piel por LL-B es relativamente infrecuente.

Objetivo: informar el estudio clinicopatológico e inmunofenotípico de cinco casos de linfomas linfoblásticos con afectación cutánea; sólo uno de ellos tuvo afección de médula ósea.

Pacientes y método: clínicamente los pacientes se presentaron con afección cutánea en el cuero cabelludo y en la cara, dos de ellos con úlceras grandes. La edad promedio fue de 12.8 años con límites de 4 a 24 años; fueron dos hombres y tres mujeres.

Resultados: el examen histológico mostró en todos los casos afección difusa de la piel, infiltrada por células linfoides neoplásicas pequeñas a medianas con núcleos de contorno liso a irregular, cromatina blástica y numerosas mitosis. Todos los casos fueron positivos al TdT y CD79a. Cuatro de los cinco fueron positivos al CD10. El CD20 fue débilmente positivo en cuatro de los cinco y cuatro de los cinco mostraron positividad intensa al Pax-5. El Ki-67 fue positivo 70-90 % en todos los casos. El CD34, CD1a, CD3, CD5 y CD7 fueron uniformemente negativos en todos los casos.

Conclusiones: la inmunotipificación es esencial en el diagnóstico de LL-B; con quimioterapia agresiva este linfoma puede entrar en remisión.

Palabras clave: linfoma linfoblástico, afección cutánea, precursores B.

ABSTRACT

Background: Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma (B-LBL) accounts for less than 10% of lymphoblastic lymphomas. Involvement of the skin of a B-LBL is relatively uncommon.

Objective: To describe the clinicopathologic and immunophenotypic study of five cases of B-LBL with cutaneous involvement, only one of which showed bone marrow involvement.

Patients and method: Patients presented clinically with tumors located on the scalp and face, two of them with large ulcers. The medium age was 12.8 years (range 4-24); there were two males and three females.

Results: Histological examination showed in all cases that the dermis was diffusely infiltrated (with no epidermotropism) with neoplastic small to medium-sized lymphoid cells, with round or convoluted nuclei, "blastic" chromatin and high mitotic rate. All cases were positive for TdT and CD79a. Four of the five cases were positive for CD10. CD 20 was weakly positive in four of the five cases and four of five cases showed strong positive nuclear staining for Pax-5. Ki-67 was 70-90% positive in every case. CD34, CD1a, CD3, CD5 and CD7 were negative in every case.

Conclusions: Immunophenotyping is essential to establish the correct diagnosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. Aggressive chemotherapy is associated with a potential cure.

Key words: lymphoblastic lymphoma, skin lesion, precursor B.

* Departamento de Biología Celular y Tisular. Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México, DF.

** Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Secretaría de Salud, México, DF.

*** Departamento de Patología, Hospital CIMA y Clínica del Centro, Chihuahua, México.

**** Departamento de Patología. Centro Médico de Occidente IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

¹ Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México DF.

Correspondencia: Dr. Carlos Ortiz Hidalgo. Departamento de Patología. Centro Médico ABC, Sur 136 núm.116, colonia Las Américas,

CP 01120, México, DF. Correo electrónico:

cortiz@abchospital.com

Recibido: noviembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Lammoglia-Alatriste D, Toussaint-Caire S, Ramos-Martínez E, Flores MR, Ortiz-Hidalgo C. Afección cutánea por linfoma linfoblástico de precursores B. Estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de cinco casos. Patología Rev Latinoam 2009;47(1):19-24.

