

Linfoma compuesto en un paciente de 18 años de edad con clínica inicial poco característico. Reporte de caso

Composite lymphoma in an 18-year-old patient with uncharacteristic initial symptoms. Case report

■ Andrade Fuentes Andrés Fernando¹, Miranda Suárez Kevin Steven², Ochoa Andrade Miguel Jacob³

VOLUMEN 39 | N° 3 | DICIEMBRE 2021

FECHA DE RECEPCIÓN: 06/10/2021
FECHA DE APROBACIÓN: 16/02/2022
FECHA PUBLICACIÓN: 30/03/2022

-
1. Médico en libre ejercicio.
Quito - Ecuador
 2. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Unidad de Urgencias Adultos.
Quito - Ecuador
 3. Hospital General del Sur de Quito. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS). Equipo Técnico. Subdirección de Auditoría Médica. Quito - Ecuador

Caso Clínico | Clinical Case

<https://doi.org/10.18537/RFCM.39.03.06>

Correspondencia:
andresfandrade@hotmail.com

Dirección:
El Condado, Juan Prócel OE5-65

Código Postal:
170134

Celular:
0998314644

Quito - Ecuador

RESUMEN

Introducción: el linfoma compuesto es una condición rara que se compone de dos o más linfomas distintos en un mismo tejido o sitio topográfico, su causa es desconocida, su origen podría ser por selección clonal, inestabilidad genómica y/o factores implicados con el virus del Epstein Barr.

Caso clínico: se presenta un caso clínico con Linfoma Hodgkin (LH) clásico y Linfoma difuso de células B, se caracterizó de forma inicial con tos crónica, pérdida de peso, sudoración nocturna y adenopatías inguinales, que evolucionó con presencia de adenopatías pulmonares y cervicales. Los estudios histopatológicos demostraron rasgos de una entidad poco conocida resultante en la simultaneidad de dos tipos de linfomas, característico de esta patología presentada.

Conclusiones: los hallazgos clínicos y laboratoriales encontrados del linfoma compuesto son muy importantes, sirven como referente en la atención médica, con la finalidad de poder identificar este tipo de patologías a tiempo y dar un manejo adecuado.

Palabras clave: linfoma compuesto, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células B.

ABSTRACT

Introduction: composite lymphoma is a rare condition that is composed of two or more different lymphomas in the same tissue or topographical site, its cause is unknown, its origin could be due to clonal selection, genomic instability and/or factors involved with the Epstein Barr virus.

Clinical case: a clinical case with classic Hodgkin lymphoma (HL) and diffuse B-cell lymphoma is presented, initially characterized by chronic cough, weight loss, night sweats and inguinal lymphadenopathy, which evolved with the presence of pulmonary and cervical lymphadenopathy. Histopathological studies showed features of a little known entity resulting in the simultaneity of two types of lymphomas, characteristic of this pathology.

Conclusions: the clinical and laboratory findings of compound lymphoma are very important, they serve as a reference in medical care, in order to be able to identify this type of pathology in time and provide appropriate management.

Key words: composite lymphoma, Hodgkin disease, lymphoma non-Hodgkin, lymphoma B-cell.

INTRODUCCIÓN

El linfoma compuesto es la presencia de dos o más tipos de linfoma morfológica e inmunofenotípicamente diferentes que comprometen el mismo sitio o tejido anatómico¹. Pueden coexistir varias combinaciones de Linfoma no Hodgkin de células B (LNH), linfoma de células T y Linfoma Hodgkin (LH) los mismos que mantienen diferente pronóstico, tratamiento y son dependientes de la combinación del mismo. De acuerdo a la epidemiología, representa del 1% al 4.7% de todos los linfomas, se ha reportado con más frecuencia entre 26 a 88 años, con predominio en hombres, con una relación 2.5:1 versus mujeres^{2,3}.

Su etiología aún es desconocida; sin embargo, de acuerdo a la revisión de la literatura, existen teorías que se han propuesto para determinar su origen, como la selección clonal con acumulación mutacional adicional, la inestabilidad genómica con predisposición genética y un probable factor implicado como el virus Epstein Barr⁴.

