

# Original

## Síndromes linfoproliferativos en las comarcas de Tarragona: estudio poblacional de incidencia, reclasificación y errores diagnósticos

T. Álvaro Naranjo, R. Bosch Príncipe, J. Gumà Padró\*, S. Sanjosé\*\*, T. Salvadó Usach,  
J. Galcerán\*\*\* y S. Martínez González

*Servicio de Patología, Hospital Verge de la Cinta; \*Servicio de Oncología, Hospital Sant Joan de Reus;*

*\*\*Instituto Catalán de Oncología; \*\*\*Registro de Tumores de Tarragona, Tarragona.*

### SUMMARY

*Background: An important rise in incidence of lymphomas in developed countries has recently been reported. The real magnitude of this tendency could be influenced by changes in classifications and improvements in diagnosis techniques. Material and methods: This study evaluated and quantified the temporal tendencies and histological subtypes of lymphomas obtained from the population register of tumors in Tarragona from 1984-1992 after recataloging the lymphomas in REAL Classification terminology. Results: The increase in overall lymphomas was 3.6% yearly and affected predominantly females. Follicular center cell lymphomas showed the highest annual change (8.9%) together with Hodgkin's disease (10.8%) and extranodal lymphomas (3.5%). The histological revision confirmed lymphoma diagnosis in 86.4% of cases, with 13.8% diagnostic error (2 carcinomas, 1 follicular hyperplasia, 1 melanocytic nevus, 1 myeloid leukemia with skin infiltration, 1 spleen infarction, 2 cases of inadequate tissue). Conclusions: ICD-0 classification of lymphomas is in fact antiquated; it is possible that the increase in incidence is partly due to the better understanding of these kinds of diseases; and the best accuracy in exclusive histologic diagnosis was obtained for the Hodgkin's disease group. **Rev Esp Patol 1998; 31(3): 217-225.***

**Key words:** Lymphoma - Epidemiology - Classification - Differential diagnoses - Immunohistochemistry

### RESUMEN

*Planteamiento: Recientemente se ha constatado un importante aumento en la tasa de incidencia de los linfomas en los países industrializados. Se desconoce la magnitud real de esta tendencia que puede estar influida por cambios en las clasificaciones y mejoras en las técnicas de diagnóstico. Material y métodos: En el presente trabajo se evalúan y cuantifican las tendencias temporales y los subtipos histológicos a partir de datos del Registro Poblacional de Tumores de Tarragona durante el periodo 1984-1992, y se procede a la recatalogación de los linfomas en términos de la REAL Clasificación. Resultados: Se observa una tendencia temporal al aumento anual de 3,6% para todos los linfomas, que afecta principalmente a mujeres. El grupo de linfomas de células del centro folicular es el que experimenta un cambio anual más importante (8,9%), junto a la enfermedad de Hodgkin (10,8%) y los linfomas extranodales (3,5%). La revisión de casos verificó el diagnóstico de linfoma en un 86,4%, detectando errores diagnósticos en el 13,8% restante (2 carcinomas, una hiperplasia folicular, un nevo melanocítico, una infiltración cutánea por leucemia mieloide, un infarto esplénico y 2 casos con material no diagnóstico). Conclusiones: El sistema de clasificación ICD-0 está desfasado actualmente. Es posible que al menos parte del aumento de la incidencia se deba al mejor conocimiento de este grupo de enfermedades. El grupo de mayor fiabilidad diagnóstica exclusivamente morfológica está representado por la enfermedad de Hodgkin. **Rev Esp Patol 1998; 31(3): 217-225.***

**Palabras clave:** Linfoma - Epidemiología - Clasificación - Diagnóstico diferencial - Inmunohistoquímica

## INTRODUCCIÓN

Recientes estudios señalan un importante aumento en la incidencia de los síndromes linfoproliferativos en todo el mundo (1-3). Las hipótesis que tratan de explicar dicho cambio incluyen el aumento de linfomas entre pacientes inmunodeprimidos (VIH, trasplantados, etc.), un mejor conocimiento y diagnóstico de esta enfermedad (por ejemplo, linfomas de bajo grado asociados a las mucosas, considerados previamente como pseudolinfomas) y la utilización de nuevas clasificaciones. El advenimiento de las clasificaciones Working Formulation en 1982 (4), REAL Clasificación en 1994 (5) e incluso la que actualmente se encuentra en fase de desarrollo, de la OMS (6), ha supuesto un cambio radical en el estudio y conceptualización de estas enfermedades, que hoy no se conciben sin una adecuada comprensión de sus características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, moleculares y citogenéticas.

