

Transformación de un linfoma folicular a un linfoma compuesto. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Alejandro Avilés-Salas^{1,3*}, Laura Felisa Peña-Carvajalino¹, Andrea Nallely Heredia-Jara¹, José Ángel Arriaga-Marroquín², Myrna Candelaria².

Transformation of Follicular Lymphoma into Composite Lymphoma: A Case Report and Literature Review

RESUMEN

El linfoma folicular es un linfoma de células B con comportamiento relativamente indolente, compuesto por centrocitos y centroblastos. La transformación histológica del linfoma folicular es un fenómeno bien descrito con un riesgo aproximado de 30% a 10 años. Por otro lado, la aparición de un linfoma de Hodgkin posterior a un linfoma folicular, así como un linfoma compuesto es extremadamente raro. Informamos el caso de un hombre de 79 años de edad con linfadenopatía generalizada diagnosticado como linfoma folicular. El paciente recibió tratamiento con quimioterapia con 6 ciclos de R-CHOP con respuesta completa. Tres años después se realizó biopsia de adenopatía de crecimiento progresivo, con persistencia de linfoma folicular, después de lo cual el paciente recibió radioterapia. Aproximadamente 5 años después, el paciente regresó con aumento progresivo de un ganglio linfático axilar. Se realizó biopsia que informó un linfoma compuesto, consistente con linfoma folicular y linfoma de Hodgkin.

Palabras clave: Enfermedad de Hodgkin; Inmunohistoquímica; Linfoma Compuesto; Linfoma Folicular; Virus de Epstein-Barr.

ABSTRACT

Follicular lymphoma is a relatively indolent B-cell lymphoma composed of neoplastic centrocytes and centroblasts. The histologic transformation of follicular lymphoma is a well-described phenomenon with an average risk of 30% at ten years. The occurrence of

¹Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, México.

²Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, México.

³Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

*Correspondencia: Alejandro Avilés-Salas / alejandroaviles2001@yahoo.com
Departamento de Patología.
Instituto Nacional de Cancerología.
Av. San Fernando 22. Sección XVI, Tlalpan.
14080. Ciudad de México, México.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Recibido: 28 de julio de 2022.
Aceptado: 04 de abril de 2024.

Hodgkin lymphoma after follicular lymphoma, as well as composite lymphoma, is extremely rare. We report the case of a 79-year-old man with generalized lymphadenopathy who was diagnosed with follicular lymphoma and treated with six cycles of R-CHOP with a complete response. A lymph node biopsy three years later revealed persistent follicular lymphoma, after which the patient received radiotherapy. The patient returned with progressively enlarging axillary lymph nodes five years later. A lymph node biopsy demonstrated a composite lymphoma that was consistent with follicular lymphoma and Hodgkin lymphoma.

Keywords: Composite Lymphoma; Epstein-Barr Virus; Human; Hodgkin Disease; Immunohistochemistry; Lymphoma, Follicular.

Los linfomas compuestos (LC) son asociaciones raras de un linfoma de Hodgkin (LH) y un linfoma no Hodgkin (LNH). En estas combinaciones el tipo de LNH es muy diverso e incluye linfoma folicular (LF), linfoma difuso de células B grandes (LDCGB), linfoma del manto e incluso linfomas de células T. Se pueden presentar en el mismo sitio o en diferentes localizaciones. Desde el punto de vista molecular, en algunos casos los dos linfomas no están relacionados, lo que representa la posibilidad de dos neoplasias en el mismo paciente¹, sin embargo, en la gran mayoría de los LC los estudios moleculares han mostrado que los dos linfomas comparten un origen en común^{2,3}. De esta forma, los dos linfomas no representan una verdadera transformación de un linfoma en otro, sino la evolución paralela de un mismo origen.

Presentación del caso

Paciente masculino de 79 años, que inició su padecimiento en el 2014 con adenopatías inguinales izquierdas y edema del miembro pélvico ipsilateral. Se realizó biopsia de ganglio linfático y fue referido al Instituto Nacional de Cancerología con la sospecha clínica de linfoma. En la exploración física se observó cicatriz quirúrgica en la región inguinal izquierda, y se palparon ganglios inguinales y submaxilares bilaterales.

El USG Doppler reportó múltiples adenomegalias inguinales izquierdas y trombosis parcial de la vena ilíaca izquierda. Se realizó PT-CT que

informó actividad metabólica tumoral en los niveles ganglionares cervicales (SUVmáx 13.5), axilares (SUVmáx 10.6), pretraqueales, prevasculares, subcarinales (SUVmáx 7.3), cadena ilíaca común, iliaca externa e inguinales (SUVmáx 13.7); así como conglomerado retroperitoneal (SUVmáx 15.4).

