

Paciente con componente monoclonal IgM kappa, esplenomegalia y lesiones óseas Linfoma difuso de células grandes B *MYD88*mut en paciente con antecedente de macroglobulinemia de Waldenström

Ramón Díez-Feijoo¹, Leonor Arenillas^{1,6}, Xavier Calvo^{1,6}, Sara Montesdeoca^{1,6}, Marta Salido^{2,6}, Anna Puiggrós^{2,6}, Nieves García-Gisbert^{3,7}, Concepción Fernández^{3,7}, Ivonne Vázquez⁴, Eugènia Abella^{5,7}, Blanca Espinet^{2,6}, Lluís Colomo^{4,6}, Beatriz Bellosillo³, Ana Ferrer^{1,6}

¹ Laboratorio de Citología Hematológica. Servicio de Patología. Hospital del Mar. Barcelona; ² Laboratorio de Citogenética Molecular. Servicio de Patología. Hospital del Mar. Barcelona; ³ Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Patología. Hospital del Mar. Barcelona;

⁴ Servicio de Patología. Hospital del Mar. Barcelona; ⁵ Servicio de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona; ⁶ Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques (GRETNHE); ⁷ Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques

› Motivo de consulta

Se trata de un varón de 66 años que acude a urgencias por presentar disestesias mentonianas, fiebre de predominio vespertino, dolor en el hipocondrio izquierdo y sudoración nocturna de una semana de evolución.

› Antecedentes

Tres años y medio antes del cuadro actual, el paciente había sido remitido a las consultas de hematología por anemia de 106 g/L y componente monoclonal IgM kappa de 32 g/L detectados en una analítica realizada para el estudio de un cuadro de cefalea y acrocianosis. Dos semanas antes había presentado una infección diseminada por virus herpes varicela-zóster. La exploración física era normal. El hemograma mostró anemia normocítica normocrómica y la bioquímica resultó normal. La cuantificación de IgM fue de 43 g/L, con IgG e IgA normales. En la inmunofijación urinaria se detectó la presencia de cadenas ligeras kappa. El estudio de crioprecipitinas y crioglobulinas fue negativo. La morfología de sangre periférica (SP) mostró la presencia de un 55% de linfocitos atípicos de aspecto maduro, tamaño heterogéneo, cromatina condensada, la mayoría con citoplasma moderadamente amplio, basófilo y algún linfoplasmocito (Figura 1). Se realizó un aspirado de médula ósea (MO) que mostró la presencia de un 39% de linfocitos (con áreas de hasta el 85%) de pequeño y mediano tamaño, núcleo regular y escaso citoplasma en la mayoría de los elementos, algún linfoplasmocito y un 5% de células plasmá-

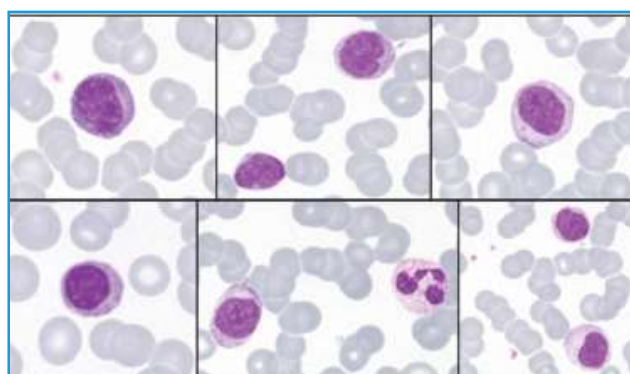


Figura 1. Morfología de sangre periférica. May-Grünwald Giemsa. Se observan linfocitos atípicos de aspecto maduro, tamaño heterogéneo, cromatina condensada, la mayoría con citoplasma moderadamente amplio, basófilo y algún linfoplasmocito.

ticas, así como abundantes mastocitos de morfología normal en las zonas de grumo (Figura 2).

El estudio inmunofenotípico de MO puso de manifiesto la presencia de linfocitos B de fenotipo anómalo (CD19+, CD22+, CD79b++, CD20++, FMC7-, CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, CD11c-, CD25+) y expresión monotípica débil de cadena ligera de superficie kappa (20% de la celularidad medular) (Figura 3) junto con una población de células plasmáticas (1% de la totalidad celular) de fenotipo diferente al observado habitualmente en el mieloma múltiple, con positividad parcial de CD20 y expresión monotípica de cadenas ligeras kappa intracitoplasmáticas (Figura 4). En el inmunofenotipo de SP se observó una población linfocítica B con las mismas características observadas en la MO (30% de los leucocitos) y una segunda población,

