

UNIVERSIDAD POPULAR AUTONOMA DEL ESTADO DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA



**LINFOMA ANGIOCENTRICO CENTROFACIAL DE CELULAS T/NK
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

Alumna: Verónica Susana Ramírez Romero

Tutor: Dr. A. Abelardo Meneses García



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LINFOMA ANGIOCENTRICO CENTROFACIAL

Instituto Nacional de Cancerología

Antecedentes:

Casi un siglo ha transcurrido desde que Mc.Bride describió una serie de enfermedades que destruyen el macizo facial, incluyendo membranas mucosas, estructuras óseas y cartilaginosas así como tejidos blandos de la línea media, que denominó genéricamente síndrome de granuloma letal de la línea media,1. le sión destructiva mediofacial, granuloma letal de la línea media, lesión necrosante mediofacial o granuloma no cicatrizante de la línea media, son términos clínicos para el proceso progresivo, necrosante y destructivo que involucra a nariz, cavidad nasal y estructuras adyacentes 2-4. Una gran variedad de enfermedades pueden producir este cuadro clínico, incluyendo infecciones, vasculitis, reticulosis polimorfa, granulomatosis linfomatoide y otros tumores malignos. La confirmación histopatológica del proceso subyacente es esencial para establecer el diagnóstico En el cuadro 1 se Enlistan las principales causas que pueden producir el síndrome de granuloma letal de la línea media.

Posterior a la descripción de Mc.Bride, en 1933 Stewart refirió una forma de síndrome de granuloma letal de la línea media caracterizada por infiltrado polimorfo con células plasmáticas, neutrófilos, histiocitos, inmunoblastos y células mononucleares atípicas y le denominó síndrome o granuloma de Stewart. 7. En 1966, Eichel le nombró reticulosis polimorfa y sugirió que algunas de estas lesiones correspondían a linfomas, independientemente de su aspecto polimorfo, sin comprometerse a llamarlos linfomas convencionales debido a la evolución y curso clínico favorable en la mayoría de sus pacientes 2. En 1969, Kassel propuso que esta lesión fuera llamada reticulosis maligna de la línea media, término muy popular en la literatura otorrinolaringológica de la década de los setentas 8.

60150

Más tarde, en 1972, Liebow y colaboradores describieron una entidad clinicopatológica, a la cual denominaron granulomatosis linfomatoide, caracterizada por la siguiente tríada histológica: 1) infiltrado linfocitario polimorfo con linfocitos pequeños, células plasmáticas y células mononucleares linfoides atípicas; 2) angelitís, la cual es un hallazgo constante que indica infiltración transmural de las paredes de las arterias y venas por las *células linfoides* y 3) *granulomatosis*, que comprendía necrosis local central de los acúmulos linfoides y no inflamación granulomatosa en el estricto sentido histológico.9-10. Esta lesión involucraba preferencialmente los pulmones, pero también afectaba otros sitios tales como el aparato respiratorio superior, piel, riñones, sistema nervioso central y periférico.

Cuadro 1. Síndrome de granuloma letal de la línea media

- *Infecciones bacterianas*

Brucelosis

Rinoscleroma lepra

Actinomicosis Tuberculosis Sífilis

- *Infecciones por hongos*

Histoplasmosis Candidiasis

Coccidioidomicosis Blastomicosis

Rinosporidiosis Ficomicosis

- *Infecciones parasitarias*

Leishmaniasis

Miasis

- *Enfermedades inflamatorias de etiología desconocida*

Granulomatosis de Wegener

- **Neoplasias**

Linfoma angiocéntrico

Lesión inmunoproliferativa angiocéntrica

Reticulosis polimorfa

Granulomatosis linfomatoide

Linfomas convencionales

Carcinomas

Sarcomas

Modificado de Costa (*Pathology Annual* 1986;21:159-171.)

