

## Linfomas no Hodgkin extraganglionares y extraesplénicos de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas (linfomas MALT). Características clínicas y patológicas en 76 pacientes venezolanos

Keyla M Pineda-Daboin,\* Gabriela Rosas-García,\*\* María Isabel Rosas-García,\*\*\* Arturo Rosas-Uribe\*

### RESUMEN

Revisamos las características clínicas y patológicas en 76 pacientes venezolanos con linfomas no-Hodgkin, extraganglionares y extraesplénicos, del tejido linfoide asociado a mucosas (linfomas-MALT). Cuarenta (52.6 %) fueron mujeres y 36 (47.4 %) hombres, con edades entre 16 y 86 años (mediana 51). Las localizaciones más frecuentes fueron: gastrointestinal (45 casos), anexos oculares (8), pulmones (7) y glándulas salivales (6). Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas y variaron de acuerdo a su localización. Los estudios inmunohistoquímicos en 22 casos mostraron características de linfocitos-B. Analizamos los hallazgos histológicos que permiten su identificación y la utilidad de técnicas especializadas en su diferenciación con diferentes lesiones benignas y malignas que los simulan.

**Palabras clave:** linfomas MALT, extraganglionares, extraesplénicos.

### ABSTRACT

We reviewed the clinical and pathological characteristics in 76 Venezuelan patients with extranodal and extrasplenic non-Hodgkin's lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-lymphomas). Forty (52.6%) were women and 36 (47.4%) male, with ages between 16 and 86 (median of 51). The most frequent locations were: gastrointestinal (45 cases), ocular anexa (8), lungs (7) and salivary glands (6). The clinical manifestations were non specific and varied in accordance to its location. The immunohistochemical studies in 22 cases showed characteristics of B-lymphocytes. We analyzed the histological findings that allow its identification, and the usefulness of specialized techniques in its differentiation with different benign and malignant lesions that simulate them.

**Key words:** MALT-lymphomas, extranodal, extrasplenic.

**E**l linfoma de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas (linfoma MALT) fue propuesto por Isaacson y Wright, en 1983, como una variedad diferente de linfoma no Hodgkin extraganglionar, que afectaba el estómago e intestino delgado de los pacientes con enfermedad inmunoproliferativa (IPSID):

enfermedad de cadena alfa o linfoma del Mediterráneo), quienes frecuentemente tienen evolución clínica prolongada, respuesta favorable al tratamiento local con cirugía o radioterapia, origen celular común y hallazgos histológicos similares. Un año después describieron el padecimiento en los pulmones, la glándula tiroides y las glándulas salivales. Posteriormente, Isaacson y colaboradores, así como diferentes investigadores, lo identificaron en otras localizaciones, como el timo, los anexos oculares, la glándula mamaria, la piel, el anillo linfático de Waldeyer, el cuello uterino, la vesícula biliar, el páncreas, la laringe, la tráquea, la vejiga, la próstata y los riñones. Desde la primera reunión de la Sociedad Europea de Hematopatología (1988) se le consideró linfoma de linfocitos B de bajo grado de malignidad, con características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y genotípicas que permiten su identificación y diferenciación.<sup>1-12</sup>

El propósito de este estudio fue conocer la frecuencia y características clinicopatológicas del linfoma MALT en nuestra Institución, y revisar las diferentes lesiones benignas y malignas que lo simulan.

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

\*\* Department of Internal Medicine, State University of New York (SUNY) Downstate, Brooklyn, New York, USA.

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

Correspondencia: Dr. Arturo Rosas.  
Correo electrónico: arosas@cantuv.net  
Recibido: junio, 2009. Aceptado, julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Pineda-Daboin KM, Rosas-García G, Rosas-García MI, Rosas-Uribe A. Linfomas no Hodgkin extraganglionares y extraesplénicos de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas (linfomas MALT). Características clínicas y patológicas en 76 pacientes venezolanos. Patología Rev Latinoam 2009;47(4):331-40.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se encontraron 76 pacientes con linfomas MALT extraganglionares y extraesplénicos en los archivos de la Sección de Patología Linfohematopoyética del Instituto Anatómico Patológico de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela en un periodo de 15 años (1985-1999). En todos los casos se revisaron las preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina, la información clínica que acompañaba las solicitudes de biopsias y los estudios inmunohistológicos realizados en 22 (28.9%) casos: nueve gastrointestinales, cuatro pulmonares, tres en los anexos oculares, tres en las glándulas salivales, dos en la tiroides y uno en la glándula mamaria. Todos los casos se estudiaron con CD-3, CD-20, kappa y lambda; con CD-10, CD-68, CD-35, mieloperoxidasa, citoqueratina AE1/AE3 y HMB-45 en nueve; con CD23 y ciclina D1 en ocho; CD32 en cuatro y CD79, CAM-5.2 y bcl-2 en tres. La interpretación histológica e inmunohistoquímica se realizó de acuerdo con los criterios de la OMS.<sup>13,14</sup>

## RESULTADOS

Los 76 pacientes con linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas se encontraron entre 756 (10%) linfomas no Hodgkin extraganglionares de la Institución durante el periodo de estudio (cuadro 1). Cincuenta y seis (73.7%) casos correspondieron a consultas provenientes de diferentes instituciones públicas y privadas de Caracas y de otras regiones del país, y los 20 (26.3%) restantes del Hospital Universitario de Caracas. Cuarenta (52.6%) pacientes fueron mujeres y 36 (47.4%) hombres, con edad de entre 16 y 86 años (mediana de 51). La localización del linfoma fue variada (cuadro 2): gastrointestinal en 45 (59.2%) casos, anexos oculares en 8 (10.5%), pulmones en 7 (9.2%), glándulas salivales en 6 (7.9%) y otros sitios en 10 (13.2%). La información clínica obtenida fue escasa, principalmente en los 56 casos de consulta. No obstante, las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas y variaron de acuerdo con su localización.