Por otro lado, las bases de datos que manejan los epidemiólogos para el estudio de los síndromes linfoproliferativos en España y en el mundo proceden todavía del ICD-0 (7). Su terminología (linfosarcoma, reticulosarcoma, angioendoteliomatosis, linfoma centrocítico), el método de trabajo (estrictamente morfológico, con ausencia de datos inmunofenotípicos y moleculares), la ausencia de individualización de los linfomas extraganglionares, etc., hacen que actualmente estén desfasadas y carentes de sentido para el estudio de este grupo de enfermedades.

Con el propósito de reclasificar y estudiar si existe un cambio de tendencia entre los síndromes linfoproliferativos en la provincia de Tarragona, se ha procedido a la identificación sobre base poblacional de todos los diagnósticos realizados en el periodo 1984-1992 y codificados por el Registro del Cáncer de Tarragona según el sistema ICD. Los diagnósticos se han reclasificado según la REAL Clasificación. Se ha prestado especial atención a los diagnósticos erróneos detectados en la revisión histológica e inmunofenotípica, con el objeto de identificar las bases morfológicas e inmunofenotípicas clave en el diagnóstico diferencial.

## MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de las bases de datos del Registro Poblacional de Tumores de Tarragona se extrajeron todos los casos

identificados con los códigos ICD-9 200, 201 y 202, así como aquellos en que constara alguno de los códigos ICD-0 9592-9850, durante el periodo 1984-1992, independientemente de la localización tumoral. De cada caso se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, fecha de defunción, diagnóstico histológico. Siguiendo el procedimiento recomendado por el grupo europeo BIOMED (8), se seleccionaron todos los casos correspondientes a 2 años separados (1986 y 1992) para revisión histológica e inmunofenotipificación con el objetivo de evaluar el grado de fiabilidad de la reclasificación ICD-0 a la REAL. Los bloques de tejido de estos 2 años fueron suministrados por los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital Sant Joan de Reus, Joan XXIII y Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona, y Verge de la Cinta de Tortosa. También hubo casos aportados por centros privados y casos localizados en grandes hospitales de Barcelona procedentes de la provincia de Tarragona.

Se ha procedido a la reclasificación de todos los casos identificados utilizando el sistema de conversión de ICD a REAL Clasificación propuesto por el grupo europeo BIOMED (8), excluyendo leucemias, mielomas y síndromes mieloproliferativos. La propuesta de este grupo persigue objetivos fundamentalmente epidemiológicos, agrupando entidades relacionadas en la misma categoría, como hacen por ejemplo en el caso de los linfomas T extraganglionares. Además se ha revisado morfológicamente y se ha procedido al estudio inmunofenotípico completo de todos aquellos casos en que hubo material disponible, correspondientes a 2 años separados en el periodo de estudio (1986 y 1992). Se realizó inmunofenotipificación utilizando de forma seleccionada los siguientes anticuerpos mono y policlonales: CD3, CD5, CD15, CD20, CD21, CD30, CD43, CD45, CD45RO, CD57, CD68, CD75, bcl-2, EMA, mib-1, proteína S-100, CK. La técnica inmunohistoquímica se realizó en la mayoría de los casos sobre material parafinado, con desmascaramiento antigénico por calor, según la técnica previamente descrita (9).

## RESULTADOS

Se han detectado un total de 472 casos de linfoma a lo largo del periodo estudiado (Tabla 1). La media de edad fue 56,6 años (DE 21,7), y 254 casos correspondieron a

**Tabla 1. Incidencia de linfomas en Tarragona en el periodo 1984-1992 (número de casos nuevos por 100.000 habitantes agrupados según códigos del ICD-9).**

	Hombres (Nº/tasa)	Mujeres (Nº/tasa)
Todos los linfomas	254/10,9	218/9,2
(200) Linfomas no hodgkinianos	77/3,2	66/2,8
(201) Enfermedad de Hodgkin	69/3	33/1,4
(202) Otros síndromes linfoproliferativos	108/4,6	119/5,0

