

Linfoma de Burkitt. (Presentación de un caso). Informe preliminar*

Por:

MANUEL CASTRO GARZON**, S. QUINTERO CAYOLA***
y MARTA LONGCHONG RAMOS****

Castro Garzón, M. y otros. *Linfoma de Burkitt. (Presentación de un caso). Informe Preliminar.* Rev Cub Ped 52: 3, 1980.

Se presenta un caso de una niña de 5 años de edad, de la raza blanca, cubana, que mostró los hallazgos clínicos y séricos, así como los patrones histo y citoquímicos de un caso esporádico de linfoma de Burkitt. Este es el primer caso de LB que ha sido informado en nuestro país.

INTRODUCCION

Los linfomas malignos ocupan el segundo lugar en morbilidad y mortalidad en el cáncer pediátrico en Cuba, después de la leucemia¹. Alrededor del 50% son linfomas tipo no Hodgkin, con un promedio de 35 casos por año.

El linfoma de Burkitt (LB), fue descrito por D.P. Burkitt en 1958, en niños del este de Africa²; recibió su nombre por la UICC en 1963³, y es designado actualmente como linfoma maligno indiferenciado "tipo Burkitt" por la OMS⁴.

Endémico en numerosos países de Africa donde forma el llamado cinturón

del LB⁵, así como en Papúa, Nueva Guinea⁶, se han descrito casos esporádicos en casi todo el mundo⁷ y en la América, especialmente en EUA^{8,9}, Colombia¹⁰, Brasil¹¹, Costa Rica¹² y Jamaica¹³, países relativamente cercanos al nuestro, lo que hacía suponer la posibilidad de su presencia en éste¹⁴.

A pesar de las cifras señaladas, ningún caso de LB ha sido publicado en nuestro país, y existen sólo referencias verbales en comunicaciones personales de posibles casos clínica e históricamente compatibles con este diagnóstico^{15,16}.

El propósito de este trabajo es presentarles los hallazgos preliminares del caso de una niña de 5 años, blanca, cubana, que presentó un cuadro clínico e histórico muy similar al de los casos descritos por Burkitt⁴ y a los vistos por uno de nosotros (M.C.G.) durante su estancia en Tanzania¹⁷.

* Trabajo presentado ante la Sociedad Cubana de Oncología y Radioterapia y Medicina Nuclear, el 15 de junio de 1978.

** Especialista en pediatría.

*** Jefe del departamento de morfología.

**** Jefe del departamento de pediatría.



Figuras 1 y 1A. Paciente V.V.R. — 15-5-78. *Notese las múltiples tumores faciales y cervicales a pesar del tratamiento poliquimioterápico y radioterápico por el método convencional (1 vez al día).*

Presentación del caso

Paciente: V.V.R. con HC: 189098, de la raza blanca, cubana, que fue hospitalizada en nuestro instituto el 14 de abril de 1978, procedente de Nuevitas, Camagüey, en donde vivía desde hacía 3 años. Ella presentaba antecedentes de aumento evolutivo de los ganglios linfáticos del lado derecho del cuello desde hacía 4½ meses. Fue ingresada previamente en el Hospital Pediátrico de Camagüey, donde le diagnosticaron un linfoma de células madre, mediante biopsia realizada en diciembre de 1977. Se le inició tratamiento con ciclofosfamida y vincristina semanalmente por vía IV y se le comenzó tratamiento con radioterapia con RGT sobre el área del cuello.

La paciente dos meses después había hecho una remisión completa, con desaparición de las masas tumorales cervicales y mejoría de su estado general.