Aun cuando Liebow y colaboradores consideraron que, en principio, la granulomatosis linfomatoide no era un proceso neoplásico, en su serie original, 13% de los pacientes progresaron a linfoma. Resultados similares obtuvieron Katzenstein y colaboradores en un grupo que incluyó un mayor número de pacientes con granulomatosis linfomatoide, ya que el 12% de los casos progresaron a linfoma convencional 11. En 1978, De-Remeé y colaboradores observaron que había una gran semejanza clínica e histológica entre granulomatosis linfomatoide y reticulosis polimorfa; esto les permitió concluir que ambas entidades presentaban el mismo proceso patológico con expresión clínica variable 12.

En 1977, Saldana y colaboradores describieron una lesión en los pulmones, a la que denominaron vasculitis linfocítica benigna, que histológicamente estaba compuesta por linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos, dispuestos angiocéntricamente con penetración de las paredes vasculares, pero sin destrucción ni necrosis subsecuente, y ausencia de células atípicas. La afección extrapulmonar fue muy rara. La mayoría de los pacientes evolucionaron favorablemente con terapéutica adecuada; sin embargo, en algunos enfermos, a los que no se dio tratamiento, la evolución fue más agresiva 13.

En 1984, Jaffe propuso el término genérico y unificante de lesión inmunoproliferativa angiocéntrica. Bajo esta designación, se comprende un espectro continuo de lesiones que engloban la vasculitis linfocítica benigna, reticulosis polimorfa y granulomatosis linfomatoide hasta el linfoma angiocéntrico 14. Lipford y colaboradores al analizar 23 pacientes con LIA, definieron tres grados de acuerdo a la composición histopatológica de las lesiones. En esta clasificación las lesiones histologicamente benignas se clasificaron como grado lesión inmunoproliferativa angiocéntrica I y las más agresivas, por morfología, como grado III.

LIA grado I. Corresponde a proliferación linfoide y angiocéntrica en el pulmón o cualquier otro sitio anatómico que involucre arterias y venas pequeñas. El infiltrado es polimorfo con linfocitos, células plasmáticas e histiocitos con o sin eosinófilos. Los inmunoblastos y células grandes son raros y sin atipia. No hay necrosis. Esta lesión corresponde en la descripción de la vasculitis linfocítica benigna de Saldana y colaboradores y correspondería al inicio del espectro morfológico de la LIA.

LIA grado II Infiltrado linfocítico polimorfo, también angiocéntrico y angiodestructivo, compuesto por linfocitos pequeños y con atipia citológica en algunos. Los inmunoblastos y células grandes pueden estar presentes, pero no son atípicos. La necrosis es más común. Este grado de LIA comprende a la granulomatosis linfomatoide y reticulosis polimorfa y se propuso como término alternativo para ambas.

LIA grado III. Es el punto final del espectro de estas lesiones y corresponde a linfomas angiocéntricos. Está compuesta por un infiltrado monomorfo con notable atipia citológica de las células linfocíticas grandes y pequeñas, con distribución predominantemente angiocéntrica y menor infiltrado polimorfo. La necrosis es prominente y las células viables se encuentran alrededor de los vasos que aún no están destruidos 14-21.

Estos linfomas angiocéntricos son difusos y pueden clasificarse de acuerdo a la Formulación Internacional de Trabajo (*Working Formulation*).

Desgraciadamente, todas las entidades descritas antes han sido materia de debate y controversia en la literatura; debido a la diversidad de terminología empleada y a su pobremente definida relación con los linfomas de cavidad nasal, senos paranasales y nasofaringe. Granulomatosis linfomatoide es un término que en la literatura clínica y anatomopatológica se limitaba a lesiones en el pulmón, por lo que algunos patólogos no estaban dispuestos a emplearlo cuando no existía afección pulmonar.