Las características clínicas más frecuentes son los llamados síntomas B (pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre)⁵. Los reportes de estudios paraclínicos indican la importancia de la solicitud de exámenes histopatológicos, inmunohistoquímica y marcadores tumorales, así como los rayos X, la tomografía axial computarizada (TAC), y resonancia magnética nuclear (RMN), los cuales permitirán determinar la localización anatómica del o los tumores.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, mestizo, estudiante, de 18 años de edad, con alza térmica de 38.8°C de predominio vespertino y nocturno, tos seca de 4 meses de evolución, pérdida de peso de aproximadamente 6kg, sudoración nocturna y cefalea holocraneana. Sin antecedentes de exposición a biomasa (energía obtenida de la combustión de productos orgánicos) o contacto con animales.

Examen físico con signos vitales normales, Índice de Masa Corporal (IMC) de 23.4 kg/m², astenia, sin focalidad neurológica. Cuello sin adenopatías, tórax con leves retracciones intercostales y pulmones con murmullo vesicular (MV) disminuido en bases, evaluación cardiovascular normal, abdomen sin patología aparente, adenopatías inguinales bilaterales.

Se solicitó una radiografía de tórax que mostró opacidad difusa en lóbulo superior, medio del pulmón izquierdo y en lóbulo medio de pulmón derecho con múltiples imágenes nodulares en hemitórax derecho a nivel de lóbulo medio. Se decide realizar una tomografía simple de tórax que reveló múltiples imágenes nodulares en lóbulo inferior izquierdo y en lóbulo medio pulmonar derecho, sugestivas de metástasis. Ecografía de partes blandas de región inguinal y testicular muestran adenopatías inguinales bilaterales de aspecto inflamatorio sin alteraciones a nivel escrotal.

Baciloscopía, con estudios de pruebas de bacilos acidorresistentes (BAAR), cultivo y examen con hidróxido de potasio (KOH) negativos. Cepillado y lavado bronquial de lóbulo superior izquierdo con proceso inflamatorio crónico severo sin evidencia de malignidad, la biopsia de la carina intersegmentaria reveló resultados de pseudotumor inflamatorio tipo neumonía organizada, sin signos de malignidad. Se inició tratamiento para neumonía adquirida en la comunidad con ceftriaxona 2 gramos intravenoso más oxacilina 3 gramos intravenoso por 7 días, cumplido el tratamiento paciente mejoró su cuadro clínico y parámetros de laboratorio ayudaron a descartar patología de origen maligno, así como tuberculosis y otros procesos infecciosos. Se decide alta y control en 1 mes.

Paciente acude a control 3 meses después manteniendo tos seca y sudoración, con presencia de dolor torácico y una pérdida de peso considerable de 6kg. Al examen físico mantiene signos vitales normales, a nivel de cuello adenopatías en nivel II, III y región posterior derecha e izquierdo de 2cm la más grande bilateral, móviles, no dolorosas, renitentes. Su tórax hipoexpansible, murmullo vesicular disminuido en región anterior del hemitórax izquierdo. Se aprecia adenomegalias axilares e inguinales acompañadas de esplenomegalia (Ver Tabla N°1).

Se evidenció un patrón pulmonar intersticial apical izquierdo, con múltiples nódulos bilateral, de predominio en lóbulo medio derecho, área en vidrio deslustrado apical izquierdo, sin derrame pleural, consolidación pulmonar parahiliar bilateral con broncograma aéreo y hepatoesplenomegalia en tomografía simple de tórax.

Los reactantes de fase aguda como proteína C reactiva (PCR), se mostró ligeramente elevada

mientras que niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) duplicaron su rango. Serología para Epstein Barr negativo.

En la biopsia de adenopatía cervical posterior izquierda que reportó células grandes con nucléolo prominente y eosinofílico, compatibles con Linfoma de Hodgkin Clásico con alto índice histiocítico mayor al 25% (Imagen N°1).

Se evidenció el ganglio linfático con distorsión de la arquitectura ganglionar con delgadas bandas de tejido conectivo formando pseudonódulos y áreas difusas constituido por dispersas células muy grandes atípicas de núcleos monolobulados y bilobulados con nucléolo muy prominente eosinofílico dispuestas en un fondo linfocítico e histiocítico (Imagen N°1).

