

Artículos

- Introducción
- Materiales y métodos
- Resultados
- Discusión
- Bibliografía

Anatomía Patológica

Estudio Histológico e Inmunoistoquímico en casos de neoplasias de linfocitos T

Fecha de recepción: 31/12/2000
 Fecha de aceptación: 31/12/2000

Jorge García Tamayo
 Esteb Piconi
 Caity Hernández
 Zulema León
 Laboratorio de Patología Molecular
 NOVAPATH Caracas, Venezuela

Aunque habitualmente la histología de los linfomas está bien definida, en el curso del estudio y tipificación fenotípica de los mismos durante varios años, la inmunohistoquímica puede ser imprescindible para realizar un diagnóstico con certeza, pues nos permite no sólo aclarar complejas situaciones, sino también precisar el fenotipo de estas neoplasias y lograr así una clasificación adecuada. Como ya es ampliamente conocido, en el caso de los linfomas, es fundamental conocer el inmunofenotipo debido a que este es requisito indispensable para decidir el tratamiento a seguir. En este sentido, el presente artículo ilustra los aspectos mencionados al exponer datos clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos obtenidos de 120 casos de neoplasias de células T.

Introducción

Los linfomas en general pueden simular la morfología de algunos tumores de células redondas como el rabdomiosarcoma, el sarcoma de Ewing y los tumores neuroectodérmicos primitivos, e igualmente, también pueden confundirse los linfomas con ciertas proliferaciones linfoides reactivas o con infiltraciones leucémicas; por otra parte, existen linfomas de células T o Nulos, como son los Linfomas Anaplásicos de Células Grandes (LACG), que pueden ser confundidos con carcinomas poco diferenciados generalmente metastásicos, con melanomas y sarcomas. El diagnóstico de los linfomas puede beneficiarse mucho con el uso de la inmunohistoquímica. Esta técnica nos permite aclarar, no solamente complejas situaciones diagnósticas, sirve también para precisar el fenotipo de estas neoplasias para su correcta clasificación. En el caso de los linfomas, sabemos que es fundamental conocer el inmunofenotipo, pues el mismo es requisito indispensable para decidir cualquier tratamiento.

Aunque habitualmente la histología de los linfomas está bien definida, en el curso del estudio y tipificación fenotípica de los mismos durante varios años, hemos detectado numerosos casos de linfomas de Células Grandes Anaplásicas, en los cuales el diagnóstico histopatológico había sido difícil y la manera como habían sido tratados resultaba controversial; en general, en estos casos, la inmunohistoquímica fue imprescindible para realizar un diagnóstico certero. Estas razones nos motivaron a publicar los resultados, referidos a un grupo numeroso de neoplasias malignas de linfocitos T en nuestros pacientes. Finalmente, la incorporación de la clasificación de la Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) al estudio de los linfomas, ha contribuido a orientar más acertadamente las labores de diagnóstico y tratamiento de estas neoplasias por los médicos clínicos y patólogos.

El propósito de esta investigación es examinar aspectos clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos de 120 casos de neoplasias de células T, revisadas entre 879 casos de Linfomas no Hodgkin (LNH) y de Linfomas de Hodgkin (LH), recibidos durante los años 1998 a junio del año 2002 en el Laboratorio de Patología Molecular Novapath, en Caracas, Venezuela.

Materiales y métodos

En el presente estudio se practicaron técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) a 120 linfomas de células T a partir de los bloques de parafina del material correspondiente a cada caso, el cual había sido previamente fijado en formol al 10%. A cada bloque se le practicaron cortes de 0,2 a 0,3 mm de espesor con cuchillas desechables. Para la IHQ se utilizó el método de streptavidina-peroxidasa con anticuerpos monoclonales: anti-CD40 y el cromógeno usado fue DAB-Diaminobenzidina. Todo el material estudiado fue recibido en el Laboratorio de Patología Molecular Novapath entre el año 1998 y el mes de junio del año 2002, proveniente de diferentes regiones de Venezuela.