En el estudio histopatológico del material de revisión se identificó ganglio linfático sustituido por neoplasia linfoide con patrón predominantemente folicular, constituida predominantemente por centrocitos y menos de 15 centroblastos por campo de gran aumento. Las células neoplásicas fueron positivas por inmunohistoquímica (IHQ) para CD10, CD20, BCL-2, BCL-6 y Ki-67 del 15%, lo que corroboró el diagnóstico de LF grado 2 con patrón predominantemente folicular (Figura 1). El paciente recibió 8 ciclos quimioterapia con un esquema de R-CHOP (rituximab-ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), posteriormente continuó en mantenimiento con rituximab. Permaneció en seguimiento y remisión hasta el 2017, cuando se documentó recaída en la región inguinal derecha. En esa ocasión se manejó con radioterapia (30 Gy en 15 sesiones) y se mantuvo en seguimiento trimestral con estudios tomográficos.

En enero del 2022 se palpó adenopatía axilar derecha de 4 cm de diámetro, sin otros datos de actividad tumoral, por lo que se decidió realizar biopsia de la lesión. En el estudio histopatológico se identificó ganglio linfático sustituido por neoplasia linfoide con dos patrones histológicos; el primero de

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Transformación de un linfoma folicular a un linfoma compuesto. Reporte de un caso y ... - A. Avilés, et al.

ellos folicular, constituido por centrocitos y más de 15 centroblastos por campo de gran aumento. Las células neoplásicas fueron intensamente positivas por IHQ para CD10, CD20, BCL-2, BCL-6 y Ki-67 del 35%, consistente con LF grado 3a. El segundo patrón histológico estaba constituido por células neoplásicas grandes, algunas de ellas bilobuladas, con nucleolos eosinófilos prominentes y citoplasma amplio de bordes mal definidos, inmersas

en un fondo heterogéneo y reactivo, constituido por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. El estudio de IHQ resultó positivo en las células neoplásicas de este componente para EBER (ISH) y CD30, y negativas para CD10, CD15, BCL-2, BCL-6 y ALK-1, consistente con LH clásico, tipo celularidad mixta (Figura 2). Finalmente, se estableció el diagnóstico de LC con componentes de LF y LH clásico, tipo celularidad mixta.

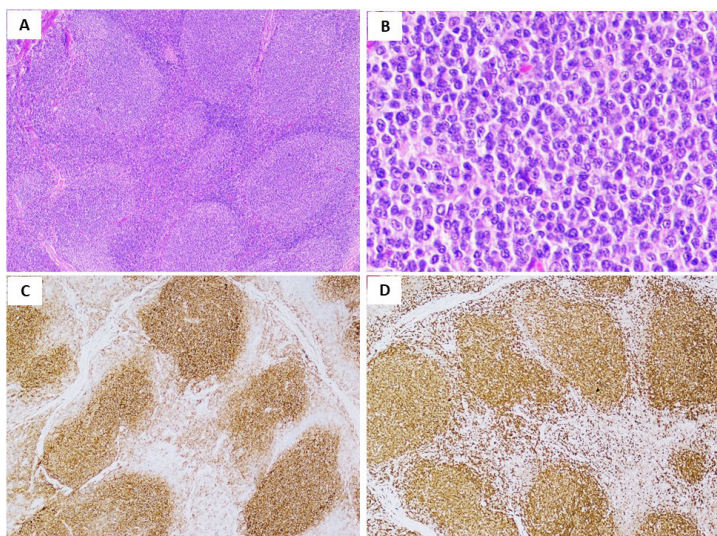


Figura 1: Biopsia de ganglio linfático con LF. Se observan folículos de aspecto monótono y bordes regulares (A) (Hematoxilina-eosina, 100X), constituidos por centrocitos y centroblastos (B) (Hematoxilina-eosina, 400X). Las células neoplásicas expresan CD10 (C) y BCL-2 (D) (Técnica de inmunohistoquímica, 100X).