La inmunohistoquímica reportó: clúster de diferenciación 20 (CD20), CD3 negativo en células neoplásicas, + en linfocitos acompañantes. CD30 + en células neoplásicas, CD15 y Epstein-Barr virus (EBV): negativo en células neoplásicas. CD68: negativo en células neoplásicas, + en histiocitos mayor a 25%. B-cell lymphoma 2 (BLC2): + en células neoplásicas. Diagnóstico: Linfoma de Hodgkin Clásico con alto índice histiocítico mayor al 25% (Imagen N°1).

Los resultados llevan a correlacionar hallazgos con muestras de parénquima pulmonar recogidas ulteriormente y confirman un linfoma B inclasificable con hallazgos posiblemente compatible con linfoma difuso de células B grandes (Imagen N°2).

Se observa parénquima pulmonar desestructurado con distorsión arquitectural con bandas de tejido conectivo, y agregados de células linfoides atípicas que semejan células lacunares con núcleos monolobulados y bilobulados en fondo de infiltrado inflamatorio con presencia de linfocitos e histiocitos (Imagen N°2).

En la inmunohistoquímica: Antígeno Leucocitario Común (ALC) + para células tumorales, CD20, CD79A, CD19: + para células tumorales; CD30 focalmente + para células tumorales. CD3, CD15, EVB, CD4, CD8, CD2, CD5 negativo para células tumorales. Con Diagnóstico final de linfoma B inclasificable con hallazgos posiblemente compatible con linfoma difuso de células B grandes (Imagen N°2).

Previo a la planificación de tratamiento con quimioterapia, el paciente refiere disuria, poliuria, disestesias en región abdominal y parestesia de miembros inferiores, provocando sospecha de infiltración medular por lo cual se realizó resonancia magnética de columna que evidenció lesión ocupativa intraespinal (Imagen N°3).

Se logró observar lesión lenticular intraespinal extradural - medular, a nivel de T7 hiperintensa en T1 y T2 que ocupa un 80% de canal espinal, que desplaza ventralmente médula hacia anterior, sin cambios de intensidad en el cordón medular (Imagen N°3).

Se interconsultó al servicio de neurocirugía quienes realizaron laminectomía descompresiva en vértebra torácica 7 (T7), hemilaminectomía inferior en vértebra torácica 6 (T6), exéresis tumoral más durorrafia y duroplastia. Paciente evolucionó adecuadamente en el postquirúrgico y demostró mejoría clínica neurológica. Al tener exámenes de laboratorio en parámetros normales se decidió inicio de quimioterapia en base a Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Decarbacina, se planifica el resto de ciclos de quimioterapia según esquema.