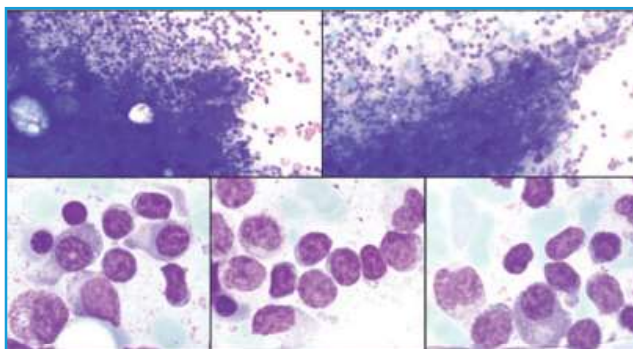


Figura 2. Aspirado de médula ósea. May-Grünwald Giemsa. Infiltración medular por un 39% de linfocitos (con áreas de hasta el 85%) de pequeño y mediano tamaño, núcleo regular y escaso citoplasma en la mayoría de los elementos. Algún linfoplasmocito y un 5% de células plasmáticas. Abundantes mastocitos de morfología normal en las zonas de grumo.

minoritaria (10% de los leucocitos), de mayor tamaño, expresión más intensa de CD19, CD20 y cadenas ligeras kappa, y positividad de FMC7 y CD11c (**Figura 5**).

El cariotipo tras cultivo de 72 horas en SP mostró pérdida del cromosoma Y en 15 metafases. El estudio molecular realizado en SP (reordenamientos completos e incompletos de IgH) resultó clonal y sugirió la existencia de más de una población linfocítica B sin poder descartar que se tratara de una única población con reordenamiento bialélico (**Figura 6**).

Se detectó la mutación p.L265P de *MYD88* mediante RT-qPCR y mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) digital se cuantificó la carga alélica de dicha mutación que resultó del 24,72% (**Figura 7**). La biopsia de MO fue compatible con infiltración nodular e intersticial por linfoma linfoplasmocitoide.

El paciente fue diagnosticado de una macroglobulinemia de Waldenström (MW) sintomática (anemia e hiperviscosidad). La tomografía computarizada (TC) mostró una esplenomegalia de 14 cm y 2 adenopatías retroperitoneales en el límite superior de la normalidad, inespecíficas, así como signos de afectación por linfoma a nivel perirrenal/periuiretral proximal. Se efectuaron plasmaféresis con descenso de la IgM sérica a 22 g/L y desaparición de la cefalea, y se inició tratamiento con rituximab, ciclofosfamida y dexametasona (5 ciclos), y rituximab y bendamustina (3 ciclos), alcanzando una respuesta parcial con disminución del componente monoclonal en > 50% (12 g/L) y persistencia de infiltración linfoplasmocítica en la biopsia de MO. Posteriormente, el paciente se

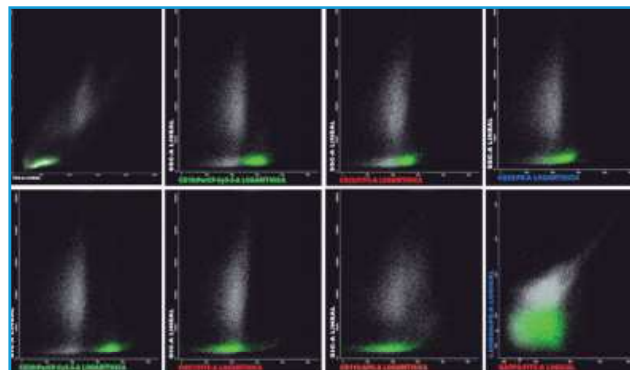


Figura 3. Estudio inmunofenotípico por citometría de flujo de médula ósea. Presencia de un 20% de linfocitos B de fenotipo anómalo: CD19+, CD22+, CD79b++, CD20++, FMC7-, CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, CD11c-, CD25+, kappa+.

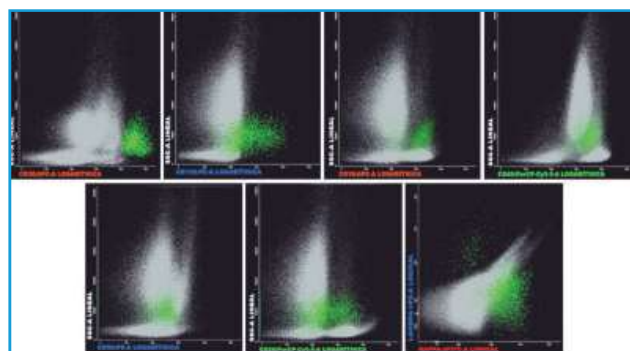


Figura 4. Estudio inmunofenotípico por citometría de flujo de médula ósea. Presencia de un 1% de células plasmáticas de fenotipo diferente al observado habitualmente en el mieloma múltiple, con positividad parcial de CD20, kappa+.