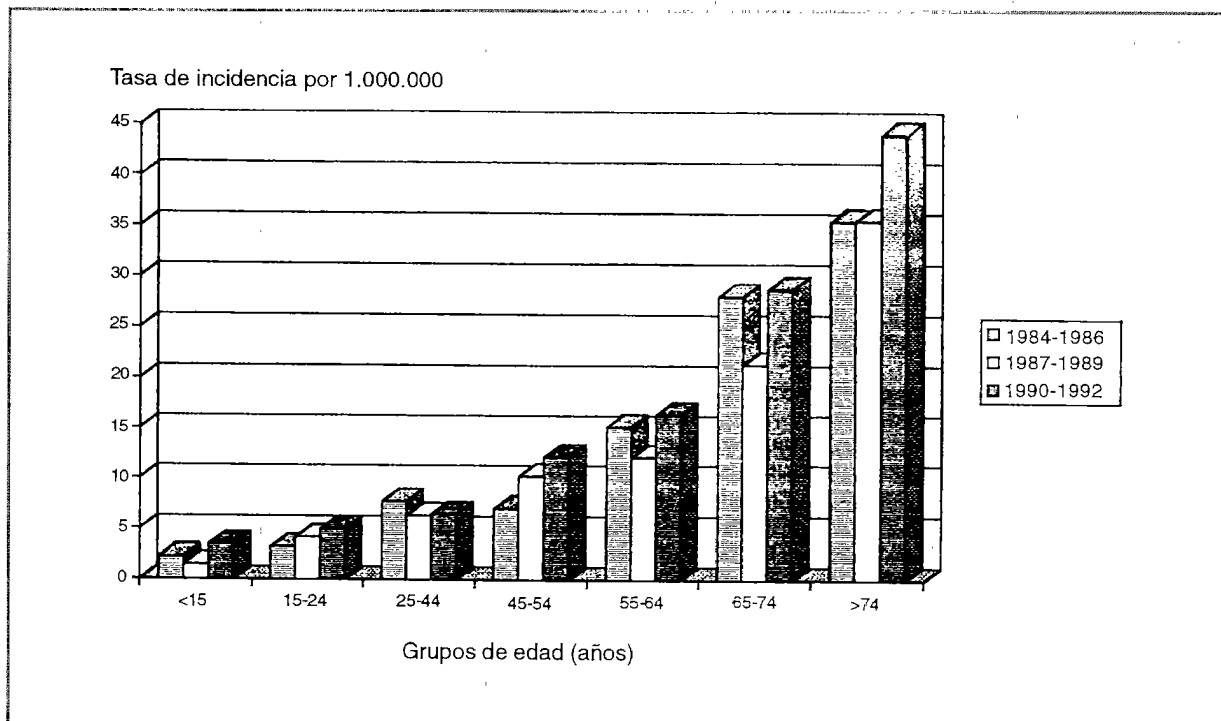
hombres (53,8%) y 218 a mujeres (46,2%). Utilizando el sistema de conversión de ICD-0 a REAL Clasificación, 53 casos se reclasificaron como leucemia linfática crónica y uno como leucemia linfoblástica. De los 418 restantes, 102 correspondieron a enfermedad de Hodgkin y 316 a linfoma no hodgkiniano. Las tasas de incidencia bruta para el periodo de estudio son 10,9 para hombres y 9,2 para mujeres. Cabe destacar que el grupo tumoral más frecuente recogido según la ICD-0 (datos no mostrados) son los linfomas no especificados (23,9%). Se detectó un aumento de la incidencia estadísticamente significativo en las mujeres (7,9%), no así para los hombres (0,3%). Todos los linfomas sufrieron un aumento

medio anual durante el periodo estudiado del 3,6%, fundamentalmente a expensas de linfomas de células del centro folicular (22,2%) y linfomas extraganglionares de inmunofenotipo B (8,9%). El aumento en las tasas de incidencia afectó a todos los grupos pero de forma más marcada al de una edad más avanzada (Fig. 1).

Durante 1986 y 1992 se identificaron 112 casos, de los cuales se revisó el diagnóstico en 70 y se dispuso de material para la realización de técnicas adicionales en 64 (58%), practicándose 297 marcajes inmunohistoquímicos: 43 CD3, 4 CD5, 18 CD15, 55 CD20, 20 CD21, 26 CD30, 45 CD43, 16 CD45, 12 CD45RO, 1 CD57, 4 CD68, 41 CD75w y 12 bcl-2.

Tras la revisión, 56 casos (86,2%) fueron nuevamente diagnosticados como linfoma (Tabla 2), pero hubo 8 (13,8%) en que el diagnóstico cambió a 2 carcinomas (Fig. 2), una hiperplasia folicular linfoide (Fig. 3), un nevo melanocítico en regresión (Fig. 4), una leucemia mieloblástica (Fig. 5), un infarto esplénico y 2 casos más sin linfoma en el material disponible para la revisión (¿material no representativo?). El acuerdo completo obtenido entre el diagnóstico original y el realizado a posteriori fue de 26 casos (46,4%).

