

CLÍNICO PATOLÓGICA

Linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica

MSc. Dra. Arletis Ferrer Pérez, Dr. Johamel Ramos Váldez, Dra. Silvianna Vargas Gutierrez, Dra. Agnerys López Sacerio, Dra. Lesy Trujillo Azcuaga, Dr. Bárbaro Andrés Medina Rodríguez, Dr. Carlos Antonio Pérez Serrano, Dra. Dayelin Otero Rodríguez

Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Se trata de una paciente femenina de 70 años, con antecedentes patológicos personales de asma bronquial, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, con insuficiencia renal crónica estadio V secundaria a la diabetes, múltiples ingresos por cuadro de sepsis respiratoria y necesidad de diálisis peritoneal. Se constató esplenomegalia gigante en estudio imagenológico durante uno de los ingresos. Evolucionó desfavorablemente con hipotensión, fiebre y dolor abdominal difuso. Los hallazgos anatomopatológicos mostraron un linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica, estadio IV, con infiltración a múltiples vísceras: ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmón, riñones y serosas. La presencia de pseudofolículos se considera un rasgo morfológico casi absolutamente patognomónico de la enfermedad.

Palabras clave: leucemia linfocítica crónica de células B

ABSTRACT

A female patient of 70 years old, personal medical history of bronchial asthma, high blood pressure and diabetes mellitus type 2 with chronic renal failure, stage V secondary to this, multiple entries in hospital by developing respiratory sepsis and need for peritoneal dialysis. It was found giant splenomegaly in imaging study during one of the entries. She evolved unfavorably with hypotension, fever, diffuse abdominal pain. The pathological findings showed a lymphoma of small lymphocytes/chronic lymphocytic leukemia cells. Stage IV. With infiltration to multiple viscera, including: lymph nodes, liver, spleen, lung, kidney and serous. The presence of pseudofollicles is considered a morphological feature almost absolutely pathognomonic of the disease.

Key words: leukemia lymphocytic chronic B-cell

PRESENTACIÓN DEL CASO

Datos generales:

Ingresó: 14-1-2014 Falleció: 8-10-2015 Estadía: 37 días
Servicios implicados: Nefrología, Medicina Interna, Hematología y Cirugía.
Paciente femenina de 70 años, raza blanca, con antecedentes patológicos personales de asma bronquial desde la niñez -mantenía tratamiento con

salbutamol spray-, de hipertensión arterial (HTA) desde hacía 25 años -tratada con atenolol y aspirina, de forma irregular-, de haber sido colecistectomizada desde hacía 22 años por litiasis vesicular, de diabetes mellitus (DM) tipo II -hacia 18 años que se controlaba con insulina lenta 10uds a las 7:00am y 5uds a las 9:00pm-, de infartos cerebrales isquémicos en los años 2000 y 2001 que le dejaron como secuela una hemiparesia izquierda que recuperó con fisioterapia y de insuficiencia renal crónica (IRC) desde hacía tres años por nefropatía diabética, con tratamiento inicial por un año con diálisis peritoneal y después con hemodiálisis desde hacía un año y cinco meses. Se recogieron varios ingresos en la Sala de Nefrología:

Primero: fecha de ingreso: 14-1-2014 y fecha de egreso: 21-1-2014

Ingresó por astenia, anorexia, edemas en los miembros inferiores de fácil godet, una tensión arterial (TA) de 90/80mmHg, la frecuencia cardíaca (FC) de 89xminuto, la frecuencia respiratoria (FR) de 28xminuto y la temperatura de 36.6⁰C. Se le indicaron algunos complementarios:

Glicemia: 82mmol/

Creatinina: 600mmol/l

Orinas fétidas

Hematocrito: 0.27vol%

Leucocitos: 6.0x10⁹/l

Polimorfos 0.63, linfocitos 0.37

Conteo de Addis: proteínas trazas, hematíes incontables, crenados algunos y no crenados abundantes.

Fue egresada con impresión diagnóstica (ID) de IRC estadio V, DM tipo II, HTA esencial y asma bronquial.

