

Caso 5. Fiebre, dolor abdominal y pancitopenia en mujer de 53 años con antecedentes de linfoma folicular en remisión

Carlos Bravo-Pérez¹, Inmaculada Pajares¹, Myriam Castillo¹, Begoña Muiña², Hugo Escobar³, M.^a Luz Amigo¹, Lorena Martínez-Montesinos¹, M.^a Dolores García-Malo¹, Francisco Martínez-Díaz⁴, Jonathan García⁵, María Socorro Rodríguez-Pinilla⁶, Miguel Ángel Piris⁶, Francisco José Ortuño¹

¹ Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ² Servicio de Hematología, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia; ³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia; ⁴ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia; ⁵ Laboratorio de Citogenética, ATRYS Health, Barcelona; ⁶ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

➤ Resumen del caso

Se presenta el caso de una mujer de 53 años con antecedentes de linfoma folicular en remisión, que es remitida a nuestro centro un año después del diagnóstico por fiebre, dolor abdominal y pancitopenia por sospecha de recaída precoz.

➤ Antecedentes médicos y familiares

Sin interés.

➤ Historia hematológica

La paciente es diagnosticada en noviembre de 2017 de linfoma folicular, grado histológico II, estadio IV-A, en su hospital local, a raíz de infecciones urinarias recurrentes, resistentes al tratamiento antibiótico y hematuria.

A la exploración física no se objetivaron adenopatías periféricas. Presentaba esplenomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal. Analíticamente, no se apreciaron alteraciones en las pruebas de función renal, hepática ni en el proteinograma; la LDH fue de 189 UI/L (208-378 UI/L), la β 2-microglobulina fue de 2,61 mg/L (0,8-2,2 mg/L), la proteína C reactiva fue de 1 mg/dL y la velocidad de sedimentación globular (VSG) de 5 mm en la primera hora. El hemograma, el frotis de sangre periférica y la coagulación fueron normales. Las serologías virales (virus de Epstein-Barr -VEB-, citomegalovirus -CMV-, virus de la hepatitis A

-VHA-, B -VHB-, C -VHC- y virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-) fueron negativas.

El estudio de tomografía computarizada (TC) de cuello a pelvis objetivó numerosas adenopatías supra- e infradiaphragmáticas (submandibulares, laterocervicales, axilares, mediastínicas, mesentéricas, retroperitoneales, inguinales), así como esplenomegalia de 14,7 cm y una masa en el riñón izquierdo de 7,5 x 6 x 6 cm.

La biopsia de la masa renal objetivó infiltración extensa y difusa del intersticio renal ("en sábana"), ocasionalmente pseudonodular, por linfocitos atípicos de morfología centrofolicular, con abundantes centrocitocitos (de pequeño-mediano tamaño, citoplasma escaso y núcleo redondeado u ovoide de cromatina densa, sin nucléolo evidente) y algunos centroblastos (de mayor tamaño, amplio citoplasma eosinófilo y un gran núcleo de cromatina laxa, con uno o varios nucléolos pequeños). También se identificaron figuras de mitosis, alguna de características atípicas. El estudio inmunohistoquímico de estos linfocitos atípicos fue positivo para CD20, CD79a, CD10, bcl2, bcl6 y CD23, y negativo para TdT, MUM1, ciclina D1, VEB, CD30, CD15, c-myc, p53, CD3, CD2, CD5 y CD7. El Ki67 fue del 20%. En las áreas pseudonodulares se apreció una trama reticular expandida (CD23+++ / CD21+). Los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos eran compatibles con el diagnóstico de linfoma folicular, grado histológico II. La hibridación *in situ* en el tejido demostró la presencia de la translocación t(14;18)(q32;q21) (Figura 1).

El estudio de extensión mediante tomografía por emisión de positrones (PET)/TC objetivó hipercaptación

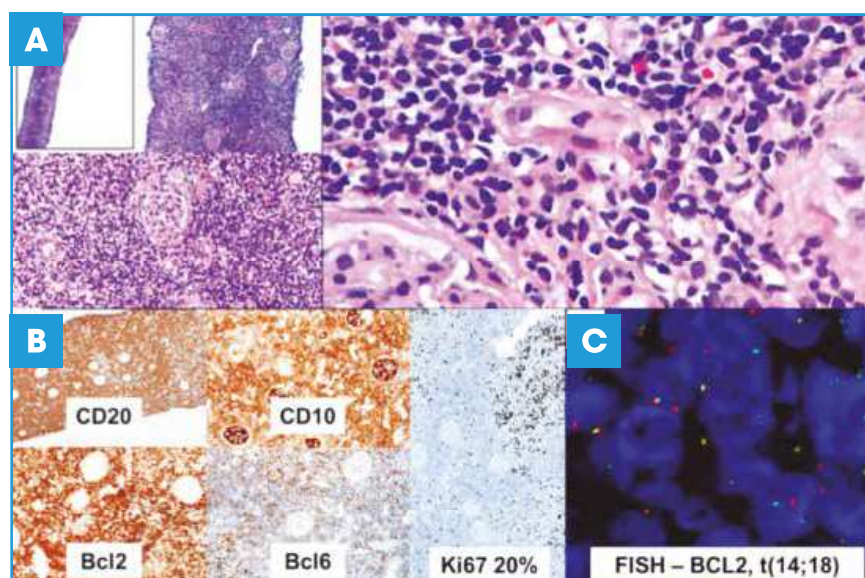


Figura 1. Imágenes de la biopsia renal al diagnóstico del linfoma folicular. A: hematoxilina-eosina ($\times 2$, $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$); B: inmunohistoquímica positiva para CD20, CD10, Bcl2 y Bcl6; Ki67 del 20%; C: hibridación *in situ* (FISH) positiva para la t(14;18)(q32;q21).

ción en los territorios ganglionares previamente descritos en la TC y en la región renal izquierda, así como en el mango esternal y en el hueso iliaco. No se pudo efectuar estudio medular.