Catorce casos fueron de localización extraganglionar. Los 10 casos (17,8%) ubicados originalmente en "Mis-



**Figura 1.** Tasa de incidencia de linfomas por edad y periodo en Tarragona.

**Tabla 2. Reclasificación de casos de ICD a REAL Clasificación tras revisión morfológica y estudio inmunofenotípico.**

Diagnóstico revisado	Diagnóstico original (ICD) reclasificado a categorías REAL (8)								
	EH	LDCGB	LCCF	LCM	Miscelánea	Linfoma extraganglionar T	Linfoma extraganglionar B	LLC	Total
EH	12						1		13
LDCGB		3	1		1	1		1	7
LCCF		1	2	1	2			5	11
LCM		1							1
Linfoma periférico T	1				2				3
Linfoma extraganglionar T						2	1		3
Linfoma extraganglionar B		1			4		5	1	11
LLC			2	1	1			2	6
Linfoma linfoblástico		1							1
Total	13	7	5	2	10	3	7	9	56

EH: enfermedad de Hodgkin; LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; LCCF: linfoma de células del centro folicular; LCM: linfoma de células del manto; LLC: leucemia linfática crónica.

celánea" en la ICD-0 fueron reclasificados en categorías más específicas. El índice de acuerdo más alto se observó en la enfermedad de Hodgkin: 12 de 13 casos (23,2%) permanecieron en la misma categoría y sólo uno fue reclasificado como linfoma periférico de células T.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de casos en los estadios Ann Arbor I-II y III-IV, tanto de forma global como por sexo, en los años estudiados (1986 y 1992).