Posteriormente Katzentein propone seguir utilizando este término ya que de ese modo conserva su carácter histórico 23. Otro inconveniente era que los clínicos y patólogos aún consideraban a la granulomatosis linfomatoide como un proceso benigno, a pesar de su curso clínico agresivo y supervivencia corta. Un término adecuado sería reticulosis polimorfa, ya que describe el polimorfismo de la lesión; sin embargo, no especificaba su naturaleza neoplásica e implicaba más bien que las células que originan la lesión son reticulares y no de origen linfoide 10. Jaffe y otros investigadores consideraron que el término de LIA, era el óptimo porque define el carácter proliferativo y probablemente neoplásico del proceso, así como su composición citológica. Además, el término se refiere a la angiocentricidad, la cual es una de las características principales de la lesión. En relación con el inmunofenotipo de las células linfoides en LIA, su composición celular encerraba cierta dificultad para caracterizarlas. Las características histopatológicas de LIA son notablemente similares a las observadas en linfomas de células T periféricas 5,14. En varios estudios de LIA en los cuales se realizó inmunotipificación, las células neoplásicas muestran inmunofenotipo T maduro, CD4 positivas y CD8 negativas es decir, ayudadoras e inductoras 15,20-22,25-29. Algunas de estas células T neoplásica, muestran pérdida y otras expresión aberrante de antígenos, como en los linfomas de células T periféricas. También se han realizaron estudios de biología molecular para detectar rearreglo clonal del gen de las cadenas beta y gamma del receptor de células T. En dos casos no fue posible detectar ninguna evidencia de rearreglo génico 30,31. En otras investigaciones que incluyeron mayor número de casos, se ha demostró rearreglo génico de las cadenas beta y gamma del receptor de células T, pero únicamente en lesiones de alto grado (III) consideradas inequívocamente como linfomas.15,20,24,26.

Otro aspecto muy importante es su relación con el virus de Epstein-Barr. Genomas de este virus se detectaron en LIA utilizando reacción en cadena de la polimerasa, hibridación *in situ*, Southern blot e inmunohistoquímica 21,23,32. El virus se ha encontrado principalmente en linfocitos T 21. Desde entonces se propusieron varias hipótesis que enfatizan la relación entre el inmunofenotipo T, la presencia variable de rearrreglo génico y la frecuente asociación con el virus de Epstein-Barr.

Es probable que el virus induzca proliferación de las células T en ausencia de rearrreglo génico del antígeno receptor (existe un subgrupo de timocitos humanos que tienen receptores para el virus de Epstein-Barr y se han detectado genomas de este virus en algunos linfomas T) o bien que sea un cofactor que aumenta la posibilidad de que ocurra un evento oncogénico secundario 21,33,34. Katzenstein y colaboradores encontraron virus de Epstein-Barr en LIA de alto y bajo grado.

También existen informes de LIA asociada a síndrome de inmunodeficiencia adquirida y postransplante renal 35-38.

La mayor parte de estos linfomas tienen origen en células T y su frecuencia es variable, dependiendo de la localización geográfica y de la población estudiada 41. En series de países orientales hay predominio franco de linfomas T en la cavidad nasal y senos paranasales y algunos de éstos tienen características de LIA 5,12. Aunque hay ciertas diferencias, en general la mayor parte de los linfomas nasales son T. En estudios efectuados en países occidentales, aproximadamente la mitad son B y la mitad T; estos últimos son angiocéntricos en su mayoría 45. En un análisis exclusivo de linfomas de senos paranasales realizado por Frierson y colaboradores un alto porcentaje fueron de origen B; en contraste, con la mayor parte de las series orientales, en las que se ha observado inmunofenotipo T principalmente. Ho y colaboradores han publicado un estudio grande de linfomas de nariz y aparato aéreo digestivo superior 46,47. Estos autores observaron que el 64% de sus casos tuvieron características morfológicas de LIA y que el 36% correspondieron a linfomas convencionales. De los 16 linfomas a los que se les realizó inmunofenotipo, aproximadamente 80,% fueron T; esto señala nuevamente el predominio de linfomas T en estos sitios anatómicos.