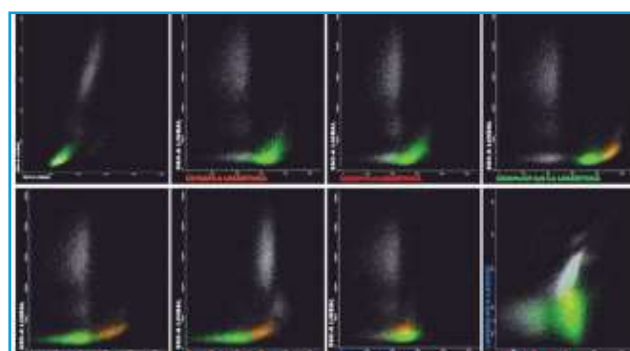


Figura 5. Estudio inmunofenotípico por citometría de flujo de sangre periférica. Presencia de un 30% linfocitos B con las mismas características observadas en la médula ósea (verde). Presencia de una segunda población constituida por un 10% de linfocitos B de mayor tamaño y fenotipo CD20++, FMC7++, CD11c+, kappa++ (naranja).

mantuvo libre de progresión con estudio molecular en SP (reordenamiento completo e incompleto de IgH y

determinación de *MYD88* por RT-qPCR) repetidamente negativo. En diversos controles analíticos, se observó persistencia del componente monoclonal sérico IgM kappa (con valores que oscilaron entre 7 y 12 g/L) sin evidencia de componente monoclonal en la orina.

» Enfermedad actual

El paciente acudió por disestesias mentonianas, dolor en el hipocondrio izquierdo, fiebre de predominio vespertino y sudoración nocturna de una semana de evolución. En la exploración física, destacaba la presencia de adenopatías cervicales y axilares izquierdas de 2 cm, junto con leve esplenomegalia (2 cm por debajo del reborde costal).

» Exploraciones complementarias

En la analítica realizada a su ingreso, destacaba una anemia normocítica normocrómica (hemoglobina: 85 g/L) y un importante aumento de la LDH (901 UI/L). El componente monoclonal sérico fue el mínimo detectado hasta el momento en la evolución de la enfermedad (IgM kappa de 3,2 g/L). La morfología de SP mostró un 4% de células de aspecto linfoide, tamaño grande, cromatina en ocasiones poco condensada, algunas con uno o varios nucleolos visibles y citoplasma amplio y basófilo (Figura 8). En el estudio inmunofenotípico de SP se identificó una población linfoide B clonal (1,5% de los leucocitos) de tamaño grande y fenotipo anómalo diferente a las observadas al diagnóstico de la MW (CD45+++, CD19+, CD79b++, CD20++, CD22+, FMC7+/+, CD5+, CD10-, BCL-2+++, CD11c-, CD25-/+, CD38+, lambda+), sin ninguna evidencia de las poblaciones B kappa anómalas observadas previamente (Figura 9). En el estudio molecular en SP se observó clonalidad de IgH, con un tamaño de los amplicones no coincidente con los observados en la muestra de SP del diagnóstico, y presencia de la mutación p.L265P de *MYD88* con una carga alélica del 11,6%. El estudio del líquido cefalorraquídeo no mostró evidencia morfológica ni inmunofenotípica de infiltración del sistema nervioso central.

Se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET)-TC en la que destacaba una voluminosa esplenomegalia intensamente hipermetabólica (*maximum standardized uptake value* -SUVmax- de 9,7 g/mL),

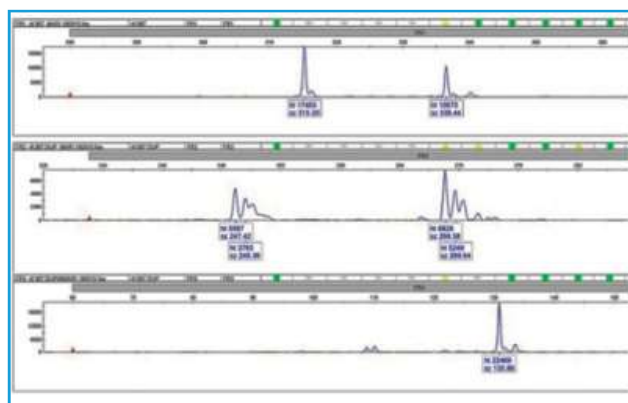


Figura 6. Estudio del reordenamiento de IgH realizado en sangre periférica. Resultado clonal que sugiere la existencia de más de una población linfocito B sin poder descartar que se trate de una única población con reordenamiento bialélico.