Con el diagnóstico de linfoma folicular de grado histológico II, estadio IV-A de Ann Arbor, se inició el tratamiento según el esquema R-CHOP $\times 6$ ciclos (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² y prednisona 100 mg) junto con triple profilaxis intratecal (hidrocortisona 20 mg, metotrexato 12 mg, citarabina 30 mg) y que finalizó en mayo de 2018, objetivándose respuesta metabólica completa, con reducción o práctica desaparición de las adenopatías en todos los territorios afectados en la PET/TC de revaloración.

➤ Historia actual, exploración física y resumen de pruebas complementarias

En septiembre de 2018, la paciente ingresó nuevamente en su hospital local por fiebre de hasta 38 °C, junto con dolor abdominal, vómitos y diarrea, sin hallazgos relevantes a la exploración física. En la analítica se objetivó: AST 190 U/L (8-30 U/L), ALT 250 U/L (10-40 U/L), GGT 183 U/L (2-73 UI/L), fosfatasa alcalina 276 UI/L (120-390 UI/L) e hiperbilirrubinemia de 7,0 mg/dL (0,3-1,2 mg/dL); la LDH era de 463 U/L (208-378 UI/L), la

$\beta 2$ -microglobulina de 3,72 mg/L (0,8-2,2 mg/L) y la proteína C reactiva de 15,9 mg/dL ($< 0,04$ mg/dL). El hemograma mostró pancitopenia: Hb 80 g/L (volumen corpuscular medio -VCM- 99 fL), plaquetas de $37 \times 10^9/L$ y leucocitos de $0,8 \times 10^9/L$ ($< 1\%$ de células atípicas). Se cursaron cultivos de sangre, orina y heces, siendo todos negativos. Los estudios serológicos frente a *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Coxiella spp.* y *Leishmania spp.* también fueron negativos.

Se realizó una nueva TC de cuello a pelvis, en la que se objetivaron adenopatías subcentrímetras mesentéricas, retroperitoneales, hepatomegalia y esplenomegalia (16,5 cm). Se realizó también una gastroscopia, que mostró un área

pseudopolipoidea de 6 mm en la curvatura mayor gástrica, así como erosiones parcheadas en la segunda porción del duodeno, de las que se tomaron sendas biopsias. Finalmente, se realizó un aspirado de médula ósea, del que solo se obtuvo sangre medular, con menos de un 1% de células atípicas.

A pesar del tratamiento antimicrobiano empírico con meropenem, teicoplanina, amikacina y anfotericina B liposomal, la paciente continuó con fiebre, objetivándose además empeoramiento de la clínica abdominal y marcado deterioro biológico, tanto bioquímico (LDH 1.700 UI/L) como hematológico, con empeoramiento de la pancitopenia y aparición de hasta un 11% de células atípicas en sangre periférica.

Con la sospecha de recaída precoz se traslada a nuestro centro. A su llegada, la paciente presentaba compromiso grave del estado general. A la exploración, destacaban palidez mucocutánea, hepatomegalia y esplenomegalia de 2 y 3 cm a través del reborde costal, respectivamente. No se palpaban adenopatías periféricas.

La analítica objetivó: AST 77 U/L, ALT 40 U/L, GGT 64 U/L, fosfatasa alcalina 497 U/L, bilirrubina total 0,90 mg/dL, ferritina 3.726 ng/mL; la LDH fue de 1.649 U/L. El hemograma mostró: hemoglobina (Hb) 76 g/L (VCM: 93,2 fL), plaquetas $22 \times 10^9/L$ y leucocitos $0,88 \times 10^9/L$. En el frotis de sangre periférica se observó un 15% de células atípicas (Figura 2). Presen-

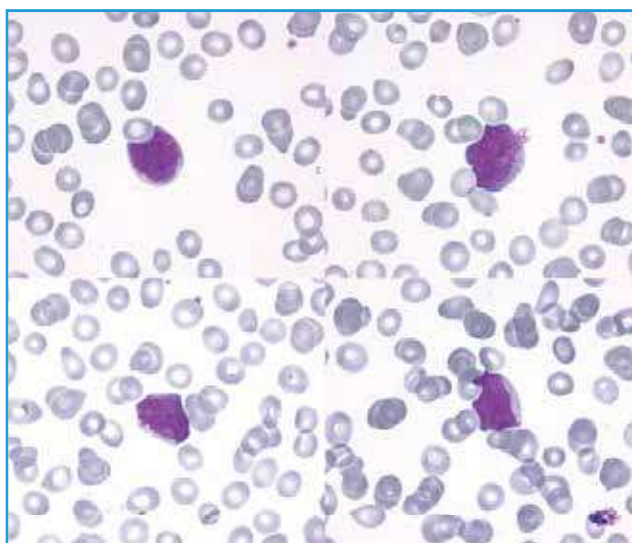


Figura 2. Citología de la extensión de sangre periférica. May-Grünwald-Giemsa (x 100).

taban tamaño heterogéneo, entre medio y grande, y muy alta relación núcleo/citoplasma. Los núcleos eran redondeados, algunos con cisuras o hendiduras, y presentaban una cromatina finamente reticulada, con uno o varios nucléolos de tamaño mediano. Los citoplasmas eran escasos, basófilos y sin granulación.

