

# Original

## Linfomas B cutáneos de curso indolente: estudio de 13 casos

I. Abdulkader, M. Fraga, A. García Rivero\*, S. Cozzi, A. Caparrini, J. Miquel\*\*,  
A. Aliaga\*\* y J. Forteza

*Departamentos de Anatomía Patológica y \*Biología Molecular; Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela;  
\*\*Departamento de Dermatología del Hospital General, Valencia.*

### SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the clinical behavior, histology, immunophenotype and molecular genetic features of primary cutaneous B-cell lymphomas. We performed a retrospective study of 13 B-cell lymphomas which presented in the skin, with no evidence of extracutaneous involvement within the first 6 months after the diagnosis. The cutaneous lesions were located on the head or trunk and exhibited an indolent growth. In all patients but one (who experienced only partial remission) a complete remission was achieved after radiotherapy (with or without addition of interferon). Three patients had skin relapses; extracutaneous dissemination was never detected during the evolution of the disease. Histologically, six tumors were composed of a dermal proliferation of centrocyte-like/monocytoid cells, scattered blasts and sometimes plasmacytoid differentiation (two cases) and reactive lymphoid follicles (three cases). The immunophenotype of the neoplastic cells was CD20+, bcl-2+. The seven remaining cases showed a dermal infiltration by large B-cells of centroblastic/immunoblastic appearance (bcl-2 only focally +, in 2/7). Following the REAL classification, they should be placed into the marginal zone B-cell lymphoma (6/13) and diffuse large B-cell lymphoma categories. However, following EORTC classification they should be considered follicle center cell lymphoma (11/13) and immunocytomas (2/13). The t(14;18) was not detected in any case by PCR. Our findings confirm the indolent behavior of certain primary cutaneous B-cell lymphomas irrespective of their morphology and suggest a marginal zone B-cell origin. **Rev Esp Patol 1999; 32(1): 19-25.**

**Key words:** Cutaneous B-cell lymphomas - Indolent cutaneous lymphomas - Marginal zone B-cell lymphomas

### RESUMEN

El objetivo de este trabajo es valorar el comportamiento biológico y los hallazgos histológicos, inmunofenotípicos y genético-moleculares de los linfomas no Hodgkin B de la piel primarios. Para ello realizamos un estudio retrospectivo de 13 casos de linfoma B que se presentaron en la piel y que en los seis meses posteriores al diagnóstico no presentaron ninguna evidencia de afectación extracutánea. Las lesiones cutáneas, localizadas en el cuero cabelludo o tronco, mostraron crecimiento indolente y, excepto un caso que remitió parcialmente, en todos los demás se logró la remisión completa tras radioterapia con o sin interferón. Tres pacientes sufrieron recidivas, pero en ningún caso se detectó diseminación extracutánea durante la evolución de la enfermedad. Histológicamente, seis tumores estaban constituidos por una proliferación dérmica de células semejantes a centrocitos o de hábito monocitoide, con blastos dispersos y, en ocasiones, diferenciación plasmocitoide (dos casos) y folículos linfoides reactivos (tres casos). El fenotipo de las célu-

las neoplásicas fue CD20+, bcl-2+. Los siete tumores restantes mostraban una infiltración dérmica por linfocitos B grandes de apariencia centrolástica/inmunoblástica (bcl-2+ sólo focal y en 2/7). Según la clasificación REAL, se trata de linfomas de la zona marginal (6/13) y linfomas difusos de células grandes (7/13), mientras que según la clasificación de la EORTC son linfomas de células centrolásticas (11/13) e inmunocitomas (2/13). En ningún caso se detectó t(14;18) por medio de PCR. Nuestros hallazgos confirman el comportamiento biológico particular, poco agresivo, de ciertos linfomas cutáneos primarios de estirpe B a pesar de su heterogeneidad morfológica, y apoyan su origen en la zona marginal. **Rev Esp Patol 1999; 32(1): 19-25.**