De los 45 pacientes con linfomas gastrointestinales, 34 (75.6%) correspondieron a consultas (30 gástricos, dos intestinales y dos colónicos). En 35 (77.8%) pacientes afectaron el estómago (18 hombres y 17 mujeres de 28 a 83 años de edad) y además tenían antecedentes de gastritis crónica, úlcera péptica y tumor ulcerado en los estudios

**Cuadro 1.** Linfomas no Hodgkin extraganglionares: localización en 756 pacientes venezolanos

<i>Linfomas</i>	<i>n (%)</i>
Gastrointestinales	195 (25.9)
Piel	141 (18.7)
Amígdalas palatinas	47 (6.2)
Óseos	39 (5.1)
Tejidos blandos	37 (4.9)
Retroperitoneo	37 (4.9)
Nasales y paranasales	35 (5.4)
Mediastino	33 (4.4)
Pulmones y pleura	28 (3.7)
Mesenterio	28 (3.7)
Órbita y conjuntiva	20 (2.6)
Glándulas salivales	19 (2.5)
Hígado	15 (2)
Sistema nervioso central	15 (2)
Ginecológicos	12 (1.6)
Testículos	12 (1.6)
Paraespinales	11 (1.4)
Otros	32 (4.2)

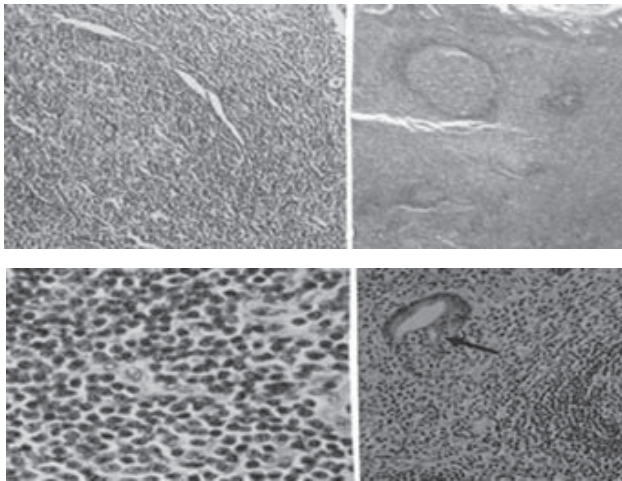
**Cuadro 2.** Linfomas no Hodgkin extraganglionares y extraesplénicos de la zona marginal del tejido linfoide asociados con mucosas (n=756). Características clínico-patológicas en 76 pacientes venezolanos

<i>Localización</i>	<i>n (%)</i>	<i>Hombre/mujer</i>	<i>Edad</i>
Estómago	35 (46)	18/17	28-83
Órbita y conjuntiva	8 (10.5)	5/3	32-86
Pulmones	7 (9.2)	2/5	42-63
Glándulas salivales	6 (7.9)	1/5	26-75
Intestino delgado	5 (6.6)	2/3	20-27
Colon	3 (3.9)	2/1	61-84
Válvula ileocecal	2 (2.6)	1/1	37 y 38
Tiroides	2 (2.6)	1/1	54 y 52
Mama	2 (2.6)	1/1	40 y 41
Nasales	2 (2.6)	0/2	36 y 62
Timo	1 (1.3)	1/0	43
Piel	1 (1.3)	1/0	50
Vesícula biliar	1 (1.3)	1/0	52
Amígdala palatina	1 (1.3)	0/1	16

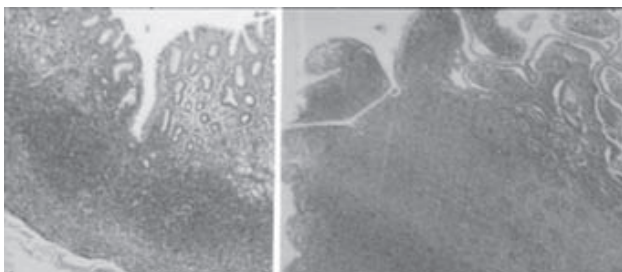
endoscópicos. En 28 pacientes se realizaron biopsias endoscópicas y en 7, gastrectomías parciales. Los 5 (11%) pacientes con linfomas en el intestino delgado (dos hombres y tres mujeres de 20 a 72 años de edad) y 2 (4.4%) en la válvula ileocecal (un hombre de 37 y una mujer de 88 años) tenían manifestaciones clínicas de obstrucción intestinal (se realizó resección quirúrgica). En los 3 (6.7%) pacientes con

linfomas en el colon (dos hombres y una mujer de 61 a 84 años de edad ) se realizaron sólo biopsias.

Los hallazgos histológicos, independientemente de su localización, fueron similares y consistieron en infiltración difusa de células pequeñas y medianas (similares a los centrocitos foliculares) con núcleos hipercromáticos, grados variables de irregularidad, nucléolos inconspicuos, escaso citoplasma (generalmente poco delimitado) y mitosis ocasionales (figuras 1 y 2). Los linfocitos plasmocitoides se encontraron frecuentemente en los linfomas que afectaban el intestino delgado y las células con aspecto monocitoide fueron ocasionales. En todos los casos se observaron folículos linfoides reactivos, con y sin invasión tumoral (colonización folicular), e infiltración del epitelio glandular (lesión linfoepitelial). En los nueve casos con estudios de inmunohistoquímica, las células neoplásicas mostraron características de linfocitos B, con positividad para CD20 en todos los casos, kappa en seis, lambda en

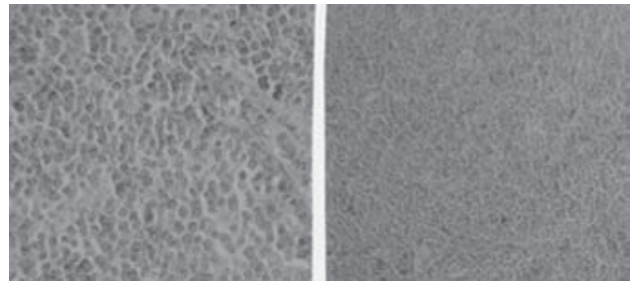


**Figura 1.** Estómago. Linfoma difuso de células pequeñas con moderada irregularidad nuclear, folículos linfoides reactivos y lesión linfoepitelial (H-E).