El aspirado medular fue blanco (*dry tap*). Se efectuaron improntas del cilindro de biopsia y se cursaron muestras de sangre periférica para estudios de inmunofenotipo, citogenético (cariotipo, hibridación *in situ*) y de biología molecular.

En las improntas se apreció infiltración masiva por células atípicas de características similares a las descritas en sangre periférica (Figura 3).

En algunas de estas células se apreciaban microvacuolas. La tinción de PAS fue considerada negativa, aunque se intuía microgranulación PAS positiva en algunos elementos de gran tamaño (Figura 4).

El estudio inmunofenotípico en sangre periférica objetivó la existencia de una población, sobre un 5%, de elementos con baja dispersión frontal y angular de luz, con un fenotipo positivo para CD45, CD19, CD22, CD10 débil (con una intensidad media de fluorescencia de 27), CD81, bcl2, TdT y cadenas μ citoplasmáticas (cit μ). Mientras que fue negativa la expresión de CD20, CD79b, FMC7, slg (inmunoglobulinas de superfi-

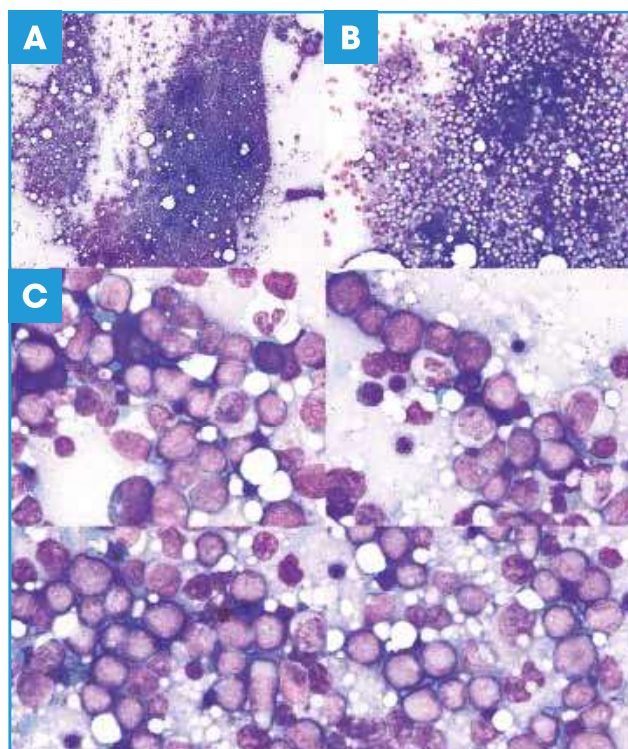


Figura 3. Citología de la impronta del cilindro de médula ósea. May-Grünwald-Giemsa (A: x 4; B: x 20; C: x 100).

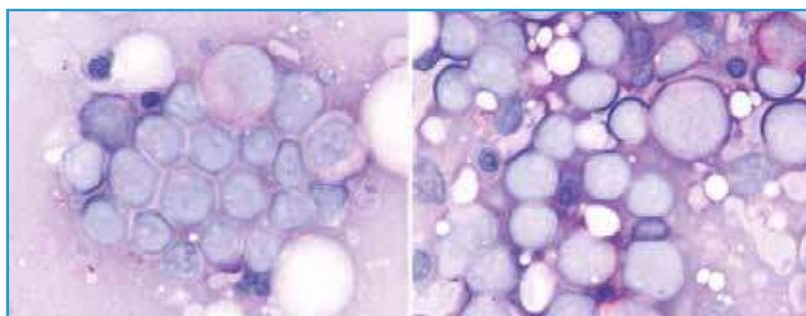


Figura 4. Citoquímica en la impronta del cilindro de médula ósea. PAS (x 100).

cie), CD11c, CD34 y CD117, así como de marcadores mieloides (mieloperoxidasa, CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b) y linfoides T (CD2, CD3, CD5, CD7) (Figura 5).

El estudio de hibridación *in situ* en la muestra de sangre periférica mostró positividad para el reordenamiento *BCL2* t(14;18)(q32;q21) (sonda doble color/doble fusión) y *MYC* (8q24) (sonda *break apart*), con negatividad para los reordenamientos de *BCL6* (3q27) (sonda *break apart*) y *MYC* t(8;14)(q24;q32) (sondas doble color/doble fusión) (Figura 6). El cariotipo en la muestra de sangre periférica reveló: 46,XX,t(8;22)(q24;q11),t(14;18)(q32;q21)[16]/46,idem,add(15)(q24)[6] (Figura 7).