Un mes antes de su ingreso en nuestro centro, la niña comenzó de nuevo a presentar un aumento de volumen de la región lateral derecha del cuello, acompañado de múltiples tumores faciales, de rápido crecimiento. Al examen físico a su ingreso, presentaba buen estado general, era una niña con buen desarrollo ponderoestatural, no anémica, que presentaba una gran masa tumoral, dura, no móvil, adherida a

los planos profundos y de unos 12 × 8 × 8 cm de volumen, en la región lateral derecha del cuello, así como aumento de volumen de la mejilla, párpado inferior y región preauricular derecha. La masa tumoral de la mejilla derecha hacía prominencia dentro de la boca, desplazando los molares superiores, uno de los cuales hacía prominencia en el tumor, el cual fue extraído. Otro tumor duro, redondeado, no móvil, fue encontrado en la región lateral izquierda del cuello, con el aspecto de una adenopatía metastásica (figuras 1 y 1A). No se encontró ningún otro hallazgo de importancia clínica.

Los exámenes radiográficos demostraron la presencia de una lesión expansiva tumoral con destrucción de la pared externa del seno maxilar derecho, acompañada de desorganización de las estructuras dentarias, pérdida de la lámina dura de los molares permanentes superiores derechos (figuras 2 y 3). Ninguna otra lesión ósea fue detectada en el resto de los huesos examinados.

El medulograma realizado fue normal. Se le repitió la biopsia del tumor bucal, la cual presentó el patrón característico del "cielo estrellado", con pironinofilia citoplasmática, y coloración de Red Oil positiva y PAS negativa, por lo que el diagnóstico de linfoma de Burkitt fue establecido. La estearasa no específica fue ne-

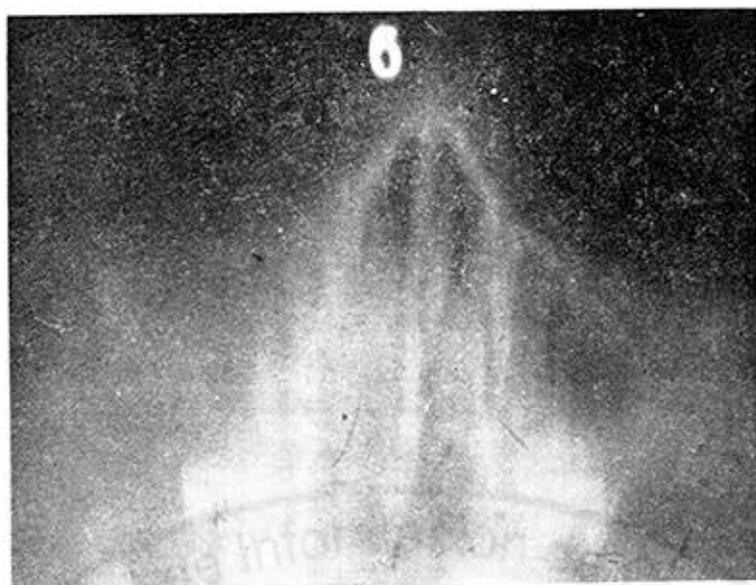


Figura 2. Tomografía del macizo facial: se observa destrucción de la pared externa del seno maxilar derecho por el tumor.