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

El linfoma linfoblástico y la leucemia linfoblástica aguda son considerados por la Organización Mundial de la Salud como una neoplasia de alto grado originada en células linfoides precursoras (inmaduras) B o T, cuyos componentes celulares son indistinguibles, y representan un espectro de la misma enfermedad.¹ Cuando se encuentra afectada la médula ósea con más de 25% de blastos se designa como leucemia aguda linfoblástica, mientras que la afección al ganglio linfático y tejidos extraganglionares se conoce como linfoma linfoblástico. La mayoría de los casos de leucemia linfoblástica aguda presentan inmunofenotipo B mientras que aproximadamente 90% de los casos de linfoma linfoblástico tienen inmunofenotipo T. Los pacientes con linfoma linfoblástico de precursores T por lo general son adolescentes o adultos jóvenes con una masa mediastinal (sarcoma de Sternberg) y linfadenomegalias supradiafragmáticas, mientras que los linfomas linfoblásticos de precursores B pueden tener manifestaciones extraganglionares que afectan la piel (predominantemente de la cabeza y el cuello), tejidos blandos y huesos y pueden no presentar fase leucémica.²⁻⁵ La infiltración cutánea por linfoma linfoblástico de precursores B puede ser la manifestación primaria de la enfermedad, y la piel de la cabeza es la localización más común; sin embargo, es una manifestación infrecuente.⁶⁻⁹ Presentamos cinco casos de linfomas linfoblásticos de precursores B cuya manifestación inicial fue en la piel de la cabeza, sin afección a médula ósea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó el archivo del Departamento de Patología del Centro Médico ABC de los años 2000-2007 y se encontraron cinco casos de linfomas linfoblásticos en la piel. Se registraron: edad, sexo y localización de la lesión, así como los resultados de estudios de médula ósea; se obtuvieron bloques de parafina de cada caso. Los tejidos habían sido fijados en formol amortiguado al 10%, con descalcificación posterior (en caso de las médulas óseas) y se procesaron por el método de inclusión en parafina. El tejido en parafina fue cortado a 4 µm de espesor y teñido con hematoxilina y eosina. Se realizaron cortes para inmunohistoquímica, que fueron expuestos a recuperación antigénica a base de calor a 95°C, por 40 minutos con Declere (Cell Marque), en un pH de 6.0. Se incubaron los siguientes anticuerpos primarios: CD10

(CALLA) (56C6 BioSB 1:50), CD20 (L-26 Dako 1:100), CD34 (QBend/10 Cell Marque 1:100), CD79a (HM57 Dako 1:50) y PAX 5 (24 Cell Marque 1:50) así como CD1a (010 Dako 1:400), CD3 (Policlonal Cell Marque 1:30), CD99 (Biogenex 1:50) y Ki-67 (MIB-1 Dako 1:50).

RESULTADOS

Los datos generales de los cinco casos se resumen en el cuadro 1. Hubo dos hombres (14 años y 16 años) y tres mujeres (de 4, 6 y 24 años). Los límites de edad fueron 4 y 24 años (promedio de 12.8 años). La presentación primaria de la enfermedad fue en la piel de la cabeza (cuero cabelludo) en tres casos y en la cara en dos (figura 1).

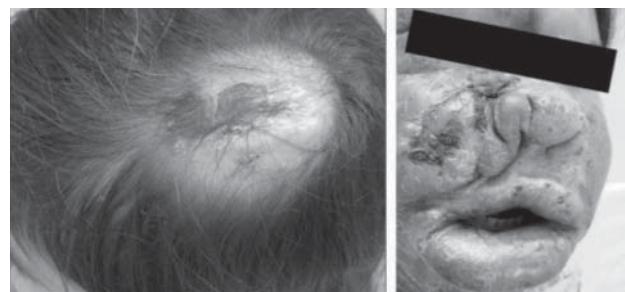


Figura 1. Aspecto clínico de dos casos de linfoma linfoblástico B. A) Niña de 4 años de edad (caso 4). B) Niño de 14 años de edad (caso 5).

Histológicamente todos los casos tuvieron morfología similar. La dermis papilar y reticular se encontraba infiltrada por proliferación difusa de células neoplásicas linfoides medianas monótonas, que afectaban anexos y separaban fibras de colágena (figura 2). No había epidermotropismo. Las células neoplásicas tenían morfología “blástica” caracterizada por núcleos de contornos irregulares con cromatina finamente granular, nucléolos pequeños y escaso citoplasma (figura 3). Dos casos mostraron numerosos macrófagos con cuerpos apoptóticos en el interior del citoplasma (macrófagos con cuerpos teñibles), que les daba un aspecto en “cielo estrellado”. Todos los casos tuvieron numerosas mitosis. Dos casos infiltraban focalmente el tejido celular subcutáneo.