Segundo: fecha de ingreso: 23-1-2014 y fecha de egreso: 30-1-2014

Motivo de ingreso: implantar un catéter de diálisis peritoneal. Se le realizaron complementarios:

Hematocrito: 0.29vol%

Tiempo de protombina control 14seg, paciente 16seg

Plaquetas: 150x10⁹/l

Tiempo de coagulación: 9xminuto

Tiempo de sangramiento: 1xminuto

Electrocardiograma (ECG): eje izquierdo, posición +30⁰ intermedio, ritmo sinusal, frecuencia cardíaca 88xminuto.

ID al egreso: estatus postoperatorio de laparotomía y colocación de Tenckhoff; continuó con tratamiento ambulatorio.

Tercero: fecha de ingreso: 24-6-2014 y fecha de egreso: 16-7-2014

Fue ingresada de nuevo con toma del estado general y edemas en los miembros inferiores. Se constataron la TA de 110/70mmHg, la FC de 84xminuto, la FR de 24xminuto y la temperatura de 36.4⁰C.

Abdomen: suave, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio izquierdo, hernia de la pared abdominal, no viceromegalias.

Se indicaron complementarios que mostraron:

Hematocrito: 031vol%, evolutivo 028vol%

Leucocitos: 6.0x10⁹/l

Polimorfos 0.66, linfocitos 0.34
Cultivo del líquido de diálisis sin crecimiento bacteriano
Colesterol: 3.73mmol/l, evolutivo: 4.6mmol/l
Triglicéridos: 1.12mmol/l, evolutivo: 1.6mmol/l
Glicemia: 4.35mmol/l, evolutivo: 9.5mmol/l
Ácido úrico: 282 mmol/l
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): 0.51
Creatinina: 407mmol/
Proteínas totales: 42.4g/l, albúmina: 21.3g/l, globulinas: 211g/l
Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP): 49u/l
Calcio: 1.9mg/dl

Ultrasonido abdominal: colecistectomizada, colédoco y vías biliares normales, líquido libre en la cavidad abdominal, gran esplenomegalia homogénea, el bazo mide 20.3x9cm, los riñones de tamaño normal, con aumento de la ecogenicidad grado I, el hígado con aumento de la ecogenicidad, no hepatomegalia, el páncreas normal.

Se agregaron al tratamiento ceftazidima (1g) -2bb intraperitoneal diario- y furosemida (40mg) endovenoso (EV) cada seis horas.

Ecocardiograma: cavidades cardíacas de diámetros normales, esclerosis valvular ligera. Función sistólica general (FSG) conservada, función de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) 56%. Derrame pericárdico de 4mm. Doppler: patrón de relajación prolongado, gradientes transvalvulares normales, presión pulmonar calculada normal. Conclusiones: disfunción diastólica tipo I, derrame pericárdico de pequeña cuantía, función sistólica conservada; el día 7 se le colocó un catéter de hemodiálisis, que se retiró a los siete días. Fue egresada con diagnóstico de peritonitis bacteriana por catéter de diálisis peritoneal.

Cuarto: fecha de ingreso: 13-8-2014 y fecha de egreso: 14-8-2014

Fue ingresada para realizarle una fístula arteriovenosa. Tenía la TA de 130/80mmHg, la FC de 78xminuto, la FR de 22xminuto y la temperatura de 36°C. Fue egresada sin complicaciones.

En esta oportunidad ingresó el 7-10-15 a las 11:14am y falleció el 8-10-15 a las 6:00am. Presentaba, desde hacía cuatro días, disnea al decúbito, sibilancia, febrícula de 37°C y dolor difuso abdominal; se constató en su hogar hipotensión arterial, además de pérdida súbita del conocimiento. Se recuperó en el Cuerpo de Guardia del Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, con solución salina al 0.9% y oxígeno. Examen físico: piel y mucosas hipocoloreadas, húmedas, tejido celular subcutáneo (TCS) infiltrado hasta ambas rodillas, de fácil godet. Aparato respiratorio: murmullo vesicular abolido en la base izquierda, sibilantes en ambos campos, la FR de 28xminuto. Aparato cardiovascular: tonos rítmicos y bien golpeados, soplo sistólico II/VI en base esternal izquierda, la TA de 80/40mmHg, la FC de 98xminuto. Abdomen: globuloso, timpánico, doloroso a la palpación profunda de forma difusa, presentaba hernia de la pared abdominal, no irritación peritoneal. Sistema nervioso: consciente, orientada, no defecto motor. Se decidido ingresarla en la Sala de Nefrología con los diagnósticos de