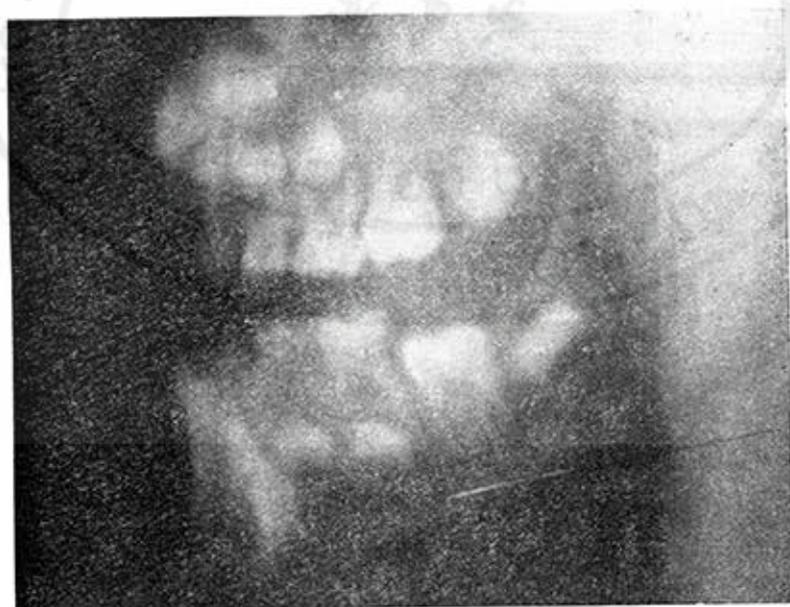


Figura 3. Tomografía de maxilares: se puede ver la pérdida de la lámina dura de los molares superiores permanentes, conservando ésta los molares inferiores, así como hay destrucción de raíces del 2do. molar superior derecho.

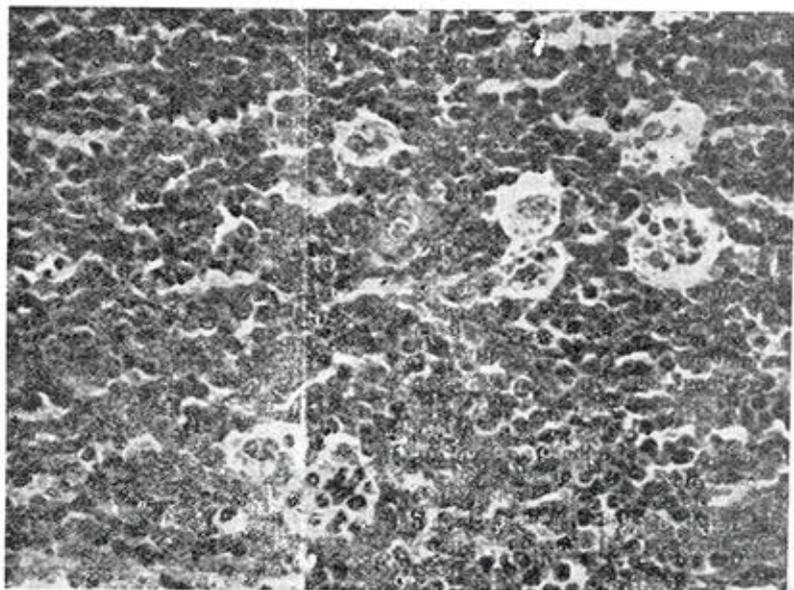


Figura 4. Biopsia anterior a mayor aumento H-E \times 400. Nótese la gran actividad fagocítica de los histiocitos intercalados entre las células linfoides.



Figura 6A. Nótese menor actividad fagocítica que en dic-77. Coloración H-E \times 100.

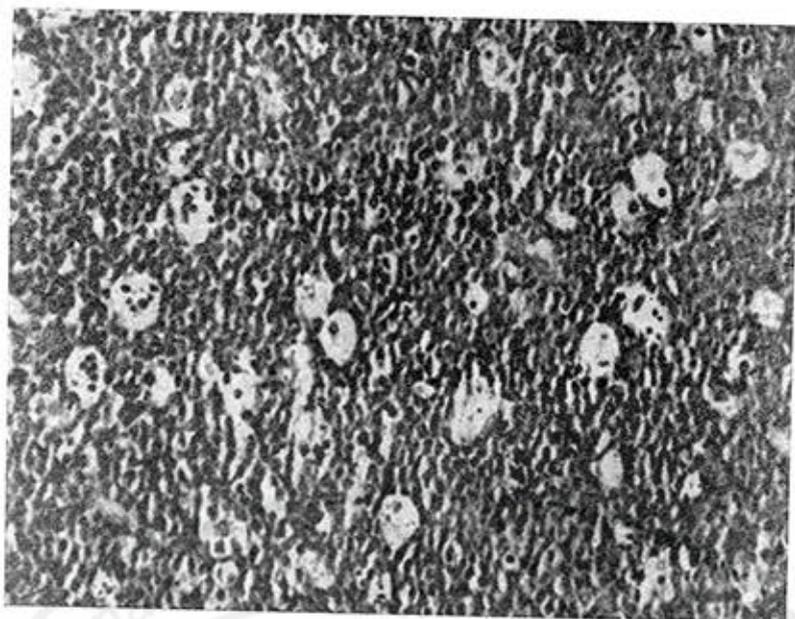


Figura 6. Biopsia-mayo-78, IOR: histiocitos fagocíticos con restos celulares y células linfoides fagocitadas en su interior.