**Palabras clave:** Linfomas B cutáneos - Linfomas cutáneos indolentes - Linfomas de la zona marginal

## INTRODUCCIÓN

La localización extraganglionar de los linfomas no Hodgkin es frecuente, y la piel es uno de los órganos más comúnmente afectados (1, 2). Los linfomas cutáneos primarios constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que, con la introducción de la inmunohistoquímica a principios de los años 1980, se dividieron en dos tipos: los linfomas cutáneos de células B y los linfomas cutáneos de células T. Desde entonces, las clasificaciones, los criterios diagnósticos y los términos de estas enfermedades han cambiado enormemente (3). Hasta hace poco no se distinguía entre linfomas cutáneos primarios y secundarios (4). El concepto de linfoma cutáneo primario de células B como entidad clinicopatológica, diferente del de linfomas de otras localizaciones, surge en los últimos años tras el estudio de series de pacientes con linfomas cutáneos en que se excluye la afectación extracutánea (5, 6). En general su pronóstico es favorable, a diferencia de los linfomas ganglionares primarios que infiltran la piel de forma secundaria (7, 8). Aunque dicho comportamiento podría hacer dudar de la verdadera naturaleza de estas lesiones cutáneas, la demostración de monoclonalidad por medio de técnicas inmunohistoquímicas (9-11) y análisis del DNA (12, 13) sugiere que son verdaderos linfomas.

Los linfomas cutáneos primarios de células B han sido objeto de controversia, no sólo en lo que concierne a su terminología sino también a su concepto como grupo de entidades distintas o como una única entidad con diferentes aspectos morfológicos.

En el presente trabajo presentamos las características clinicopatológicas, inmunofenotípicas y moleculares de 13 pacientes diagnosticados de linfomas cutáneos primarios de células B tras excluir cuidadosamente la presencia de enfermedad en otra localización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Analizamos retrospectivamente los datos clínicos, fenotípicos y moleculares correspondientes a 13 pacientes diagnosticados de linfoma B primario cutáneo procedentes del Departamento de Dermatología del Hospital General de Valencia. De acuerdo con la definición de la EORTC (14) de linfoma cutáneo primario, en ninguno de estos casos se detectó afectación extracutánea en los primeros seis meses después del diagnóstico. El diagnóstico de linfoma B se efectuó por estudio histológico, inmunohistoquímico y genético molecular del material de biopsia de las lesiones cutáneas, fijado en formol tamponado (10%) e incluido en parafina. Los casos fueron tipificados de acuerdo con las clasificaciones EORTC (14) y REAL (15).

Con respecto a los datos clínicos, se consideró remisión completa a la desaparición de cualquier evidencia de enfermedad valorable al finalizar el tratamiento. En cada uno de los pacientes se recogió la existencia de afectación extracutánea, recidivas y el estado actual.

Los estudios inmunohistoquímicos se realizaron mediante la técnica de la estreptavidina-biotina-peroxidasa (Duet, Dako, Denmark), en cortes de tejido parafinado con anticuerpos primarios dirigidos contra CD20 (L26, monoclonal, Dako), CD3 (policlonal, Dako), CD43 (MT1, L60, monoclonal, Becton-Dickinson), CD30 (BerH2, monoclonal, Dako), bcl2 (monoclonal, Dako), kappa (policlonal, Dako), lambda (policlonal, Dako) y Ki67 (MIB1, monoclonal, Immunotech). En todos los casos se realizó previamente desenmascaramiento antigénico por medio de calor (microondas).

Para los estudios de biología molecular mediante PCR (16-18) se empleó DNA procedente del tejido incluido en parafina (uno o dos cortes de 5 micras). Como