Por inmunomarcación (cuadro 2), todos los casos resultaron positivos (nuclear) para el TdT y los cuatro estudiados con CD10 resultaron positivos (citoplásmico) (en uno no se realizó con CD10) (figura 4). El CD20 fue débil y focalmente positivo (membranoso) en cuatro casos y negativo en uno; el

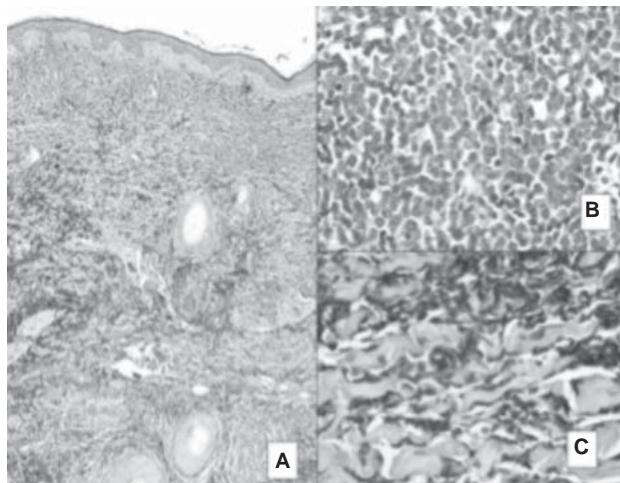


Figura 2. A) Fotomicrografía panorámica que muestra la afección a la dermis superficial y media por linfoma linfoblástico B. B) Características “blásticas” de las células neoplásicas. C) Las células neoplásicas invaden y disecan las fibras de colágena del tejido dérmico profundo y presentan fenómeno de “Azzopardi”.

CD34 fue negativo en todos. Las células neoplásicas fueron positivas al CD79a en 100% (membranosos y citoplásmico), para PAX5 en 80% positivos (nuclear), y mostraron elevada proliferación (70-100%) con el Ki-67 (nuclear). Todos fueron negativos para CD1a, CD3, CD5 y CD7. En cuatro casos la médula ósea fue negativa para leucemia linfoblástica aguda; en un caso (caso 2) la médula ósea mostró infiltración por linfoma linfoblástico de precursores B en 60%, positivos para CD10, TdT y PAX-5.

Cuadro 1. Datos clínicos generales

Número de caso	Edad (años)	Sexo	Localización
1	24	Femenino	Tumor de cuero cabelludo
2	4	Femenino	Tumor en la cara
3	16	Masculino	Tumor en la región parietal
4	6	Femenino	Tumor en la cabeza, piel cabelluda (Figura 1)
5	14	Masculino	Lesión difusa que predominantemente afecta la hemicara izquierda (Figura 1)

Cuadro 2. Resultados de inmunohistoquímica y médula ósea

Paciente	CD20	CD3	CD10	TdT	Ki-67	Pax-5	CD99	Médula ósea
1	+	-	+	+	30%	+	NR	-
2	+	-	+	+	70%	+	NR	+
3	+	-	+	+	80%	+	-	-
4	NR	-	+	+	70	+	+	-
5	+	-	+	+	70	+	NR	-

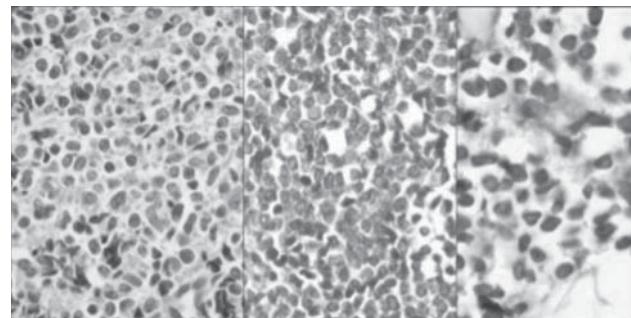


Figura 3. Características citológicas de las células neoplásicas. La cromatina es finamente granular (blástica) y los contornos nucleares son irregulares del linfoma linfoblástico B.