Para examinar los diagnósticos de cada caso, se consideraron ciertas características:

1. **Clínicas:** edad, sexo y localización de la(s) lesión(es);
2. **Morfológicas:** vía través del estudio con Hematoxilina-Eosina y los diagnósticos planteados, usualmente de acuerdo con la clasificación de la WF.
3. **Inmunofenotípicas:** determinadas por el estudio inmunohistoquímico de cada caso.

De manera general, para los estudios inmunohistoquímicos en los 879 casos de linfomas recibidos, se utilizaron 16 anticuerpos:

CD45; CD20; CD45ro; CD68; BCL-2; CICLINA D1; CD30; CD15; FASCINA; EMA; CD43; CD79a; Tdt; CD99 y CD34.

Resultados

Al estudiar los Linfomas no Hodgkin con inmunofenotipo T (120 casos), la distribución en frecuencia fue la siguiente:

Tipología	Casos
Linfomas Anaplásicos de Células Grandes T Nulo/Tipología Sistémico Primario	53
Linfomas de Células Grandes Anaplásicas T Primario	6
Linfomas de Células T Periférico Inespecífico	22
Micosis Fungoides	16
Linfomas Linfoblásticos	9
Linfoma Nasal T/NK	6
Linfomas de Células T del Adulto	5
Linfoma Intestinal tipo Enteropático	1
Linfoma similar a la Paniculitis Subcutánea	1
Total de casos	120

Los resultados son desglosados para cada tipo de Linfoma, señalando la edad, sexo y/o localización de las lesiones, por separado, en las Tablas siguientes:

Biopsia	Edad	Localización
1- 464-2002	19	Cuerpo Vertebral
2- 446-2002	49	Ganglio linfático
3- 575-2001	47	Mediastino anterior
4- 441-2001	17	Ganglio linfático
5- 577-2000	5	Ganglio linfático
6- 559-2000	7	Ganglio linfático
7- 354-1999	7	Ganglio linfático
8- 364-1998	16	Piel
9- 307-1998	32	Ganglio linfático

Tabla 1

Linfoma de Células T Linfoblástico

Tipología	Casos
Linfoma anaplásico de células grandes con inmunofenotipo T/nulo (LACG T/nulo) tipo sistémico primario	48
Lacg T/nulo sistémico primario ganglionares	27
Lacg T/nulo sistémico primario extraganglionares	21
LCGA tipo cutáneo primario, con inmunofenotipo T/nulo	5

Tabla 2

Linfomas Anaplásicos de Células Grandes

Biopsia	Edad	Sexo	Inmunofenotipo
1- 101- 2002	69	M	T
2- 910- 2001	68	F	Nulo
3- 242- 2000	20	M	Nulo
4- 213- 1998	22	F	T
5- 126- 1998	65	F	T

Tabla 3

Linfoma de Células Grandes Anaplásicas tipo Cutáneo Primario, con inmunofenotipo T/nulo

Biopsia	Edad	Sexo	Inmunofenotipo
1- 410- 2002	14	Nulo	Nulo
2- 152- 2002	42	F	Nulo
3- 129- 2002	64	F	T
4- 062- 2002	24	F	T
5- 869- 2001	39	F	T
6- 543- 2001	56	F	T
7- 359- 2001	73	F	T
8- 217- 2001	22	M	T
9- 188- 2001	23	F	T
10- 103- 2000	28	M	Nulo
11- 708- 2000	16	M	T
12- 669- 2000	52	F	T
13- 378- 2000	59	F	T
14- 298- 2000	57	F	Nulo
15- 073- 2000	64	M	T
16- 446- 1999	78	M	T
17- 381- 1999	69	M	Nulo
18- 247- 1999	22	M	T
19- 176- 1999	42	F	T
20- 163- 1999	56	M	Nulo
21- 323- 1998	55	M	T
22- 199- 1998	68	M	T
23- 130- 1998	61	M	T
24- 108- 1998	40	M	T
25- 069- 1998	5	M	T
26- 019- 1998	19	F	T
27- 010- 1998	68	M	T