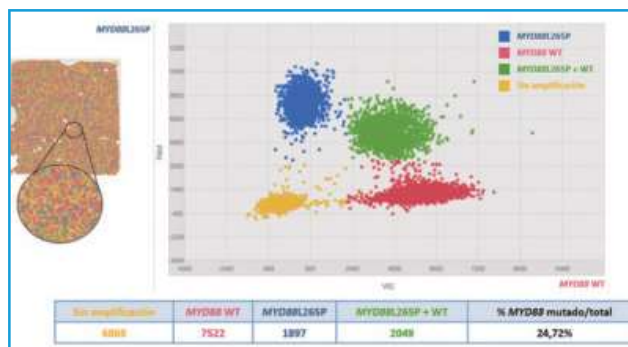


Figura 7. Cuantificación de la carga alélica de la mutación p.L265P de *MYD88* en sangre periférica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) digital. Se obtuvo una carga alélica al diagnóstico del 24,72%.

con distribución marcadamente heterogénea de la fluorodesoxiglucosa (FDG) y presencia de algunas áreas hipodensas sugestivas de infartos esplénicos, 2 lesiones sacras, una derecha (SUVmax de 7,7 g/mL) y una izquierda (SUVmax de 4,8 g/mL), así como afectación amigdalina izquierda (SUVmax de 9 g/mL) y ganglionar supra- e infradiaphragmática (SUVmax de 4,6 g/mL) (Figura 10).

La biopsia de una de las lesiones óseas sacras hipermetabólicas mostró la presencia de células grandes, atípicas, de núcleo vesiculoso, alguna con nucleolos, así como figuras de mitosis y apoptosis. El estudio inmunohistoquímico mostró que la población neoplásica expresaba marcadores de línea B, CD5, BCL6 y MYC; por el contrario, no se observó expresión de CD10 ni LMO2. El índice proliferativo, valorado con Ki-67, fue superior al 95%. No se observaron áreas de

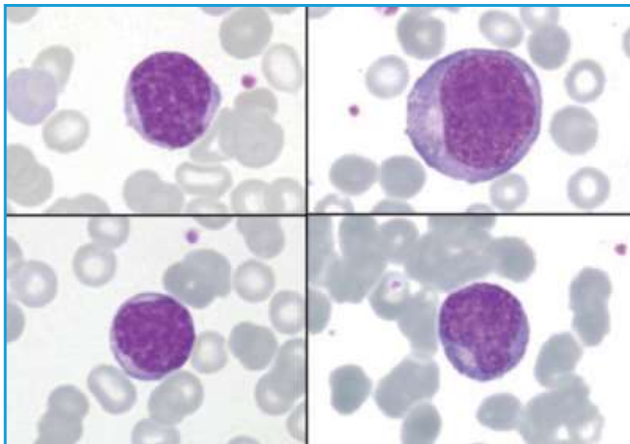


Figura 8. Morfología de sangre periférica. May-Grünwald Giemsa. Presencia de un 4% de células de aspecto linfóide, tamaño grande, cromatina en ocasiones poco condensada, algunas con uno o varios nucleolos visibles y citoplasma amplio y basófilo.

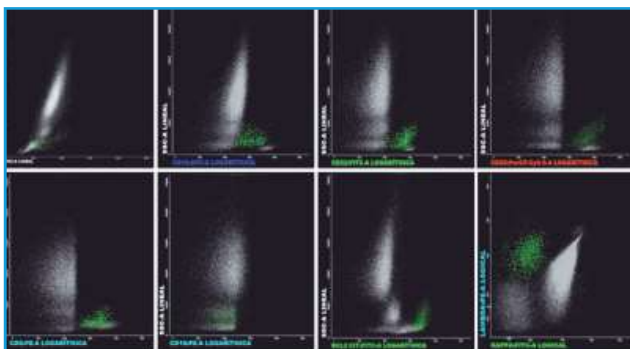


Figura 9. Estudio inmunofenotípico por citometría de flujo de sangre periférica. Presencia de un 1,5% de linfocitos B de tamaño grande y fenotipo anómalo, diferente al observado al diagnóstico de la macroglobulinemia de Waldenström: CD45+++, CD19+, CD79b++, CD20++, CD22+, FMC7+/+, CD5+, CD10-, BCL-2+++, CD11c-, CD25-/+, CD38+, lambda+.

linfoma de bajo grado residual (**Figura 11**). El estudio citogenético mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) mostró delección de *TP53*, reordenamiento *MYC-IGH*, la presencia de múltiples señales de *BCL2* y *BCL6* en ausencia de reordenamientos de estos 2 genes (hallazgo sin impacto diagnóstico o pronóstico conocido) (**Figura 12**). A nivel molecular, se detectó clonalidad de IgH (productos de PCR de tamaño coincidente con la SP actual pero no con los observados al diagnóstico) (**Figura 13**) y presencia de la mutación p.L265P de *MYD88* con una carga alélica del 19,78%.