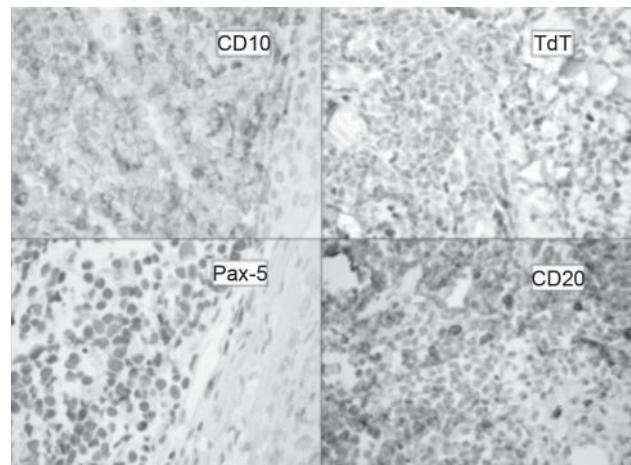


Figura 4. Inmunohistoquímica características del linfoma linfoblástico B. El CD10 es positivo citoplásmico, el CD20 es positivo membranoso débil multifocal y el TdT y el Pax-5 son positivos en el núcleo.

DISCUSIÓN

El linfoma linfoblástico y la leucemia linfoblástica aguda son neoplasias malignas muy agresivas con manifestaciones clínicas que corresponden a un espectro de la misma entidad biológica. Su origen puede ser de precursores B o T, o rara vez NK.^{1,10-12} Aunque los linfomas linfoblásticos pueden tener una fase leucémica, en ocasiones resulta difícil establecer la diferencia clínica e histopatológica entre ambos. De acuerdo con la OMS el diagnóstico de LLA se establece cuando hay más de 25% de blastos (con características morfológicas y citoquímicas de linfoblasto).^{1,8} La naturaleza B o T se determina mediante inmunohistoquímica, citometría de flujo o por ambos estudios.

La mayor parte de las leucemias linfoblásticas agudas son de origen B mientras que aproximadamente 90% de los linfomas linfoblásticos expresan inmunofenotipo T (cuadro 2). Los pacientes con linfoma linfoblástico de células T generalmente son adolescentes o adultos jóvenes con masa mediastinal, linfadenopatía supradiafragmática y estadio avanzado (II o IV) y propensión a diseminación temprana a la médula ósea y sistema nervioso central. Los linfomas linfoblásticos de células B frecuentemente tienen afectación extraganglionar y extramedular; dañan principalmente la piel y los tejidos blandos de la cabeza y el cuello. Estos pacientes pueden estar asintomáticos y únicamente tienen lesiones tumorales en la piel, hueso y tejidos blandos y tienen poca propensión a la fase leucémica. La supervivencia, en general, es mejor que la de los linfomas linfoblásticos T y el pronóstico de la enfermedad localizada es favorable.^{1,6}

Sea la afección a médula ósea, a ganglios linfáticos periféricos o a tejidos extraganglionares, histológicamente la

proliferación linfoblástica es difusa, constituida por células monótonas pequeñas con cromatina finamente granular, nucléolos pequeños (cromatina blástica) y numerosas mitosis. Los núcleos pueden ser redondos o de contornos muy irregulares "cerebriformes". El citoplasma es muy escaso y da la impresión de que la biopsia está compuesta exclusivamente por núcleos. Puede haber entremezclados con la proliferación linfoide, macrófagos que han fagocitado cuerpos apoptóticos (macrófagos con cuerpos teñibles) lo que le da al corte histológico el aspecto de "cielo estrellado". La tinción de ácido periódico de Schiff (PAS) es útil para apreciar mejor la cromatina nuclear y las figuras de mitosis. El examen histológico por sí mismo no es suficiente para determinar la línea celular, por lo cual se requiere la inmunomarcación.¹³ La desoxi-nucleotidil transferasa terminal (TdT) y el CD10 (CALLA) son los marcadores útiles más constantes en el diagnóstico de linfoma-leucemia linfoblástica. El primero es un marcador nuclear, y el segundo, citoplásico, presentes hasta en 93 y 83% de los casos de LLA/LL, respectivamente. Las leucemias linfoblásticas agudas con translocación t(4:11) (q21;q23) suelen ser negativas al CD10.¹ El CD99 (MIC2), antígeno típicamente expresado en el tumor neuroectodérmico primitivo-sarcoma de Ewing, es un marcador alterno pero menos específico (presente en 79%) para neoplasias de precursores linfoides.¹ Para determinar si la línea celular proliferante es T se pueden utilizar los marcadores CD7, CD2, CD3 (citoplásico) y CD5. La relación CD4/CD8 es variable. Las neoplasias precursoras B son constantemente positivas al CD19, CD79a, y Pax-5. El CD20 puede ser negativo o débilmente positivo.