Algunos aspectos de tipo clínico que deben tenerse en consideración en los linfomas del macizo facial Son: La necrosis coagulativa en estas lesiones es común, por lo que se deben obtener biopsias de varios sitios, profundas y de tamaño adecuado para obtener material representativo. Recomendamos la realización de un mínimo de seis biopsias de diferentes áreas de la lesión, y considerar cultivo de la muestra para tratar de identificar agentes infecciosos que frecuentemente complican el manejo de éstos pacientes. La calidad histológica de las biopsias a interpretar debe ser óptima, debido a que la mayoría de estas lesiones se acompañan de una mezcla de células inflamatorias que dificultan su evaluación. Se aconseja: a) sustraer mentalmente el componente inflamatorio y evaluar las células restantes y b) examinar las áreas más profundas y lejanas de las zonas ulcerada o necróticas 48. Figura 1.

Dichos linfomas angiocéntricos han sido considerados como tal desde 1994, en la clasificación revisada Europea Americana de Neoplasias Linfoides (REAL) y clasificados bajo la denominación de **linfomas de células T/NK extraganglionar** 49. Esta es una entidad clínico-patológica, caracterizada clínicamente por ser un tumor destructivo nasal o de la línea medio-facial. Histológicamente, caracterizado por proliferación polimorfa de células linfoides atípicas, con angioinvasión, angiodestrucción y acompañada de necrosis coagulativa Figura 2.

Estas neoplasias son prevalentes en poblaciones de Asia y rara en individuos de origen caucásico. Estas, también se han descrito en Centro y Suramérica, siguiendo una probable predisposición racial en la patogénesis de la enfermedad.

Estudios previos sugirieron que esta neoplasia era de origen de células T. Estudios mas recientes indican un origen de células NK o T/NK . En una minoría de casos, un origen de células T citotóxicas se ha sugerido. Ambas células NK y LTC están caracterizadas por la presencia de gránulos citoplásmicos, como la perforina y TIA-1 Las cuales se liberan en la inducción de apoptosis y lisis de las células blanco 50.

El uso de anticuerpos de inmunohistoquímica hacen ahora posible su reconocimiento. Estos linfomas centrolaciales, angiocéntricos de células TINK muestran alta asociación con el virus de Epstein-Barr. El EBV ha sido consistentemente demostrado en todos los linfomas NKIT por medio de una variedad de técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular. Los pacientes de Asia, América del Sur y poblaciones de occidente.

Proteínas de membrana latente (LW-1), como el FBV LNW-1 es la única proteína codificada para EBV con una función oncogénica establecida.

Es posible que la angiainvasión de las células neoplásicas linfoides se deba a la expresión o presencia de moléculas pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral interactuando con células citotóxicas electoras y células NK, resultando en apoptosis de la célula "blanco", mediada por señales intracelulares complejas, facilitando así la invasión del tejido local, como el endotelio y túnica media de los vasos 50.

Posteriormente se debe comunicar al radioterapeuta el diagnóstico de la lesión, haciendo énfasis en que son linfomas angiocéntricos angiodestructivos con la capacidad de manifestarse en diferentes facetas clínicas. Se agrega tratamiento conjunto con quimioterapia, para el manejo sistémico de las lesiones no detestables en los estudios de extensión, y con cita periódica para el control de las posibles recurrencias.

En relación con el tratamiento, aún existe controversia. Existen varios estudios clinicopatológicos, re trospectivos y prospectivos, enfocados a la valoración del tratamiento administrado.

Al realizar una reseña histórica de estas investigaciones, se pudo observar que en los trabajos iniciales no se recomendaba una terapéutica particular, aun cuando se sugirió que los corticosteroides podrían producir algún beneficio 11.

Fauci y colaboradores en un estudio clínico prospectivo de 15 casos trataron a los pacientes con base en un protocolo de ciclofosfamida y prednisona. Aproximadamente la mitad de los pacientes tuvieron remisión completa, sin recurrencias y sin conversión a linfoma. La mitad restante recibió tratamiento incompleto o parcial, y desarrollaron LIA de alto grado o linfomas 18.



