

Linfoma de la zona marginal, tres enfermedades bajo un mismo nombre: presentación de dos casos y revisión de la literatura

Mauricio Sarmiento-Chavero,* Isabel Lavenant,* Esmeralda Romero-Bañuelos,* Aldo Lara-Reyes*

RESUMEN

El linfoma de la zona marginal es un conjunto de neoplasias con tres subtipos establecidos: nodal, extranodal y esplénico; cada uno con características histopatológicas, citogenéticas y clínicas propias. El día de hoy se considera al linfoma de Hodgkin como la neoplasia con un mejor pronóstico en los últimos 10 años, llegando a ser una enfermedad controlable casi en su totalidad. El subtipo esplénico es el más raro de esta clase de linfomas, siendo < 1% de todos los linfomas no Hodgkin. Se presenta el caso de una paciente de 64 años de edad, cuya manifestación más importante era dolor abdominal, se realizó tomografía axial computarizada simple que reveló esplenomegalia de 22 cm en su diámetro mayor. Por otro lado, el subtipo nodal se caracterizó por una localización primaria en ganglios linfáticos en ausencia de infiltración a otros órganos. Se presenta el caso de un paciente masculino de 56 años de edad con manifestaciones de sinusitis crónica, se realizó tomografía axial computarizada simple de cráneo en donde se identificó un tumor de 4 x 2 cm localizado en el seno maxilar derecho. El extra nodal asociado a tejido linfoide asociado a mucosas, es el más común de los tres y está muy relacionado con ciertas infecciones como *Helicobacter pylori* en linfoma primario gástrico y enfermedades inflamatorias crónicas.

Palabras clave. Células B. Zona marginal. Neoplasia.

ABSTRACT

The marginal zone lymphoma is a group of neoplasms with three established subtypes: nodal, extra nodal and splenic; each one with their own histopathological, cytogenetic and clinical characteristics. Nowadays Hodgkin's lymphoma is considered the neoplasm with the best improvement over its prognosis in the last 10 years. It has becoming an almost controllable disease. The splenic subtype, is the rarest marginal zone lymphoma being < 1% of all non Hodgking lymphoma. We report the case of a female patient of 64 years-old, whose most important manifestation was abdominal pain. A simple computerized axial tomography was performed which revealed splenomegaly 22 cm in its major diameter. On the other hand, the nodal subtype is characterized for being located at the lymphatic nodes in absence of other organ infiltration. A case of a 56 years old male who presented chronic sinusitis symptoms is reported. A simple computerized axial tomography plain skull was performed, which reveal a tumor of 4 x 2 cm located at the right maxillary sinus. The extra nodal lymphoma associated to mucosa-associated lymphoid tissue, is the most common subtype and it is closely related to certain infections like *Helicobacter pylori* in gastric lymphoma and chronic inflammatory diseases.

Key words. B cell. Marginal zone. Neoplasia.

INTRODUCCIÓN

La clasificación actual de las neoplasias hematológicas auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008 incluye tres neoplasias de la zona marginal: linfoma de la zona marginal primario de bazo, linfoma de la zona marginal nodal y linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosas (MALTOMA).¹ A pesar de que estas tres entidades se

encuentran íntimamente relacionadas y las tres se consideran linfomas indolentes con excelente pronóstico, existen diferencias importantes en su presentación clínica, su patrón citogenético y el entendimiento que existe en su fisiopatología.²

La historia de los linfomas inició con la primera descripción de la enfermedad de Hodgkin en 1832, cabe mencionar que en 1806 se había descrito clínicamente la micosis fungoide, pero no se estableció su origen linfoide³

*Unidad de Medicina Interna, Hospital Médica Sur, México, D.F. México.

Correspondencia:

Lic. Mauricio Sarmiento-Chavero
Unidad de Medicina Interna, Hospital Médica Sur
Pestalozzi, Núm 737. Col. Narvarte, Del. Benito Juárez. C.P. 03020, México, D.F.
Tel.: (55) 5068-5533. Correo electrónico: sarmientomau@yahoo.com

hasta 1947 cuando se estableció la primera clasificación de los linfomas Hodgkin. En 1956 se realizó la primera clasificación moderna de los linfomas no Hodgkin (clasificación de Rappaport), la cual se publicó hasta 1966.⁴ Desde entonces el conocimiento de estas entidades patológicas ha presentado una de las evoluciones más impresionantes de la medicina moderna. El día de hoy se considera al linfoma de Hodgkin como la neoplasia que cuenta con el mejor pronóstico en los últimos 10 años, considerándose desde una enfermedad fatal en algunas de sus presentaciones, hasta una enfermedad controlable casi en su totalidad.⁵

A pesar de los grandes avances, en la clasificación actual (World Health Organization, WHO 2008) aún quedan algunas entidades provisionales como los linfomas de la zona gris,⁶ el linfoma/leucemia esplénico no clasificable y el linfoma (BDCG-EBV) y del anciano, entre otros. Lo que hace al estudio de las neoplasias hematológicas una de las áreas más fascinantes y dinámicas de la medicina moderna.