Los linfomas linfoblásticos de precursores B (LL-B) tienen manifestaciones clínicas particulares.¹⁴ En el estu-

Cuadro 3. Diferencias clinicopatológicas entre linfoma linfoblástico de precursores B (LL-B) y leucemia linfoblástica de precursores B (LLA-B)

	LL-B	LLA-B
Frecuencia	10% (de los LL)	80% (de las LLA)
Edad <18 años	64%	75%
Afección mediastinal	4%	1%
Afección cutánea	33%	1%
Afectación al sistema nervioso central	5%	1-3%
TdT positivos	92%	> 90%
CD10 positivos	89%	80-90%
Alteraciones genéticas	21q22+	t(12;21), t(1;19), t(9;22) Ph+ t(14;11)

Modificada de Maira y col.⁸

dio de nueve casos de LL-B de Maitra y col., 64% fueron pacientes menores de 18 años.⁸ En su revisión de la bibliografía, se observa que el sitio preferente de afección del linfoma linfoblástico de precursores B fue la piel (33%), seguido de ganglios linfáticos (22%) y hueso (20%). El linfoma linfoblástico de precursores B sin evidencia de leucemia aguda es poco común. Menos de 20% de los pacientes con linfoma linfoblástico tiene afección cutánea como manifestación inicial de la enfermedad. La mayor parte de los linfomas que afectan inicialmente la piel son de origen T, la forma cutánea de una leucemia-linfoma linfoblástico B es una rareza.

En un estudio del grupo cooperativo de la EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer), con 1,359 niños con leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico, únicamente 24 (1.8%) tuvieron lesiones limitadas a la piel; 11 de ellos con inmunofenotipo B y los cuatro restantes con T.⁷ En nuestros cinco casos, igual que los informados por la EORTC y por Lin y col., la localización más frecuente fue la piel de la cabeza (cara y piel cabelluda).^{6,7} Lin y col informaron 25 pacientes con linfoma linfoblástico de precursores B sin evidencia de afectación a la médula ósea, con afección principal de la piel (nueve casos), seguida de hueso (cinco casos), tejidos blandos (cuatro casos), ganglios linfáticos (tres casos), glándula mamaria (dos casos), estómago y colon (un caso) y mediastino (1 caso). Tuvieron seguimiento clínico y remisión completa con quimioterapia intensiva 14 de los 25 pacientes.^{5,6,11}

Al igual que la leucemia linfoblástica aguda B, el linfoma linfoblástico de precursores B es un grupo inmunofenotípicamente heterogéneo, que refleja la derivación de precursores B en diversos estados de maduración. Estas neoplasias, además de expresión de TdT, CD10 e inmunoglobulinas citoplásmicas Ig μ, pueden presentar IgM, e incluso algunos marcadores mieloides.^{1,6}

De acuerdo con el estudio de Lin y col, a pesar de que en general los linfomas linfoblásticos de precursores B presentan enfermedad localizada, los pacientes deben recibir tratamientos intensivos similares a los de los pacientes con LLA-B, generalmente a base de H-CHOP.⁶