Figura 1. Lesión ulcerada de 4 meses de evolución, con destrucción de estructuras óseas y de tejidos blandos de la línea medio facial.



Figura 2. Aspecto microscópico de linfoma angiocéntrico, acompañado de células histoides, plasmáticas, inmunoblastos y prominencia de células endoteliales (Tinción hematoxilina-cosina. 200 x).

Justificación:

Hay diferencias raciales de expresión en cuanto a inmunofenotipo, refiriéndose a pacientes originarios de Asia y Latinoamérica, versus anglosajones. Igualmente, la presencia del EBV en linfomas de origen T, B y NK, por lo que linfomas con la misma localización anatómica expresan conductas biológicas diferentes, cuyas bases moleculares difieren y pueden ser causa de una mayor agresividad clínica. Actualmente no existe un acuerdo acerca del tratamiento adecuado, lo cual es de suma importancia y se relaciona estrechamente con la conducta biológica antes mencionada.

Hipótesis:

El inmunofenotipo e inmunogenética de los linfomas angiocéntricos, utilizando pruebas de inmunohistoquímica y biología molecular, dada su mayor especificidad y sensibilidad, pueden ayudar a conocer el perfil inmunológico y molecular de este tipo particular de linfomas.

Objetivos:

Determinar la frecuencia de linfomas angiocéntricos centofaciales de células TINK, su asociación con el EBV y su expresión de apoptosis que puedan explicarnos el daño celular locoregional.

Realizar una correlación clinicopatológica para poder establecer cual es el esquema de tratamiento más aconsejable.

Universo:

Material quirúrgico de pacientes con diagnóstico de linfomas angiocéntricos centofaciales.

Tamaño de la Muestra:

Se estudiarán 50 casos, cuyo material corresponde a tejido fijado en formol al 10% e incluido en parafina.

Criterios de inclusión:

Material quirúrgico que cuente con bloques de parafina conservado.

Bloques de parafina cuyas laminillas tengan material suficiente y representativo de la lesión.

Que se cuente con información clínica suficiente adecuada en tratamiento y mínimo seguimiento de 6 meses o menos en caso de muerte por la enfermedad.

Criterios de exclusión:

Todos aquellos casos que no cuenten con adecuado material representativo de la lesión.

Casos cuyos bloques de parafina no se encuentren accesibles y conservados.

Cuyos pacientes no cuenten con la suficiente información clínica, en cuanto a tratamiento y seguimiento de 6 meses.

Resultados:

Hasta el momento se han evaluado, mediante estudios de inmunohistoquímica y técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 23 casos de linfomas angiocéntricos y los hallazgos se muestran en las tablas 1 y 2.

TABLA 1. Clinicopathologic, Immunophenotypic, and Epstein-Barr Virus Molecular Data In Mexican T-Lymphocyte/Natural Killer Cell Lymphomas