Los casos que a continuación se presentan corresponden a las tres maneras de presentación de los linfomas de la zona marginal.

CASO CLÍNICO

Caso 1: linfoma de la zona marginal primario de bazo

Mujer de 64 años de edad que ingresó con diagnóstico de dolor abdominal en estudio. Inició su padecimiento actual dos meses previos a su ingreso al presentar dolor abdominal tipo cólico en hipocondrio izquierdo, de intensidad moderada, irradiado a hipogastrio, refirió además saciedad temprana y distensión abdominal asociada a la ingesta de alimentos, negó cambios en el hábito intestinal, náusea o vómito. Cinco días previos a su ingreso el dolor se exacerbó de forma importante llegando a ser de intensidad 10/10, por lo que acudió al Servicio de Urgencias.

- **Antecedentes familiares.** Abuela paterna finada por adenocarcinoma gástrico, padre finado por cáncer de pulmón, hermana finada por cáncer de mama.
- **Antecedentes personales no patológicos.** Originaria de Alemania, residente del D.F. Dieta: realizaba tres comidas al día más dos colaciones de adecuada en calidad y cantidad, limitando el consumo de lácteos, consumo de tabaco positivo a razón de tres cigarrillos al día por siete años con un índice tabáquico de

1.05. El consumo fue suspendido desde los 27 años, negó ingesta de alcohol.

- **Antecedentes patológicos.** Quirúrgicos: histerectomía total abdominal a los 42 años por miomatosis uterina, apendicectomía a los 18 años. Transfusionales negados, enfermedades crónicas: osteopenia diagnosticada en 2010 tratamiento con fosamax (alendronato), cirrosis hepática criptogénica diagnosticada en agosto 2011, con control endoscópico sin evidencia de várices esofágicas, biopsia hepática con datos de hepatitis de interfase, fibroscan f2, gradiente transyugular de 11 mmHg.

Estudio de ingreso: hemoglobina 10.8, hematocrito 30.9, plaquetas 69, leucocitos 2.1, neutrófilos ABS 1, linfocitos 1, glucosa 86, BUN 16.8, creatinina 0.58, ácido úrico 3.2, Na 140, K 4.03, Cl 112, CO₂ 21, P 3.2, Ca 9, Mg 2.22, tiempo de protrombina 11.2, INR 1.02, albúmina 3.8, proteínas totales 5.9, bilirrubina total 1.09, bilirrubina directa 0.21, bilirrubina indirecta 0.88, alanina aminotransferasa 45, aspartato aminotransferasa 40, fosfatasa alcalina 164, gamma glutamil transpeptidasa 89, deshidrogenasa láctica 190, grupo sanguíneo y Rh B positivo.

Evolución

La paciente ingresó a hospitalización a cargo de Gastroenterología con diagnóstico de dolor abdominal en estudio y esplenomegalia masiva. Se interconsultó con Hematología y Cirugía y se decidió realizar esplenectomía, la cual se llevó a cabo sin problemas con un postoperatorio sin eventualidades. Patología reportó bazo con cápsula íntegra con peso de 2.071 g y dimensiones 25 cm x 16 cm x 6.5 cm (Figura 1). En los cortes se diagnosticó linfoma

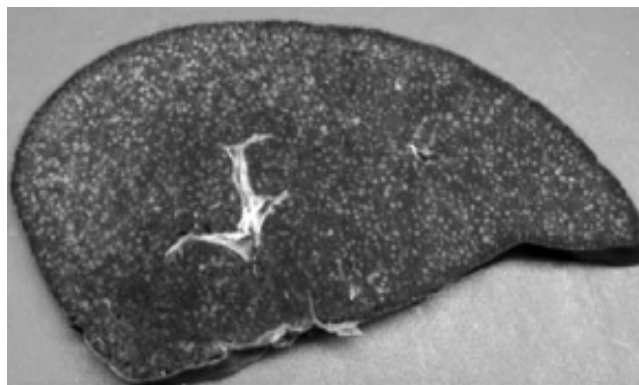


Figura 1. Bazo de superficie lisa con múltiples nódulos blancos.