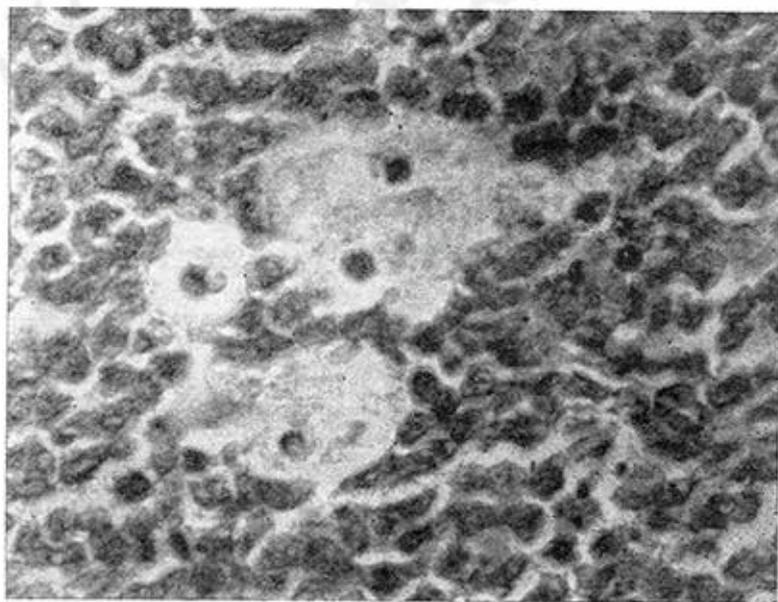


Figura 6A. Nótese menor actividad fagocítica que en dic.-77. Coloración H-E \times 630 (ampliada).



Figuras 7 y 7A. Paciente V.V.R. — 20-5-78. después de 5 días de tratamiento radiante con RGT dosis superfraccionadas 3 veces al día. Nótese la desaparición de más del 90% de las masas tumorales faciales y cervical izquierda manteniendo la gran tumoración cervical derecha (lateral foto 7-A).

gativa, así como la coloración de retículo. Se pidió la lámina original de Camagüey y ambas fueron revisadas por tres patólogos experimentados (S.O., A.O. y F.B.J.); se concluyó el diagnóstico de LB (figuras 4, 5, 6 y 6A).

El caso fue estadiado como un Lb estadio "B"¹⁸ y se inició tratamiento con poliquimioterapia (MOPB y COPB) más radioterapia por método convencional, una sesión al día, con RGT sobre toda la cabeza y cuello. Ninguna respuesta favorable fue observada, por lo que se decidió emplear la técnica del método superfraccionado de *Norin*¹⁹ con tres aplicaciones por día; al cabo de 5 días de iniciado el mismo se obtuvo una remisión parcial impresionante (figuras 7 y 7A) con desaparición de casi el 90% de las masas faciales y cervical izquierda, pero permaneció sin variación la gran masa tumoral derecha del cuello, la cual puncionamos con una aguja No. 18 y realizamos extensiones con el material extraído; se observaron los patrones citológicos característicos del LB los que fueron citoquímicamente caracterizados (figuras 8 y 8A).

Los niveles de hemoglobina (HB), leucocitos (L) y plaquetas (P) se mantuvieron dentro de rangos normales o permisibles, presentando en dos ocasiones leucopenias moderadas de 2 000 leucocitos/mm³, las cuales espontáneamente se recuperaron. Los niveles de urea, glicemia, ácido úrico, creatinina, fosfatasa ácida y alcalina, así como los exámenes de orina y heces fecales fueron normales.

Las proteínas plasmáticas se encontraban dentro de cifras normales (7 g) y la inmunolectroforesis, mostró la presencia de una paraproteína extraña, que corrió paralela a la gammaglobulina normal.