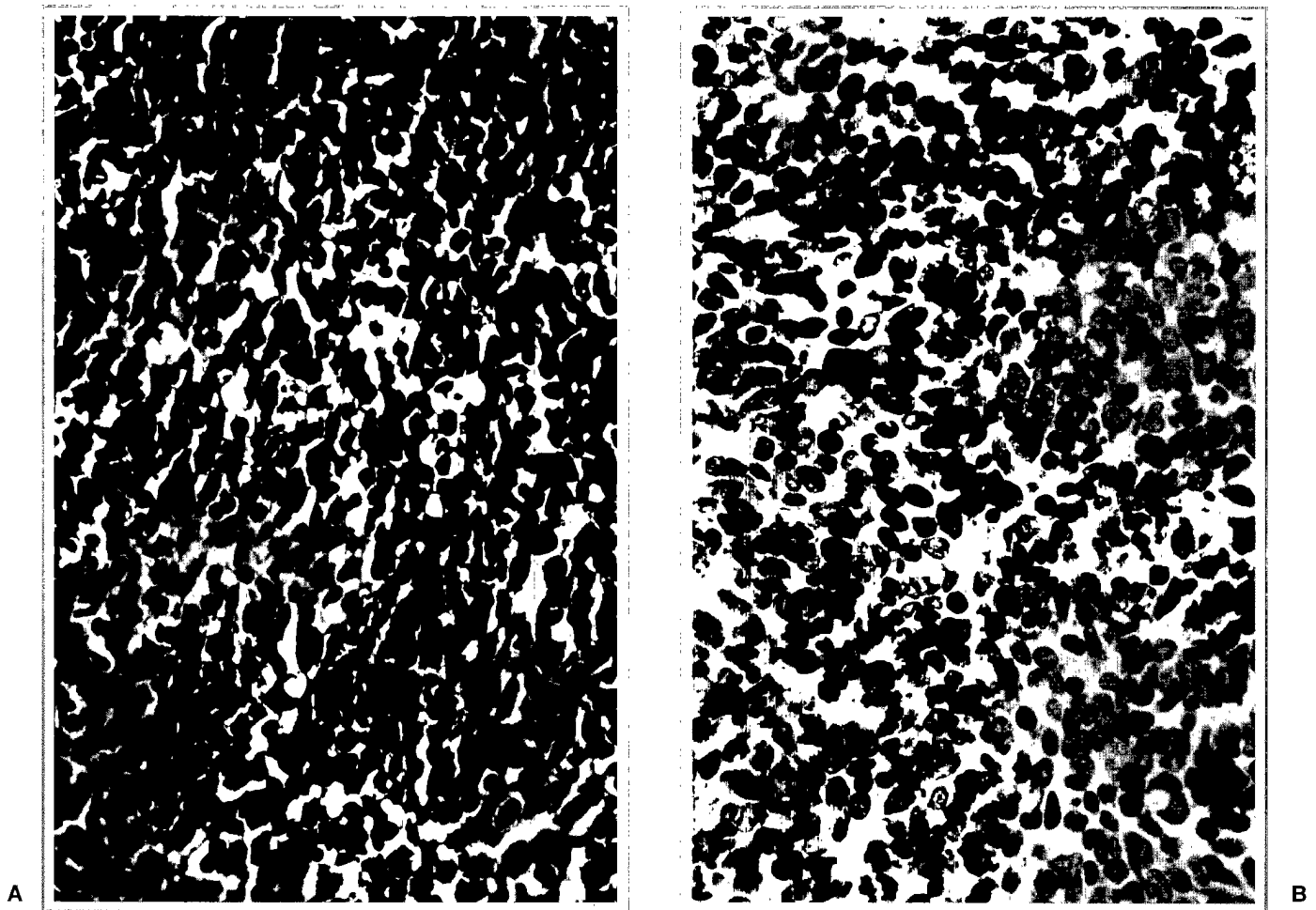
## DISCUSIÓN

Existe una preocupación creciente sobre la identificación de errores diagnósticos histopatológicos (10), motivo de atención editorial en las revistas científicas más prestigiosas (11). La literatura médica está repleta de estudios que identifican errores diagnósticos y tratan de establecer unas pautas de reconocimiento de patrones lesionales que contribuyan a paliar sus consecuencias sobre el paciente. Algunos ejemplos en enfermedad linfóide son los linfomas que simulan lesiones benignas (12), hiperplasias reactivas que se confunden con linfomas foliculares (13), infiltrados linfoides atípicos de la

piel o las mucosas (14), lesiones linfoides medulares de difícil catalogación (15), tumores de células pequeñas o grandes anaplásicos cuyo diagnóstico diferencial incluye el de linfoma (16), etc.

La incorporación de nuevas técnicas y conocimientos no ha resuelto el problema, y su inestimable ayuda no está exenta de áreas sin resolver. Así ocurre en el primero de los aspectos con la punción aspiración con aguja fina (17-19) y técnicas moleculares (20, 21), y en el campo de la experiencia clínica con la persistencia de planteamientos aparentemente absurdos desde el punto de vista clínico, como puede ser el diagnóstico diferencial entre un proceso infeccioso y un linfoma de alto grado (22), o el de un linfoma y una enfermedad de depósito (23).

La revisión de nuestro material, gran parte del cual no había sido sometido a estudios especiales, no se ha apartado de los hallazgos de la literatura, donde el grupo de linfomas representa una de las categorías principales de errores diagnósticos (24). Un 13,8% del material codificado como malignidad linfóide se diagnosticó en la revisión como otro tumor maligno de estirpe celular diferente: tumor benigno en regresión o como lesiones



**Figura 2.** Metástasis de carcinoma de células pequeñas. A) HE. La ausencia de cohesividad celular no excluye el carcinoma. El marcado pleomorfismo y el amoldamiento nuclear no son propios del linfoma. B) La positividad para creatincinasa de BPM (CK18) sugiere carcinoma neuroendocrino. Muy raros linfomas pueden expresar creatincinasa.

reactivas. Probablemente este porcentaje pueda ser mayor si se consideran aquellos casos de malignidad linfóide de difícil reconocimiento (linfomas anaplásicos o de morfología anómala, linfomas de bajo grado asociados a las mucosas, etc.), que no han sido objeto de identificación en este estudio.

La dificultad en el diagnóstico diferencial entre tumores de células pequeñas se conoce bien desde hace tiempo (25), y aunque por regla general el inmunofenotipo puede servir de gran ayuda, no debe olvidarse la negatividad para el antígeno leucocitario común (CD45) de algunos linfomas (26) y la positividad para CK en algunos otros (27). El nevus melanocítico en regresión ofrece una imagen aparente de proliferación linfóide que exige una cuidadosa búsqueda de elementos melanocíti-

cos residuales. Nuevamente el papel de la inmunohistoquímica debe ser considerado con precaución, al existir elementos S-100+ entremezclados en un gran número de lesiones linfóides reactivas y tumorales. La diferenciación entre lesiones foliculares benignas y malignas se ve altamente beneficiada con la inmunotinción con bcl-2, con la precaución de no interpretar como positivos folículos primarios y sabiendo que un porcentaje no despreciable de casos de linfoma folicular son negativos (28). Lesiones reactivas de diferente índole pueden exhibir patrones arquitecturales y citológicos sugestivos de linfoma, a veces de alto grado (22, 29-31).

La contribución al diagnóstico genérico de síndrome linfoproliferativo por parte de las técnicas moleculares es moderado, ya que sin un correcto planteamiento pre-



**Figura 3.** Hiperplasia folicular, linfoide; bcl-2 negativo. La arquitectura conservada, la distribución irregular de los folículos, una densidad folicular baja y un alto índice mitótico son propios de hiperplasia. Pocos linfomas foliculares bien diferenciados son bcl-2 negativos.

vio la elección del estudio y su interpretación estarán muy limitadas. Por otra parte, la resolución de casos problema planteados desde el punto de vista morfológico o inmunohistoquímico es a su vez dificultoso desde el punto de vista molecular (20, 21, 32), debiendo tener presente que monoclonalidad no siempre es equivalente de malignidad (por ejemplo papulosis linfomatoide) y que es posible observar alarmantes proliferaciones linfoides B de carácter reactivo (linfocitosis B policlonal en mujeres fumadoras) (33).