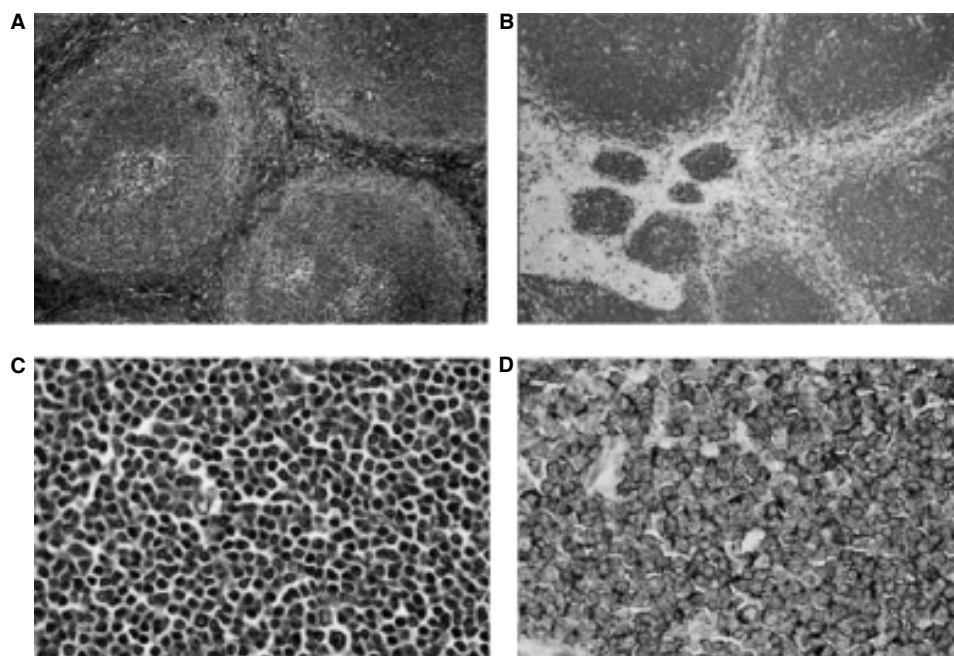


Figura 2. A. Linfoma formando un patrón folicular desplazando la pulpa roja. B. Expresión de CD20, lo que confirma la presencia de linfocitos B en folículos. C. Células medianas, monótonas, de núcleo grande y nucléolo prominente con escaso citoplasma. D. Expresión CD20+ en la membrana de las células neoplásicas.

de la zona marginal, se realizó inmunohistoquímica (CD 20⁺, CD 79⁺, CD 23⁺, CD 10⁻, BCL 6⁻, CD 5⁻, CICLINA D1⁻, Ki 67 nuclear en 20% de las células neoplásicas), con lo que se confirmó el diagnóstico (Figura 2). Posteriormente se realizó biopsia de médula ósea que se reportó sin alteraciones. La paciente se dio de alta por mejoría con manejo ambulatorio por Hematología.

Revisión de la literatura

Los linfomas de la zona marginal primarios de bazo son el subtipo más raro de esta clase de linfomas. Su incidencia real se desconoce, pero se ha estimado < 1% de todos los linfomas no Hodgkin. Se trata de una neoplasia indolente pues menos de 5% de casos progresan a linfomas de células grandes.⁷ Hasta hace poco se clasificó como una entidad aparte,^{8,9} por lo que la información disponible no es suficiente. La presentación clínica de estos tumores normalmente es como una esplenomegalia en estudio, sólo en raras ocasiones se presentan con linfoadenopatías y sus manifestaciones clínicas son poco específicas: neutropenia no grave, anemia (64%) y trombocitopenia (15%).¹⁰

El diagnóstico suele realizarse hasta el reporte de biopsia, que normalmente corresponde al producto de una esplenectomía.¹¹ El patrón morfológico de los linfomas de la zona marginal primario de bazo es similar al resto de los linfomas de la zona marginal y se caracteriza por un infiltrado linfoide

micronodular de la pulpa blanca del bazo con infiltración de la pulpa roja de manera variable. La morfología celular se caracteriza por heterogeneidad celular; incluye células tipo centrocito, linfocitos pequeños y células plasmáticas.^{12,13} El inmunofenotipo de estos tumores es típico de los linfomas de la zona marginal. Expresan inmunoglobulinas de superficie de un solo tipo, frecuentemente IgM, aunque pueden presentarse IgG o IgA, pero no IgD. Expresan marcadores B (CD 19, CD 20, CD 22, CD79^a), CD 5⁻, CD 3⁻, CD 10⁻ y ciclina D1.¹⁴ La importancia de la negatividad de estos últimos marcadores radica en que permiten establecer un diagnóstico diferencial con linfoma de linfocitos pequeños (CD 5), linfomas T (CD3) y linfoma del manto (CD 10 y ciclina D1).