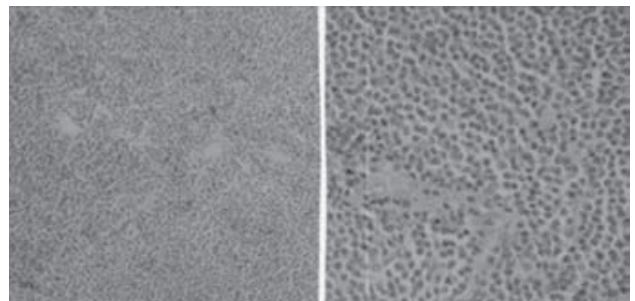


**Figura 2.** Intestino delgado. Infiltración tumoral difusa limitada a la mucosa con aspecto polipoide (H-E).

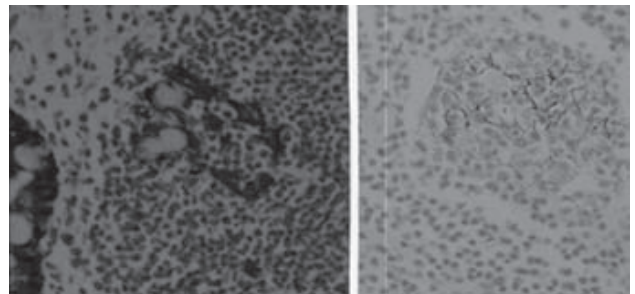
tres y CD-32 en cuatro pacientes. Kappa fue negativa en tres casos, lambda en seis y CD-10 en los nueve casos. El CD-23 y la ciclina D1 fueron negativos en dos casos. El CD-35 mostró folículos linfoides residuales en los nueve casos de quienes se realizó dicha prueba (figuras 3 a 5).



**Figura 3.** Inmunohistoquímica positiva para kappa y negativa con lambda (PAP).



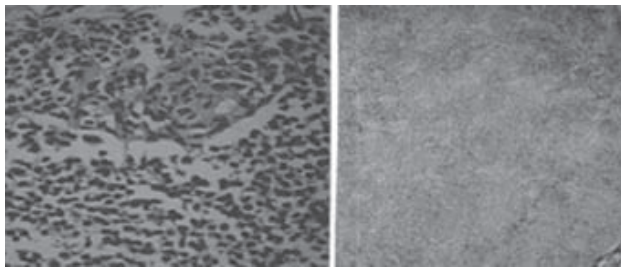
**Figura 4.** Inmunohistoquímica negativa para CD23 y ciclina D1 (PAP).



**Figura 5.** Inmunohistoquímica para citoqueratina AE1/AE3 y CD35 con lesión linfoepitelial, foliculo linfoide residual y células neoplásicas negativas (PAP).

Los linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas en la órbita se observaron en mujeres entre 43 y 79 años de edad y los cinco conjuntivales en tres mujeres y dos hombres de 32 a 86 años de edad. La información clínica reveló en todos los pacientes un tumor de tamaño variable y evolución prolongada, con producción de exoftalmos en los orbitarios. Los hallaz-

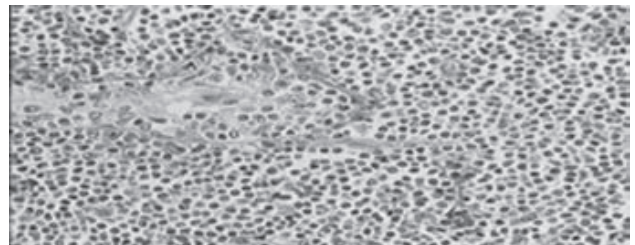
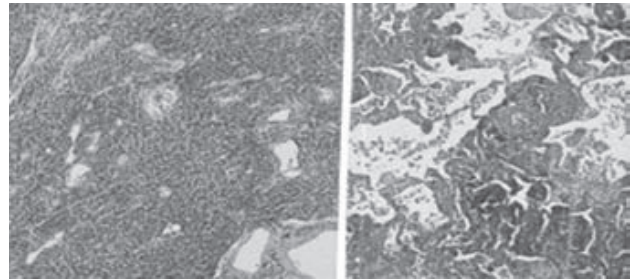
gos histológicos fueron similares a los encontrados en los linfomas gastrointestinales, con lesión linfoepitelial en los conjuntivales y escasos linfocitos plasmocitoides y folículos linfoides reactivos en los orbitarios (figura 6). La inmunohistoquímica realizada en tres casos mostró positividad para CD-20 y negatividad para CD-3, kappa, lambda, CD-23, ciclina D1, mieloperoxidasa, miogenina, sinaptofisina, citoqueratina AE1/AE3 y HMB-45. El CD5 fue de leve a moderadamente positivo en dos casos.



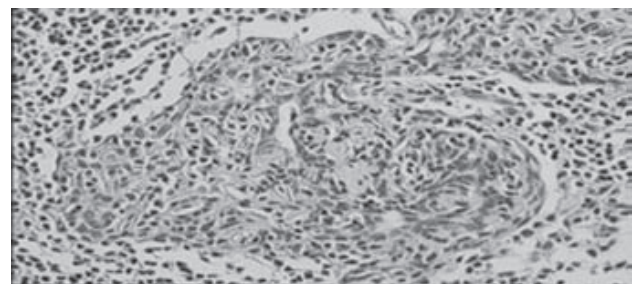
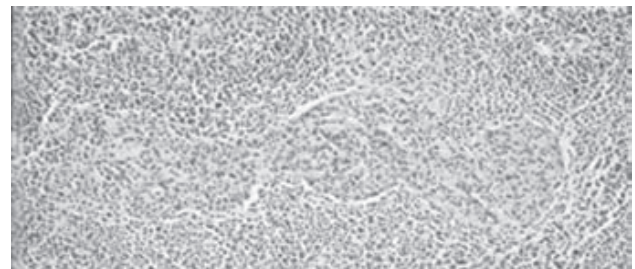
**Figura 6.** Conjuntiva y órbita. Linfoma difuso con lesión linfoepitelial y aspectoseudofolicular (H-E).