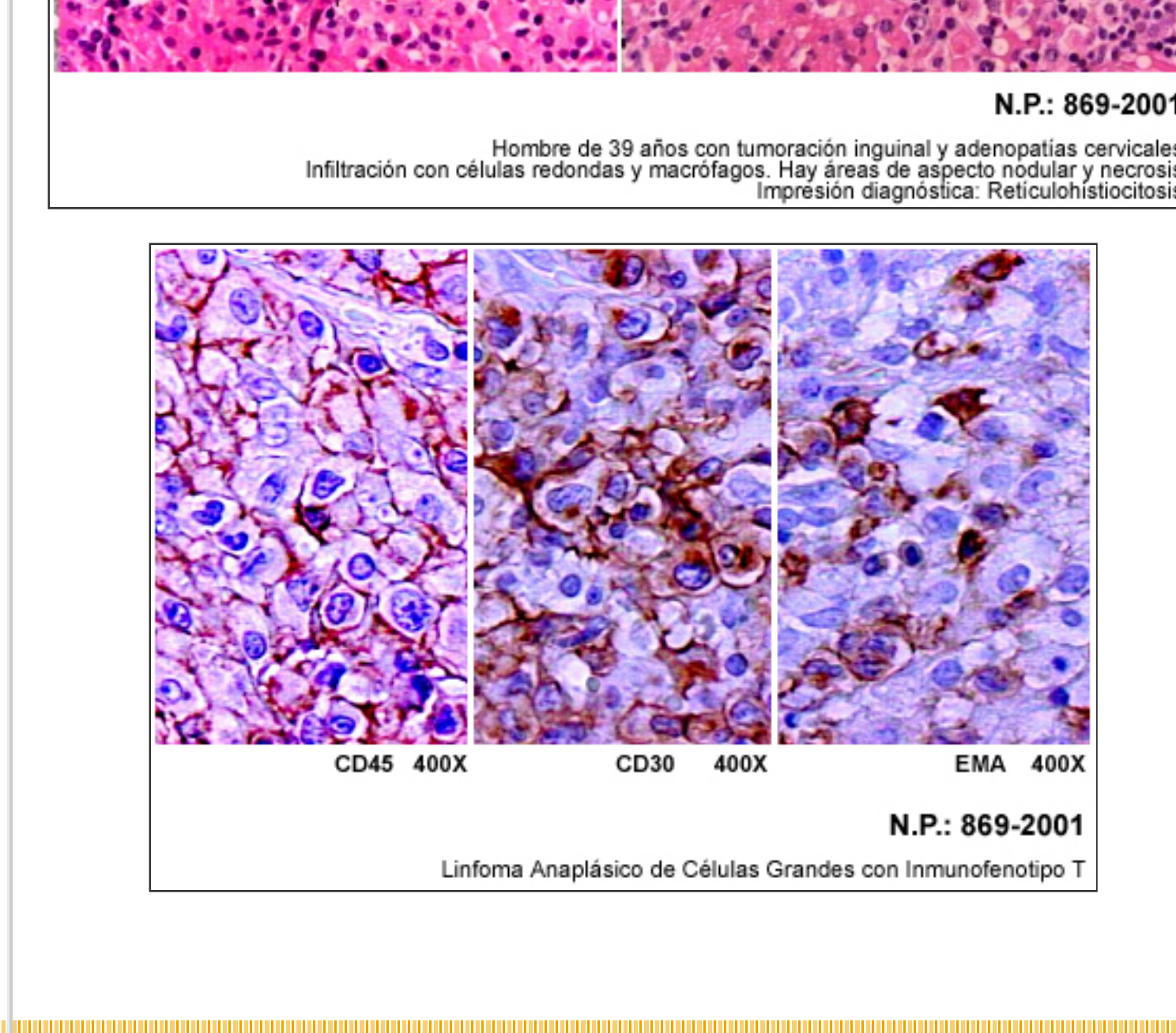
Tabla 4

LACG T/nulo Sistémico Primario, ganglionares

Localización	No. de casos
Retropertoneo	4
Mediastino	3
Hgado	2
Mucosa oral	2
Tejidos Blancos: Región Parotidea	2
Región del oído	2
Bazo	1
Cerebelo	1
Estómago	1
Yeyuno	1
Médula ósea	1
Hueso	1
Total	21 casos de LACG Extraganglionares