Los estudios séricos sobre antígenos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB) mostraron títulos de anti VCA de 1:80 y de anti EA : 1:10 sólo a la fracción restringida (R).

Los estudios de la inmunidad mediada por células se encontraban deprimidos por los métodos estudiados como era de esperar por encontrarse el caso ya en tratamiento.

La niña se mantiene mejorando moderadamente; se encuentra viva 5½ meses después del diagnóstico de LB.

DISCUSION

El LB es un linfoma difuso indiferenciado originado de los linfocitos "B"²⁰; es endémico en el Africa tropical, pero ocurre esporádicamente en todo el mundo⁵.

Numerosos factores climáticos y ambientales han sido relacionados con esta enfermedad en las áreas endémicas,

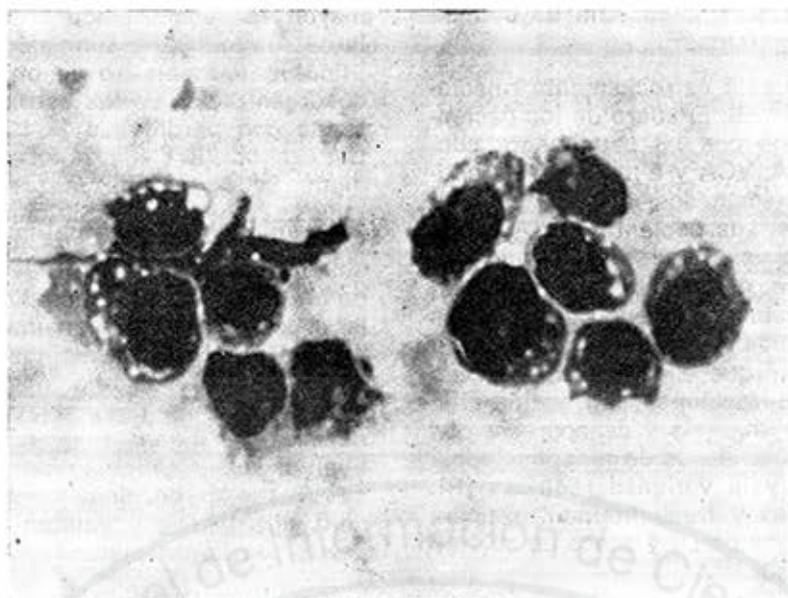


Figura 8. Impronta de la tumoración cervical derecha, coloración H-E $\times 400$. Células de aspecto espumoso con citoplasma con abundantes vacuolas periféricas, núcleo grande, cromatina laxa, 2 a 5 nucléolos prominentes, típicas del LB.

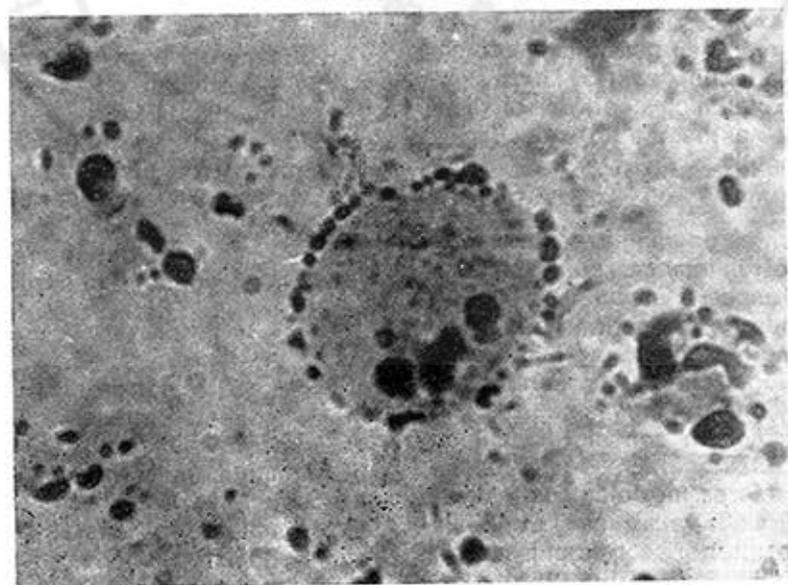


Figura 8A. (a) Una de esas células coloreadas con Red-Oil $\times 400$ (ampliada) para mostrar las vacuolas de grasas neutras y 3 nucléolos en la célula de Burkitt. (b) Célula gigante multinucleada en la impronta coloración H-E $\times 630$ (ampliada).