control de la presencia de DNA susceptible de ser amplificado se realizó la amplificación de un fragmento de 365 pb del exón 3 del gen de bcl-2. Para la detección del reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgH) se utilizaron los siguientes cebadores consenso, marcados en el extremo 5' con un fluorocromo (Pharmacia, Sweden): FR3A (5'-ACACGGC [C/T][G/C]TGTATTACTGT-3') y FR2A (5'-TGG[A/G]TCCG[C/A]CAG[C/G]C[T/C][T/C]CNGG-3') correspondientes a la región variable, y JH (5'-ACCTGAGGAGA para el fragmento FR2A/JH CGGTGACC-3') correspondiente a la región de unión. Se realizaron dos ampliificaciones independientes: una con los cebadores FR3A y JH y otra con FR2A y JH. Para la detección de t(14;18) se utilizó un cebador derivado de la región principal de rotura (mbr, 5'-GAGAGTTGCTTTACGTGGCCTG-3') y el JH descrito previamente. Las reacciones de amplificación se realizaron en un termociclador (Perkin Elmer-Cetus, Emeryville, California), con 125 ng de DNA genómico en 25 ml de volumen final. La mezcla de reacción contenía 10 mM Tris-HCl (pH 8,3), 50 mM KCl, 0,01% gelatina, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 mM de cada dNTP, 0,5 mM de cada cebador y 0,5 unidades de AmpliTaq DNA Polymerase (Perkin Elmer-Cetus, Emeryville, California). Las condiciones de amplificación, que incluyeron siempre modificación *hot start*, fueron, para el fragmento FR3A/JH, 94 °C-90 seg, 55 °C-90 seg y 72 °C-90 seg durante 35 ciclos, seguidos de una extensión final de 10 minutos a 72 °C. La temperatura de acoplamiento se aumentó a 60 °C para el fragmento FR2A/JH. Para la t(14;18) se realizaron 35 ciclos de 94 °C-60 seg, 65 °C-60 seg y 72 °C-90 seg, con una extensión final de 10 minutos a 72 °C. Los productos amplificados se detectaron por medio de un secuenciador automático (Automatic Laser Fluorescent DNA Squencer, Pharmacia, Sweden). Se incluyeron siempre controles de la amplificación: un

control positivo monoclonal o, en su caso, con presencia de la translocación, un control policlonal y un control negativo en que se sustituyó el DNA por agua destilada.

## RESULTADOS

### Características clínicas

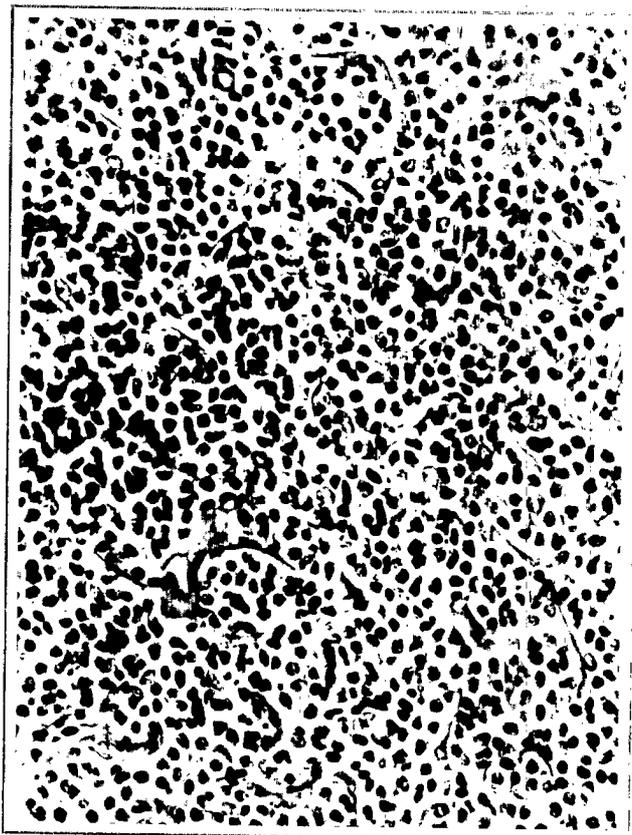
Nuestra serie se compone de 13 pacientes, siete mujeres y seis hombres, con edades comprendidas entre 38 y 83 años (media 58 años). La indolencia de las lesiones probablemente justifica el tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y la consulta médica entre dos meses y seis años. El crecimiento insidioso de la lesión cutánea acompañado ocasionalmente de prurito fueron los síntomas más comunes referidos en la anamnesis. Las lesiones cutáneas se presentaron como únicas en nueve casos y múltiples en cuatro. Se localizaron en el cuero cabelludo (siete casos) o en el tronco (seis casos). Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia, con o sin interferón. La remisión completa se logró en 11 pacientes; de los restantes, uno experimentó remisión parcial y en el otro no se pudo realizar seguimiento (Tabla 1). El tiempo de seguimiento ha sido muy variable (4-72 meses). En total han recaído tres pacientes (23%).