Tabla 5

Lacg T/nulo sistémico primario, extraganglionares



Discusión

En 1982, cuando la Working Formulation for Clinical Usage (WF), dividió clínicamente a los Linfomas No Hodgkin (LNH) en tres grupos según su pronóstico y los consideró, de bajo, intermedio y de alto grado de malignidad, sin duda mejoró la controversia que existía sobre la clasificación de los Linfomas. Esta clasificación de la WF se hizo en base a criterios morfológicos, en el momento de diagnóstico del tumor dentro de los ganglios linfáticos, el este era nodular o difuso, y en el tamaño y la forma de las células tumorales. Durante muchos años estuvimos hablando de linfomas de células pequeñas y grandes, o tratando de determinar si la población celular de la neoplasia linfóide era mixta. Las ventajas de la sencillez de los criterios histopatológicos, le dio a la clasificación de la WF un amplio uso. No están siendo evidente que algunas entidades eran diferentes entre ellas, y que otras se habían clasificado juntas o se habían omitido, y también era cada vez más necesario evaluar la manera como respondían los linfomas ante los nuevos tratamientos. Todos estos detalles, obligaron a reagrupar estas entidades. En esta manera, en el año 1994, la Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL), intentó corregir las deficiencias de la WF, creando una clasificación en base al estudio de las manifestaciones clínicas, en aspectos morfológicos, en el inmunofenotipo y el inmunogénetico de los linfomas. La clasificación de la REAL, ha sufrido, igualmente, una serie de modificaciones que la han consolidado, en un estudio que ha sido adoptada en la mayoría de los países europeos y en Norteamérica.

La intención de este trabajo, al hacer una revisión de las neoplasias de células T, es también divulgar la importancia de la tipificación inmunohistoquímica para la clasificación y sus fenotipos y destacar sus ventajas. Estos linfomas constituyen un grupo heterogéneo y sus fenotipos se parecen a los de las células T maduras o a los de las células NK, por lo cual, a estas dos clases de neoplasias se les considera en conjunto (1). Los tumores de células T periféricas comprenden alrededor del 15% de los LNH en EEUU y Europa; pero son más frecuentes en Asia (2). En nuestra serie, para determinar el inmunofenotipo de los linfomas de células T, revisamos aspectos clínicos e histopatológicos en cada caso, pero fundamentalmente utilizamos el recurso de la inmunohistoquímica para el diagnóstico de las neoplasias de linfocitos T.

El grupo más numeroso en nuestro estudio, correspondió a los Linfomas de Células Grandes Anaplásicas (LACG) Tipo Sistémico Primario con 48 casos, de los cuales 27 fueron ganglionares y 21 extraganglionares, siete de ellos en el retropertoneo y el mediastino. Observamos 5 casos de LACG tipo Cutáneo Primario, entidad separada en la clasificación de la REAL. El LACG es una entidad considerada relativamente rara por sus características histológicas y sus manifestaciones clínicas, por ello puede que todavía no estén siendo reconocidos muchos de estos linfomas, los cuales en ocasiones no son diagnosticados correctamente (3). Los LACG constituyen en general, aproximadamente el 3% de los linfomas no Hodgkin del adulto y entre el 10 y el 30% de los linfomas en la infancia (4). Histológicamente, cuando son ganglionares, infiltran las áreas paracorticales y perfolliculares, pero no están siendo reconocidos muchos de estos linfomas, los cuales en ocasiones no son diagnosticados correctamente (3). Los LACG constituyen en general, aproximadamente el 3% de los linfomas no Hodgkin del adulto y entre el 10 y el 30% de los linfomas en la infancia (4). Histológicamente, cuando son ganglionares, infiltran las áreas paracorticales y perfolliculares, pero no están siendo reconocidos muchos de estos linfomas, los cuales en ocasiones no son diagnosticados correctamente (3). Los LACG constituyen en general, aproximadamente el 3% de los linfomas no Hodgkin del adulto y entre el 10 y el 30% de los linfomas en la infancia (4). Histológicamente, cuando son ganglionares, infiltran las áreas paracorticales y perfolliculares, pero no están siendo reconocidos muchos de estos linfomas, los cuales en ocasiones no son diagnosticados correctamente (3).