A diferencia de los linfomas de la zona marginal extranodales, en los cuales se tienen bien caracterizadas las alteraciones citogenéticas,¹⁵ los linfomas de la zona marginal de bazo presentan alteraciones citogenéticas variadas, encontrándose aún en proceso de estudio de los mecanismos fisiopatológicos, lo cual abarca desde su descripción en 1992 y la publicación de los grandes artículos de Troussard, *et al.*, en 1996, donde se empezaban a caracterizar las propiedades moleculares de los linfomas esplénicos,¹⁶ hasta las últimas series publicadas.¹⁷

Genéticamente los linfomas de la zona marginal primarios de bazo son una entidad heterogénea. Así como que principalmente se caracterizan por aberraciones del cromosoma 3 y 12, pero aún se busca de una alteración citogenética específica de dicha enfermedad.

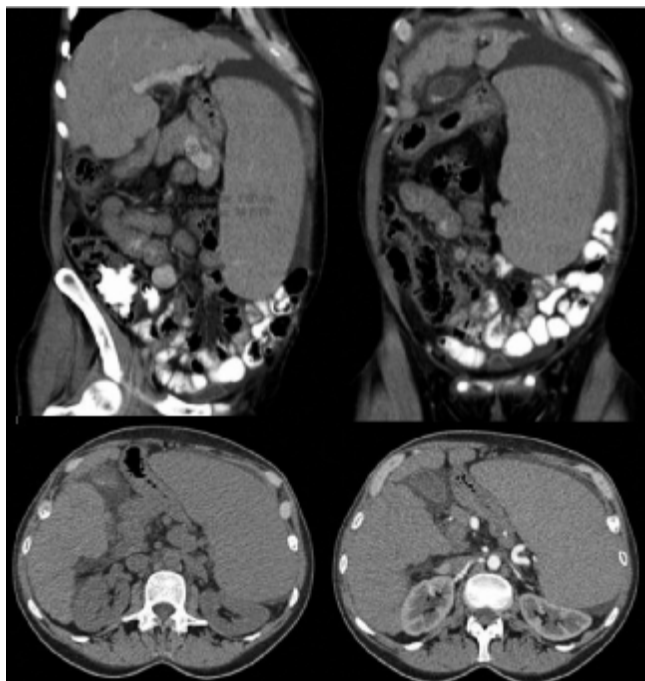


Figura 3. Tomografía axial computarizada simple.

La base del tratamiento es la esplenectomía,¹⁸ reservándose el tratamiento con quimioterapia para aquellos pacientes en quienes no se puede llevar a cabo la cirugía o aquellos que presentan recaída después de la cirugía. Se han evaluado diversos quimioterapéuticos en estos casos y actualmente se recomienda el uso de Rituximab.¹⁹

Caso 2: linfoma de la zona marginal ganglionar

Hombre de 56 años de edad que acudió a Consulta Externa de Otorrinolaringología por sinusitis crónica manifestada congestión nasal, rinorrea hialina y halitosis.

Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo en donde se identificó un tumor de 4 x 2 cm localizado en el seno maxilar derecho (Figura 3). Se realizó biopsia y el reporte de Patología arrojó el diagnóstico de linfoma de la zona marginal ganglionar.

- **Antecedentes familiares.** Padre y madre aparentemente sanos. Dos hermanos con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, resto sin datos para comentar.
- **Antecedentes personales no patológicos.** Originario y residente de México, D.F., dieta adecuada en calidad y cantidad. Consumo de alcohol, tabaco y otras toxicomanías negadas.

- **Antecedentes patológicos.** Quirúrgicos y transfusionales negados. Diabetes mellitus tipo 2 de cinco años de evolución, en tratamiento con metformina 500 mg cada 12 h.