entre los cuales la malaria es uno de los más constantes²¹.

Su causa está estrechamente relacionada con el VEB. El suero de los pacientes africanos con LB usualmente contienen EBNA, VCA y a menudo EA, anticuerpos relacionados con el VEB en altos títulos. Los pacientes de América y los casos esporádicos informados de otros países, ocasionalmente no tienen títulos detectables o tienen títulos bajos de anticuerpos relacionados con el VEB. Henle señaló que el antígeno temprano (EA) tenía 2 fracciones: la fracción difusa (D), que aparecía y desaparecía con la infección en casos de mononucleosis infecciosa, y la variedad restringida (R), que es típica y frecuentemente encontrada en casos de LB y nunca en sujetos normales sanos²².

Los estudios mediante marcadores de superficie y los análisis histo y citoquímicos han demostrado que los casos de LB de África son indistinguibles de los casos esporádicos que ocurren en cualquier otra parte del mundo²². El patrón hístico del "cielo estrellado" es típico, pero no patognomónico del LB y se observa en los cortes hísticos fijados en formol, montados en parafina y coloreados con hematoxilina-eosina. La caracterización histoquímica confirma el diagnóstico: PAS, estearasa no específica y retículo: negativos MGP y Red Oil positivo.

Las improntas de ganglio o tumor presentan un patrón muy característico, con células de aspecto espumoso, con un núcleo grande de cromatina fina, con 2 a 5 nucléolos prominentes y numerosas vacuolas citoplasmáticas, generalmente periféricas, llenas de grasas neutras, por lo que se colorean con el Red Oil en rojo brillante. Estas mismas células con iguales caracteres morfológicos y tintoriales son encontradas en la médula ósea, sangre periférica o líquidos orgánicos en algunos casos (figura 9).

Clínicamente, los varones son más frecuentemente afectados que las hembras. Los casos africanos, tienen una edad promedio de 7 años, presentan con

mayor frecuencia lesiones de los maxilares o mandíbula, con lesiones osteolíticas subyacentes o de otros huesos, desorganización de las estructuras dentarias con pérdida de la lámina dura. Usualmente, la caída de un molar es un signo de alarma de la presencia del tumor. La toma del Sistema Nervioso Central es frecuente y en algunas series alcanza hasta el 25%. Alrededor del 8% de los casos muestran toma de la médula ósea, pero excepcionalmente hacen transformaciones leucémicas²³. Los títulos de anticuerpos relacionados con el VEB usualmente están elevados, y se observa una buena respuesta al tratamiento con ciclofosfamida (endoxán); se presentan ocasionalmente remisiones espontáneas y existen numerosos casos con largas supervivencias.

Los casos americanos, así como los casos esporádicos, tienen una edad promedio de 11 años, el abdomen es el sitio más frecuente de presentación (70%) y es el ovario en la hembra el lugar de mayor frecuencia. Las masas cervicales son la segunda forma de presentación hasta en el 18% de los casos. La médula ósea se encuentra infiltrada hasta en el 24% de los casos y frecuentemente hacen transformaciones leucémicas. Usualmente no son detectados o presentan títulos bajos de anticuerpos relacionados con el VEB, la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida sola es incierta, y generalmente el pronóstico de los casos es pobre. Recientemente Ziegler encontró similares respuestas al tratamiento poli-quimioterápico en casos americanos similares a la de los casos africanos²⁴.