### Características histológicas

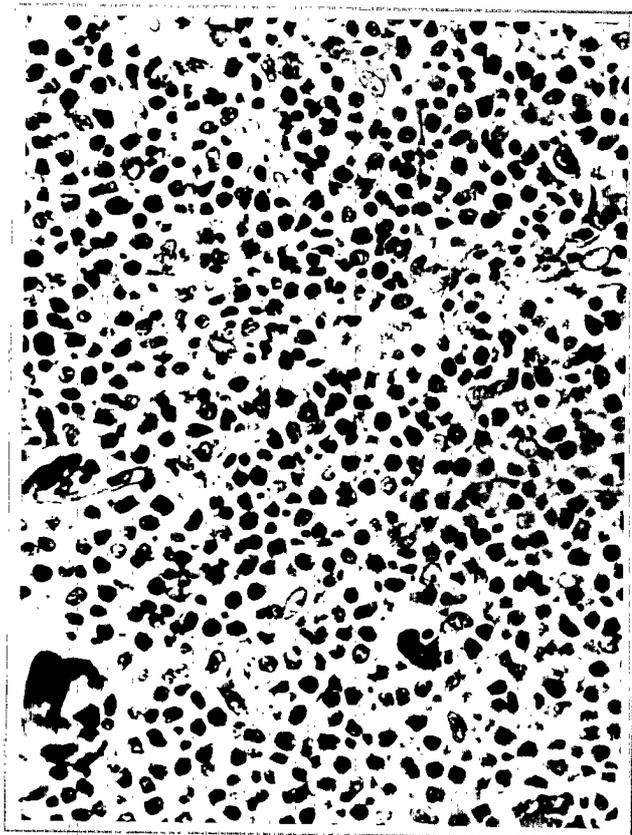
Según la clasificación REAL (15), seis casos correspondían a linfomas de la zona marginal y siete a linfomas de células grandes. En todos la proliferación linfocítica afectaba a la dermis y, en ocasiones, al tejido celular subcutáneo, pero nunca la epidermis. Aunque con frecuencia el infiltrado rodeaba los anejos cutáneos, habitualmente no se observaron claras lesiones linfoepitelia-

Tabla 1. Características clinicopatológicas de los linfomas primarios.

Clasificación		Edad (años)	Sexo (mujer/varón)	Historia previa	Lesiones única/múltiples	Localización	Recidivas	Estado actual
EORTC	REAL							
Linfoma de células centrofolicular (n=4) Imunocitoma (n=2)	Linfoma de zona marginal (n=6)	39-80	4/2	2 meses-4 años 1 antecedente de picadura	4/2	3 cabeza 3 tronco	1/6	6 remisión completa
Linfoma de células centrofolicular (n=7)	Linfoma de células grandes (n=7)	38-83	3/4	3 meses-6 años	5/2	4 cabeza 3 tronco	2/7	5 remisión completa 1 remisión parcial 1 sin seguimiento



**Figura 1.** Linfoma de la zona marginal: infiltración difusa por células tipo *centrocyto like*, con ligera irregularidad nuclear y escaso citoplasma (original, HE  $\times 400$ ).



**Figura 2.** Linfoma de la zona marginal: infiltración difusa por linfocitos y células plasmocitoides (original, HE  $\times 400$ ).

les. Sólo en algunos casos (dos linfomas de la zona marginal) se observó una discreta infiltración del epitelio folicular y/o las glándulas sudoríparas. En los linfomas de la zona marginal el patrón histológico más frecuentemente observado fue difuso (5/6). Células de apariencia semejante a centrocytos (*centrocyto like*) o con diferenciación monocitoide, entre las que se apreciaban blastos dispersos, se observaron en los seis casos (Fig. 1). Dos casos mostraron diferenciación plasmocitoide (Fig. 2) y en tres casos se observaron folículos linfoides reactivos, a veces con fenómenos de colonización por parte de las células neoplásicas (Fig. 3). En los linfomas de células grandes el patrón histológico más frecuente también fue difuso, estando constituido el tumor por células grandes de apariencia centroblástica/inmunoblástica; en ninguno de estos casos se observaron células *centrocyto like*/monocitoides, diferenciación plasmocitoide ni folículos reactivos.

Siguiendo la clasificación de la EORTC (14), 11 de los casos correspondían a linfomas de células centrofo-

liculares y dos a inmunocitomas. En los linfomas centrofoliculares, con patrón de crecimiento difuso en siete casos y nodular en cuatro, el tumor estaba compuesto por células *centrocyto like*/monocitoides en cuatro casos (con folículos linfoides reactivos en dos) y por células grandes en siete. Los dos inmunocitomas mostraban crecimiento difuso y, obviamente, presentaban una clara diferenciación plasmocitoide; en uno de ellos se observaron folículos reactivos.