Los siete casos con linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas en los pulmones se observaron en cinco mujeres y dos hombres de entre 42 y 63 años de edad. La información clínica de cinco pacientes mostró un nódulo pulmonar solitario asintomático en dos casos, infiltración reticular bilateral en otros dos y opacidad pulmonar unilateral en un caso. Histológicamente, la infiltración tumoral era difusa y septal, con predominio de células pequeñas uniformes, mitosis ocasionales, frecuente lesión linfoepitelial bronquiolar y folículos linfoides reactivos con colonización folicular (figura 7). Los estudios inmunohistoquímicos de cuatro casos mostraron positividad para CD-20, kappa en tres casos y lambda en uno. El CD3 y CD-68 fueron negativos en los cuatro pacientes. El CD-35 reveló folículos linfoides residuales y el CAM-5.2, la lesión linfoepitelial más fácilmente.

En las glándulas salivales, los seis linfomas afectaron unilateralmente la parótida de cinco pacientes (cuatro mujeres y un hombre de 26 a 75 años de edad) y la submaxilar en una mujer de 72 años de edad. Las biopsias escisionales en cuatro e incisionales en dos casos tenían características histológicas similares a las anteriores (figura 8). Los estudios inmunofenotípicos de tres pacientes revelaron inmunorreactividad para CD-20, CD-79, kappa y bcl-2, y negatividad para CD-3, lambda, CD-23, ciclina D1, CD68, mieloperoxidasa y citoqueratina AE1/AE3.



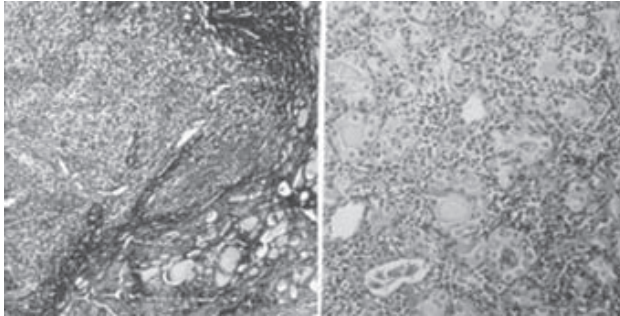
**Figura 7.** Pulmones. Infiltración tumoral difusa y septal por células pequeñas uniformes con núcleos ovoides y lesión linfoepitelial (H-E).



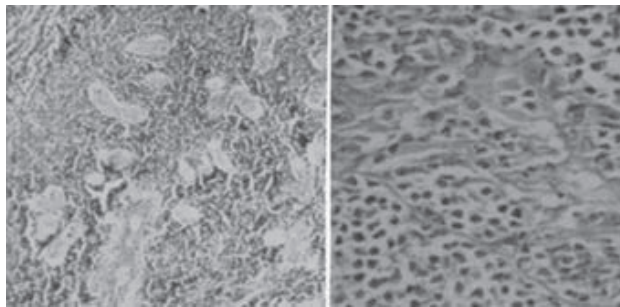
**Figura 8.** Parótida. Linfoma difuso de células pequeñas con núcleos irregulares y lesión linfoepitelial (H-E).

Los linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas localizados en la glándula tiroidea (dos casos), la mama (dos casos), región nasal (dos casos), timo, piel, vesícula biliar y amígdala palatina (un caso cada uno) se identificaron en cinco hombres y cinco mujeres con edad de entre 16 (amígdala palatina) y 62 (nasal) años. Sus características histológicas e inmunohistoquímicas fueron similares a las encontradas en otras localizaciones (figuras

9 y 10), con lesión linfoepitelial y folículos linfoides reactivos con y sin invasión tumoral (colonización folicular) en todos los casos, y necrosis tumoral con permeación vascular en los nasales.



**Figura 9.** Tiroides. Infiltración tumoral difusa con lesiones linfoepiteliales (H-E).



**Figura 10.** Glándula mamaria. Linfoma difuso de células pequeñas con núcleos irregulares y lesión linfoepitelial (H-E).

## DISCUSIÓN

Los linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas extraganglionares y extraesplénicos son tumores no-Hodgkin de linfocitos B de bajo grado de malignidad, cuya frecuencia, según la bibliografía y los resultados de este estudio, es menor de 10% de todos los linfomas no Hodgkin extraganglionares. Sin embargo, con el mejor conocimiento de las características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y genotípicas, su frecuencia y sitios de manifestación siguen en aumento. Las manifestaciones clínicas, independientemente de su localización, son inespecíficas y de evolución prolongada. En la mayoría de los casos los pacientes son mayores de 50 años de edad, sin predominio de género y con el tumor primario limitado a su sitio de presentación (estadios I o IIE). Generalmente, son unicéntricos y con respuesta favorable al tratamiento local, con intervención quirúrgica o radioterapia, o ambas. La enfermedad sistémica (estadio

IV) ocurre en menos de 15% de los pacientes y se debe, principalmente, a la infiltración en la médula ósea. En algunos casos, su recidiva local quizá sea secundaria a la multicentricidad y cuando se diseminan tiende a hacerlo a localizaciones donde hay tejido linfoide asociado con mucosas (*homing mechanism*).<sup>4-9,11</sup>

Los linfomas que afectan el tubo digestivo son los más frecuentes (50 a 60%), afectan en orden decreciente el estómago (70 a 80%), intestino delgado (< 10%) y colon (< 5%). Los linfomas gástricos son más frecuentes en pacientes mayores de 50 años de edad, sin predominio de género y en la mayoría de los casos relacionados con infección por *Helicobacter pylori*. Su diagnóstico clínico, endoscópico y radiológico es frecuentemente de gastritis, úlcera péptica o carcinoma. Los tumores primarios en el intestino delgado, anteriormente llamados “linfomas del Mediterráneo, enfermedad de la cadena alfa o enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado” afectan predominantemente a pacientes adultos jóvenes, en la tercera década de la vida, originarios de Oriente Medio y sin predominio de género. Las manifestaciones clínicas son malabsorción intestinal, cadena alfa de la inmunoglobulina y cierto porcentaje de casos, aún por determinar, secundarios a infección por *Campylobacter jejuni*.<sup>15-30</sup>

Los linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas (linfomas MALT) primarios en los pulmones, anexos oculares, piel, glándulas salivales y tiroides son menos frecuentes que los gastrointestinales (4 a 14%). Sus manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, radiológicos y tomográficos carecen de especificidad y suelen diagnosticarse como lesiones benignas. Se asocian con diferentes infecciones, como *Chlamydia psittaci* en los oculares y *Borrelia burgdorferi* en los cutáneos; estimulaciones antigénicas crónicas y procesos autoinmunitarios de diferente naturaleza: neumonía intersticial, tiroiditis linfocitaria (de Hashimoto) y sialoadenitis linfoepitelial, con o sin síndrome de Sjögren.<sup>31-44</sup>