Case	Edad	Sexo	Sitio Biopsiado	CD3	UCHL 1	Leu22	L26	TIA-1	PRF	EBV-RISH	Strain-type	LMP
1	30	m	Hard palate	+	+	+	-	+	+	2+	A	DEL
2	34	F	Soft palate	+	+	+	-	-	+	2+	A	DEL
3	42	m	Nasal mucosa	+	-	+	-	-	+	2+	A	WT
4	65	m	Larynx	+	+	+	-	+	+	2+	A	WT
5	42	m	Nasopharynx	+	-	+	-	+	+	2+	A	WT
6	63	m	Hard palate	+	-	+	-	+	+	2+	A	WT
7	32	m	Nasal mucosa	+	+	+	-	+	+	1+	A	WT
8	34	F	Nasal mucosa	+	-	+	-	+	+	2+	A	WT
9	54	m	Hard palate	+	-	+	-	+	+	1+	A	WT
10	15	m	Soft palate	+	+	+	-	+	+	3+	A	WT
11	32	m	Nasal mucosa	+	+	+	-	+	+	3+	B	DEL
12	17	F	Soft palate	+	+	+	-	+	+	2+	B	DEL
13	57	m	Nasal mucosa	+	+	+	-	+	+	2+	A	WT
14	32	m	Nasal fossa	+	+	+	-	+	+	1+	A	WT
15	30	m	Hard palate	+	+	-	-	+	-	2+	A	WT
16	34	F	Soft palate	+	-	-	-	+	-	-	A	WT
17	63	m	Oropharynx	+	-	-	-	+	-	2+	A	WT
18	32	m	Nasal cavity	+	-	-	-	+	-	2+	A	WT
19	37	F	Nasal fossa	+	+	-	-	+	-	2+	A	DEL
20	16	m	Oropharynx	+	+	-	-	-	-	1+	A	WT
21	66	m	Soft palate	+	-	+	-	+	-	1+	A	DEL
22	32	F	Oropharynx	+	+	-	-	+	+	2+	A	WT
23	63	F	Oropharynx	+	+	-	-	+	-	1+	A	WT

PRF, perforina; EBV-RISH, Epstein-Barr virus, RNA in situ hybridization; LMP, proteína latente de membrana.

Tabla 2. Epstein-Barr Virus Strain Type and LMP-1 Deletional Status in Reactive Tonsils from México.

<u>Case</u>	<u>Strain type</u>	<u>LMP-1</u>
1	A	WT
2	A	DEL
3	A	DEL
4	A	DEL
5	B	DEL
6	A	WT
7	A	WT
8	A	DEL
9	A	WT
10	B	DEL
11	A	WT
12	B	DEL
13	A	DEL
14	NR	DEL
15	NR	WT
16	NR	WT
17	NR	WT
18	NR	WT
19	A	WT
20	A	WT

NR, no reaction; DEL, characteristic 30-bp deletion; LMP, latent membrane protein; WT, wild-type LMP gene.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc. Bride P. Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. *J Laryngol Rhinol* 1897; 12:64-67.
2. Eichel BS, Harrison EG, Devine KD, Seanlon PW, Brown HA. Primary lymphoma of the nose, including a relationship to lethal n-Adline granuloma. *Am J Surg* 1966; 12:597-605.
3. Batsakis JG, Luna MA. Midfacial necrotizing lesions, *Sem Diag Pathol* 1987;4:90-116.
4. Crissman JD, Weiss MA, Gluekman J. Midline granuloma syndrome. *Am J Surg Pathol* 1982;6:335-346.
5. Chan JKC, Ng CS, Lau WH, Lo STH. Most nasal-nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:418-429.
6. Costa J, Delacretaz. The midline granuloma syndrome. *Path Ann* 1986;21:159-171.
7. Stewart JP. Progressive lethal granulomatous ulceration of the nose. *J Laryngol Otol* 1933;48:657-701.
8. Kassel SH, Echevarria IRA, Guzzo FP. Midline malignant reticulosis (so-called lethal midline granuloma). *Cancer* 1969 23:920-935.
9. Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972; 3:457-558.
10. Myers JL. Lymphomatoid granulomatosis: past, present ... future? *Mayo Clin Proc* 1990; 65:274-278.
11. Katzenstein AN, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis. A clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979; 43:360-373.
12. De Remme RA, Weiland LH, McDonald TJ. Polymorphous reticulosis, lymphomatoid granulomatosis. Two diseases or one *Mayo Clin Proc* 1978; 53:634-640.