Se sabe que existen casos de LH que han evolucionado hacia el LACG, por lo que se ha acuñado el término de LACG, variedad como el LH (Hodgkin like) (8). Mori y colaboradores, han sugerido la existencia de un fenotipo intermedio entre el LH y el LACG (9). Sin embargo, es importante señalar que la vasta mayoría de LH son neoplasias de células B y los LACG son siempre neoplasias de células T o nulas (10). Estudios de Genética Molecular y con inmunofluorescencia señalan que las células de Reed Sternberg del linfoma de Hodgkin, y los Linfomas Anaplásicos de Células Grandes (LACG), comparten la presencia de los Linfomas Linfoblásticos, están constituidos por linfocitos maduros y su presentación clínica es variable, algunas veces sintomática, otras, las menos, casi exclusivamente con linfadenopatías, y es muy común el compromiso sistémico, en piel, pulmones, hígado y médula ósea (11). Aunque algunos consideran que el comportamiento de esta neoplasia es poco predecible, se le considera un linfoma agresivo y en estadíos avanzados la enfermedad tiene mal pronóstico (18). En nuestros casos la piel, los tejidos blandos y hasta el hueso estuvieron infiltrados por este linfoma. Existen numerosas variantes de los Linfomas T Periféricos, algunas de ellas desdobladas su carácter histiocítico (Linfoma T infiltraganglionar, Linfoma Linfoproliferativo o de Lenner), otras se refieren a su morfología (Linfoma T multilobuladas, o de células T, en anillo de sello), estas variantes muestran el porque la Tabla 7 en los resultados muestra una amplia profierome. En la antigua clasificación de los Linfomas T, el Linfoma de Hodgkin, lo cual enfatiza la importancia del uso de la inmunohistoquímica como herramienta para su diagnóstico. Ocasionalmente, existen casos de LCGA en los cuales el compromiso ganglionar es parcial y donde los ganglios afectados pueden mostrar una arquitectura nodular y esclerosis, lo cual puede simular un LH. Por otra parte, es más común ver casos de LH de tipo Esclerosis Nodular con células atípicas y células de RS que recuerdan a un LCGA (4,5). Estudios recientes han señalado algunas diferencias entre el LH y el LACG; a pesar de que ambas neoplasias comparten la translocación cromosómica t(2;5)(p23;p35), el fenotipo de los LACG es T o de células Nulas, y los linfomas Anaplásicos de Células Grandes (LACG) constituyen un tipo de células T, pero no están siendo reconocidos muchos de estos linfomas, los cuales en ocasiones no son diagnosticados correctamente (3).

En el tercer lugar por su frecuencia entre los Linfomas de linfocitos T, hallamos a la Micosis Fungoides con 15 casos, cuya incidencia anual de linfomas cutáneos de linfocitos T, se estimada entre 0,5 a 1 por 100.000 personas (21). Aproximadamente, el 65% de los linfomas cutáneos son de células T (22), y según un estudio publicado por la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), los linfomas cutáneos son más frecuentes en mujeres (R 2:1) con un promedio de edad de 59 años, aunque se han descrito casos desde los 22 a los 92 años (23). En Venezuela, en 200 pacientes con linfomas cutáneos primarios y lesiones simuladoras de linfomas, uno demostró que entre 132 casos de linfomas de la piel, el 22,5% (45 casos) eran micosis fungoides, 23 mujeres y 22 hombres, casi todos mayores de 40 años (24). Nuestra experiencia con la inmunohistoquímica nos obliga a recordar que existen diversas afecciones crónicas de la piel caracterizadas por un componente de linfocitos T, muy prominente, por lo que el diagnóstico diferencial debe hacerse siempre con cautela.

Estudiamos seis casos de Linfomas nasales T/NK, todos ulcerados, con áreas de necrosis, simulando procesos inflamatorios o granulomatosos que mostraban gran celularidad, alternando linfocitos pequeños de núcleo hendido con células de mediano tamaño o grandes con variación celular, el infiltrado mostraba usualmente evidencias de apoptosis (19). Una distribución angiocéntrica. Nos llamó la atención el hecho de que a pesar de ser la edad media de aparición de estos linfomas la sexta década, dos casos eran en mujeres jóvenes de 21 y 27 años. La agresividad y pobre respuesta al tratamiento en estas neoplasias angiocéntricas y destructivas ha sido bien documentada y se les ha imputado a las células de origen medular, con "natural killers" (NK)(25,26). La ayuda de la inmunohistoquímica para precisar el diagnóstico se basa en la positividad para CD45ro, CD43 y CD3 con negatividad para CD5 y CD20; pueden verse células positivas a CD30 y en ocasiones existe un componente de células dendríticas, que puede ser demostrado con S100 o con Fascina. La sobrevida es del 30% para dos años.