### Inmunofenotipo y genética molecular

Todos los linfomas de la zona marginal expresaron CD20 y *bcl-2*. Con el MT1 se observó una discreta positividad en 4/6 pacientes y el CD30 fue positivo en células aisladas en dos pacientes. En los dos casos con diferenciación plasmocitoide se observó restricción para cadenas ligeras (*kappa* en un caso, *lambda* en el otro) en la pobla-

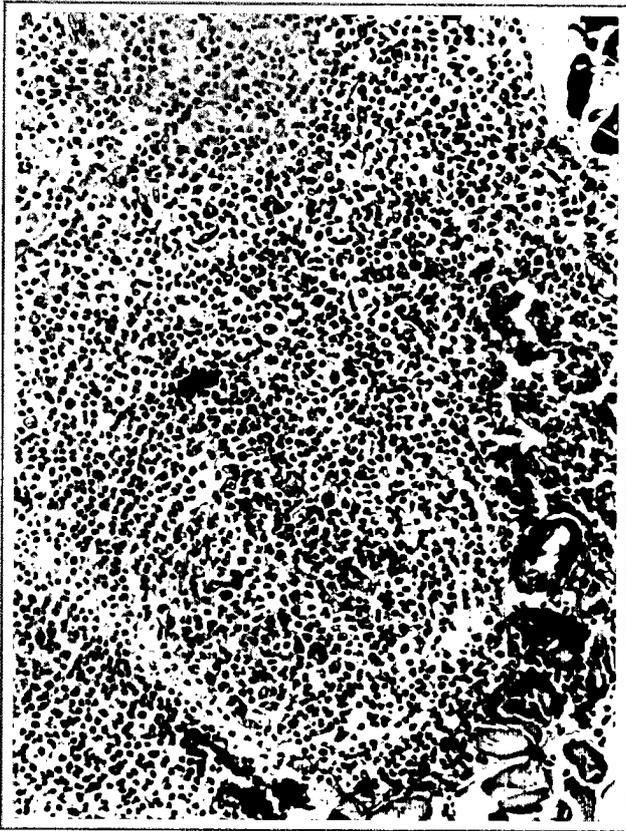


Figura 3. Linfoma de la zona marginal: centro germinal reactivo rodeado por células linfoides neoplásicas (original, HE  $\times 100$ ).

ción de células plasmáticas. El índice de proliferación (MIB1) fue bajo (3/6) o moderado (3/6). Por medio de PCR se detectó reordenamiento monoclonal de genes de IgH en 2/4 pacientes; no se detectó, en cambio, translocación t(14;18) en ningún caso.

Todos los linfomas de células grandes expresaron CD20 y 2/7 CD30. También se observó expresión focal para bcl-2 en 2/7 pacientes. Con el anticuerpo MIB1 se observó un alto índice de proliferación en 6/7 pacientes. Se detectó reordenamiento monoclonal de genes de IgH en 3/5 pacientes (Fig. 4) mientras que la translocación t(14;18) no se detectó en ninguno.

## DISCUSIÓN

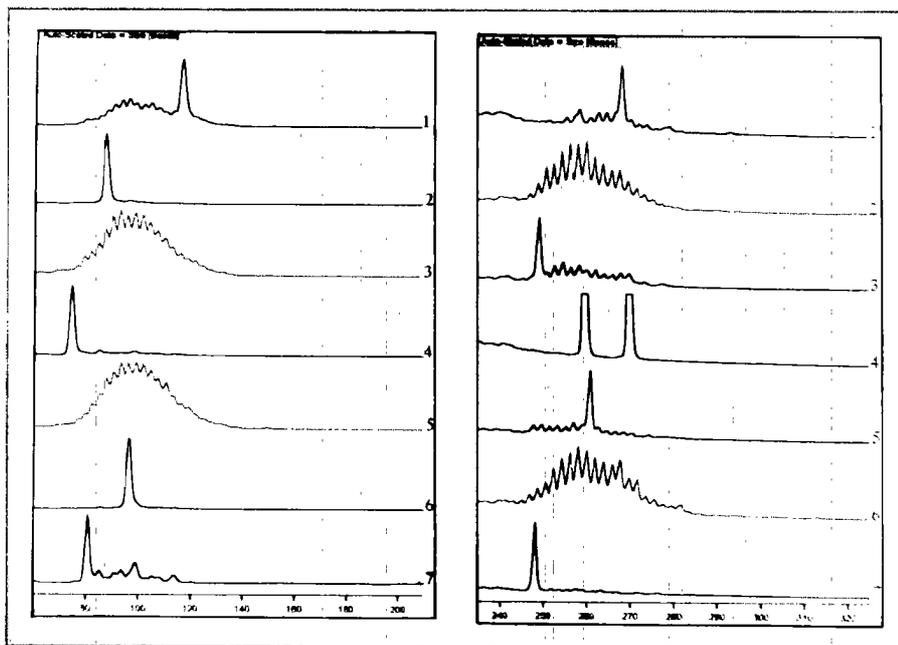
En los últimos años diferentes autores han descrito un grupo de linfomas B, supuestamente originados del centro folicular, con exclusiva afectación cutánea (5, 6). Para definir estos cuadros clinicopatológicos se ha acu-