La contribución de nuevos avances técnicos ha venido a completar el arsenal diagnóstico con que actualmente cuenta el patólogo, lo cual facilita el reconocimiento de la mayoría de las entidades que en el pasado

podían confundirse con síndromes linfoproliferativos tales como los tumores de células pequeñas, los tumores anaplásicos de células grandes y las hiperplasias foliculares. Al igual que en otras materias, pero especialmente en el campo de la hematopatología, una especial dedicación ofrece importantes diferencias metodológicas y de resultados, como demuestra una reciente encuesta realizada en una muestra representativa de patólogos generales y con especial dedicación a la enfermedad linfoide (34). En ella se sugiere la creación de laboratorios de referencia de patología molecular, y las diferencias más notables detectadas entre ambos grupos son la consideración de los estudios de biología molecular como necesarios, la participación en sistemas de control de calidad inmunohistoquímica, la realización de más de seis cortes histológicos de síndromes linfoproliferativos, la congelación de material por sistema, la disponibilidad de información clínica adecuada, y comentar la historia con el clínico.

El estudio de los linfomas en la provincia de Tarragona (1984-1992) confirma una tendencia temporal al aumento, que afecta principalmente a las mujeres. El aumento anual de todos los linfomas es de 3,6% (0,3% para hombres y 7,9% para mujeres). El estudio realizado, con el correspondiente apoyo inmunohistoquímico, permitió que el 100% de los linfomas "misceláneos" (ICD) fueran reclasificados en categorías específicas (REAL).

Concluimos que el sistema de clasificación ICD-0 está desfasado actualmente, al utilizar una terminología caduca y no incluir datos inmunofenotípicos y moleculares, que permiten reclasificar en categorías específicas (REAL) el 100% de linfomas misceláneos (ICD). Dichas técnicas deben encontrarse a disposición del patólogo para realizar diagnósticos actualizados encuadrados en clasificaciones como la REAL o la de la OMS capaces de reconocer entidades clinicopatológicas. El aumento de incidencia de los síndromes linfoproliferativos detectado en la provincia de Tarragona es concordante con el aumento constatado en otros países, especialmente en mujeres con linfomas de células del centro folicular y linfomas extraganglionares B. Este hecho reclama la investigación de factores etiológicos asociados, mejora en los métodos diagnósticos y avances terapéuticos. Pensamos que sólo en una pequeña parte el aumento de la incidencia se debe al mejor conocimiento de este grupo de enfermedades y a la disponibilidad de



A

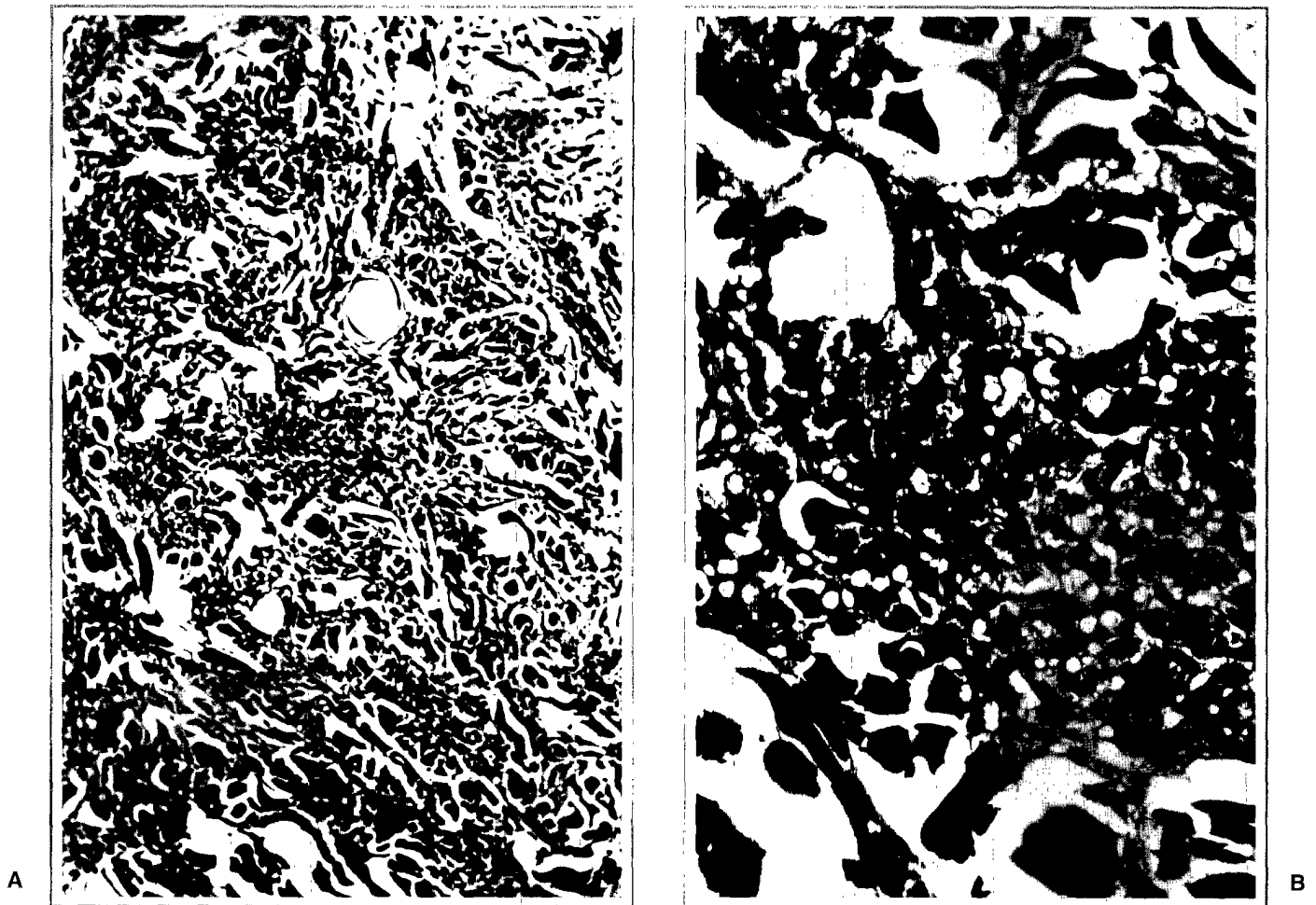
**Figura 4.** Nevo melanocítico en regresión. A) Denso infiltrado linfoide que engloba las estructuras anexiales cutáneas. B) La clave morfológica está en la identificación de melanocitos parcialmente degenerados entre el infiltrado linfoide. C) La positividad para S-100 no debe interpretarse como células de Langerhans acompañantes en proceso linfoproliferativo.