Observamos 5 casos de Linfomas Leucemias de Células T del Adulto. La mayoría de estos pacientes eran adultos. Es importante señalar que esta enfermedad se originó en Japón, que existen pocos endemios en el Caribe y también se han descrito casos desde los años 1950; se observan con mayor frecuencia en adultos de mediana edad, con una relación 1:5,1, hombre/mujer (27,28). En nuestros casos, uno e ellos era realmente pleomórfico, los otros eran de Células grandes (29). Nuestra experiencia con la inmunohistoquímica nos obliga a recordar que existen diversos tipos de linfomas de la piel caracterizados por un componente de linfocitos T, muy prominente, por lo que el diagnóstico diferencial debe hacerse siempre con cautela.

Presentamos cuatro casos de linfomas T tipo intestinal asociados a enteropatía (29). Estos casos fueron todos tumores de la pared intestinal, en el área infiltrada por esta neoplasia extraganglionar un joven de 17 años con una lesión tumoral duodenal primario de tipo neoplasia pleomórfica, con las células de Reed Sternberg intestinales de tipo enfermedad celíaca. Lo de tipo celíaco correspondió a una paciente de 60 años con una linfoma de la margen del uso de la inmunohistoquímica como herramienta para su diagnóstico. Ocasionalmente, existen casos de LCGA en los cuales el compromiso ganglionar es parcial y donde los ganglios afectados pueden mostrar una arquitectura nodular y esclerosis, lo cual puede simular un LH. Por otra parte, es más común ver casos de LH de tipo Esclerosis Nodular con células atípicas y células de RS que recuerdan a un LCGA (4,5). Estudios recientes han señalado algunas diferencias entre el LH y el LACG; a pesar de que ambas neoplasias comparten la translocación cromosómica t(2;5)(p23;p35), el fenotipo de los LACG es T o de células Nulas, y los linfomas Anaplásicos de Células Grandes (LACG) constituyen un tipo de células T, pero no están siendo reconocidos muchos de estos linfomas, los cuales en ocasiones no son diagnosticados correctamente (3).

Finalmente, el caso considerado como Linfoma T con Aspecto de Paniculitis Subcutánea se hizo en base al inmunomarcaje y en el compromiso extenso del tejido celular subcutáneo con escasa infiltración de la dermis y las características de la infiltración por linfocitos con CD68. Se pueden ver granulomas y está descrito que los casos pueden complicarse con la aparición de un síndrome hemofagocítico(31).