ñado el término de linfomas cutáneos primarios de células B y se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos (19): 1) ausencia de afectación extracutánea comprobada tras un cuidadoso estudio de extensión, que debe mantenerse invariable seis meses después del diagnóstico inicial; 2) expresión por las células tumorales de antígenos restringidos a las células B; 3) restricción monoclonal de cadenas ligeras de inmunoglobulinas en las células neoplásicas.

Desde esta perspectiva, los linfomas cutáneos primarios de células B constituyen un grupo heterogéneo de tumores que tienen en común un comportamiento clínico en general indolente. Debido a esto, en el pasado muchos de estos linfomas han sido diagnosticados como pseudolinfomas cutáneos, linfocitoma cutis benigno, o linfadenosis cutis benigna, entre otros términos utilizados para referirse a cuadros que se estimaban de probable naturaleza reactiva. Los criterios tradicionales de diagnóstico diferencial entre lo que hoy preferimos llamar hiperplasia linfoide cutánea y el linfoma cutáneo B se basaban en dos prestigiosos trabajos: el de Caro, en 1969 (20), y el de Evans, en 1979 (21). Pero ninguno de los dos distinguía entre linfoma cutáneo primario y secundario, no contaban con el beneficio de los estudios inmunohistoquímicos y moleculares, y el único criterio que se pensaba definitivo, el tiempo de seguimiento y la evolución, era en realidad arbitrario, dada la escasa agresividad que caracteriza a la mayoría de las lesiones que ahora consideramos linfomas cutáneos primarios de células B.

Los linfomas cutáneos primarios de células B aparecen de forma insidiosa y progresan lentamente. Hasta seis años tardó en acudir a la consulta uno de nuestros pacientes, y se han publicado casos en que el intervalo llegó a ser de 19 años (5). Las lesiones cutáneas tienen preferentemente extensión locorregional (19), con predilección por el tronco y la cabeza, como ocurre en nuestra serie. La remisión completa fue lo habitual en nuestros pacientes (excepto un caso). Otros estudios muestran que la tendencia a la diseminación es muy escasa (16%) y más rara es todavía la mortalidad atribuible al crecimiento tumoral (5, 6).

En los linfomas cutáneos primarios de células B con histología de bajo grado la población tumoral está constituida, como se recoge en éste y otros trabajos (5, 7-15, 21-23) por células de apariencia semejante a centrocitos o células monocitoides, células blásticas dispersas y cé-



**Figura 4.** Resultados obtenidos en el análisis por PCR del reordenamiento de la región variable del gen *IgH*. Izqda.: el intervalo de tamaño de los fragmentos amplificados con los *primers* FR3/JH es entre 70 y 130 pb. En las calles 1, 2, 4, 6 y 7 se ha detectado reordenamiento correspondiente a un patrón monoclonal monoalélico. En las calles 3 y 5 el reordenamiento detectado corresponde a un patrón policlonal. Dcha.: el intervalo de tamaño de los fragmentos amplificados con los *primers* FR2/JH es entre 240 y 280 pb. En las calles 1, 3, 5 y 7 los reordenamientos son de tipo monoclonal monoalélico, mientras que en la calle 4 es de tipo monoclonal bialélico. En las calles 2 y 6 el patrón es policlonal.