bronconeumonía extrahospitalaria, nefropatía diabética, enfermedad cerebrovascular no reciente y asma bronquial referida; fue reportada de grave. Tratamiento: oxígeno, sonda rectal intermitente cada cuatro horas, ceftriaxona (1g) un bulbo EV diario. Se indicó una gasometría arterial: Ph: 7.32, PCO₂: 32.7mmHg, PO₂: 85.3mmHg, SB: 17.6mmol/l, EB: 8.6mmol/l, STHb: 93.3%, Anión Gap: 28meq/l, Potasio: 5.9meq/l, Sodio: 143meq/l, Calcio: 1.07, Magnesio: 143. Se le realizó una glicemia que informó 5.4mmol/l. Se solicitó la valoración del Especialista en Cirugía: abdomen distendido ligeramente, dolor difuso a la palpación, no se precisó irritación peritoneal. Se indicó continuar con medidas descompresivas. Se le realizó hemodiálisis por una hora y 50 minutos y se le transfundieron dos unidades de glóbulos durante la hemodiálisis. A las 3:00pm estaba consciente, orientada, con disnea, cianosis central y oxígeno a cuatro litros por minuto, con la TA de 100/60mmHg, la FC de 96xminuto y la FR de 23xminuto; a las 10:12pm se le administró aminofilina (250mg), media ampola EV. Continuó mal y se decidió ultrafiltrado de 1Kg; su evolución fue mala; a las 12:45pm se suspendió el ultrafiltrado en 650ml y se le realizó un ECG a las 5.30am: eje izquierdo, posición 0°, semihorizontal, punto J deprimido desde V2-V4, la FC de 82xminuto, ritmo sinusal. A las 5:45am, la TA de 50/20mmHg. La enferma entró en coma, no respondía a estímulos dolorosos y presentó parada cardiorrespiratoria; falleció a las 6:00am.

DISCUSIÓN CLÍNICA

Dra. Agnerys López Sacerio. Especialista de I Grado en Hematología

La esplenomegalia es un agrandamiento patológico del bazo o la estructura esplénica más allá de sus dimensiones normales (11cm); también podría considerarse en función del peso (peso normal en un adulto, en los hombres: 80-200gramos, en las mujeres: 70-180gramos, con un promedio de 150gramos). Puede tratarse de una esplenomegalia moderada o severa, secundaria a diferentes causas: las hemoglobinopatías, la talasemia, la esferocitosis y las hiperplasias secundarias a infecciones ya sean de origen viral, bacteriano y parasitario, fundamentalmente. Los tumores con frecuencia son responsables de esplenomegalia, ya sean primarios o secundarios.

Dra. Lesy Trujillo Azcuaga. Especialista de I Grado en Hematología

Causas de esplenomegalia moderada (bazo de menos de 1kg)

- Por aumento en la función:

- Eliminación de los glóbulos rojos defectuosos. Esferocitosis, talasemia, hemoglobinopatías y anemias nutricionales.
- Hiperplasia inmune. Respuesta a la infección (viral, bacteriana, fúngica, parasitaria), la mononucleosis, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la hepatitis viral, la endocarditis bacteriana subaguda, la septicemia bacteriana, el absceso esplénico, la fiebre tifoidea, la brucelosis, la

leptospirosis, la tuberculosis, la histoplasmosis, la malaria, la leishmaniasis, la tripanosomiasis y la ehrlichiosis.