Bibliografía

1. Spits H, Blom B, Jaleco AC, Weljer K, Voerschuren MC, van Dongen JJ, Heemskerck MH, Res PC. Early stages in the development of human T, natural killer and thymic dendritic cells. *Immunol Rev* 1998; 165:15-36.
2. Kadin ME, Berard CW, Namba K, Wakasa H. Lymphoproliferative diseases in Japan and Western countries: Proceedings of the United States-Japan Seminar, September 6 and 7, 1982, in Seattle. *Washington Hum Pathol*, 1983; 14: 745-772.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms; a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
4. Iacobini HL. New vistas in Hodgkin disease. *Pathol Annu*. 1975; 10:419-455.
5. Lukes RJ, Butler L, Hicks E. Natural History of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer* 1966; 19:317-344.
6. Leocini L, Del Vecchio MT, Kraft R, Megha T, Barbini P, Cevenini G, Poggi S, Pilieri S, Tosi JP, Cottler H. Hodgkin's Disease and CD30-positive Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Clinicopathologic Spectrum of Malignant Disorders. A Quantitative Morphometric and Immunohistochemical Study. *Am J Pathol* 1990; 137: 1047-1057.
7. Harris NL. The relationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Diagn Pathol*; 1992; 9:304-310.
8. Jaffe ES. Surgical Pathology of the lymph nodes and related organs. 2^a ed. Philadelphia, Saunders Company, 1995; pp 230-231.
9. Mori N, Watanabe K, Yamashita Y, Nakayama A, Yatabe Y, Narita M, Kobayashi T, Hasegawa T, Kojima H, Nagasawa T. Hodgkin Disease with Subsequent Transformation to CD30-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma in Six Patients. *Cancer* 1999; 85: 970-979.
10. Jaffe ES. Anaplastic Large cell lymphoma, the shifting sands of diagnostic hemopathology. *Mod Pathol*. 2001; 14:219-228.
11. Kanzler H, Kupfers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crrpeld) germinal center B cells. *J Exp Med*. 1996; 184: 1495-1505.
12. Nakagawa A, Nakamura S, Masafumi I, Shlota M, Mori, S, Suchi T. CD30-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma in Childhood: Expression of p80n/nl and Absence of Epstein-Barr Virus. *Modern Pathology* 1997; 10: 210-215.
13. Higgins JP, Warnke RA. CD30 Expression is common in Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 241-241.
14. Chadburn A, Fritzer C. Mediastinal Large B-Cell Lymphoma vs Classic Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 155-158.
15. Mora EV, Stevenson N, Rosas Uribe A. Linfomas de Células Grandes Anaplásicas: características clínicas e histológicas en 70 pacientes venezolanos. 1999. *Patología (Mex)* 37: 215-223.
16. Ng CS, Chan JK, Lo ST, Poon YF. Immunophenotypic analysis of non Hodgkin's lymphomas. *Int J Clin Pathol* 1989; 112: 241-241.
17. Armitage JO. *Immunohistochemistry and cytogenetics of the lymph nodes and related organs*. 2^a ed. Philadelphia, Saunders Company, 1995; pp 230-231.
18. Noorduyn LA, van der Valk P, van Heerde P y col. Stage is a better prognostic indicator than morphology subtype in primary noncutaneous T-cell lymphoma. 1990. *Am J Clin Pathol* 93: 49-57.
19. Nathwani B, Diamond LW, Wimbreg CD y col. Lymphoblastic lymphoma: a clinicopathologic study of 85 patients. 1981. *Cancer* 48: 2347-2357.
20. Sasagawa I, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms; a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
21. Wainstock M, Hor M J. Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology. 1988. *JAMA*; 260: 1240-1242.
22. Young H K, Hoppe R. Mycosis Fungoides and the Sézary Syndrome. 1999. *Seminars in Oncol*, 26:3:276-289.
23. Roby T, Burke J, Hoops R. Lymph node biopsy in mycosis fungoides. *Cancer*. 1981; 47:31-39.
24. Rosas Uribe A. Linfomas cutáneos nodulares y lesiones simuladoras ("pseudolymphomas"): características clínicas e histológicas en 200 pacientes venezolanos. 1999. *Patología (Mex)* 37: 251-265.
25. Chan JK, Ng CS, Lau WH, Lo ST. Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-neoplasms. 1987. *Am J Surg Pathol* 11: 418-429.
26. Cheung MM, Chan JK, Lau WH y col. Primary non-Hodgkin lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical and immunophenotypic, and treatment outcome in 113 patients. 1998. *J Clin Oncol* 16: 70-77.
27. Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. 1994. *Lancet*. 343:213-216.
28. Tokunaga M, Sato E. Non-Hodgkin's lymphomas in a southern prefecture in Japan. An analysis of 115 cases. 1980. *Cancer*; 46:1221-1240.
29. Isaacson PG, Gastrointestinal lymphoma. 1994. *Human Pathology* 25: 1029-1029.
30. Spencer J, Cerf-Bennussan N, Jarry A y col. Enteropathy associated T-cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine) is recognized by a monoclonal antibody (HL-1) that defines a membrane molecule on human intra-al lymphocytes. 1988. *Am J Pathol* 132: 1-5.
31. Kumar S, Krenacs L, Medeiros L y col. Subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes. 1998. *Hum Pathol* 29: 397-403.