Los linfomas-MALT en otras localizaciones: glándula mamaria, anillo linfático de Waldeyer, timo, cuello uterino, tráquea, laringe, vesícula biliar, páncreas, riñones, vejiga y próstata corresponden a casos aislados que con frecuencia requieren técnicas inmunofenotípicas y genotípicas para confirmar su diagnóstico.<sup>45-56</sup>

Las características histológicas y citológicas de los linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas, independientemente de su localización, consisten

en proliferación e infiltración de células pequeñas y medianas con núcleos hipercromáticos irregulares (similares a los centrocitos foliculares), nucléolos inconspicuos, escaso citoplasma (mal delimitado) y escasa mitosis. En ocasiones, las células tienen núcleos más uniformes (redondos u ovoides) y características plasmocitoides o monocitoides. La mayoría de los casos muestra invasión epitelial (lesión linfoepitelial) y de folículos linfoides reactivos, con y sin invasión tumoral (colonización folicular). En caso de duda diagnóstica debe recurrirse a las técnicas inmunofenotípicas o genotípicas para establecer el diagnóstico definitivo.

Los estudios inmunofenotípicos de linfomas MALT, realizados en tejidos fijados en formol amortiguado al 10%, B-5 u otro producto similar, muestran positividad para diferentes tipos de inmunoglobulinas (principalmente IgM), kappa o lambda y otros marcadores de linfocitos B (CD-19, CD-20, CD-22, CD-74, CD-75, CD-79a y PAX-5) en la mayoría de los casos (98%) e independientemente de su localización (como los 22 pacientes de este estudio). El Bcl-2, Bcl-6 y CD-43 también resultan positivos (80, 30 y 33%, respectivamente). La inmunorreactividad con CD-5, CD-10 y Bcl-10 es poco frecuente (< 10%) y la de CD-32 es limitada a los cortes histológicos por congelación en tejido sin fijar. El CD-21 y CD-35 facilitan la identificación de los folículos linfoides residuales. Además, el CD-23, Bcl-1, la ciclina D1, el CD-3/CD-45Ro y los marcadores de linfocitos citotóxicos o asesinos naturales (CD-56, TIA-1, perforina y granzima) resultan negativos.<sup>57-66</sup>

Los estudios genotípicos de linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas (linfomas MALT), aun cuando no se realizaron en los pacientes de este estudio, muestran en sus diferentes localizaciones alteraciones cromosómicas variadas, como traslocación t(1;18)(q21;q21), trisomía 3, t(14;18)(q32;q21), t(1;14)(p22;q32) y t(3;18)(p14;q32).<sup>67-82</sup> Es indiscutible el uso de las técnicas moleculares más recientes: estudio de grupos o microgrupos ordenados de ADN (*lymphochips*), hibridación genómica comparativa, análisis en serie de expresión genética, captura por microdissección con láser, microgrupos ordenados en tejidos y análisis simultáneo de todas las proteínas de una célula (proteomics), permitirán al patólogo-hematopatólogo un mejor conocimiento de las neoplasias, en general, y establecer un diagnóstico más preciso, incluidos los linfomas.<sup>83,84</sup>

El diagnóstico diferencial de los linfomas MALT incluye lesiones benignas y malignas, primarias y secundarias

(cuadro 3). Las características arquitectónicas y citológicas en material adecuadamente obtenido y procesado, teñido con H-E o Giemsa, estudiadas por un patólogo-hematopatólogo experimentado con el microscopio de luz convencional, permitirán establecer la diferenciación en muchos casos. Sin embargo, es frecuente recurrir a técnicas especializadas, principalmente inmunofenotípicas y genotípicas, para lograr un diagnóstico concluyente.<sup>14,27,33,52,60,63,81</sup>

**Cuadro 3.** Linfomas no Hodgkin extraganglionares y extraesplénicos de la zona marginal del tejido linfoide asociados con mucosas: diagnóstico diferencial

---

Lesiones linfoplasmocitarias reactivas  
 Linfomas no Hodgkin (folicular, mantolinfocitario, linfocítico pequeño y linfoplasmocitario)  
 Sarcoma mieloides  
 Carcinomas indiferenciados  
 Neuroblastoma  
 Sarcomas  
 Melanomas

---

Las lesiones linfoplasmocitarias benignas que simulan linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas incluyen: gastritis crónica (generalmente asociada con infección por *Helicobacter pylori*), neumonía intersticial linfocítica, hiperplasia linfoide pulmonar, ocular y cutánea; sialoadenitis linfoepitelial en las glándulas salivales, tiroiditis linfocitaria crónica (de Hashimoto), mastitis linfocitaria, etc.; asociados frecuentemente con síndrome de Sjögren, enfermedades autoinmunitarias y estimulaciones antigénicas crónicas variadas. La ausencia histológica y citológica de atipia celular, colonización folicular y lesión linfoepitelial favorece la posibilidad de una lesión benigna. No obstante, la policlonalidad inmunofenotípica y la ausencia de anormalidades genotípicas facilitan la diferenciación y el diagnóstico.<sup>85-90</sup>

Los linfomas no Hodgkin que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los linfomas MALT, independientemente de su localización, son: los foliculares grado I, del manto linfocitario folicular, linfocítico pequeño y el linfoplasmocitario. Aun cuando las características arquitectónicas y citológicas lo permiten en muchos casos, en otros deberán efectuarse estudios inmunofenotípicos o genotípicos para lograrlo. La concentración de anticuerpos debe ser adecuada, porque la positividad o negatividad la comparten los diferentes tipos de linfomas no Hodgkin mencionados:

1) el linfoma folicular grado I (células pequeñas hendidas centrofoliculares) muestra positividad para kappa o lambda, CD-10, CD-20, Bcl-2 y Bcl-6 en la mayoría de los casos (60 a 97%), y para CD-5, CD-23 y CD-43 en menos de 10% de los casos. El Bcl-1 y la ciclina D1 son negativos. Las alteraciones genotípicas consisten en traslocación t(14;18)(q32;q21) en 80 a 90% de los casos; 2) el linfoma del manto linfocitario folicular muestra positividad inmunofenotípica para kappa o lambda CD-5, CD-20, CD-43, Bcl-1, Bcl-2 y ciclina D1 en la mayoría de los casos (90 a 100%) y pocas veces (< 10%) para CD-10, CD-23 y Bcl-6. La alteración genotípica consiste en traslocación de t(11;14)(q13;q32); 3) en el linfoma linfocítico pequeño se observa inmunorreactividad monoclonal para kappa o lambda, CD-20/CD-79a, CD-43, CD-5, CD-23 y Bcl-2 en más de 90% de los casos, y para CD-10, Bcl-1 y Bcl-6 en la minoría (3 a 30%). Genotípicamente se observan alteraciones en 50% de los pacientes, las cuales incluyen: destrucción del cromosoma 3q14, trisomía 12 y traslocaciones t(2;18)(p11;q21), t(18;22)(q21;q11), t(14;19)(q32;q13) y t(2;14)(p13;q32); 4) el linfoma linfoplasmocitario tiene positividad inmunohistoquímica monoclonal para kappa o lambda, CD-20 y Bcl-2 en 80 a 100% de los casos, con menor frecuencia para CD-5, CD-23, CD-43 y Bcl-6 (20-40%) y pocas veces (5%) para el CD-5. Genotípicamente ocurre la traslocación de t(9;14)(q13;q32) y el gen PAX-5 en 50% de los casos.<sup>57,59-61,63</sup>

El sarcoma mieloide (sarcoma granulocítico o mieloblastoma) debe considerarse entre las neoplasias linfohematopoyéticas que simulan linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas (linfomas MALT). En ausencia de mielocitos eosinófilos, positividad con naftol-ASD-cloroacetato de esterasa en los cortes histológicos o peroxidasa en las improntas, la inmunorreactividad para mieloperoxidasa, CD-45, CD-43, CD-117 (c-kit), CD-33, CD-34 y CD-15 facilita su identificación.<sup>91,92</sup>

Los carcinomas indiferenciados, neuroendocrinos, sarcomas y melanomas (primarios o metastásicos) también pueden confundirse con linfomas MALT. En ausencia de un tumor primario conocido debe recurrirse a la microscopia electrónica de transmisión, citometría de flujo o inmunocitoquímica con los anticuerpos monoclonales correspondientes (citoqueratinas, sinaptofisina-cromogranina, enolasa neuronal/CD-56, miogenina, desmina, HMB-45/proteína S-100 y linfohematopoyéticos) para precisar el diagnóstico.<sup>93-98</sup>

En conclusión, los linfomas no Hodgkin extraganglionares y extraesplénicos de la zona marginal del tejido linfoide asociado con mucosas son neoplasias de linfocitos B de bajo grado de malignidad. Tienen características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y genotípicas que permiten su identificación y diferenciación con otros linfomas no Hodgkin, y diferentes lesiones benignas y malignas que los simulan. Aun cuando la inmunohistoquímica, biología y genética moleculares son imprescindibles en la patología actual, no debe olvidarse que la microscopia de luz convencional continúa siendo la base de la patología general y quirúrgica.<sup>99-100</sup>

## REFERENCIAS

1. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
2. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515-24.
3. Banks PM, Isaacson PG. MALT lymphomas in 1997. Where do we stand? 1999. *Am J Clin Pathol* 1999;111(Suppl. 1):75-83.
4. Harris NL. Extranodal lymphoid infiltrates and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). A unifying concept. *Am J Surg Pathol* 1991;15:879-84.
5. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-62.
6. Isaacson PG. Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1990;16:617-9.
7. Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Sem Hematol* 1999;36:139-47.
8. Morse HC, Kearney JF, Isaacson PG, Carroll M, et al. Cells of the marginal zone origins, function and neoplasia. *Leuk Res* 2001;25:169-78.
9. Pelstring RJ, Essell JH, Kurtin PJ, Cohen AR, Banks PM. Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa associated tissues. *Am J Clin Pathol* 1991;96:738-45.
10. Pineda DKM, Rosas-García G, Rosas-García MI, Luna AM, Rosas-Urbe A. Linfomas extraganglionares en la cabeza y el cuello: Características clínicas, patológicas, inmunofenotípicas y genotípicas. *Patología (México)* 2009;47:7-18.
11. Rosas-Urbe A. Linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas: características clínicas, patológicas, inmunofenotípicas y genotípicas. *Patología (México)* 1993;31:241-50.
12. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E. Non-gastric marginal B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101:2489-95.
13. Campo E, Chott A, Kinney MC, Leoncini L, 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.
14. Isaacson PG, Müller-Hermelink HK, Piris MA. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lym-