Con el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) CD5+ con reordenamiento de *MYC*,

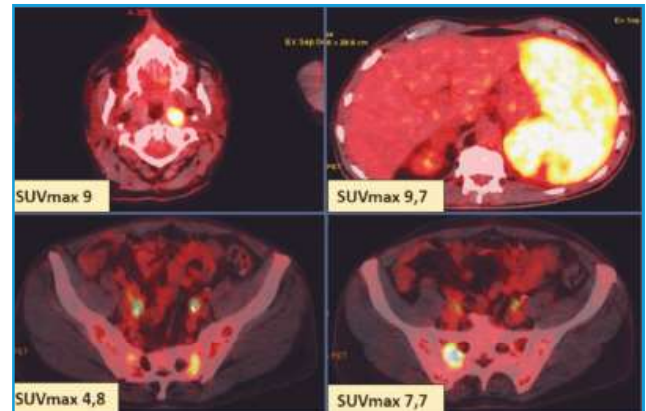


Figura 10. Tomografía por emisión de positrones (PET)-tomografía computarizada (TC). Se observa una esplenomegalia intensamente hipermetabólica con distribución heterogénea de la fluorodesoxiglucosa (FDG) y presencia de algunas áreas hipodensas sugestivas de infartos esplénicos. Dos lesiones sacras. Afectación amigdalina izquierda y ganglionar supra- e infradiaphragmática.

delección de *TP53* y mutación de *MYD88* (p.L265P), el paciente inició tratamiento quimioterápico según el esquema R-CHOP, del que hasta el momento ha recibido 3 ciclos.

> Discusión

La MW es una neoplasia de células B maduras caracterizada por la presencia de un componente monoclonal sérico IgM y de infiltración medular por linfocitos, linfoplasmocitos y células plasmáticas. Su curso clínico es variable y con frecuencia los pacientes están asintomáticos al diagnóstico. La sintomatología se relaciona con el grado de infiltración tumoral y/o con la actividad del componente monoclonal IgM (síndrome de hiperviscosidad, neuropatía, crioglobulinemia, anemia hemolítica por crioaglutininas). Más del 90% de los pacientes con MW presentan la mutación p.L265P del gen *MYD88*. A pesar de los avances terapéuticos, la MW sigue siendo incurable y las recaídas son habituales. Por el contrario, la transformación histológica, principalmente a LDCG-B, es infrecuente (5-10%), por lo que existen pocos datos al respecto^(1,2). Asimismo, en la gran mayoría de los estudios realizados no se dispone de datos moleculares que confirmen que se trata realmente de neoplasias clonalmente relacionadas o, por el contrario, de linfomas *de novo* en pacientes con el antecedente de MW. Se ha sugerido que los pacientes con MW tratados con agentes

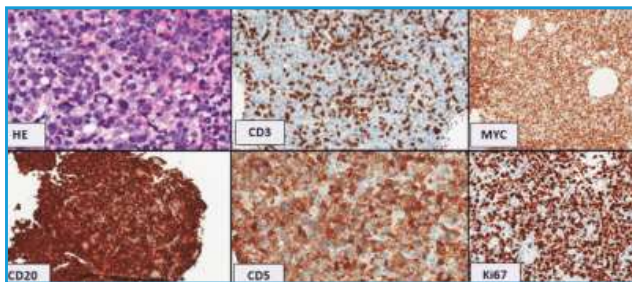


Figura 11. Biopsia de una lesión ósea sacra hipermetabólica derecha. Presencia de células grandes, atípicas, de núcleo vesiculoso, alguna con nucleolos, así como figuras de mitosis y apoptosis. El estudio inmunohistoquímico mostró que la población neoplásica expresaba marcadores de línea B, CD5, BCL6 y MYC. El índice proliferativo, valorado con Ki-67, fue superior al 95%. No se observaron áreas de linfoma de bajo grado residual.

alquilantes o análogos de las purinas presentan un mayor riesgo de transformación a linfoma agresivo^(1,3).