13. Saldana MJ, Patcheksky AS, Israel HI, Atkinson W. Pulmonary angitis and granulomatosis. The relationship between histological features, organ involvement and response to treatment. *Hum Pathol* 1977; 8:391-409.
14. Jaffe ES. Pathologic and clinical spectrum of post-thymic T cell malignancies. *Cancer Invest* 1984; :413-426.
15. Lipford EH, Margolick JB, Longo DL, Fauci A.S, Jaffe ES. Angiocentric immunoproliferative lesion: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell malignancies. *Blood* 1988;72:1674-1681.
16. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazaru A, Nichols PW. Lymphomatoid granulomatosis. A clinicopathologic study of 42 patients. *Pathology* 1985; 18: 283-288.
17. Pisanj RJ, DeRenice R. Clinical implications of the histopathologic diagnosis of pulmonary lymphomatoid granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1990;65:151-163.
18. Fauci AS, Haynes BF, Costa J, Katz P, Wolff SM. Lymphomatoid granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *N Engl J Med* 1982;306:68-74.
19. Serdillo PP, Epreman B, Koziner B, Lacher M, Lieberman 1 Lymphomatoid granulomatosis. An analysis of clinical and immunologic characteristics. *Cancer* 1982;49:2070-2076.
20. Medeiros LJ, Psiper SC, Elwood L, Yano T, Raffeld M, Jaffe ES, Angiocentric immunoproliferative lesions: a molecular analysis of eight cases. *Hum Pathol* 1991;22:1150-1157.
21. Medeiros LJ, Jaffe ES, Chen YY, Weiss LM. Localization Epstein-Barr viral genomes in angiocentric immunoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 1992;16:439- 447. 1
22. Mann RB, Jaffe ES, Berard CW. Malignant lymphomas. conceptual understanding of morphologic diversity. *Am Pathol* 1979;94:105-191.
23. Katzenstein AL, Peiper SC. Detection of Epstein-Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis: an analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique. *Hum Pathol* 1990;3:435-441.
24. Colby TV. Central nervous system lymphomatoid granulomatosis in AIDS? *Hum Pathol* 1989; 20:301-302.

25. Donner LR, Dobin S, Harrington D, Bassion S, Rappaport E, Peterson RF. Angiocentric immunoproliferative lesion (Lymphomatoid granulomatosis). A cytogenetic, immunophenotypic and genotypic study. *Cancer* 1990; 65:249-354.
26. Gaulard P, Henni T, Marolleau JP, Haioun C, Henni Z, Voisin MC, Divine M, Goossens M, Farcet JP, Reyes F. Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis). Evidence for a monoclonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Cancer* 1988; 62:706-710.
27. Chott A, Rappersberger K, Schlossarek W, Radaszkiewicz. Peripheral T cell lymphoma presenting primarily as lethal midline granuloma. *Hum Pathol* 1988;19:1093-1101.
28. Minase T, Ogasawara M, Mochizuki T, Hirai H, Suzuki A, Nishio C, Ogawa K, Kikuchi K, Mori M. Lymphomatoid granulomatosis. Light microscopic, electron microscopic and immunohistochemical study. *Acta Pathol Jpn* 1985;35:711-721.
29. Lippman SM, Grogan TM, Spier CM, Koopmann CF, Galis EP, Shimizu DS, Durie BGM. Lethal midline granuloma with a novel T-cell phenotype as found in peripheral T-cell lymphoma. *Cancer* 1987;59:936-939.
30. Bleiweiss IJ, Strauchen JA. Lymphomatoid granulomatosis of the lung: report of a case and gene rearrangement studies. *Hum Pathol* 1988; 19: 1109-1112.
31. Vergier B, Capron F, Trojani M, Labourye E, Ferrer J, Echarri H, Merliq JP, Mascarel A. Benign lymphocytic vasculitis and granulomatosis: a T-cell lymphoma? *Hum Pathol* 1992;23:1191-1194.
32. Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, Imai S, Kinoshita T, Mizuno F, Osato T. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 1990;335:126-30.
33. Watry D, Hedrick JA, Siervo S. Infection of human thymocytes by Epstein-Barr virus. *J Exp Med* 1991; 173:971-980.
34. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, Tubbs RR, Sciotto CG, Wahl R, Sands J, Gottman D, Katz BZ, Sklar J. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1988;318:733-741.