- phoid tissue (MALT lymphoma). In: World Health Organization Classification of Tumors, editors. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001;pp:157-60.
15. Bouzourene H, Haefliger T, Delacretaz F, Saraga E. The role of *Helicobacter pylori* in primary gastric MALT lymphoma. *Histopathology* 1999;34:118-23.
  16. Chan JKC, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high-grade and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990;136:1153-64.
  17. Du M, Xu C, Diss T, Peng TC, et al. Intestinal dissemination of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 1996;88:4445-51.
  18. Farinha P, Gascoyne RO. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005;128:1579-605.
  19. Gisbertz IAM, Shouten HC, Bot FJ, Arends JW. Cell turnover parameters in small and large cell varieties of primary intestinal lymphoma. *Cancer* 1998;83:158-65.
  20. Hsi ED, Singleton TP, Swinnen L, Dunphy CH, Alkan S. Mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas occurring in post-transplantation patients. *Am J Surg Pathol* 2000;24:100-6.
  21. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Mod Pathol* 1999;12:151-8.
  22. Isaacson PG, Du MQ. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *J Pathol* 2005;205:255-74.
  23. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3861-73.
  24. Kohno S, Ohshima K, Yoneda S, Kodama T, et al. Clinicopathological analysis of 143 primary malignant lymphomas in the small and large intestines based on the WHO classification. *Histopathology* 2003;43:135-43.
  25. Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, et al. Immunoproliferative small intestinal disease with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350:239-48.
  26. Nakamura S, Matsumoto T, Takeshita M, Kurahara H, et al. A clinicopathologic study of primary small intestine lymphoma. Prognostic significance of mucosa-associated lymphoid tissue-derived lymphoma. *Cancer* 2000;88:286-93.
  27. Rosas-Urbe A, Stevenson N, Ruiz ME. Linfomas gastrointestinales: características clínicas e histológicas en 110 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 1997;35:249-59.
  28. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1624-30.
  29. Wotherspoon AC, Dogliani C, Isaacson PG. Low grade gastric B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease. *Histopathology* 1992;20:29-34.
  30. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-9.
  31. Abbondanzo S, Aozasa K, Boerner S, Thompson LDR. Primary lymphoma and plasmacytoma. In: World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004;pp:108-11.
  32. Cho JH, Park YH, Kim WS, Oh SY, 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.
  33. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa: analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 1998;105:1430-41.
  34. Dickson SG, Rosas-García G, Mota JDG, Rosas-Urbe A. Linfomas pulmonares y pleurales. Informe de 28 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2006;44:131-40.
  35. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, et al. Evidence for association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Int* 2004;96:586-94.
  36. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Batstone P, Ho-Yen DO. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of *B. burgdorferi*-associated B-cell proliferation in the skin. *Histopathology* 2000;37:501-8.
  37. Kampf W, Ralfkiaer E, Duncan L. Cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. In: World Health Organization Classification. Skin tumors. Lyon: IARC Press, 2006;pp:194-5.
  38. Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H, Strickler JG, et al. Pathologic and clinical features of primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Am J Surg Pathol* 2001;25:997-1008.
  39. Mota JDG, Rosas-García G, Rosas-Urbe A. Linfomas de la glándula tiroidea: características histológicas e inmunohistoquímicas en un grupo de pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2007;45:159-64.
  40. Nicholson AG, Harris NL. Marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT) type. In: World Health Organization Classification of Tumors. Tumor of the lung and pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004;pp:88-90.
  41. 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.
  42. Pineda KMD, Rosas-García G, Mota JDG, Luna MA, Rosas-Urbe A. Linfomas en las glándulas salivales. Informe de 19 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2006;44:147-54.
  43. Serritje O, Gallardo F, Estrach T, Pujol RM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a clinical, histopathological, immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases. *Br J Dermatol* 2002;147:1147-58.
  44. Susan L, Abbondanzo MD. Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of the salivary gland. *Ann Diag Pathol* 2001;5:246-54.
  45. Bianchi GI, Rosas-García G, Rosas-Urbe A. Linfomas en la glándula mamaria. Características histológicas en nueve e inmunohistoquímicas en cinco pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2004;42:203-10.
  46. Farinha P, André S, Cabecades J, Soares J. High frequency of MALT lymphoma in a series of 14 cases of primary breast lymphoma. *App Immunohistochem. Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002;10:115-20.
  47. García ML, Rosas-García MI, Bianchi GI, Rosas-Urbe A. Linfomas nasales y paranasales. Características clinicopatológicas en 36 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2003;41:17-25.



48. Isaacson PG, Chan JKC, Tang C, Addis BJ. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus. A thymic lymphoma mimicking myoepithelial sialadenitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14:342-51.
49. Jhavar S, Agarwal JP, Naresh KN, Shrivastava SK, et al. Primary extranodal mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the prostate. *Leuk Lymphoma* 2001;41:445-9.
50. Kaplan MA, Pettit CL, Zuckerberg LR, Harris NL. Primary lymphoma of the trachea with morphologic and immunologic characteristics of low-grade-B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1992;16:71-75.
51. Kempton CL, Kurtin PJ, Inwards DJ, Wolland P, Bostwick DG. Malignant lymphoma of the bladder. Evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the MALT-type is the most common primary bladder lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1324-33.
52. Kojima M, Nakamura S, Shuimizu K, Itoh H, Masawa N. 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.
53. Maldonado G, Rosas-García MI, Mota JDG, Rosas-Uribe A. Linfomas en las amígdalas palatinas. Características histológicas en 50 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2005;43:129-35.
54. Parven T, Navarro-Roman L, Medeiros LJ, Raffeld M, Jaffe ES. Low-grade B-cell lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue arising in the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:780-3.
55. Wazait HD, Chahal R, Sundurum SK, Rajkumar GN, et al. MALT-type primary lymphoma of the urinary bladder: clinicopathological study of 2 cases and review of the literature. *Urol Int* 2001;66:220-4.
56. Yamasaki S, Matsushita H, Tanimura S, Nakatani T, et al. B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the thymus: a report of two cases with a background of Sjögren's syndrome and monoclonal gammopathy. *Hum Pathol* 1998;29:1021-4.
57. Arends JE, Bot FJ, Gisbertz IAM, Shouten HC. Expression of CD10, CD75 and CD43 in MALT lymphoma and their usefulness in discriminating MALT lymphoma from follicular lymphoma and chronic gastritis. *Histopathology* 1999;35:209-15.
58. Ferry JA, Yang WI, Zuckerberg LR, Wotherspoon AC, et al. CD5+ extranodal marginal zone B-cell (MALT) lymphoma. A low grade neoplasm with a propensity for bone marrow involvement and relapse. *Am J Clin Pathol* 1996;105:31-37.
59. Fowler LJ, Lachar WA. Application of immunocytochemistry to cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:373-83.
60. Harris NI, Isaacson PG. What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma at extranodal sites? *Am J Clin Pathol* 1999;111(Suppl. 1):126-32.
61. Higgins RA, Blankenship JE, Kinnery MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:441-61.
62. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Pan L. Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991;15:819-28.
63. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press, 2001.
64. Steiff JN, Neubauer A, Stolte M, Wundisch T. Clonality analyses in gastric MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) *Pathol Res Pract* 2006;202:503-4.
65. Wenzel C, Dieckmann K, Fiebigler E, Mannhalter C, et al. CD5 expression in a lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type as a marker for early dissemination and aggressive clinical behavior. *Leuk Lymphoma* 2001;42:823-9.
66. Ye H, Dogan A, Karran L, Willis TG, et al. BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue. Nuclear localization in MALT type lymphomas without large cell proliferation. *Am J Pathol* 2000;157:1147-54.
67. Baens M, Maes B, Steyls A, Geboes K, et al. The product of the t(11;18) an API2-MLT fusion, marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *Am J Pathol* 2000;156:1433-9.
68. Bernasconi B, Karamitopolou-Diamantis E, Tornillo L, Lugli A, et al. Chromosomal instability in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a fluorescent *in situ* hybridization study using a tissue microarray approach. *Hum Pathol* 2008;39:536-42.
69. Dierlamm J, Pittaluga S, Wlodarska I, Stul M, et al. Marginal zone B-cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and molecular features. *Blood* 1996;87:299-307.
70. Hummel M, Oeschger S, Barth TF, Loddenkemper C, et al. Witherspoon criteria combined with B cell clonality analysis by advanced polymerase chain reaction technology discriminates covert gastric marginal zone lymphoma from chronic gastritis. *Gut* 2006;55:782-7.
71. Liu H, Ye H, Dogan A, Ranaldi R, et al. T (11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001;98:1182-7.
72. Nakagawa M, Seto M, Hosokawa Y. Molecular pathogenesis of MALT lymphoma: two signaling pathways underlying the antiapoptotic effect of API 2-MALT 1 fusion protein. *Leukemia* 2006;20:929-36.
73. Ott G, Kalla J, Steinhoff A, Rosenwald A, et al. Trisomy 3 is not a common feature in malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoma. *Histopathology* 1998;153:689-94.
74. Peng H, Du M, Diss T, Isaacson PG, Pan L. Genetic evidence for a clonal link between low and high-grade components in gastric MALT B-cell lymphoma. *Histopathology* 1997;30:425-9.
75. Piña-Oviedo S, Ortiz-Hidalgo C. El diagnóstico histológico y molecular del linfoma extraganglionar de células B, de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT). *Patología (México)* 2006;44:169-83.
76. Remstein ED, Kurtin PJ. Incidence and subtype specificity of API 2-MALT-1 fusion translocations in extranodal, nodal, and splenic marginal zone lymphoma. *Am J Pathol* 2000;156:1183-8.
77. Remstein ED, Kurtin PJ, Einerson RR, Paternoster SF, Dewald GW. Primary pulmonary MALT lymphomas show frequent and heterogeneous cytogenetic abnormalities, including aneuploidy and translocations involving API 2 and MAL-1 and IGH and MALT-1. *Leukemia* 2004;18:156-10.
78. Sakugawa ST, Yoshino T, Nakamura S, Inagaki H, et al. API 2-MALT1 fusion gene in colorectal lymphoma. *Mod Pathol* 2003;16:1232-41.
79. Sen F, Vega F, Medeiros LJ. Molecular genetic methods in