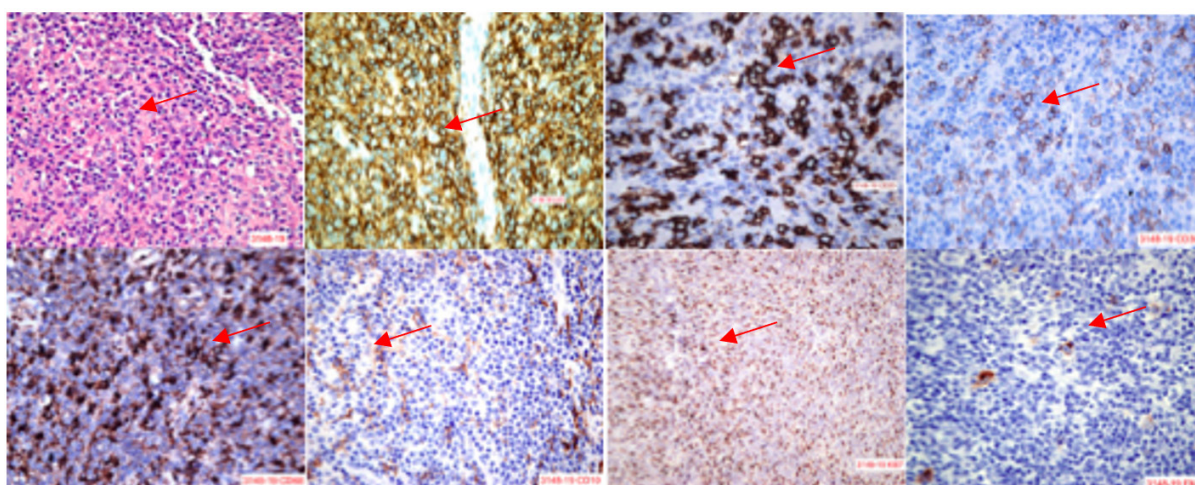


Imagen N°1

Histopatológico de muestra de ganglio cervical

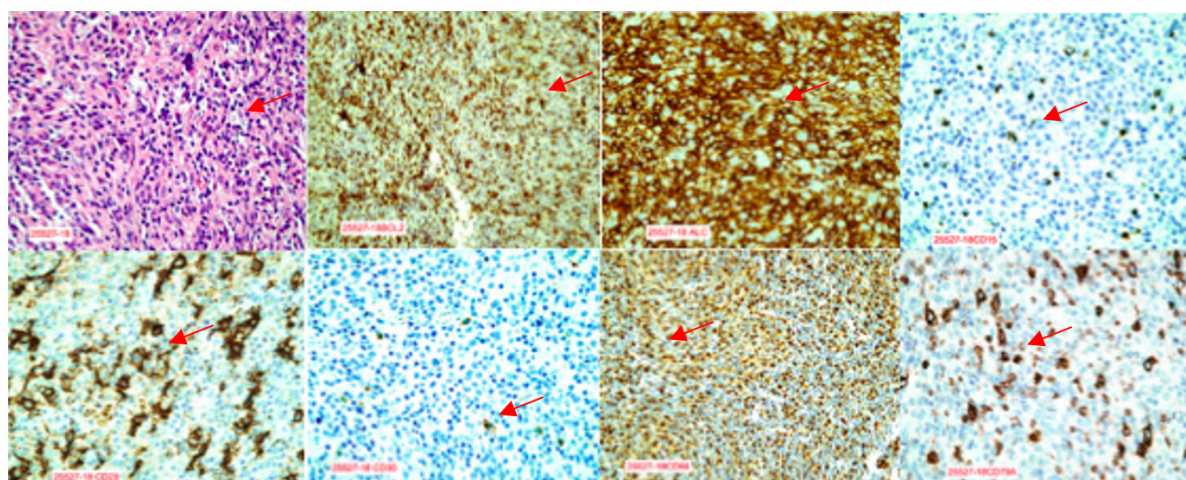


Imagen N°2

Histopatológico de muestra de ganglio pulmonar



Imagen N° 3

Resonancia Magnética de Columna Torácica
Se evidencia masa hiperintensa intraespinal en T7

Tabla N°1

Resumen de características clínicas, y estudios complementarios realizados

Características clínicas	Estudios de imagen	Estudios laboratoriales
<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre 38.8°C - Tos seca - Pérdida peso 6kg - Sudoración nocturna - Cefalea holocraneana - Retracciones intercostales - MV disminuido en bases pulmonares - Adenopatías inguinales bilateral - Dolor torácico - Cuello con adenopatías en región II, III y región posterior derecha e izquierdo, bilateral, móviles, no dolorosas, renitentes. - Adenomegalias axilares e inguinales - Esplenomegalia 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiografía de tórax- hipodensidad en lóbulo superior, medio de pulmón izquierdo y lóbulo medio de pulmón derecho. Imágenes nodulares múltiples en lóbulo medio, hemitórax derecho - Tomografía axial computarizada (TAC) simple de tórax - metástasis en lóbulo inferior izquierdo y lóbulo medio derecho pulmonares - Ecografía inguinal y testicular con adenopatías inflamatorias - TAC simple de tórax - patrón pulmonar intersticial apical izquierdo, con múltiples nódulos bilateral, predominio lóbulo medio derecho, área en vidrio deslustrado apical izquierdo, consolidación pulmonar parahiliar bilateral con broncograma aéreo y hepatoesplenomegalia. - RMN columna torácica - lesión lenticular intraespinal extradural - medular, a nivel de vértebra torácica 7 (T7) hiperintensa en T1 y T2 que ocupa un 80% de canal espinal 	<ul style="list-style-type: none"> - Cepillado y lavado bronquial de lóbulo superior izquierdo con proceso inflamatorio crónico severo - Biopsia de carina intersegmentaria con pseudotumor inflamatorio tipo neumonía organizada - Proteína C reactiva, ligeramente elevada - Lactato deshidrogenasa 2N (elevación del doble de su valor normal) de su rango normal - Biopsia de ganglio cervical - delgadas bandas de tejido conectivo, dispersas células muy grandes atípicas de núcleos monolobulados y bilobulados con nucléolo muy prominente eosinofílico con fondo linfocítico e histiocítico. - Inmunohistoquímica de ganglio cervical - CD3 + en linfocitos acompañantes, CD30 + en células neoplásicas, CD68 + en histiocitos mayor a 25%, BLC2 + en células neoplásicas. (Linfoma de Hodgkin Clásico con alto índice histiocítico mayor al 25%) - Biopsia de ganglio pulmonar - parénquima pulmonar con bandas de tejido conectivo, y agregados de células linfoides atípicas con núcleos monolobulados y bilobulados, infiltrado inflamatorio con presencia de linfocitos e histiocitos. - Inmunohistoquímica de ganglio pulmonar - ALC + para células tumorales, CD20, CD79A, CD19 + para células tumorales, CD30 focalmente + para células tumorales (Diagnóstico linfoma B inclasificable con hallazgos posiblemente compatible con linfoma difuso de células B grandes)