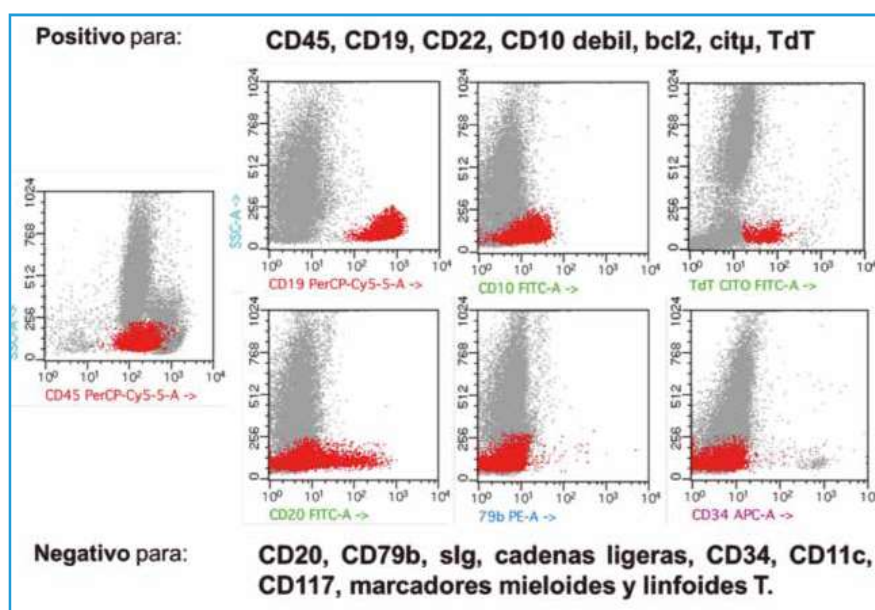


Figura 5. Inmunofenotipo mediante citometría de flujo en sangre periférica.

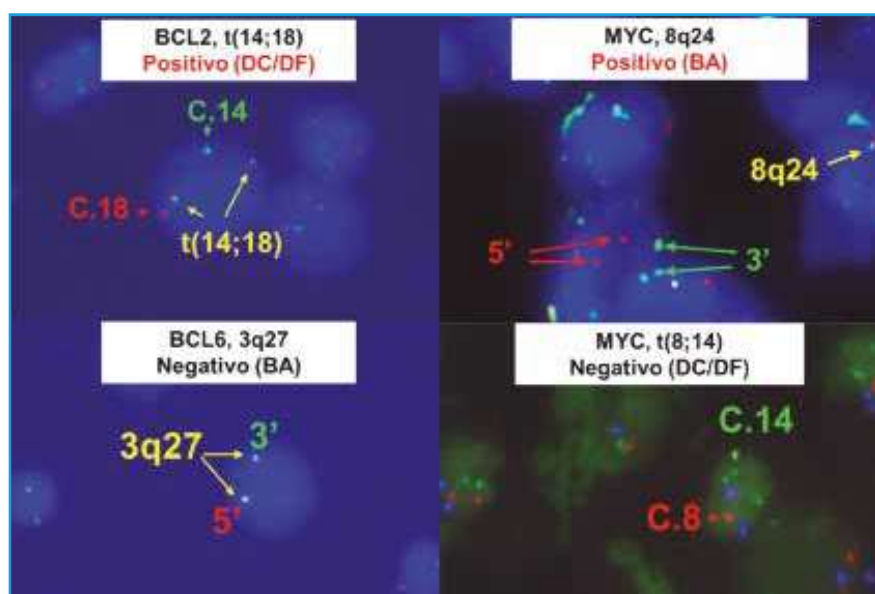


Figura 6. Hibridación *in situ* en sangre periférica. Translocación t(14;18)(q32;q21) *IGH-BCL2* (DC/DF): positivo. Reordenamiento 3q27 *BCL6* (BA): negativo. Reordenamiento 8q24 *MYC* (BA): positivo. Translocación t(8;14)(q24;q32) *MYC-IGH* (DC/DF): negativo. BA: sonda *break-apart*; DC/DF: sonda doble color/doble fusión.

El estudio anatomopatológico de la biopsia duodenal describía ocupación de la lámina propia por linfocitos atípicos de pequeños y mediano tamaño, con cromatina de aspecto blástico, escaso citoplasma y numerosas imágenes de mitosis y apoptosis. La inmunohistoquímica fue positiva para PAX5, CD79a, TdT, CD10, bcl2 y c-myc (80-90%), y negativa para CD20,

MUM1, bcl6, ciclina D1, CD20, CD43, CD3, CD5, CD34 y citoqueratina AE1/3, todos los marcadores de línea T y CD34. El Ki67 fue del 80% (Figura 8).

Finalmente, el estudio anatomopatológico de la biopsia de médula ósea objetivó infiltración masiva por elementos de aspecto blástico, con nucléolo central. La inmunohistoquímica fue positiva para CD45, CD79a débil, CD10, bcl2, CD99, TdT y negativa para CD34, CD20, MUM1, ciclina D1, CD68, bcl6, CD138, glicoforina A y marcadores mieloides y linfoides T. El Ki67 fue del 90% (Figura 9).

› Diagnóstico definitivo

Leucemia/Linfoma de precursores B con hallazgos citogenéticos de doble *hit*, reordenamiento de BCL2 y de MYC, variante t(8;22) (q24;q11).

› Tratamiento y evolución

Se inició tratamiento de inducción según el protocolo de alto riesgo de PETHEMA (LAL-AR/2011: vincristina 1,5 mg/m² días 1, 8, 15 y 22; daunorubicina 45 mg/m² días 1, 8, 15 y 22; prednisona 60 mg/m² días 1 a 14, 30 mg/m² días 15 a 21 y 15 mg/m² días 21 a 28; y L-asparaginasa 10.000 UI/m² días 16-20, 23-27). El estudio medular del día +14 objetivó la persistencia de una infiltración del 20% a expensas de

elementos con la misma morfología, inmunofenotipo y alteraciones citogenéticas que las objetivadas en el estudio previo.