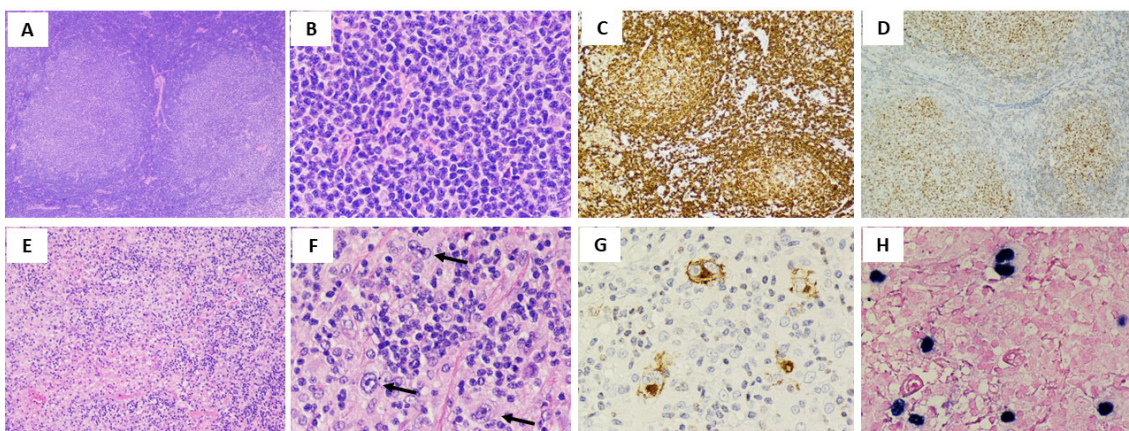


Figura 2: Biopsia de ganglio linfático con LC. Componente de LF con patrón predominantemente folicular (A) (Hematoxilina-eosina, 100X). Se identifican centrocitos y centroblastos (B) (Hematoxilina-eosina, 400X), intensamente positivos para BCL-2 (C) y BCL-6 (D) (Técnica de inmunohistoquímica, 100X). Componente de LH clásico tipo celularidad mixta (E) (Hematoxilina-eosina, 100X). Se observan células con núcleos grandes, nucleolos prominentes, así como CRS (flechas) inmersas en un fondo reactivo (F) (Hematoxilina-eosina, 400X). Las células neoplásicas expresan CD30 (G) y EBER ISH (H) (Técnica de inmunohistoquímica, 400X).

El paciente inició tratamiento con rituximab más bendamustina, al momento de su última consulta continuaba recibiendo quimioterapia y se encontraba vivo con enfermedad a 6 meses de seguimiento.

El paciente dio su consentimiento por escrito de manera informada y voluntaria para la publicación de este caso clínico.

Discusión

Un subgrupo de pacientes con LF presentará transformación histológica a un linfoma agresivo, frecuentemente a LDCGB⁴. El riesgo de transformación va del 11% al 17% a 5 años⁵, y es aproximadamente del 30% a 10 años⁴. Wang, et al. informaron 5 pacientes con LF y transformación a LH; en uno de ellos se diagnosticó LF y LH simultáneamente, lo que representa un LC. Los cuatro pacientes restantes fueron inicialmente diagnosticados como LF y subsecuentemente como LH⁶.

LC se define como dos subtipos histológicos de linfoma que afectan el mismo ganglio linfático o sitio extranodal^{1,2}, la gran mayoría de los casos están constituidos por dos tipos de LNH, y con menor frecuencia, la coexistencia de LH y LNH^{3,7,8,9,10}. La incidencia de LC constituido por LH y LF es menor del 0.7%, lo que pone de manifiesto lo raro de esta entidad. Hoy en día, hay menos de 50 casos de LC constituido por LH y LF documentados en la literatura^{2,6,11,12,13,14,15,16}. Se han propuesto tres posibles explicaciones para esta asociación: 1) que ambas neoplasias se originen de dos células B no relacionadas, 2) que el LH represente la progresión de un LF, o 3) que ambos linfomas deriven de una célula precursora común. Hoy en día existe evidencia que ambas poblaciones neoplásicas comparten la misma secuencia en el CDR3, el mismo segmento de unión de cadena pesada de Ig (JH5) y el mismo segmento VH3 (DP42), lo que demuestra que derivan de una misma célula B. Por otro lado, las diferencias en las mutaciones de los genes VH, muestran que las células descendientes de la célula precursora común se desarrollan independientemente en células de Reed-Sternberg (CRS) del LH y centroцитos y centroblastos del LF. Esto

indica que los eventos transformantes son más importantes que la célula de origen al momento de determinar las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de un linfoma^{3,17}.