El diagnóstico diferencial de linfoma linfoblástico de precursores B debe incluir el LL-T y otros linfomas con características “blásticas” como el linfoma de células del manto (LCM) blastoide.^{1,15,16} Los LL-T se expresan de la misma forma que el de precursores B TdT, CD99 y CD10,

por lo cual la diferencia se encuentra en la marcación positiva de antígenos T como CD2, CD3, CD5 y CD7. La variante blastoide del linfoma de células del manto es muy difícil diferenciar del linfoma linfoblástico de precursores B o T morfológicamente. Clínicamente el linfoma de células del manto ocurre en personas mayores de 60 años de edad con predominio en hombres, y linfadenopatía generalizada. El inmunofenotipo es característico y difiere del de linfoma linfoblástico. Las células del LCM expresan CD20, CD5, CD43 y ciclina D1, y son negativas a TdT, CD10 y CD34.¹⁵

En material mal fijado, los linfocitos de la leucemia linfocítica crónica-linfoma de linfocitos pequeños (LLC-LLP) puede confundirse con linfoma linfoblástico. La presentación en pacientes jóvenes, con mitosis y el patrón en “cielo estrellado”, debe alertar al observador de la posibilidad de linfoma linfoblástico. Además, la leucemia linfocítica crónica-linfoma de linfocitos pequeños se expresa característicamente por inmunomarcación CD20, CD5 y CD23 y es negativa al CD10, TdT y CD99.^{1,17}

El tumor neuroectodérmico primitivo-sarcoma de Ewing (PNET/Ewing) debe considerarse también en el diagnóstico diferencial. Los linfomas linfoblásticos expresan CD99 hasta en 79%, lo que anteriormente se consideraba característico de los PNET/Ewing. Hay que considerar que aproximadamente 33% de los linfomas linfoblásticos pueden ser negativos al CD45 (antígeno leucocitario común), por lo que se debe tener cuidado ante un tumor CD45- CD99+. En esta situación se deben agregar anticuerpos como TdT, CD10, CD34, Pax-5 y/o CD79a.

El CD43 es otro anticuerpo comúnmente expresado en los linfomas linfoblásticos tanto B como T que no se expresa en los PNET/Ewing. Algo útil en el diagnóstico diferencial que los PNET/Ewing presentan translocación característica t(11;22) (fusión EWS-FLI1), lo que en casos de difícil valoración inmunohistquímica ayuda al diagnóstico definitivo.¹⁸

Los sarcomas granulocíticos-mieloides (masas de células mieloides inmaduras fuera de la médula ósea) pueden ser difíciles de distinguir histológicamente del linfoma linfoblástico.¹⁹ Es importante excluir este diagnóstico cuando las células muestran nucléolos prominentes, contornos nucleares “reniformes”, granularidad citoplásmica y mielocitos eosinófilos dispersos. Por inmunomarcación las células del sarcoma granulocítico expresan mielope-

roxidasa (92%), CD117 (c-kit) (79%), lisozima (89%) y CD68 (77%). Es importante conocer que los sarcomas granulocíticos pueden expresar PAX-5, CD43 y TdT en 100, 93 y 39% de los casos, respectivamente, pues, éstos también son marcadores de linfoma linfoblástico/leucemia linfoblástica aguda. Citológicamente la leucemia mono-blástica aguda extramedular puede ser indistinguible del linfoma linfoblástico. La expresión de CD68 (KP-1 y PGM-1) y lisozima, y la negatividad al TdT, CD10 y marcadores B y T, determinarán el diagnóstico.

Cuando el carcinoma de células de Merkel afecta la piel en forma difusa, el diagnóstico diferencial con linfoma linfoblástico puede ser difícil. Clínicamente el diagnóstico se complica debido a que la piel de la cabeza y del cuello es el sitio principal de afección en ambos. Histológicamente los dos tienen células con cromatina granular fina (semejante a la cromatina blástica), pero usualmente el carcinoma de células de Merkel muestra patrón arquitectural trabecular. Por inmunomarcación la expresión de diversas queratinas (AE1-3, CK20 en forma de “punto paranuclear”) y marcadores neuroendocrinos, así como neurofilamentos, favorece el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel. Es importante hacer notar que éste puede expresar, al igual que el linfoma linfoblástico B, PAX-5 y TdT.