La paciente reingresó 4 semanas después de finalizar el tratamiento por deterioro marcado del estado general y astenia. El hemograma objetivó leucocitos de 25,1 × 10⁹/L con más de un 90% de células atípicas

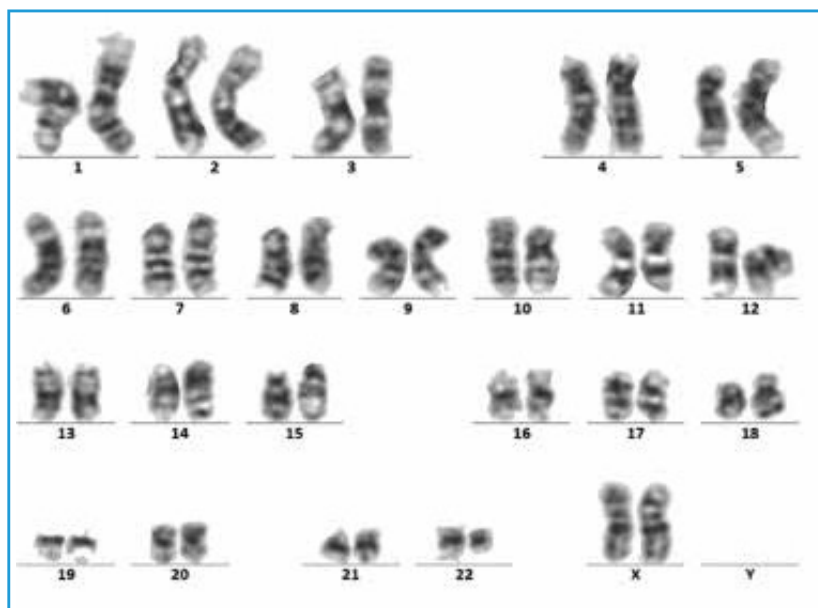


Figura 7. Cariotipo en sangre periférica. El cariotipo mostró la siguiente fórmula cromosómica: 46,XX,t(8;22)(q24;q11), t(14;18)(q32;q21)[16]/46,idem,add(15)(q24)[4].

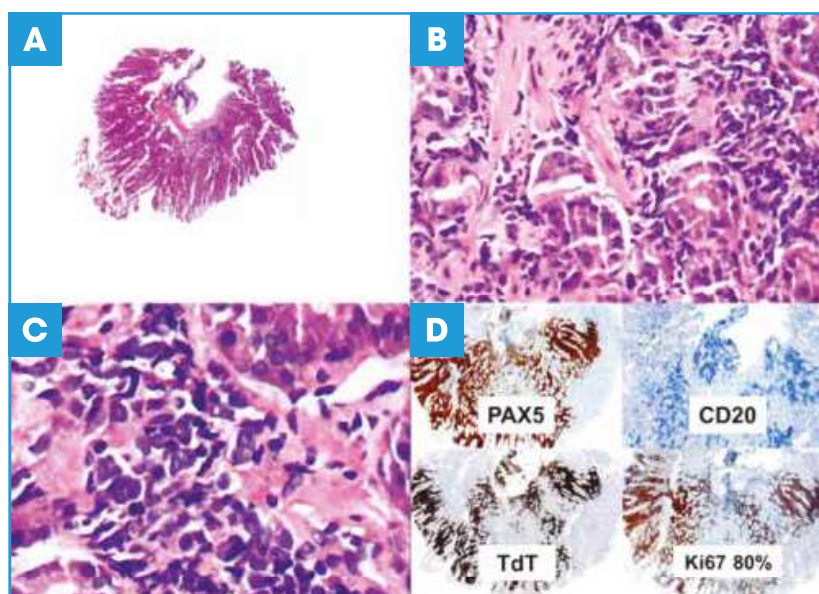


Figura 8. Imágenes de la biopsia duodenal. A-C: hematoxilina-eosina (A: x 2, B: x 40, C: x 100); D: inmunohistoquímica positiva para PAX5 y TdT, y negativa para CD20, Ki67 del 20%.

y una LDH de 29.000 U/L (208-378 UI/L), y falleció 5 días después por una hemorragia intraabdominal masiva debida a una rotura esplénica.

Con carácter retrospectivo, se realizó un estudio molecular del reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en las muestras de la biopsia renal al diagnóstico del linfoma folicular

y en la sangre periférica en el momento de la progresión con fase leucémica. En ambos casos, se objetivó una posición similar (en nucleótidos) de los picos de ambos casos de reordenamiento: 255,4 vs. 260,2 para *FR2* en las muestras renal y de sangre periférica, respectivamente; y 121,2 vs. 124,9 para *FR3* en la misma comparación (**Figura 10**). Dichos hallazgos fueron altamente sugestivos de clonalidad (transformación linfoblástica).

➤ Discusión

Se presenta el caso de una paciente diagnosticada previamente de linfoma folicular, grado histológico II, estadio IV-A, que progresa 4 meses después de finalizar la inmunopoliquimioterapia de primera línea a expensas de una neoplasia de células linfoides que infiltra el tracto gastrointestinal, la médula ósea y desarrolla fase leucémica, con células B de aspecto inmaduro, pérdida de expresión de antígenos de línea B (CD20 y CD79b), nueva expresión de TdT y hallazgos citogenéticos de doble *hit*, variante t(8;22) de reordenamiento de *MYC*.