DISCUSIÓN

El linfoma es una neoplasia caracterizada por afectar el sistema linfático mediante la proliferación maligna de linfocitos, sus principales tipos son el Hodgkin y no Hodgkin, las características clínicas son muy notorias cuando existe afectación de diferentes órganos del sistema inmunitario. El diagnóstico oportuno es primordial en la atención médica inicial, con la finalidad de brindar un tratamiento y seguimiento eficaz y eficiente. El cuadro clínico descrito en la mayoría de literatura estudiada es claro, y coincide con el presente, no obstante existe un porcentaje de pacientes que no presentarán las características clínicas y resultados paraclínicos de acuerdo a lo reportado en evidencia científica⁶.

El aporte realizado de este caso clínico fue el registro e importancia de sus características clínico – laboratoriales, el análisis histopatológico de la muestra obtenida de la adenopatía pulmonar dio como resultado a una muestra no diferenciada con alta probabilidad de ser linfoma difuso de células B grandes. Se ha descrito que estos dos tipos de linfomas pueden tener una concurrencia al mismo tiempo o pueden tener un desarrollo secuencial de un linfoma difuso de células B grandes secundario a un previo Linfoma de Hodgkin después de un intervalo de tiempo⁷.

Las características del linfoma difuso de células B grandes y de Hodgkin con inmunohistoquímica positivo con 93% para CD20, 98% CD30, 78% CD79A, 98% Paired Box 5 (PAX5), 96% Organic Cation Transporter 2 (oct2) y 100% Monoclonal Mouse Anti-Human (MUM1). Pero también se puede encontrar con reportes positivos para CD15, CD20, antígeno de membrana epitelial y cadena J⁸, en estos casos el centro germinal precursor de células B que generan estos tipos de linfomas se descubrió que existe una translocación t (14;18) BLC2/IgH⁹. En ciertos estudios se ha encontrado que aproximadamente de un 3%-6% de este tipo de linfomas van a evolucionar a un linfoma más agresivo¹⁰.

Posteriormente debido al incremento vertiginoso de las adenopatías cervicales, se le efectuó una biopsia la cual dio positivo a Linfoma de Hodgkin clásico. Este tipo de linfoma pertenece al 95% de

los casos mientras que el linfoma predominante linfocítico nodular pertenece al 5%. El linfoma clásico tiene un pico de incidencia entre los 15 a los 35 años de edad y un segundo pico en pacientes ancianos. En pacientes con edades superiores a los 60 años la supervivencia a los 5 años era de un 65%, en comparación de pacientes jóvenes con un 90%^{8,11}.