35. Montilla P, Dronda F, Moreno S, Ezpeleta C, Bellas C, Buzon L. Lymphomatoid granulomatosis and the acquired immuno- deficiency syndrome. *Ann Int Med* 1987; 106:166-167.
36. Anders KH, Latta H, Chang BS, Tomiyasu U, Quddusi AS, Vinters HV. Lymphomatoid granulomatosis and malignant lymphoma of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1989; 20:328-334.
37. Cxold JE, Ghali V, Gold S, Brown JC, Zalusky R. Angiocentric immunoproliferative lesion/T-cell non-Hodgkin's lymphoma and the acquired immunodeficiency syndrome: a case report and review of the literatura. *Cancer*, 1990;66:2407-2413.
38. Hammar S, Menemeyer R. Lymphomatoid granulomatosis in a renal transplant recipient *Hum Pathol* 1976;7:111-116.
39. Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska I@' J, Rosa; J, McKenn RW, Sibley RK, Holahan KP, Lindquist LL. Polymorphic di- ffuse B-cell hyperplasias aild lym<phomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981;41:4262-4279.
40. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter 1 @ Burnham JA, Makowka L, Ho M, Locker J. The pathol ogy of posttransplant lymphoproliferative disorders oecurri the setting of cyclosporino A-prednisone immunosuppres- sion. *Am J Pathol* 1988; 133:173-192.
41. Ratech H, Burke JS, Blayney DW, Sheibani K, Rappaport H. A clinicopathologic study of malignant lymphomas of the nose, paranasal sinuses, and hard palate, including cases of jecha; núdline granuloma. *Cancer* 1989;64:2525-2531.
42. Ye YL, Zhou MH, Lu XY, Da; YR, Wu WX. Nasopharyngeal and nasal lymphoma: a clinicopathologic study of 54 cases. *Histopathology* 1992;20@511-518.
43. Kojima M, Hosomura Y, Kurabayashi Y, Ohno Y, Itoh H, Yoshida K, Johshita T, Tamaki Y, Nilbe H, Nakamura 8, Su- chi T. Malignant lymphomas of the nasal cavity and parana- sal sinuses. A clinicopathologic and immunophenotypic stu- dy. *Acta Pathol Jpn.* 1992;42:333-338.

44. Ferry JA, Sklar MH, Zukerberg LR, Harris NL. Nasopharyngeal and nasal lymphoma. A clinicopathologic study and immunophenotypic and genotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 1991;15:268-279.
45. Campo E, Cardesa A, Alos L, Palacin A, Cobarro J, Traserra J, Montserrat E. Non-Hodgkin's lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1991;96:184-190.
46. Frierson HF, Innes DJ, Mills SE, Wick MR. Immunophenotypic analysis of sinonasal non-Hodgkin's lymphomas. *Hum Pathol* 1989;20:636-642.
47. Ho FCS, Choy D, Loke SL, Kung ITM, Fu KH, Liang R, Todd D, Khoo RKK. Polymorphic reticulosis and conventional lymphomas of the nose and upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 70 cases, and immunophenotypic studies of 16 cases. *Hum Pathol* 1990;21:1041-1050.
48. Sobrevilla-Calvo P, Meneses A, Alfaro P, Bares JP, Amador J, Reynoso EE. Radiotherapy compared to chemotherapy as initial treatment of angiocentric centrofacial lymphoma (polymorphic reticulosis). *Acta Oncologica* 1993;32:69-72.
49. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting- Airlie House, Virginia, November 1997. NL Harris, ES Jaffe, J Diebold, G Flandrin, HK Muller-Hermelink, J Vardiman TA Lister, CD Bloomfield. *J Clin Oncol* 17(12):3835-3849, 1999.
50. Lymphocyte-Mediated Cytotoxicity and Disease. Chau-Ching Liu, LHY Young, JD-E Young. *New England Journal of Medicine* 335(22):1651-1659, 1996.

60155