Los anteriores hallazgos, siendo muy infrecuentes, obligan a plantear las siguientes opciones:

- ¿Se trataba de un linfoma folicular transformado posteriormente a una leucemia linfoblástica B con hallazgos citogenéticos de doble *hit*?
- ¿Se trataba de un linfoma folicular que evolucionó a un linfoma B de alto grado doble *hit*, con pérdida de expresión antigénica y expresión aberrante de TdT?
- ¿Se trataba en realidad de un linfoma B de alto grado *single hit* al debut que respondió mal al tratamiento y posteriormente progresó, pero en forma de un doble *hit* con pérdida de expresión antigénica B y expresión aberrante de TdT?

En la reciente revisión de la clasificación de las neoplasias linfoides de la Organización Mundial de

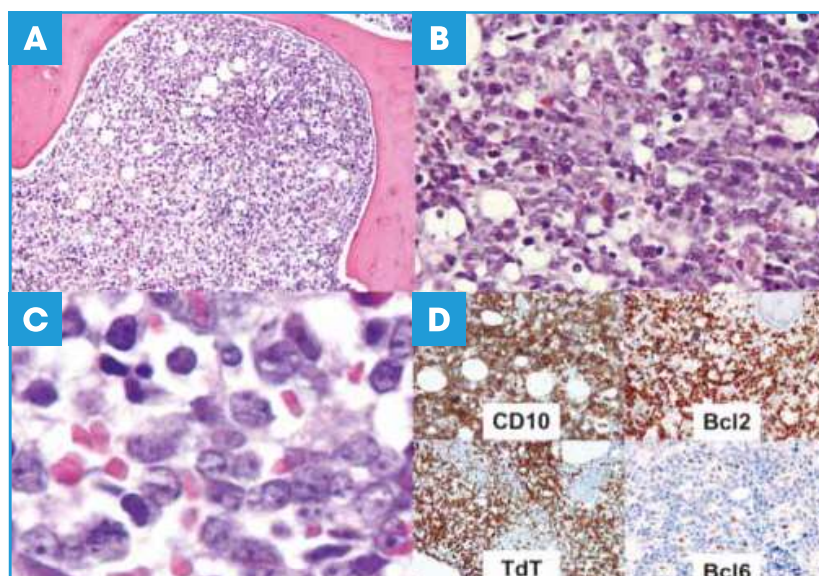


Figura 9. Cariotipo en sangre periférica. El cariotipo mostró la siguiente fórmula cromosómica: 46,XX,t(8;22)(q24;q11), t(14;18)(q32;q21)[16]/46,idem,add(15)(q24)[6]

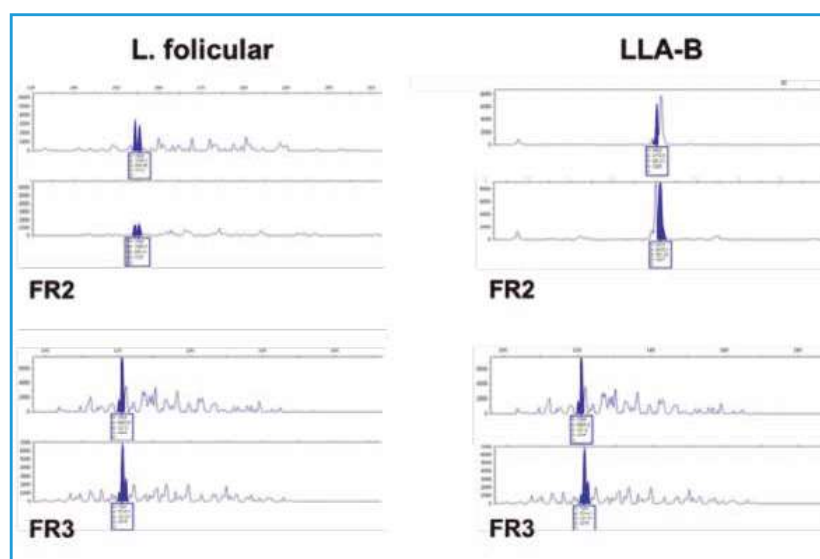


Figura 10. Reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. En las muestras al diagnóstico (linfoma folicular) y a la progresión (LLA-B), se objetivó una posición similar (en nucleótidos) de los picos de ambos casos de reordenamiento. Dichos hallazgos fueron altamente sugestivos de clonalidad.

la salud (OMS) de 2017, el linfoma de alto grado de células B doble/triple *hit* (*HGBCL-DH/TH*) queda definido por el reordenamiento del protooncogén *MYC* (8q24) –tanto en su forma más frecuente con el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (14q32) como alternativamente con los genes de las cadenas ligeras kappa (2p12) o lambda (22q11)– combinado con las translocaciones concurrentes de

BCL2 y/ o *BCL6*⁽¹⁾. En la descripción de dicha entidad, se acepta que, si bien en la mayoría de los casos la morfología se corresponde con la de un linfoma B difuso de célula grande (o, con menor frecuencia, con la de un linfoma de Burkitt o intermedia entre ambas), también puede presentarse raramente con una morfología de tipo leucemia linfoblástica B o, incluso, de tipo linfoma folicular.