Estudio de ingreso: hemoglobina 12.5, hematocrito 42.9, plaquetas 287, leucocitos 14.1, neutrófilos ABS 1.5, linfocitos 1.4, glucosa 99, BUN 14.6, creatinina 0.78, Na 142, K 4, Cl 109, CO₂ 24, P 3.5, Ca 9, MG 2.1, tiempo de protrombina 12.5, INR 1.11, albúmina 3.5, proteínas totales 5.5, bilirrubina total 1.09, bilirrubina directa 0.21, bilirrubina indirecta 0.88, alanina aminotransferasa 40, aspartato aminotransferasa 38, fosfatasa alcalina 150, gamma glutamil transpeptidasa 90, deshidrogenasa láctica 190.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Desde que autores como Bharat N. Nathauni, *et. al.* demostraron que el linfoma de la zona marginal ganglionar es una entidad diferente y no sólo un linfoma marginal tipo MALT de estadios avanzados,²⁰ diversos estudios se han encargado de hacer una descripción detallada de este tipo de linfoma. Los primeros casos fueron descritos por Sheibani, en 1986, como "linfomas de células B monocitoides" porque recordaban en inmunofenotipo y morfología a las células B monocitoides²¹ que se localizan en la zona marginal.²² El linfoma de la zona marginal ganglionar tiene una frecuencia que oscila entre 1.5-1.8% del total de las neoplasias linfoides malignas²¹ y representa aproximadamente 30% de los linfomas de la zona marginal.²⁰

Sólo un pequeño número de pacientes manifiestan síntomas B al momento del diagnóstico y 50% de ellos se clasifican con un IPI de 1 a 2, considerando que la mayoría presenta una masa < 5 cm;²⁰ con base en esto se ha reportando para este tipo de linfoma una sobrevida media de cinco años o menos.²⁰ Generalmente se observa en ganglios linfáticos que funcionan como drenaje de tejidos linfoides, tales como los cervicales y los mesentéricos.²³ De los pacientes estudiados por Arcaini, *et al.*, 68% presentaba afección de ganglios localizados por debajo del diafragma, 91% por encima de éste, mientras que 60% mostró afección de ambos lados del diafragma.²⁰

La condición exclusiva de diagnóstico de un linfoma de la zona marginal ganglionar es la localización primaria en los ganglios linfáticos en ausencia de infiltración extranodal con excepción de la médula ósea.^{21,24} Sin embargo, recientemente se reveló que la infiltración de la médula

ósea por este tipo de linfoma ocurre en menos de 4% de los pacientes.²⁵

La forma nodal en niños con un corte a los 18 años²³ es rara y casi la mitad de los casos se asocian a HIV+, la mayoría de ellos cursa con linfoma de la zona marginal ganglionar localizado, lo que permite un manejo conservador con buen pronóstico;²⁶ el género masculino parece estar más afectado en este rango de edad y 90% de los casos se diagnostica en etapa I.²³

Recientemente se describió una nueva clasificación histológica para este linfoma que incluye: linfoma de la zona marginal ganglionar que relacionado con el tipo MALT y linfoma de la zona marginal ganglionar que asemeja al tipo esplénico.²⁴ La población celular de este linfoma es polimórfica, ya que es posible identificar células B pequeñas, células de la zona marginal (centrocitos y monocitoides), células linfoplasmocíticas, células plasmáticas en 50% de los casos (que en ocasiones se elevan en número simulando un plasmocitoma) y células B alteradas morfológicamente dispersas.²¹

En el linfoma de la zona marginal ganglionar las células B son CD20⁺, CD43⁺ (en 50% de los casos), CD5, CD10, CD23, CD43, bcl-6, bcl-1, ciclina-D e IgD negativos.^{20,27} Es importante la ausencia de t(11:14) o (14:18) y la relativa frecuencia de trisomía 3. La diferencia entre este tipo de linfoma y el linfoma de la zona marginal de tipo esplénico radica en que la expresión de IgD en este último caso es positiva.²²

La transformación de los linfomas de la zona marginal ganglionares en linfomas difusos de células B ha sido reportada cuando el contenido de células B grandes es > 20%,²¹ lo que impacta en el pronóstico del padecimiento. Por lo que es necesario diferenciar un linfoma de la zona marginal ganglionar de un infiltrado ganglionar de otro tipo de linfoma de zona marginal (MZL).²² En el diagnóstico diferencial se consideran otras entidades como: hiperplasia de ganglios linfáticos con reacción de células B monocitoides, linfoma de células del manto, linfoma de células B pequeñas y linfoma folicular, especialmente el tipo CD10⁻, cuyo diagnóstico diferencial se realiza a través de CD19, CD11c y CD38.²⁸

No existe un consenso para la forma de manejo de estos pacientes, ya que el tratamiento depende de la estadificación y la histología, por lo que serán necesarios más estudios para estandarizar el abordaje terapéutico.²⁹ Generalmente se recomienda el uso de esquemas de quimioterapia como CHOP, CVP y rituximab.

LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL EXTRAGANGLIONAR

El MZL se caracteriza por ser una neoplasia con múltiples localizaciones anatómicas asociadas o no a mucosas, siendo el linfoma primario gástrico el más común.³⁰ Se han reportado casos en glándula salival, tiroides, tracto respiratorio superior, pulmón, anexos oculares, piel, mama, hígado, vejiga, riñón, próstata y meninges.³⁰⁻³² La localización en intestino delgado es rara (1-5% de los linfomas no gástricos) y se asocia con enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado.³³ Puede quedar confinado al sitio primario por un periodo prolongado, pero la diseminación a otros sitios no es rara, especialmente en los linfomas no gástricos.^{34,35}

La histología es heterogénea con predominio de células de la zona marginal, denominadas centrocitos, aunque también se pueden encontrar células plasmáticas, linfocitos B y células monocitoides con folículos linfoides diseminados.³⁶

DISCUSIÓN

Este tipo de linfomas comparten características histopatológicas no importando el lugar del tumor primario.^{30,37} La característica fundamental es la presencia de lesiones linfoepiteliales, caracterizadas por invasión y destrucción de las glándulas de la mucosa. Estas lesiones se han utilizado para diferenciar entre gastritis folicular benigna y linfoma. La proliferación de células neoplásicas involucra la parte superior de la submucosa y la lámina propia de la mucosa.³¹

Los centrocitos conservan el inmunofenotipo normal de las células de la zona marginal del bazo, placas de Peyer y nódulos linfáticos con expresión de CD19, CD20, CD79^a (antígenos de superficie) CD35, CD21 (antígenos asociados a zona marginal) con CD5, CD10, CD23 y ciclina D1 negativos.³⁸

Se han encontrado varias translocaciones asociadas, la más común de ellas es t(11;18)(q21;q21),³⁹ que está presente en la mitad de los casos, involucra a los genes clAP2/MALT1. El gen clAP2 forma parte del grupo de los genes inhibidores de la apoptosis, su conjugación con el MALT1 tiende a potencializar su función.⁴⁰ Entre otras están t(1;14)(p22;q32) con los genes BCL10/IgH, t(14;18)(q32;q21) con los genes IgH/MALT1 y t(3;14)(p14.1;q32) con los genes FOXP1/IgH. Aunque las mutaciones involucran distintos genes, todas parecen

actuar a nivel del factor nuclear kappa B (NF- κ B) activándolo, excepto por la t(3;14)(p14.1;q32) que actúa activando al factor de transcripción FOXP1.³⁸ El NF- κ B es conocido por participar en procesos de inmunidad, inflamación y apoptosis.⁴¹ Se cree que la progresión del linfoma de MALT se debe a la acumulación progresiva de mutaciones como la inactivación del p53, alteraciones en el c-Myc, deleciones del p16 y mutaciones del gen FAS.⁴²

Este tipo de neoplasia usualmente se presenta en mucosas que carecen de linfocitos en condiciones normales, pero que a partir de estados inflamatorios crónicos por procesos infecciosos o autoinmunes (síndrome de Sjögren y tiroiditis de Hashimoto)⁴³⁻⁴⁵ adquieren tejido linfoide asociado a mucosas.⁴⁶ Son varios los procesos infecciosos de tipo bacteriano que se han asociado a la aparición del linfoma de MALT, siendo *Helicobacter pylori* el modelo que mejor representa la relación entre el estado inflamatorio crónico y la aparición de este tipo de neoplasia. La infección por *Helicobacter pylori* está íntimamente ligada a la aparición de linfoma de MALT en estómago;^{47,48} *Borrelia burgdorferi* se asocia a linfoma de piel; *Chlamydia psittaci* y el virus de la hepatitis C a linfoma de anexos oculares; y *Campylobacter jejuni* en intestino delgado.⁴⁹

El diagnóstico se realiza principalmente con biopsia, además de estudios citogenéticos. Sin embargo, la detección de *Helicobacter pylori* en el caso de linfoma primario gástrico podría ayudar al diagnóstico.⁵⁰ El tratamiento del linfoma gástrico asociado a *Helicobacter pylori* se basa en la erradicación del mismo, se logra la curación en 80% de los casos.⁵¹ En los linfomas no gástricos el tratamiento no está estandarizado, se ha utilizado radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y cirugía;⁵² se piensa que el tratamiento de la infección subyacente en linfomas no gástricos podría ayudar a la regresión de la neoplasia. El uso de ribavirina e interferón en el tratamiento de linfoma asociado a VHC ha mostrado ser de utilidad en la mayoría de los casos.⁵²