- the diagnosis of hematologic neoplasms. *Sem Diag Pathol* 2002;19:72-93.
80. Streudel B, Vinatzer U, Lamprecht A, Raderer M, Chott A. T(3;18) (p14;q32) involving IGH and FOX P1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia* 2005, 19: 652-658.
  81. Vega F, Medeiros LJ. Marginal-zone B-cell lymphoma of extranodal mucosa-associated lymphoid tissue type: Molecular genetics provides new insights into pathogenesis. *Ad Anat Pathol* 2001;8:313-26.
  82. Ye H, Gong L, Liu H, Hamoudi RA, et al. MALT lymphoma with t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT 1 is characterized by strong cytoplasmic MALT 1 and BCL10 expression. *J Pathol* 2005;205:293-301.
  83. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, MA C, et al. Distinctive type of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
  84. O'Connor SL, Choo JH, Mc Donnell TJ. The application of molecular techniques to solid tumors. *Sem Diag Pathol* 2007;19:94-103.
  85. Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE, Koss MN. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1448-52.
  86. El-Zimaity HMT, El-Zaatari FAK, Dore MP, Oweiss S, et al. The differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphoma: Polymerase chain reaction and paraffin section immunophenotyping. *Mod Pathol* 1999;12:885-93.
  87. Harris NL. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 1999;111(Suppl. 1):94-103.
  88. Mannami T, Yoshino T, Oshima K, Takase S, et al. Histopathological and immunogenic analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders: characterization of MALT lymphoma and reactive lymphoid hiperplasia. *Mod Pathol* 2001;14:641-9.
  89. Parrens M, Dubus P, Danjoux M, Jougon J, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue of the thymus hyperplasia vs lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:51-56.
  90. Valdez R, Thorson J, Finn WG, Schnitzer B, Kleer CG. Lymphocytic mastitis and diabetic mastopathy: A molecular, immunophenotypic and clinicopathologic evaluation of 11 cases. *Mod Pathol* 2003;16:223-8.
  91. Chen J, Yanuck RR, Abbondanzo SL, Chu WS, Aguilera NS. c-kit (CD117) reactivity in extramedullary myeloid tumor/granulocytic sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1448-52.
  92. Devoe K, Weider N. Immunohistochemistry of small round-cell tumors. *Sem Diag Pathol* 2000;17:216-24.
  93. Da Young BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Sem Diag Pathol* 2000;17:184-93.
  94. Houston GD, Gillies E. Sinonasal undifferentiated carcinoma: a distinctive clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 1998;6:317-23.
  95. Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Metastases to the thyroid gland: a report of 43 cases. *Cancer* 1997;79:574-8.
  96. Ordoñez NG, Mackay B. Electron microscopy in tumor diagnosis: Indications for its use in the immunohistochemical era. *Hum Pathol* 1998;29:1403-11.
  97. Peydro-Olaya A, Llombart-Bosch A, Cerda-Batalla C, Lopez-Guerrero JA. Electron microscopy and other ancillary techniques in the diagnosis of small round cell tumors. *Sem Diag Pathol* 2003;20:25-45.
  98. Stetler-Stevenson DH, Braylan RC. Flow cytometric analysis of lymphomas and lymphoproliferative disorders. *Sem Hematol* 2001;38:111-23.
  99. Rosai J. The continuing role of morphology in the molecular age. *Mod Pathol* 2001;14:258-60.
  100. Rosai J. Why microscopy will remain a cornerstone of surgical pathology. *Lab Invest* 2007;87:403-8.