lulas plasmáticas. Frecuentemente se observan además folículos linfoides reactivos que pueden mostrar colonización por las células tumorales. El polimorfismo de estas lesiones ha determinado que la demostración de monoclonalidad por medio de técnicas inmunohistoquímicas o de genética molecular haya sido de gran ayuda para reconocer su naturaleza neoplásica. Por otra parte, todos los rasgos histológicos descritos son típicos de los linfomas de la zona marginal de otras localizaciones extraganglionares (15), que se caracterizan biológicamente por un comportamiento también indolente. Una diferencia con otras localizaciones extraganglionares es la escasez de lesiones linfoepiteliales en los linfomas cutáneos primarios de células B (24), motivo por el cual se propone la denominación más amplia de linfoma de la zona marginal en lugar de un término más específico como linfoma MALT (25). El inmunofenotipo también apoya un origen en la zona marginal, con positividad para CD20 y *bcl-2* (excepto en centros germinales, que son policlonales) y negatividad para CD5 y CD10 (26, 27). Dentro de este esquema conceptual no resulta sorprendente que los linfomas cutáneos primarios de células B con histología de alto grado gocen asimismo de un

curso indolente, de forma análoga a lo que ocurre con otros linfomas de la zona marginal (28).

Sin embargo, la reciente clasificación de linfomas cutáneos primarios de la EORTC (14) divide los linfomas cutáneos primarios de células B en tres grupos: de comportamiento indolente [linfoma de células del centro folicular, inmunocitoma (linfoma de la zona marginal)]; de comportamiento intermedio (linfoma B difuso de células grandes de la pierna), y categorías provisionales: linfoma intravascular de células grandes, plasmocitoma. La morfología o el tipo histológico son secundarios respecto al pronóstico; lo que parece condicionar la agresividad es la localización del tumor (por ejemplo en las piernas hay mayor agresividad). Todos nuestros casos fueron indolentes, localizados en el cuero cabelludo y tronco. Corresponderían a linfomas de células del centro folicular [con histología de bajo y alto grado, equivalentes a linfomas de la zona marginal y linfomas difusos de células grandes de la clasificación REAL (15)] e inmunocitomas; sólo para estos últimos la EORTC propone como alternativa la denominación de linfomas de la zona marginal. La terminología empleada por la EORTC entra en conflicto con conceptos previamente estableci-

dos en la clasificación REAL (29), lo que puede producir cierta confusión. En particular, denomina linfoma centrolímbico a un tumor que cuando muestra folículos linfoides éstos son de carácter reactivo, con centros germinales bcl-2 negativos, y en el que no se detecta t(14;18), como se observa en nuestra serie y otras de linfomas cutáneos primarios de células B (12, 13, 19).