En resumen, el linfoma linfoblástico de precursores B es una neoplasia poco común que constituye aproximadamente 10% de los casos de linfoma linfoblástico y que tiene propensión a afectar sitios extraganglionares, sobre todo la piel, los tejidos blandos y el hueso; la afección leucémica es poco común. Los pacientes generalmente son asintomáticos; la afección se manifiesta únicamente por la presencia de tumor en el sitio afectado. Con quimioterapia intensiva sistémica, similar a la utilizada en la LLA-B se puede obtener buena respuesta.⁶

REFERENCIAS

1. Brunning RD, Browitz M, Matutes E, Head D, Flandrin G, Swerdlow SH, Bennet JM. Precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoma (Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia). En: Tumors of lymphohematopoietic and lymphoid tissue. Eds. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. WHO IARC Press LYON 2001;pp:111-4.
2. López Almaraz R, JM^a Raya Sánchez. M Domínguez Suárez. ML, Brito Barroso. J Rodríguez Luis. Nódulo cutáneo como forma de presentación de una leucemia/linfoma linfoblástico de estirpe B. An Pediatr (Barc) 2002;57:578-81.
3. Chimenti S, Fink-Puches R, Peris K, Pescarmona E, Putz B, Kerl H, Cerroni L. Cutaneous involvement in lymphoblastic lymphoma. J Cutan Pathol 1999;26:379-85.
4. Kahwash SB, Qualman SJ. Cutaneous lymphoblastic lymphoma in children: report of six cases with precursor B-cell lineage. Pediatr Dev Pathol 2002;5:45-53.
5. Schmitt IM, Manente L, Di Matteo A, Felici F, et al. Lymphoblastic lymphoma of the pre-B phenotype with cutaneous presentation. Dermatology 1997;195:289-92.
6. Lin P, Jones D, Dorfman D, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: A predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. Am J Surg Pathol 2000; 24:1480-90.
7. Millot F, Robert A, Bertrand Y, Mechinaud F, et al. Cutaneous involvement in children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. The Children's Leukemia Cooperative Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Pediatrics 1997;100:60-64.
8. Maitra A, Mc Kenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. A study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of literature. Am J Clin Pathol 2001;115:868-75.
9. Sander CA, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Horak ID, Jaffe ES. Lymphoblastic lymphoma presenting in cutaneous sites. A clinicopathologic analysis of six cases. J Am Acad Dermatol 1991;25(6 Pt. 1):1023-31.
10. Visco C, Medeiros LJ, Jones D, Smith T, et al. Primary cutaneous non-Hodgkin's lymphoma with aggressive histology: inferior outcome is associated with peripheral T-cell type and elevated lactate dehydrogenase, but not extent of cutaneous involvement. Ann Onc 2002;13:1290-9.
11. Belgaumil AF, Al-Kofide A, Sabbah R, Shalaby L. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma (PBLL) in children: pattern of presentation and outcome. J Egypt Natl Canc Inst 2005;17:15-19.
12. Salama S. Primary cutaneous B-cell lymphoma and lymphoproliferative disorders of skin: current status of pathology and classification. Am J Clin Pathol 2000;114(Suppl.):S104-28.
13. Onciu M. Acute Lymphoblastic leukemia. En: Hematopathology Foundations in Diagnostic Pathology Ed: Hsi ED, Churchill-Livingstone 2000;pp:433-45.
14. Kim JY, Kim YC, Lee ES. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma involving the skin. J Cutan Pathol 2006;33:649-53.
15. Ruan J, Leonard JP. Mantle cell lymphoma: current concept in biology and treatment. Cancer Treat Res 2006;131:141-59.
16. Ozdemirli M, Fanburg-Smith J, Hartmann DP, Shad A, et al. Precursor B-lymphoblastic lymphoma presenting as a solitary bone tumor and mimicking Ewing's sarcoma: a report of four cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 1998;22:795-804.
17. Ferreira BI, García JF, Suela J, Mollejo M, et al. Comparative genome profiling across subtypes of low-grade B-cell lymphoma identifies type-specific and common aberrations that target genes with a role in B-cell neoplasia. Haematologica 2008;93:670-90.
18. Frisman DM. Merkel cell tumor [Immunotherapy/immunohistochemistry Literature Database Query System web site] Available at: <http://www.ipox.org/ResultsOneDx.cfm>. July 10, 2008