Al igual que en el resto de los linfomas agresivos ocurridos como transformación de linfomas B de bajo grado, la heterogeneidad anatomopatológica es habitual. Aunque el subtipo histológico más frecuente en la MW es el LDCG-B, se han descrito casos aislados asociados a virus de Epstein-Barr (VEB), linfomas T, linfomas anaplásicos de células grandes e incluso proliferaciones de células plasmáticas. En la mayoría de estos casos, los niveles de IgM sérica son inferiores en el momento de la transformación, en la mayoría de los pacientes por existir una respuesta al tratamiento administrado previamente para la MW y, en otros, por el fenómeno de dediferenciación que experimenta la clona agresiva, que pierde la capacidad de secretar IgM⁽⁴⁾. En función de este dato y de la expresión de la misma cadena ligera en la MW y el LDCG-B, la aparición de un linfoma agresivo en los pacientes diagnosticados de MW ha sido descrita tradicionalmente como transformación y no como nueva hemopatía. No obstante, existen muy pocos estudios que hayan analizado la relación clonal existente entre ambos procesos a nivel molecular⁽¹⁻⁶⁾. En los casos de leucemia linfática crónica (LLC) transformada a LDCG-B (síndrome de Richter) sí existen evidencias al respecto. Estudios recientes han demostrado que los casos de transformación sin relación clonal entre la LLC y el LDCG-B presentan un mejor pronóstico que los clonalmente relacionados, debido a que los primeros presentan con menor frecuencia alteraciones genéticas de mal pronóstico (deleción de *TP53* y/o

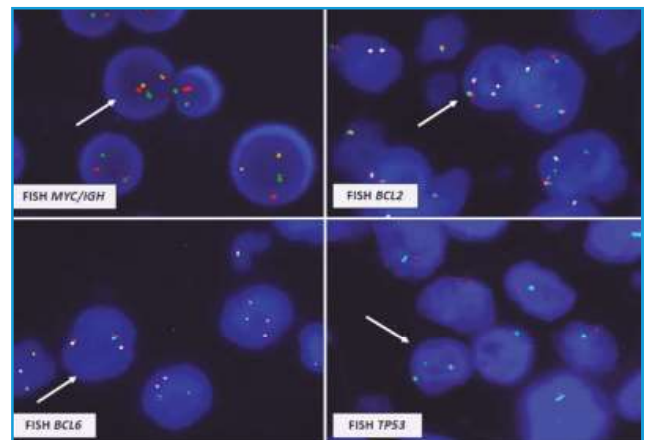


Figura 12. Estudio citogenético por técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) en la biopsia de una lesión ósea sacra derecha. Se observa (marcado con flechas) reordenamiento MYC-IGH, la presencia de múltiples señales de BCL2 y BCL6 (pero ausencia de reordenamientos de estos 2 genes) y deleción de TP53.

reordenamiento de *MYC*). Este subgrupo de pacientes con transformaciones no clonalmente relacionadas muestran una biología y una supervivencia similares a las del LDCG-B *de novo*. Por ello, se tiende actualmente a considerar síndrome de Richter únicamente a los casos de linfoma agresivo clonalmente relacionados con la LLC⁽⁷⁾.

Los pacientes con MW que presentan una transformación histológica lo hacen, en general (84-100%), en forma de afectación extraganglionar, habitualmente de MO, hueso, bazo y sistema nervioso central^(1-3,5) y, con menor frecuencia, piel y testículo. Es destacable que las contrapartidas *de novo* de estas localizaciones (linfoma cerebral primario, LDCG-B de tipo piernas, LDCG-B testicular primario) presentan una elevada frecuencia de mutación de *MYD88* (entre el 59 y el 79%)^(8,9). En este sentido, la mutación de *MYD88* desempeña probablemente un papel fundamental en la patogénesis y el desarrollo de estas hemopatías en tales localizaciones. Aunque no existen series largas que lo demuestren, la mutación de *MYD88* está presente en los escasos casos de MW transformados a LDCG-B en que ha sido estudiada^(1,3); cabe suponer que dicha mutación desempeña un papel similar en la localización predominantemente extraganglionar de estos casos de MW transformados.