B



C



**Figura 5.** A y B) Infiltración cutánea por leucemia mieloide. En ausencia de diagnóstico previo conocido es fácil realizar un diagnóstico erróneo de melanoma, carcinoma indiferenciado, mieloma o linfoma (en algunos estudios de revisión hasta el 75%). La eventual positividad para anticuerpos de línea T y/o B contribuye al diagnóstico erróneo como linfoma.

nuevas técnicas. Por otro lado, otra conclusión de este trabajo es que las diferentes formas de presentación de la enfermedad de Hodgkin suelen ser bien reconocidas por los patólogos, en la mayoría de los casos sin apoyo de técnicas especiales, y constituyen el grupo de mayor fiabilidad diagnóstica de los síndromes linfoproliferativos.

#### AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido realizado en parte gracias a la beca FISs 97/0904. Agradecemos especialmente el material prestado por los Servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales Sant Joan de Reus, Joan XXIII y Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona. El estudio inmunohistoquímico ha sido realizado por las Srtas. M<sup>a</sup> del Mar Barberá, Bárbara Tomás y Ana Suñé.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. *Trends in cancer incidence and mortality*. IARC Sci Publ 1993; 1: 806.
2. Carli PM, Boutron MC, Maynadie M, Bailly F, Caillot D, Petrella T. *Increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphomas: Evidence for a recent sharp increase in France independent of AIDS*. Br J Cancer 1994; 70: 713-715.
3. Cartwright RA. *Changes in the descriptive epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in Great Britain?* Cancer Res 1992; 52: 5441s-5442s.
4. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer 1982; 49: 2112-2135.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H y cols. *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood 1994; 84: 1361-1392.