En las últimas dos décadas los criterios diagnósticos, la clasificación y la terminología han cambiado enormemente en los linfomas cutáneos. Es necesario diferenciar los linfomas cutáneos primarios de células B de los linfomas no Hodgkin de células B ganglionares por las grandes connotaciones pronósticas que ello conlleva, pero se ha de procurar la utilización de un lenguaje común que evite la confusión. Nuestros hallazgos confirman el comportamiento biológico particular, poco agresivo, de ciertos linfomas cutáneos primarios de estirpe B a pesar de la heterogeneidad morfológica, y apoyan un origen en la zona marginal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Holbert JK, Cheaney JM. *Malignant lymphoma of the skin: A review of recent advances in diagnosis and classification*. J Cutan Pathol 1982; 9: 133-168.
- Sterry W, Kruger GRF, Stergleder GK. *Skin involvement of malignant lymphoma*. J Derm Surg Oncol 1984; 10: 276-277.
- Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJLM, Rijlaarsdam JR. *Classification of primary cutaneous lymphomas. Historical overview and perspectives*. Dermatol 1994; 189: 8-15.
- Burke JS, Hoppe AT, Cibull ML, Dorfman RF. *Cutaneous malignant lymphoma. A pathologic study of 50 cases with clinical analysis of 37*. Cancer 1981; 47: 300-310.
- Willemze R, Meijer CJ, Sentis HJ. *Primary cutaneous large cell lymphoma of follicular center cell origin. A clinical follow-up study of nineteen patients*. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 518-526.
- Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. *Primary cutaneous B-cell lymphoma: A unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases*. Cancer 1991; 67: 2311-2326.
- Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F. *Primary and secondary Ki-1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphoma*. Am J Pathol 1989; 135: 359-367.
- Rijlaarsdam JV, Van der Putte SCJ, Berti E y cols. *Cutaneous immunocytomas: A clinicopathologic study of 26 cases*. Histopathology 1993; 23: 117-125.
- Zukerberg LR, Niedeiro JL, Ferry JA, Harris NL. *Diffuse low-grade B-cell lymphomas. Four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features*. Am J Clin Pathol 1993; 100: 373-385.
- Knowles DM, Holper JP, Jakobiec FA. *The immunologic characterization of 40 extranodal lymphoid infiltrates. Usefulness in distinguishing between benign pseudolymphoma and malignant lymphoma*. Cancer 1982; 49: 2321-2335.
- Wood GS, Burke JS, Horning S, Dogget RS, Levy R, Warnke RA. *The immunologic and clinicopathologic heterogeneity of cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides*. Blood 1983; 62: 464-472.
- Wood GS, Ngan BY, Tung R y cols. *Clonal rearrangements of immunoglobulin genes and progression to B cell lymphoma in cutaneous lymphoid hiperplasia*. Am J Pathol 1989; 135: 13-19.
- Delia D, Borrello MG, Berti E y cols. *Clonal immunoglobulin gene rearrangements and normal T-cell receptor, bcl-2, and c-myc genes in primary cutaneous B-cell lymphomas*. Cancer Res 1989; 49: 4901-4905.
- Willemze R, Kerl K, Sterry W y cols. *EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the cutaneous lymphoma study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. Blood 1997; 90: 354-371.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein K y cols. *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood 1994; 84: 1361-1392.
- Diss TC, Peng H, Wotherspoon AC, Isaacson PG, Pan L. *Detection of monoclonality in low-grade B-cell lymphomas using the polymerase chain reaction is dependent on primer selection and lymphoma type*. J Pathol 1993; 169: 291-295.
- Chen YT, Whitney KD, Chen Y. *Clonality analysis of B-cell lymphoma in fresh-frozen and paraffin-embedded tissues: The effects of variable polymerase chain reaction parameters*. Mod Pathol 1994; 7: 429-434.
- Nuovo GJ. *Nonspecific pathways of PCR*. En: Nuovo GJ (Ed.). PCR in situ hybridization: Protocols and applications. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; 74-122.
- Gianotti B, Santucci K. *Skin-associated lymphoid tissue (SALT) related B cell lymphoma (primary cutaneous lymphoma). A concept and a clinicopathological entity*. Arch Dermatol 1993; 129: 353-355.
- Caro WA, Helwig EB. *Cutaneous lymphoid hyperplasia*. Cancer 1969; 24: 487-502.
- Evans HL, Winkelmann RK, Banks PM. *Differential diagnosis of malignant and benign cutaneous lymphoid infiltrates. A study of 57 cases in which malignant lymphoma had been diagnostic or suspected in the skin*. Cancer 1979; 44: 699-717.
- Harris NC. *Extranodal lymphoid infiltrates and mucosa associated lymphoid tissue (MALT). A unifying concept*. Am J Surg Pathol 1991; 15: 879-884.
- Kerl H, Cerroni L. *The morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas*. Arch Dermatol 1996; 132: 1376-1377.
- Isaacson PG, Norton AJ. *Cutaneous lymphoma*. En: Isaacson PG, Norton AJ (Eds.). Extranodal lymphomas. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1994; 131-191.
- Slater DN. *MALT and SALT: The clue to cutaneous B-cell lymphoproliferative disease*. Br J Dermatol 1994; 131: 557-561.
- Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Mihm MC, Jacobson JO, Duncan LM. *Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous type: A study of 15 patients*. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1011-1023.
- Cerroni L, Signoretti S, Höfler G y cols. *Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: A recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma*. Am J Surg Pathol 1997; 21: 1307-1315.
- Slater D. *Are most primary cutaneous B-cell lymphomas "marginal cell lymphomas"? Reply*. Br J Dermatol 1995; 133: 953-954.
- Chan JKC. *Is the REAL Classification for Real? Do we need a separate classification for cutaneous lymphomas?* Adv Anat Pathol 1997; 4: 359-369.