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de una MW sintomática *MYD88*mut tratada con inmunoterapia, que 3 años y medio después desarrolló un LDCG-B sin aparente relación clonal con la

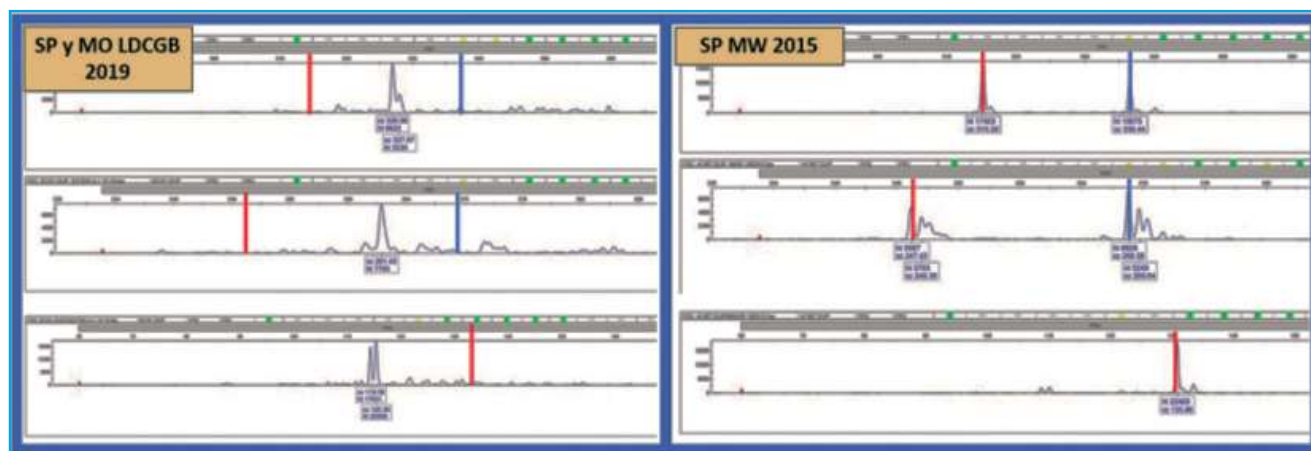


Figura 13. Estudio comparativo del reordenamiento de IgH observado en las muestras de la fase linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) frente al del diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström (MW). Se detectó en la fase LDCG-B clonalidad de IgH. Los productos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) resultaron de tamaño no coincidente con los observados al diagnóstico de la MW, demostrando así ausencia de relación clonal entre ambas fases de la enfermedad.

MW (expresión de diferente cadena ligera y diferente reordenamiento clonal de IgH en ambas neoplasias). En línea con lo anteriormente descrito y dada la ausencia de relación clonal entre ambos procesos, consideramos que el LDCG-B es una neoplasia *de novo* y no una transformación de la MW previa. De forma similar a los casos descritos de LDCG-B *MYD88*mut, presentó una localización extraganglionar. Se observó una disminución del componente monoclonal IgM en el momento del diagnóstico del LDCG-B que se interpretó como una probable persistencia de una pequeña clona residual de su MW, dada la ausencia de relación clonal entre ambas neoplasias. La mutación de *MYD88* resultó positiva también en esta segunda neoplasia, lo que nos llevó a considerar una posible relación biológica entre ambas fases de la enfermedad, aun en ausencia de relación clonal. Se realizó un estudio mediante *next generation sequencing* (NGS) de los genes más frecuentemente mutados en patología linfóide de las muestras obtenidas en las fases de MW y de LDCG-B. Se observó un perfil mutacional diferente en ambas fases (mutaciones de *MYD88*, *CD79B*, *IGLL5*, *EZH2* en la fase MW frente a mutación de *MYD88* y *TP53* en la fase LDCG-B) (Tabla 1).

Cabe destacar la detección de las mutaciones *CD79B* e *IGLL5* con cargas alélicas muy bajas (cerca al 1%) en la MO en la fase LDCG-B que, sin embargo, no se detectaron en SP. En esta misma muestra de MO no se detectó por citometría de flujo ni por otras técnicas moleculares (reordenamiento de IgH) nin-

guna evidencia de las poblaciones linfoides clonales observadas en la fase de MW. Asimismo, un estudio inmunofenotípico de MO realizado posteriormente demostró la persistencia de células plasmáticas clonales kappa en ausencia de la población linfóide clonal detectada al diagnóstico de MW. Por lo tanto, la persistencia de mutaciones de la fase MW en la fase LDCG-B se debe a la persistencia de células plasmáticas clonales kappa, que son responsables también de la

Tabla 1. Estudio mediante *next generation sequencing* (NGS) de los genes más frecuentemente mutados en patología linfóide de las muestras obtenidas en las fases de macroglobulinemia de Waldenström (MW) y de linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B)

Mutación	SP 2015 VAF (%)	SP 2019 VAF (%)	Biopsia sacra 2019 VAF (%)
CD79B p.Tyr208Ter	24,92	—	0,73
IGLL5 p.Arg69Thr	24,13	—	1,24
MYD88 p.Leu265Pro	24,52	18,55	10,00
EZH2 p.Tyr641Asn	9,46	—	—
TP53 p.Gly154AlafsTer16	—	26,34	17,20
CXCR4	—	—	—
TET2 p.Cys1135Tyr	0,40	3,80	8,18