- Inmunoregulación desordenada. Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero, linfocitosis hemofagocítica familiar, anemia hemolítica autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune, sarcoidosis y reacciones a medicamentos.
- Hematopoyesis extramedular. Mielofibrosis, infiltración ósea por tumores y leucemias, daño de la médula por radiación y toxinas.

- Por flujo anormal de sangre:

- Disfunción de órganos. Cirrosis.
- Vascular. Obstrucción de la vena hepática, obstrucción de la vena portal, síndrome de Budd-Chiari y obstrucción de la vena esplénica.
- Infecciones. Esquistosomiasis hepática y equinococosis hepática.

- Por infiltración:

- Enfermedades metabólicas. La enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick, la alfa-manosidosis, el síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridosis y amiloidosis y la enfermedad de Tangier.
- Infiltraciones benignas y malignas. Leucemias (aguda, crónica, linfoide y mieloide), linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), enfermedades mieloproliferativas, tumores metastásicos (comúnmente melanoma), histiocitosis X, hemangioma, linfangioma, quistes esplénicos, hamartomas, granuloma eosinofílico y angioma la celda litoral.

Dr. Bárbaro Andrés Medina Rodríguez. Especialista de I Grado en Hematología

Las enfermedades responsables de esplenomegalia masiva, entre otras, incluyen a:

- Leucemia mieloide crónica
- Mielofibrosis primaria o secundaria a policitemia vera
- Trombocitosis primaria
- Enfermedad de Gaucher
- Linfoma de linfocitos pequeños
- Leucemia de células peludas
- Leishmaniasis visceral
- Talasemia mayor
- Síndrome palúdico con esplenomegalia reactiva (esplenomegalia tropical).

Dr. Carlos Antonio Pérez Serrano. Residente de Segundo año en Hematología

En pacientes con enfermedades renales pueden observarse alteraciones de la serie roja, se incluyen: anemia microcítica e hipocrómica, anemia hemolítica, poliglobulia y eritrocitosis; a nivel de la serie granulopoyética puede existir leucopenia en diálisis, leucocitosis con neutrofilia, hipersegmentación de neutrófilos, trastornos funcionales leucocitarios y linfopenia. Por otra parte, en la serie megacariopoyética, puede aparecer trombocitopenia y trastornos funcionales plaquetarios adquiridos, fundamentalmente.

Dra. Dayelin Otero Rodríguez. Residente de Tercer año en Hematología

Las posibilidades diagnósticas a tener en cuenta en relación con esta paciente son:

-Leucemia mieloide crónica: enfermedad que cursa con astenia, anorexia, pérdida de peso, esplenomegalia, anemia y con diagnóstico frecuente en el adulto mayor, a descartar en esta paciente por la ausencia de hiperleucocitosis periférica, sin evidencias de elementos madurativos de la granulopoyesis. El valor del ácido úrico se encuentra dentro de límites normales, el que, en dicha enfermedad, tiende a un discreto aumento debido al recambio granulocítico.

-Linfoma primario esplénico: representa el 2% de los linfomas no Hodgkin (LNH), con diagnóstico frecuente en individuos mayores de 60 años y predominio en el sexo femenino, no descartable del todo aún sin evidencias de citopenia periférica ni signos de hiperesplenismo por tratarse de una enfermedad en la que el diagnóstico se realiza, generalmente, por biopsia esplénica post esplenectomía.

-Linfoma primario de las efusiones: planteable por tratarse de una paciente inmunocomprometida y no presentar estudio citológico de las efusiones, aunque la enferma presentaba líquido libre en la cavidad abdominal y pericarditis.

-Mielofibrosis primaria: enfermedad mieloproliferativa crónica que cursa con citopenia periférica y metaplasia mieloide del bazo. Hay que tener en cuenta que en esta paciente no se cuenta con la evidencia de anisopoiquilocitosis, hematíes en lágrimas ni síndrome leucoeritroblástico en periferia.