González, et al. informaron una serie de 9 casos de LC con LH y LNH, que afectaban la misma localización topográfica. La edad media de los pacientes fue 54 años, siete fueron hombres y tres pacientes tenían LF antes del LC. Todos los LNH tenían características histológicas e inmunofenotípicas consistentes con linfomas de células B. En algunos casos se informó una zona de transición entre los dos componentes¹¹.

El porcentaje del componente de LH se ha reportado entre el 5% al 90% de la neoplasia, en la gran mayoría de los casos ambos componentes se observan en áreas separadas del ganglio linfático, excepto algunos casos donde el componente de LH tiene patrón interfolicular. Respecto a la variante, aproximadamente 80% de los casos corresponden al tipo celularidad mixta y el restante al tipo esclerosis nodular.

En el estudio de IHQ, prácticamente en todos los casos las CRS son positivas para PAX5 y CD30, y en menor porcentaje para CD15 y CD20. La expresión BCL6 y BCL2 en las CRS se ha informado en 47% y 29% respectivamente. Por otro lado, EBER ISH se ha reportado positivo solo en 25% de los casos evaluados^{9,11}. Respecto al componente de LF, las células neoplásicas son positivas para CD20, CD45, BCL6, CD10 y BCL2 y negativas para CD15, CD30 y EBER.

En aproximadamente 80% de los casos de LF está presente la t(14;18), esta translocación puede estar presente en algunos casos de LH originados en asociación con LF⁶. Se han informado pacientes con LF que presentan células tipo Reed-Sternberg que expresan de manera intensa y uniforme CD20 y CD45^{10,18}. El inmunofenotipo de estas células no corresponde al de una verdadera CRS, estos casos representan un LF con células tipo Reed-Sternberg.

Huang, et al. informó 22 casos y revisó 27 casos previamente publicados en la literatura que cumplieron satisfactoriamente los criterios de LC constituido por LH y LF; solo 9 pacientes tenían información del manejo con quimioterapia:

cuatro de ellos recibieron ABVD (*doxorubicina*, *bleomicina*, *vinblastina* y *dacarbazina*), tres CHOP (*ciclofosfamida*, *doxorubicina*, *vincristina*, *prednisona*), uno MOPP/ABV (*mecloretamina*, *vincristina*, *procarbazona* y *prednisona* más ABV) y uno más CHIVPP/ABV (*clorambucil*, *vinblastina*, *procarbazona* más ABV) con o sin rituximab¹⁹.

La supervivencia global a 5 años es del 48%^{19,20}, sin embargo, no existe un consenso respecto a la forma óptima de tratar los pacientes con LC. Idealmente, el tratamiento óptimo debería buscar curar el componente más agresivo, e inducir una respuesta prolongada del componente indolente. Esto plantea un reto terapéutico ya que el componente de LH tiende a ser más quimiosensible que el LF. Otras alternativas terapéuticas incluyen el uso de radioterapia y el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, descritos en algunos reportes de caso¹⁴.

El diagnóstico de LC constituido por LH y LF representa un reto diagnóstico; primero, por ser una entidad infrecuente el patólogo podría estar poco familiarizado y, en consecuencia, tener un bajo índice de sospecha diagnóstica. Segundo, las características morfológicas no están del todo bien definidas y células tipo Reed-Sternberg se encuentran no solo en LC, sino también en otros trastornos linfoproliferativos. Tercero, el porcentaje de los componentes de LH y LF es variable y esto podría limitar la identificación de algunos casos, particularmente cuando el componente del LH muestra patrón interfolicular dentro del componente del LF.