ABREVIATURAS

- **BDCG + EBV:** buccally displaced canine group + Epstein-Barr virus.
- **BUN:** urea nitrogenada sanguínea.
- **CHOP:** cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin (vincristine), prednisone (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina).
- **CVP:** ciclofosfamida, vincristina y prednisona.
- **HIV:** human immunodeficiency virus (virus de inmunodeficiencia humana)

- **INR:** índice internacional normalizado.
- **IPI:** índice pronóstico internacional.
- **MALT:** mucosa-associated lymphoid tissue (tejido linfoide asociado a mucosas).
- **MZL:** marginal zone lymphoma (linfoma de la zona marginal).
- **VHC:** virus de la hepatitis C.

REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee HN (eds.). World Health Organization Classification of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Ferreri AJM, Zucca E. Marginal zone lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology* 2007; 63: 245-56.
3. Aisenberg AC. Historical review of lymphomas. *Br J Haematol* 2000; 109: 466-76.
4. Jaffe ES, Lee Harris N, Stein H. Classification of lymphoid neoplasms: The microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; 112: 4384-99.
5. NCCN Guidelines: Hodgkin lymphoma. National comprehensive cancer network 2010.
6. Dogan Ahmet. Gray zone lymphomas. *Hematology* 2005; 10(1): 190-3.
7. Muller-Hermelink HK, Zettl A, Pfeifer W. Pathology of lymphoma Progression. *Histopathology* 2001; 38: 285-306.
8. Lannitto E, Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. *Blood* 2011; 117(9): 2585-95.
9. Wilkins BS. Historical review: The Spleen. *Br J Haematol* 2002; 117: 265-74.
10. Franco V, Florena AM, Lannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2003; 101: 2464-72.
11. Kirkham SC, Diss T, Isaacson PG. Splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Surg Pathology* 1992; 16: 455-66.
12. Mollejo M, Camacho F, Algara P. Nodal and splenic marginal zone B cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2005; 23: 108-18.
13. Isaacson PG, Matutes E, Burke M. The histopathology of splenic lymphomas with villous lymphocytes. *Blood* 1994; 84: 3828-34.
14. Oscier D, Owen R, Johnson S. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood reviews* 2005; 19: 39-51.
15. Grazia Tibiletti M, Milani K, Martin V, et al. Chromosome instability and translocation t(11;18) in primary gastric marginal zone B cell lymphoma of MALT type. *Hematol Oncol* 2007; 25: 184-8.
16. Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphomas with villous lymphocytes: Clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *Br J Haematol* 1996; 93: 731-6.
17. Salido M, Baró C, Oscier D, et al. Cytogenetic aberration and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B cell lymphomas: A multicenter study of the splenic B cell lymphoma group. *Blood* 2010; 116(9): 1479-88.
18. Matutes E, Montealban C, Berger F. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia* 2008; 22: 487-95.
19. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B cell lymphoma of malt type. *Blood* 2003; 102: 2741-5.
20. Nathwani BN. Marginal Zone B-Cell Lymphoma: A clinical Comparison of Nodal and Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Types. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2486-92.