-Linfoma de linfocitos pequeños: enfermedad con diagnóstico frecuente después de los 60 años de edad que cursa con trastornos de la inmunidad, astenia, anorexia, anemia y esplenomegalia, no descartable en esta paciente aún cuando no existen evidencias de adenomegalias, linfocitosis periférica ni presencia de sombra de Grumhers en lámina periférica por tratarse de una enfermedad con posibilidades de infiltración en el riñón, el pulmón y otros tejidos.

INFORME FINAL. DEPARTAMENTO ANATOMÍA PATOLÓGICA

MSc. Dra. Arletis Ferrer Pérez. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica

Dr Johamel Ramos Váldez. Especialista de I y II Grado en Anatomía Patológica

Dra. Silvianna Vargas Gutiérrez. Residente de Anatomía Patológica

Por los hallazgos anatomopatológicos mostrados en este caso se trató de un linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica, estadio IV, con infiltración a múltiples vísceras (figuras 1-4).

Discusión anatomopatológica

Son múltiples las neoplasias primarias de los ganglios linfáticos originadas en las diferentes líneas celulares; deben describirse, definirse y nombrarse antes de ser diagnosticadas, tratadas y estudiadas. Acorde al linaje, las neoplasias del sistema hemolinfopoyético se clasifican en mieloide, linfoide y de células dendríticas/histiocíticas. Se postula una contraparte normal para cada neoplasia.¹ El término leucemia se usa para las neoplasias linfoides que se presentan con afectación de la médula ósea, usualmente acompañada por la presencia de un

gran número de células tumorales en sangre periférica; el de linfoma se utiliza para describir proliferaciones originadas como masas tisulares discretas. Muchos tipos de linfomas se presentan, en ocasiones, con un cuadro leucémico en sangre periférica.²

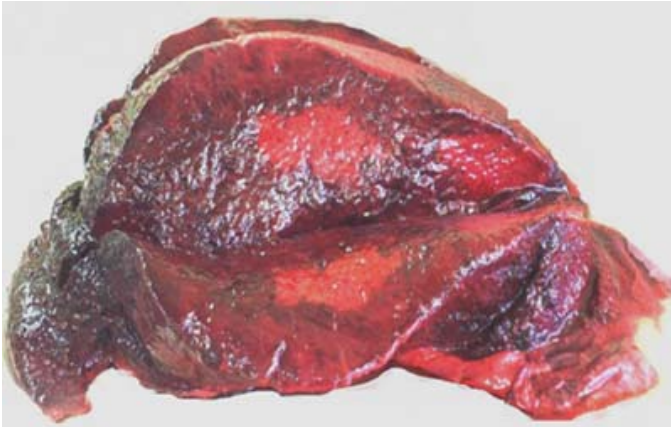


Figura 1. Aspecto macroscópico del bazo que muestra esplenomegalia gigante (2 050 gramos)