6. Proposed World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(1): 114-121.
7. ICD-O. *International Classification for Oncology*. 1st. World Health Organization, Ginebra 1976.
8. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J y cols. *Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe*. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 1997; 8(Suppl. 2): 49-54.
9. Álvaro Naranjo T, Salvadó Usach MT, Martínez González S, Bosch Príncipe R, Risa Royo R, Barberá Marro MM. *Desenmascaramiento antigénico no enzimático. Estudio comparativo entre horno microondas y olla a presión en secciones de tejido fijadas en formol e incluidas en parafina*. *Patología* 1996; 29: 217-225.
10. Wakeley SL, Baxendine-Jones JA, Gallagher PJ, Mullee M, Pickering R. *Aberrant diagnoses by individual surgical pathologists*. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(1): 77-82.
11. Foucar E. *Error identification. A surgical pathology dilemma*. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(1): 1-5.
12. Wilson CS, Chang KL, Weiss LM. *Malignant lymphomas that mimic benign lymphoid lesions: A review of four lymphomas*. *Semin Diagn Pathol* 1995; 12: 77-86.
13. Nathwani BN, Winberg CD, Diamond LW, Bearman RM, Kim H. *Morphologic criteria for the differentiation of follicular lymphoma from florid reactive follicular hyperplasia: A study of 80 cases*. *Cancer* 1981; 48: 1794-1806.
14. Eidt S, Bayerdorffer E, Stolte M, Fischer R. *Atypical lymphoid infiltrations of the gastric mucosa –their interpretation and management by eradication of Helicobacter pylori*. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 560-565.
15. Thiele J. *Differential "lymphoid cell infiltrates" diagnosis in bone marrow*. *Pathologe* 1995; 16: 106-119.
16. Chan JKC, Buchanan R, Flechter CDM. *Sarcomatoid variant of anaplastic large cell Ki-1 lymphoma*. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 983-988.
17. Yu GH, Salhany KE, Gokaslan ST, Cajulis RS, De Frias DV. *Thymic epithelial cells as a diagnostic pitfall in the fine-needle aspiration diagnosis of primary mediastinal lymphoma*. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 460-465.
18. Friedman HD, Hutchison RE, Kohman LJ, Powers CN. *Thymoma mimicking lymphoblastic lymphoma: A pitfall in fine-needle aspiration biopsy interpretation*. *Diagn Cytopathol* 1996; 14: 165-169.
19. Fischbach W, Engemann R, Stolte M. *A pitfall in assessing gastric lymphoma after eradication of Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1997; 336: 1529-1530.
20. Rockman SP. *Determination of clonality in patients who present with diagnostic dilemmas: A laboratory experience and review of the literature*. *Leukemia* 1997; 11: 852-862.
21. Miettinen M, Lasota J. *Polymerase chain reaction based gene rearrangement studies in the diagnosis of follicular lymphoma –performance in formaldehyde-fixed tissue and application in clinical problem cases*. *Pathol Res Pract* 1997; 193: 9-19.
22. Mighell A, Carton A, Carey P, High A. *Toxoplasmosis masking non-Hodgkin's lymphoma: A case report*. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 388-390.
23. Harada M, Shimada M, Fukayama M, Kaneko T, Kitazume K, Weiss SW. *Crystal-storing histiocytosis associated with lymphoplasmacytic lymphoma mimicking Weber-Christian disease: Immunohistochemical, ultrastructural, and gene-rearrangement studies*. *Hum Pathol* 1996; 27: 84-87.
24. Troxel DB, Sabella JD. *Problem areas in pathology practices. Uncovered by a review of malpractice claims*. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(8): 821-831.
25. Variend S. *Small cell tumors in childhood: A review*. *J Pathol* 1985; 145: 1-25.
26. Falini B, Pileri S, Stein H. *Variable expression of leukocyte-common (CD45) antigen in CD30 (Ki1)-positive anaplastic large-cell lymphoma: Implications for differential diagnosis between lymphoid and non-lymphoid malignances*. *Hum Pathol* 1990; 21: 624-629.
27. Lasota J, Hyjek E, Koo CH, Blonski J, Miettinen M. *Cytokeratin-positive large-cell lymphomas of B-cell lineage. A study of five phenotypically unusual cases verified by polymerase chain reaction*. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 346-354.
28. Gaulard P, d'Agay M, Peuchmaur M. *Expression of bcl-2 gene product in follicular lymphoma*. *Am J Surg Pathol* 1992; 140: 1089-1095.
29. Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. *Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma*. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(6): 514-523.
30. Childs CC, Parham DM, Berard C. *Infectious mononucleosis. The spectrum of morphologic changes simulating lymphoma in lymph nodes and tonsils*. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 122-132.
31. Artinian B, Lough JO, Palmer JD. *Idiopathic ulcer of small bowel with pseudolymphomatous reactions. A clinicopathological study of six cases*. *Arch Pathol* 1971; 91: 327-333.
32. Young C, Gordon N, Safran HP, Schatz S, Stopa E, King TC. *Monoclonal B-cell population mimicking lymphoma in a patient with multiple sclerosis*. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 275-278.
33. Matutes E. *Citomorfoloía de los síndromes linfoproliferativos crónicos*. En: Álvaro T, Font L, Bosch R, Salvadó MT, Gumà J (Eds.). 4º Curso de Hematopatología. ICS 1997; 19-35.
34. Álvaro T, Piris MA, Campo E. *Factores técnicos, de estudio y de diagnóstico aplicados a la patología linfoide. Encuesta a 47 patólogos españoles*. *Patología* 1996; 29: 319-324.