21. Arcaini Luca LM. Nodal marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions of an heterogeneous disease. *Eur J Hematol* 2009; 83(3):165-74.
22. Diebold J, Le Tourneau A, Comperat E. Primary Splenic and Nodal Marginal Zone Lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol* 2005; 45: 1-14.
23. Lymphoma Research Foundation. Getting the Facts: Marginal Zone Lymphoma. Lymphoma research Foundation 2011.
24. Lymphoma Forum of Ireland. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphomas 2011.
25. A. Kent Sara. Comparative Study of Marginal Zone Lymphoma Involving Bone Marrow. *Hematopathology* 2002; 117(5): 698-708.
26. Garcia JF, Piris MA, Morente MM. Procesos linfoproliferativos no Hodgkin de células B. *Revista Española de Patología* 2004; 37(2): 139-58.
27. Christine Kost B, JT. Marginal Zone B-Cell Lymphoma: A retrospective Immunophenotypic Analysis. *Cytometry part B* 2002; 74(5): 282-6.
28. Arcani Luca PM. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of rare disease. *Brit J Haematol* 2006; 136(2): 301-4.
29. Nathawani BN, Anderson JR, Armitage JO, Carvalli F, Diebold J, Drachenberg MR, et al. Marginal zone B cell lymphomas: A clinical comparison of nodal and mucosa associated lymphoid tissue types. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2486-92.
30. Maes B, De Wolf-Peeters C. Marginal zone cell lymphoma-an update on recent advances. *Histopathology [serial online]* 2002; 40(2): 117-26.
31. Wong K, Wong W, Siu L. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue presenting with cryoglobulinemia and subtle marrow infiltrate. *Leukemia & Lymphoma [serial online]* 2010; 51(3): 543-5.
32. Zumsteg Z, Ng A. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the breast: bilateral metachronous presentation. *Leukemia & Lymphoma [serial online]* 2010; 51(1): 168-70.
33. Alinari L, Castellucci P, Zinzani P, et al. 18F-FDG PET in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Leukemia & Lymphoma [serial online]* 2006; 47(10): 2096-101.
34. Buscaglia J, Parashette K, Giday S, Okolo P. Gastric recurrence of an ocular mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gastrointestinal Endoscopy [serial online]* 2008; 67(4): 748-51.
35. Itoh T, Shimizu M, Nagashima K, et al. Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type in the CNS. *Neuropathology [serial online]* 2001; 21(3): 174-80.
36. Sarmiento-Chavero M, Gabiño-López N, De Cosío-Farías A, Smith-Pliego M, Durán-Padilla M. Linfomas tipo MALT de la conjuntiva. Estudio clinicopatológico de 12 casos del Hospital General de México. (Spanish). *Revista Española de Patología [serial online]* 2011; 44(3): 173-8.
37. Dierlamm J, Pittaluga S, Wlodarska I, Stul M, Thomas J, Bogaerts M. Marginal zone B cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and morphologic features. *Blood* 1996; 87: 299-307.
38. Ferrucci P, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol [serial online]* 2007; 136(4): 521-38.
39. Dierlamm J, Wlodarska I, Michaux L, Stefanova M, Linz K, Van der Berghe H, et al. Genetic abnormalities in marginal zone B cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2000; 18: 1-13.
40. Ming Qing Du. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor Kb activation. *Histopathology* 2011; 58: 26-38.
41. Grazia M, Milani K, Martin V, Zucca E, Motta T, Cortelazzo S, et al. Chromosome instability and translocation t(11:18) in primary gastric marginal zone B cell lymphoma of MALT type. *Hematol Oncol* 2007; 25: 184-8.
42. Kalpadakis C, Pangalis G, Angelopoulou M, et al. Non-gastric extra-nodal marginal zone lymphomas-a single centre experience on 76 patients. *Leukemia & Lymphoma [serial online]* 2008; 49(12): 2308-15.
43. Sung yong Oh, Baek Yeol Ryoo, Won Seog Kim, Yeon Hee Park, Kihyun Kim, et al. Nongastric marginal zone B cell lymphomas: analysis of 247 cases. *Am J Hematol* 2007; 82: 446-52.
44. Oh S, Kim W, Kim H, et al. Stage IV marginal zone B-cell lymphoma—prognostic factors and the role of rituximab: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Cancer Science [serial online]* 2010; 101(11): 2443-7.
45. Kurtin PJ, Myers JL, Afdlaha H, Strickler J, Loshe C, Pankratz S. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B cell lymphomas of MALT type. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(8): 997-1008.
46. Gill H, Chim C, Kwong Y, et al. Non-gastric marginal zone B cell lymphoma: clinicopathologic features and treatment results. *Ann Hematol [serial online]* 2011; 90(12): 1399-407.
47. Senjug P, Ostoviæ K, Jaksiaë O, et al. The accuracy of fine needle aspiration cytology and flow cytometry in evaluation of nodal and extranodal sites in patients with suspicion of lymphoma. *Collegium Antropologicum [serial online]* 2010; 34(1): 131-7.
48. McColl Kenneth. Helicobacter pylori infection. *NEJM* 2010; 362(17): 1597-604.
49. Felipe Suarez, Olivier Lortholary, Olivier Hermine, Marc Lecluit. Infection associated lymphomas derived from marginal zone B cells: A model of antigen driven lymphoproliferation. *Blood* 2006; 107: 3034-44.
50. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years. *British J Haematol* 2006; 136: 521-38.
51. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000; 96: 410-9.
52. Arcaini L, Bruno R. Hepatitis C virus infection and antiviral treatment in marginal zone lymphomas. *Current Clinical Pharmacology [serial online]* 2010; 5(2): 74-81.