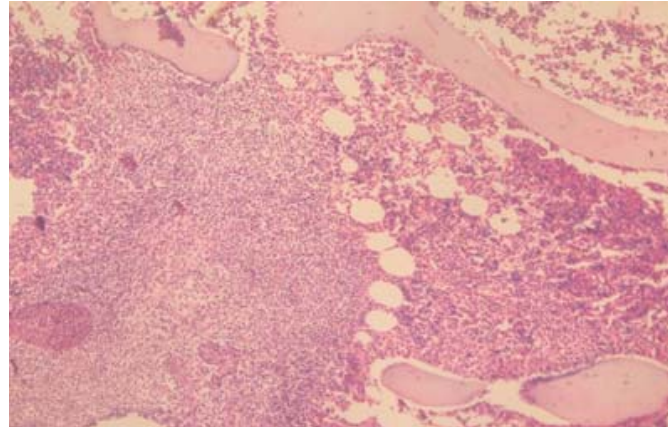


Figura 2. Médula ósea infiltrada por el linfoma de linfocitos pequeños

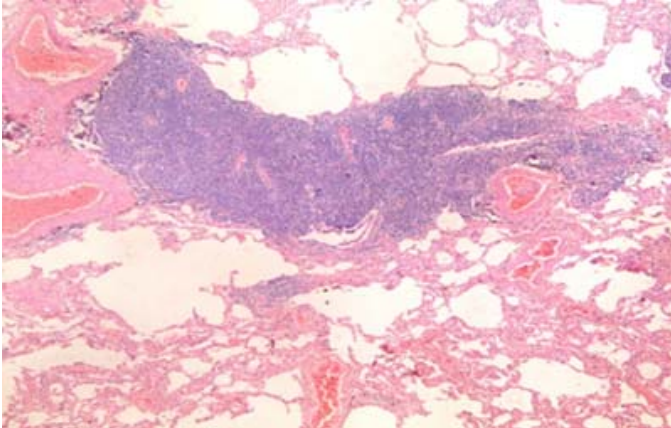


Figura 3. Infiltración a pulmón por linfoma de linfocitos pequeños

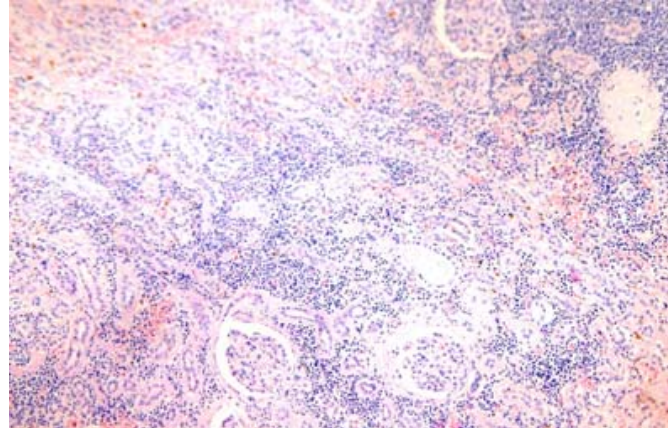


Figura 4. Infiltración a riñón por linfoma de linfocitos pequeños

Los LNH representan un grupo heterogéneo de neoplasias que difieren en sus manifestaciones clínicas, en su respuesta al tratamiento, en su pronóstico y, principalmente, en sus características histológicas.³

El linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica es una neoplasia compuesta por linfocitos B monomórficos redondos o ligeramente irregulares en la sangre periférica, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos mezclados con parainmunoblastos y prolinfocitos que forman centros de proliferación (pseudofolículos) en los tejidos afectados y folículos linfoides normales atrapados en los ganglios linfáticos afectados.^{1,4}

Inmunofenotípicamente presenta CD23, CD43, IgD y CD5 positivos; débil expresión de CD20 así como fuerte expresión de proteína BCL2 y ausencia de ciclina D1, BCL6 y CD10. No existe una alteración citogenética patognomónica de esta enfermedad; sin embargo, algunas de las alteraciones que se pueden observar son particularmente útiles en la rutina diagnóstica:

- Trisomía 12: un tercio de los casos con morfología atípica y mayor agresividad clínica.
- Deleciones de 13q14, distales al gen de retinoblastoma (RB).
- Deleciones de 11q22-23 en 20% de los casos, asociados con marcadas adenomegalias y supervivencia acortada.
- Mutaciones de p53 (frecuentemente asociadas con deleción de 17p13) le confieren mayor agresividad clínica, con resistencia a la quimioterapia.

La ausencia de mutaciones somáticas del gen de las inmunoglobulinas, observada en un 50% de los pacientes, se correlaciona con un peor pronóstico. La ausencia de mutaciones somáticas y la supervivencia más corta se asocia, frecuente y adicionalmente, con expresión de CD38.^{1,5}

En la forma de presentación ganglionar para el diagnóstico se requiere la misma composición citológica y el mismo patrón arquitectural que cuando se presenta como leucemia pues la denominación de linfoma de linfocitos pequeños es muy ambigua y no debe usarse en un sentido genérico. No existen datos que justifiquen reconocer esta variante como una enfermedad diferente.