Se realizaron varios exámenes de serología para infecciones infecciosas en donde se observa el examen de IgM para Epstein Barr que dio negativo con 0.08 U/mL (N - <0.75 U/mL). No obstante existen reportes en donde explican como 20% al 100% de los linfomas de Hodgkin clásicos se asocian con infecciones por el virus de Epstein Barr⁷. La incidencia de ser positivo en exámenes para Epstein Barr en un paciente con linfoma clásico varía entre 31% en pacientes mayores a 50 años de edad y un 34% en pacientes mayores a 60 años que se reportó en estudios europeos; mientras que se encontró una incidencia de 100% en regiones tropicales. En investigaciones se vio que pacientes ancianos con laboratorio positivo para Epstein Barr y con diagnóstico de linfoma tenían peor pronóstico con una probabilidad del 43%^{8,10}.

Se debe agregar que el paciente desarrolló adenopatías a nivel cervical, axilar e inguinal, las mismas que suelen disminuir de tamaño después de dos a tres semanas de la finalización de los síntomas^{12, 13}.

Adicionalmente, los linfomas tanto de Hodgkin como No-Hodgkin van a poseer adenopatía generalizada que se caracteriza por no ser dolorosa, ser firme y ser periférica. La región más común de estas afectaciones se va a presentar a nivel cervical¹⁴.

La ecografía inguinal y testicular reportaron microcalcificaciones lo que orientaron como posibilidad diagnóstica de linfoma. A nivel inguinal es normal palpar ganglios de esta región ya que lesiones o infecciones son comunes en los miembros inferiores. Las causas que pueden inflamar más en esta región son producto por infección de los miembros, enfermedades de transmisión sexual como granuloma venéreo, sífilis, herpes o chancroide; o algún tipo de cáncer¹².

En estudios de imagen, la radiografía reportó resultados inespecíficos que podrían corresponder a una diversidad de diagnósticos, pero con mayor probabilidad a ser un proceso neumónico, aunque la morfología del infiltrado podría hacer sospechar de una masa torácica. En la tomografía de tórax se evidenciaron múltiples nódulos linfáticos a nivel pulmonar y mediastínico, además de imágenes redondeadas sugestivas de una posible neoplasia o metástasis¹⁵.

Por las características clínicas de sudoración y fiebre se solicitó la realización de baciloscopía, cultivo y KOH, considerando como hipótesis diagnóstica tuberculosis pulmonar o patologías pulmonares micóticas. Se solicitó niveles de PCR y LDH, a pesar de que no son tan específicos y sensibles para brindar un diagnóstico. La PCR indicó que existía inflamación. La elevación de la LDH en dos veces más de lo normal, indica la existencia de probables daños orgánicos¹⁶.

El paciente refirió tener sintomatología neurológica como parestias y parestesias de ambos miembros inferiores, por lo que se le realizó una resonancia magnética de columna medular donde se observó infiltración¹⁷.

Debido a que es muy poco usual que existan dos tipos de linfomas simultáneos en el mismo paciente, así como la edad de presentación inusual, para uno de los tipos de linfoma, se debe recalcar que lo negativo de todo este proceso fue la demora diagnóstica ya que ameritó alrededor de 9 meses para llegar al diagnóstico definitivo y como consecuencia retraso terapéutico que generó complicaciones en su patología de base.

CONCLUSIONES

Las características clínicas fueron: tos crónica, pérdida de peso, sudoración nocturna y adenopatías inguinales, que evolucionó con presencia de adenopatías pulmonares y cervicales.

Su reporte es importante debido al hallazgo de los rasgos encontrados en los estudios histopatológicos, mismos que son poco conocidos.

Es un ejemplo para todo el personal médico que atiende a este tipo de patologías, como una guía para sus reportes, con la probabilidad de extender una nueva clasificación de esta enfermedad.

ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente estudio se efectuó bajo total confidencialidad de datos personales del paciente y con el respectivo consentimiento informado.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Andrade Fuentes Andrés Fernando. Médico. Master Universitario en Dirección y Gestión Sanitaria. Libre ejercicio. Quito-Pichincha-Ecuador.

e-mail: andresfandradef@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6386-9713>

- Miranda Suárez Kevin Steven. Médico Cirujano. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Unidad de Urgencias Adultos. Quito-Pichincha-Ecuador.

e-mail: kwn.ms@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-4067>

- Ochoa Andrade Miguel Jacob. Médico. Hospital General del Sur de Quito. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS). Equipo Técnico. Subdirección de Auditoría Médica. Quito-Pichincha-Ecuador.

e-mail: a8_miguel@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5505-5285>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores contribuyeron de manera similar en la idea original, concepción y diseño del estudio; redacción, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Fondos propios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rajagopal MD, Kar R, Basu D, Cyriac SL. Composite lymphoma with coexistence of diffuse large B-cell lymphoma and anaplastic large cell lymphoma: Diagnostic pitfalls.