Se observó un perfil mutacional diferente en ambas fases (mutaciones de *MYD88*, *CD79B*, *IGLL5*, *EZH2* en la fase MW frente a mutación de *MYD88* y *TP53* en la fase LDCG-B). Se detectó una mutación de *TET2* en ambas fases posiblemente relacionada con una hematopoyesis clonal de base

Azul: MW; rojo: LDCG-B

► Bibliografía

secreción del componente monoclonal IgM kappa que se sigue detectando en todo momento, aunque con una clara tendencia al descenso. La detección de una mutación de *TET2* en ambas fases sugiere la presencia de una hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) de base.

Trabajos recientes indican que la mutación aislada de *MYD88* no parece capaz de inducir una expansión clonal y que es necesaria la adquisición de mutaciones adicionales para el desarrollo de la clona tumoral⁽¹⁰⁾. Asimismo, otros estudios han demostrado la presencia de dicha mutación en células precursoras B y linfocitos B normales de pacientes con MW⁽¹¹⁾. Cabe plantearse la posibilidad de que nuestro paciente presentara una linfopoyesis portadora de la mutación *MYD88*, que inicialmente adquiriera mutaciones adicionales en las células linfoides *MYD88*mut, responsables de la expansión clonal con diferenciación a MW y años más tarde desarrollara otros eventos genómicos (en este caso, la mutación de *TP53* y el reordenamiento de *MYC*) en células linfoides asimismo *MYD88*mut, que indujeron una expansión clonal en forma de linfoma agresivo.

► Para recordar

La aparición de un linfoma agresivo en un paciente con MW puede corresponder a una transformación (en presencia de relación clonal) o a una nueva neoplasia.

La mutación de *MYD88* de manera aislada no parece capaz de inducir una expansión clonal y necesita de alteraciones genómicas adicionales para el desarrollo de una clona tumoral.

Algunos pacientes podrían presentar *MYD88*mut en células B precursoras y, por tanto, predisposición a desarrollar diferentes neoplasias linfoproliferativas *MYD88*mut motivadas por la aparición de alteraciones genómicas adicionales en dichas células.

1. Castillo JJ, Gustine J, Meid K, Dubeau T, Hunter ZR, Treon SP. Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2016;91(10):1032-5.
2. Owen RG, Bynoe AG, Varghese A, de Tute RM, Rawstron AC. Heterogeneity of histological transformation events in Waldenström's macroglobulinemia (WM) and related disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):176-79.
3. Durot E, Tomowiak C, Michallet AS, Dupuis J, Hivert B, Leprêtre S, et al. Transformed Waldenström macroglobulinaemia: clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Br J Haematol*. 2017;179(3):439-48.
4. Lin P, Mansoor A, Bueso-Ramos C, Hao S, Lai R, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma occurring in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. Clinicopathologic features of 12 cases. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(2):246-53.
5. Zanwar S, Abeykoon JP, Durot E, King R, Perez Burbano GE, Kumar S, et al. Impact of *MYD88*^{L265P} mutation status on histological transformation of Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2020;95(3):274-81.
6. Okolo ON, Johnson AC, Yun S, Arnold SJ, Anwer F. Rare transformation to double hit lymphoma in Waldenström's macroglobulinemia. *Immunotherapy*. 2017;9(9):709-14.
7. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011 Mar 24;117(12):3391-401.
8. De Groen RAL, Schrader AMR, Kersten MJ, Pals ST, Vermaat JSP. *MYD88* in the driver's seat of B-cell lymphomagenesis: from molecular mechanisms to clinical implications. *Haematologica*. 2019;104(12):2337-48.
9. Vermaat JS, Somers SF, de Wreede LC, Kraan W, de Groen RAL, Schrader AMR, et al. *MYD88* mutations identify a molecular subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with an unfavourable prognosis. *Haematologica*. 2020;105(2):424-34.
10. Sewastianik T, Guerrero ML, Adler K, Dennis PS, Wright K, Shanmugam V, et al. Human *MYD88* L265P is insufficient by itself to drive neoplastic transformation in mature mouse B cells. *Blood Adv*. 2019;3(21):3360-74.
11. Rodríguez S, Botta C, Celay J, Goicoechea I, García-Barchino MJ, Valdés-Más R, et al. Waldenström's macroglobulinemia (WM) Is Preceded By Clonal Lymphopoiesis Including *MYD88* L265P in Progenitor B Cells. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1527.