En algunos casos las células neoplásicas tienen un tamaño pequeño, pero el contorno nuclear aparece irregular, con indentaciones únicas o múltiples. Un leve grado de diferenciación plasmocitoide no es infrecuente. Algunos de estos casos han sido denominados, en el pasado, como inmunocitomas linfoplasmocitoides, y algunos estudios muestran un pronóstico ligeramente más adverso para este grupo de casos.

La presencia de seudofolículos no es constante y puede depender del grado de afectación del ganglio; sin embargo, se trata de un rasgo morfológico absolutamente patognomónico de la enfermedad. Una presencia masiva de seudofolículos se suele asociar con formas más tumorales, pero no está claro que tengan un significado pronóstico desfavorable.^{1,6-9}

Linfomas de alto grado, como el difuso de células B grandes, pueden originarse del linfoma de linfocitos pequeños.^{1,10-12}

Conclusiones anatomopatológicas

- Causa directa de muerte: estadio neoplásico final
- Causa intermedia de muerte: infiltración multivisceral (ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmón, riñones, serosas) por linfoma de linfocitos pequeños
- Causa básica de muerte: linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica, estadio IV

Otros diagnósticos

- Asma bronquial
- Diabetes mellitus
- Gastritis crónica
- Ateromatosis severa de la aorta y las ramas principales
- Cardiopatía aterosclerótica
- Nefropatía diabética
- Linfomatosis pleural y peritoneal
- Encefalopatía hipóxica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris NL, Campo E, Jaffe ES, Pileri SA. Introduction to the WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. En: Swerdlow S, editors. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p. 14-15.
2. Romero-Guadarrama MB, Hernández-González MM, Durán- Padilla MA, Mandujano-Álvarez G, Alcántara-Vásquez A. Linfoma B difuso de células grandes. Características patológicas y de inmunofenotipo en 148 pacientes estudiados en el Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Mex. 2009;69(4):192-198.
3. Jayasekara H, Karahalios A, Juneja S, Thursfield V, Farrugia H, English DR, et al. Incidence and survival of lymphohematopoietic neoplasms according to the World Health Organization classification: a population-based study from the Victorian Cancer Registry in Australia. Leuk Lymphoma [Internet]. 2010 [citado 10 Ene 2013];51(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428190903552104>
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Hematopoietic and lymphoid systems. En: Robbins basic pathology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p.407-458.
5. Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, Grever MR, Lozanski G, Lucas DM, et al. Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia: justification for risk-adapted therapy. J Clin Oncol [Internet]. 2006 [citado 21 Ene 2013];24(3):437-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344317>
6. Valk P, Meijer C. Hematopoietic system. Lymph nodes. En: Mills SE, editors. Histology for pathologists. 3rd ed. Nueva York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 765-83.
7. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. New York: Elsevier; 2011.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. En: Robbins y Cotran patología estructural y funcional. 8va ed. España: Elsevier; 2010. p. 589-638.
9. Martin D, Randy G. Molecular biology, pathology and cytogenetics of chronic lymphocytic leukemia. En: Clinical malignant hematology. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 213-25.
10. Gorczyca W. Mature B-cell neoplasms. En: Atlas of differential diagnosis in neoplastic hematopathology. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p. 120-217.
11. Basquiera A, Márquez M, Vijnovich A, Picon A, Zerga M. Linfoma difuso de células grandes B [Internet]. 2012 [citado 28 Mar 2013]. Disponible en: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:RXH5oOAdDGOJ:sah.org.ar/docs/251274.5B.SAH_GUIA2012_LinfomaCelulasGrandes_1.pdf+&cd=2&hl=es&ct=cInk&gl=cu
12. Sánchez B, García JF, Sánchez M. Advances in classical hodgkin lymphoma biology: new prognostic factors and outcome prediction using gene expression signatures. En: Hodgkin's lymphoma. Croatia: In Tech; 2012. p. 29-33.

Recibido: 5-1-2016

Aprobado: 26-1-2016

Arletis Ferrer Pérez. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)270000 arletisfp@hamc.vcl.sld.cu