- Indian J Pathol Microbiol. 2017;60(2):275-278. doi:10.4103/IJPM.IJPM_139_16
2. Miyaoka M, Kikuchi T, Carreras J, et al. Composite Follicular Lymphoma and CD5-Positive Nodal Marginal Zone Lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2016;56(1):55-58. doi:10.3960/jslrt.56.55
 3. Mokhtar NM. Review article composite lymphoma. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2007;19(3):171-175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19190689/>
 4. Altaf F, Al-Maghrabi J. Composite Lymphoma. *Journal of King Abdulaziz University-Medical Sciences.* 2007;14(1):3-17. DOI:10.4197/Med.14-1.1
 5. Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal?. *Blood.* 2018;132(18):1871-1878. doi:10.1182/blood-2018-04-842559
 6. Goyal G, Nguyen AH, Kendric K, Caponetti GC. Composite lymphoma with diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma components: A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2016;212(12):1179-1190. doi:10.1016/j.prp.2016.11.002
 7. Wang J, Zhang R. Composite lymphoma of cervical lymph nodes with classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B cell lymphoma: a case report and literature review. *Ann Palliat Med.* 2020;9(5):3651-3662. doi:10.21037/apm-20-1290
 8. Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto J, et al. Clinicopathological features of classical Hodgkin lymphoma in patients \geq 40 years old, with special reference to composite cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(10):921-928. doi:10.1093/jjco/hyv101
 9. Nishioka A, Ureshino H, Ando T, et al. Three coexisting lymphomas in a single patient: composite lymphoma derived from a common germinal center B-cell precursor and unrelated discordant lymphoma. *Int J Hematol.* 2018;107(6):703-708. doi:10.1007/s12185-017-2370-6
 10. Das DK, Sheikh ZA, Al-Shama'a MH, John B, Alawi AM, Junaid TA. A case of composite classical and nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with progression to diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic difficulty in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(3):262-266. doi:10.1002/dc.23643
 11. Ichimata S, Kobayashi M, Ohya M, et al. A fulminant case of classical Hodgkin lymphoma: A diagnostic dilemma of Epstein-Barr virus-positive large B-cell neoplasms. *Pathol Int.* 2019;69(7):407-413. doi:10.1111/pin.12800.
 12. Abba A, Khalil M. Clinical approach to Lymphadenopathy. *Annals of Nigerian Medicine.* 2012;6(1):11-17. DOI:10.4103/0331-3131.100201
 13. Elsayed AA, Satou A, Eladl AE, Kato S, Nakamura S, Asano N. Grey zone lymphoma with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathological study of 14 Epstein-Barr virus-positive cases. *Histopathology.* 2017;70(4):579-594. doi:10.1111/his.13100
 14. Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician.* 2002;66(11):2103-2110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12484692/>
 15. Pezzella M, Brogna B, Romano A, et al. Detecting a rare composite small bowel lymphoma by Magnetic Resonance Imaging coincidentally: A case report with radiological, surgical and histopathological features. *Int J Surg Case Rep.* 2018;46:50-55. doi:10.1016/j.ijscr.2018.04.005.
 16. Shivarov V, Ivanova M. Clinical outcomes of composite and sequential B-cell lymphomas with features intermediate between DLBCL/PMBCL and classical Hodgkin Lymphoma from the SEER database. *Br J Haematol.* 2020;190(3):464-466. doi:10.1111/bjh.16728.
 17. Bustoros M, Liechty B, Zagzag D, Liu C, Shepherd T, Gruber D. A rare case of composite dural extranodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Front Neurol.* 2018;9:267. doi: 10.3389/fneur.2018.00267. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928293/>