Referencias

- Caleo A, Sánchez-Aguilera A, Rodríguez S, Dotor AM, Beltrán L, de Larrinoa AF, et al. Composite Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma: two clonally unrelated tumors. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(12): 1577-1580. doi: 10.1097/00000478-200312000-00012.
- Bräuninger A, Hansmann ML, Strickler JC, Dummer R, Burg G, Rajewsky K, et al. Identification of common germinal-center B-cell precursors in two patients with both Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1999; 340(16): 1239-1247. doi: 10.1056/NEJM199904223401604
- Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, Foss HD, Huhn D, Stein H. Classical Hodgkin's disease and follicular lymphoma originating from the same germinal center B cell. *J Clin Oncol.* 1999; 17(12): 3804-3409. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3804
- Montoto S, Fitzgibbon J. Transformation of indolent B-cell lymphomas. *J Clin Oncol.* 2011; 29(14): 1827-1834. doi: 10.1200/JCO.2010.32.7577.
- Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunotherapy era: A report from the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol.* 2013; 31(26): 3272-3278. doi: 10.1200/JCO.2012.48.3990
- Wang XJ, Griffin GK, Yenamandra A, Wheeler FC, Ligon AH, Nandedka MA, et al. Transformation of follicular lymphoma into classical Hodgkin lymphoma showing t(14;18). *Hematopathol.* 2016; 1(1): 23-33.
- Menon MP, Hutchinson L, Carver J, Jaffe ES, Woda BA. Transformation of follicular lymphoma to Epstein-Barr virus-related Hodgkin-like lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(5): e53-e56. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2377.
- Nakamura N, Ohshima K, Abe M, Osamura Y. Demonstration of chimeric DNA of bcl-2 and immunoglobulin heavy chain in follicular lymphoma and subsequent Hodgkin lymphoma from the same patient. *J Clin Exp Hematop.* 2007; 47(1): 9-13. doi: 10.3960/jslrt.47.9.
- Zarate-Osorno A, Medeiros LJ, Kingma DW, Longo DL, Jaffe ES. Hodgkin's disease following non-Hodgkin's lymphoma. A clinicopathologic and immunophenotypic study of nine cases. *Am J Surg Pathol.* 1993; 17(2): 123-132.
- Gomez-Gelvez JC, Smith LB. Reed-Sternberg-like cell in non-Hodgkin lymphomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2015; 139(10): 1205-1210. doi: 10.5858/arpa.2015-0197-RAI.
- Gonzalez CL, Medeiros LJ, Jaffe ES. Composite lymphoma. A clinicopathologic analysis of nine patients with Hodgkin's disease and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 1991; 96(1): 81-89. doi: 10.1093/ajcp/96.1.81.
- Yoshida M, Ichikawa A, Miyoshi H, Takeuchi M, Kimura Y, Nino D, et al. High frequency of t(14;18) in Hodgkin's lymphoma associated with follicular lymphoma. *Pathol Int.* 2012; 62(8): 518-524. doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02835.x.
- Thirumala S, Esposito M, Fuchs A. An unusual variant of composite lymphoma: a short case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124(9): 1376-1378. doi: 10.5858/2000-124-1376-AUVOCL.
- Linck D, Lentini G, Tiemann M, Fauser AA, Parwaresch R, Basara N. Sequential application of chemotherapy and monoclonal CD20 antibody: Successful treatment of advanced composite-lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2005; 46(2): 285-288. doi: 10.1080/10428190400015535.
- Hansmann ML, Fellbaum C, Hui PK, Lennert K. Morphological and immunohistochemical investigation of non-Hodgkin's lymphoma combined with Hodgkin's disease. *Histopathology.* 1989; 15(1): 35-48. doi: 10.1111/j.1365-2559.1989.tb03039.x.

16. Demurtas A, Aliberti S, Bonello L, Di Celle PF, Cavaliere C, Barreca A, et al. Usefulness of multiparametric flow cytometry in detecting composite lymphoma: study of 17 cases in a 12-year period. *Am J Clin Pathol.* 2011; 135(4): 541-555. doi: 10.1309/AJCPQKE25ADCFZWN.
17. Kim HN, Jeon MJ, Yu ES, Klim DS, Choi CW, Ko YH. Composite follicular lymphoma and classic Hodgkin lymphoma. *J Pathol Trans Med.* 2022; 56(1): 57-60. doi: 10.4132/jptm.2021.10.09.
18. Bayerl MG, Bentley G, Bellan C, Leoncini L, Ehmann WC, Palutke M. Lacunar and Reed-Sternberg-like cells in follicular lymphomas are clonally related to the centrocytic and centroblastic cells as demonstrated by laser capture microdissection. *Am J Clin Pathol.* 2004; 122(6): 858-864. doi: 10.1309/PMR8-6PHK-K4J3-RUH3.
19. Huang Y, Hu S, Larson DP, Shi M, He R, Dave BJ, et al. Composite classic Hodgkin lymphoma and follicular lymphoma. A clinicopathologic study of 22 cases with review of 27 additional cases in the literatura. *Am J Surg Pathol.* 2022; 46(6): 793-800. doi: 10.1097/PAS.0000000000001828.
20. Kansara R, Connors JM, Savage KJ, Gerrie AS, Scott DW, Slack GW, et al. Maintenance rituximab following induction R-CHOP chemotherapy in patients with composite or discordant, indolent and aggressive, B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Haematologica.* 2016; 101(10): e411-414. doi: 10.3324/haematol.2016.144550.