Un reciente estudio que evaluaba una serie de 13 casos de *HGBCL-DH/TH*⁽²⁾ encontraba expresión de TdT en 4 pacientes. Tres casos presentaban morfología centroblastica y el otro morfología de tipo Burkitt; este último caso además presentaba el diagnóstico previo de linfoma folicular. Los 4 tenían reordenamiento de *BCL2* y 3 lo tenían de *BCL6*; el caso con diagnóstico previo de linfoma folicular fue *BCL6* negativo. En todos se detectó reordenamiento de *MYC* por hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con la sonda t(8;14)(q24;q32). Interesantemente, solo en uno se detectó en el cariotipo la translocación t(8;14)(q24;q32), mientras que en 2 se detectó la variante t(8;22)(q24;q11) (incluyendo el caso con diagnóstico previo de linfoma folicular). En el cuarto no se hallaron alteraciones de 8q24. La presentación clínica y la evolución fueron heterogéneas en los 4 sujetos: un paciente fue *exitus letalis* 2 semanas después del diagnóstico, el caso con diagnóstico previo de linfoma folicular fue refractario primario al tratamiento inmunopoliquimioterápico y los 2 restantes estaban libres de enfermedad después de recibir R-HyperCVAD, seguido de trasplante autólogo en un caso y alogénico en otro.

Es de destacar que en el paciente de esta serie con similares características al presentado, es decir, diagnóstico previo de linfoma folicular, positividad de TdT y CD10, negatividad de CD20 y slg, reordenamiento de *BCL2* y de *MYC* con t(8;22)(q24;q11), se estableció el diagnóstico de leucemia linfoblástica B⁽²⁾.

Es relevante que muchos de los casos descritos en la literatura para *HGBCL-DH/TH* y positividad de TdT, ade-

más de presentar morfología y datos de fenotipo de leucemia linfoblástica B (por ejemplo, positividad de CD10 y/ o CD99, expresión débil o negativa de CD45 y ausencia de slg), tengan un diagnóstico previo de linfoma folicular⁽³⁻⁵⁾. Por otra parte, la transformación de un linfoma folicular en leucemia linfoblástica B es un hallazgo raro pero bien documentado, añadiéndose en la mayoría de los casos descritos el reordenamiento de MYC al de BCL2, como ocurría en nuestro caso^(2,6-8). En este sentido, es destacable la propuesta de caracterizarlos como una entidad diferenciada bajo el epígrafe "transformación linfoblástica de un linfoma folicular"⁽⁶⁾.

Con una perspectiva diferente y, en oposición a las actuales recomendaciones de la OMS de catalogar como leucemia linfoblástica B todos los casos con positividad para TdT, algunos autores han descrito:

- Casos *de novo* con morfología y fenotipo *HGBCL* sin diagnóstico previo de linfoma no Hodgkin.
- Casos con diagnóstico previo de linfoma folicular y morfología y fenotipo *HGBCL-DH*, con reordenamiento de *MYC* y *BCL2*.
- Casos con diagnóstico previo de linfoma no Hodgkin sin reordenamiento de *BCL2*, con aparición de TdT en progresión.

En conjunto, estos autores proponen diferenciar los casos con positividad para TdT y citogenética doble *hit*, basándose tanto en la baja frecuencia de reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6* en las leucemias linfoblásticas B *de novo* típicas, como en su diferente y más agresivo comportamiento, más parecido al de los *HGBCL-DH/TH* que al de las leucemias linfoblásticas B⁽⁹⁾. En este sentido, abogan por reconsiderar las actuales recomendaciones categorizantes de la OMS sobre TdT y, a la vista de su posible positividad en neoplasias B maduras como un fenómeno epigenético aislado⁽⁶⁾ y, en contextos citológicos y fenotípicos que apoyen el diagnóstico de *HGBCL*, proponen establecer la categoría "linfoma de alto grado TdT-positivo", con 2 subgrupos diferenciados, como el "linfoma blástico B con reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6*" y la "leucemia/linfoma de precursores B transformado desde un linfoma folicular"⁽⁹⁾.

El hallazgo de vinculación clonal en la evolución de linfoma folicular a leucemia linfoblástica B puede parecer contraintuitivo. Sin embargo, estudios recientes de transdiferenciación, desdiferenciación y plasticidad de línea de los linfocitos B maduros han esclarecido su base patogénica⁽⁶⁾. En este sentido, aunque el

linfoma folicular es una neoplasia de linfocitos B maduros, se ha sugerido que la linfomagénesis con la adquisición de la t(14;18) podría no iniciarse en el centro germinal, sino en los precursores tempranos B de la médula ósea en la fase inicial del reordenamiento VDJ⁽¹⁰⁾. En consecuencia, la transformación linfoblástica del linfoma folicular podría explicarse por:

- La existencia de un precursor B inmaduro portador del reordenamiento t(14;18)(q24;q32) en médula ósea, común a ambos procesos, que se altera de manera secuencial y/o divergente, adquiriendo lesiones en *MYC*.
- La adquisición de alteraciones en *MYC* AID-dependientes durante reentradas sucesivas en el centro germinal de células de memoria afectadas de t(14;18)(q24;q32)⁽¹¹⁻¹³⁾.

Con el fin de validar nuestra hipótesis, estudiamos las cadenas pesadas de inmunoglobulinas mediante técnicas moleculares tanto en la fase de linfoma folicular como en la de leucemia/linfoma de precursores B; en ambas muestras se encontraron reordenamientos aunque en diferentes *framework regions* (*FR*). La gran similitud (aunque no igualdad) de la longitud de los amplicones objetivados tanto en *FR2* como en *FR3* nos hizo pensar que en realidad ambas fases de la enfermedad tenían un mismo reordenamiento. Este hallazgo refuerza, a nuestro ver, la hipótesis de evolución clonal entre ambas fases de la enfermedad.

En resumen, y en respuesta a las preguntas con las que iniciábamos la discusión, se trata de una paciente diagnosticada de un linfoma folicular transformado a una entidad que fenotípicamente sugería una leucemia linfoblástica B, por la expresión de TdT, CD10 y CD99, así como por la pérdida de CD20 y slg, y que genéticamente presentaba una segunda translocación *driver* que afectaba a *MYC*. El diagnóstico definitivo fue el de una leucemia/linfoma de precursores B con doble *hit* (transformación linfoblástica de linfoma folicular), proceso clínico y biológicamente distinto a la leucemia linfoblástica B *de novo* y que, probablemente, requiera un tratamiento diferenciado y más agresivo.

➤ Conclusiones para recordar

1. La expresión de TdT en pacientes con diagnóstico previo de neoplasias B maduras obliga a una reevaluación inmunofenotípica y citogenética (cariotipo y FISH), esta última dirigida más específicamente al estudio de reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y *BCL6*.

2. El hallazgo de doble *hit* en neoplasias linfoides de línea B, aunque más frecuentemente asociado a HGB-CL, obliga a descartar el diagnóstico de leucemia/linfoma de precursores B.

3. El hallazgo simultáneo de fenotipo compatible con leucemia/linfoma de precursores B con doble *hit* se acompaña de una clínica específica y más agresiva que las leucemias linfoblásticas *de novo* clásicas y, probablemente, requiere un abordaje terapéutico diferenciado.

4. Los diagnósticos complejos, como el presente caso, hacen necesaria la integración de los hallazgos moleculares, citogenéticos, fenotípicos y cito/histológicos, y obligan a la fusión de los hallazgos hematológicos y patológicos.

► Bibliografía

1. Kluin P, Harris NL, Stein H, Leoncini L, Campo E, Jaffe ES, et al. High grade B-cell lymphoma. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (eds.). WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissue. WHO IARC Press; 2017. pp. 335-41.
2. Moench L, Sachs Z, Aasen G, Dolan M, Dayton V, Courville EL. Double- and triple-hit lymphomas can present with features suggestive of immaturity, including TdT expression, and create diagnostic challenges. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:2626-35.
3. Thangavelu M, Olopade O, Beckman E, Vardiman JW, Larson RA, McKeithan TW, et al. Clinical, morphologic, and cytogenetic characteristics of patients with lymphoid malignancies characterized by both t(14;18)(q32;q21) and t(8;14)(q24;q32) or t(8;22)(q24;q11). *Genes Chromosomes Cancer*. 1990 Jul;2(2):147-58.
4. Kroff SH, Domiati-Saad R, Finn WG, Dawson DB, Schnitzer B, Singleton TP, Ross CW. Precursor B-lymphoblastic transformation of grade I follicle center lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2000 Mar;113(3):411-8.
5. Sun X, Gordon LI, Peterson LC. Transformation of follicular lymphoma to acute lymphoblastic leukemia. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:997-8.
6. Geyer JT, Subramaniam S, Jiang Y, Elemento O, Ferry JA, de Leval L, et al. Lymphoblastic transformation of follicular lymphoma: a clinicopathologic and molecular analysis of 7 patients. *Hum Pathol*. 2015;46:260-71.
7. De Jong D, Voetdijk BM, Beverstock GC, van Ommen GJ, Willemze R, Kluin PM. Activation of the c-myc oncogene in a precursor-B-cell blast crisis of follicular lymphoma, presenting as composite lymphoma. *N Engl J Med*. 1988 May 26;318(21):1373-8.
8. Young KH, Xie Q, Zhou G, Eickhoff JC, Sanger WG, Aoun P, Chan WC. Transformation of follicular lymphoma to precursor B-cell lymphoblastic lymphoma with c-myc gene rearrangement as a critical event. *Am J Clin Pathol*. 2008 Jan;129(1):157-66.
9. Ok CY, Medeiros LJ, Thakral B, Tang G, Jain N, Jabbour E, et al. High-grade B-cell lymphomas with TdT expression: a diagnostic and classification dilemma. *Mod Pathol*. 2019;32(1):48-58.
10. Roulland S, Faroudi M, Mameessier E, Sungalee S, Salles G, Nadel B. Early steps of follicular lymphoma pathogenesis. *Adv Immunol*. 2011;111:1-46.
11. Slot LM, Hoogeboom R, Smit LA, Wormhoudt TA, Biemond BJ, Oud ME, et al. B-Lymphoblastic Lymphomas Evolving from Follicular Lymphomas Co-Express Surrogate Light Chains and Mutated Gamma Heavy Chains. *Am J Pathol*. 2016 Dec;186(12):3273-84.
12. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009;114:2273-9.
13. Mameessier E, Broussais-Guillaumot F, Chetaille B, Bouabdallah R, Xerri L, Jaffe ES, Nadel B. Nature and importance of follicular lymphoma precursors. *Hematologica*. 2014;99:802-10.