Este es el tumor de más rápido crecimiento conocido; presenta un tiempo de doblamiento celular de 24 horas, con una fracción de crecimiento de casi el 100%. Basado en ello Norin¹⁹, propuso y utilizó el tratamiento radioterápico utilizando dosis superfraccionadas en tres aplicaciones al día y obtuvo buenos resultados en especial en tumores de cabeza y cuello.

Nuestro caso presenta los siguientes criterios diagnósticos:

Clínicos: niña de 5 años, de la raza blanca, cubana, con tumoraciones cervicales y faciales múltiples de rápido crecimiento.

Acompañada de lesiones osteolíticas del maxilar superior, desorganización de las estructuras dentarias con pérdida de la "lámina dura" de los molares permanentes. Con respuesta "dramática" al tratamiento radioterápico con la técnica superfraccionada de Norin.

Hísticos: presencia del patrón del "cielo estrellado" formado por una sabana de linfoblastos con numerosos histiocitos fagocíticos intercalados con numerosos restos celulares e incluso células enteras en su interior.

Impronta: células linfoides con citoplasma lleno de vacuolas periféricamente situadas; núcleo grande, con cromatina fina, y 2 a 5 nucléolos prominentes.

Histoquímicamente: PAS, NADS y GOMORI: Negativos. MGP y Red Oil: positivos.

Séricamente: título de anticuerpo Anti VCA 1:80. Título de anticuerpo Anti EA, fracción R 1:10.

Con estos criterios afirmamos que nuestro caso es un caso de LB, y que éste es el primer caso de LB informado en nuestro país.

SUMMARY

Castro Garzón, M. et al. *Burkitt's lymphoma: A case report. Preliminary report.* Rev Cub Ped 52: 3, 1980.

A white 5 year old Cuban girl with clinical and histic characteristics and histochemical and cytochemical patterns of a sporadic case of Burkitt's lymphoma is presented. This is the first case of Burkitt's lymphoma reported in our country.

RÉSUMÉ

Castro Garzón, M. et al. *Lymphome de Burkitt. (A propos d'un cas). Rapport préliminaire.* Rev Cub Ped 52: 3, 1980.

Ce travail porte sur le cas d'une fille âgée de 5 ans, de la race blanche, cubaine, dont les trouvaillles cliniques et sériques, ainsi que les patrons histochimiques et cytochimiques indiquaient un cas sporadique de lymphome de Burkitt. Ce cas c'est le premier rapporté à notre pays.

РЕЗЮМЕ

Кастро Гарсон, М. и др. Лимфома Буркитта. (Представление одного случая). Предварительная информация. Rev Cub Ped 52: 3, 1980.

В настоящей работе представляется случай одной девочки 5 - летнего возраста, белой расы, кубинки, которая представила клинические и серические находки, а также гисто и цитохимические патроны спорадического случая лимфомы Буркитта. Это является первым случаем такого заболевания, который информируется в нашей стране.

BIBLIOGRAFIA

1. *Alert Silva, J.* Tumores más frecuentes en el Niño en Cuba. Tesis de grado y Resúmenes V Congr. Cubano Oncol. y I para los países de la Cuenca del Caribe. La Habana, marzo 1978.
2. *Burkitt, D.P.* A Sarcoma involving Jaws in African. *Children Br J Surg* 46: 218-223, 1958.
3. *Berard, C.* Histological Diagnosis of B.L. *Bull WHO* 40: 601-607, 1969.
4. International histological clasification of tumours No. 14 Neoplastic diseases of Haematopoietic and Lymphoid tissues WHO pp. 38, 1976.
5. *Burkitt, D.P.* Burkitt's Lymphoma. London E. Livingstone. 1st. Ed. 1970.
6. *Tend-Selman, R.E.* Childhood Lymphoma in the territories of Papua and New Guinea. *Cancer* 19: 437, 1966.
7. *Burkitt, D.P.* Burkitt's Lymphoma outside the known endemic territories of Africa and New Guinea. *Int J Cancer* 2: 562-565, 1967.
8. *Arseneau, J.C. et al.* American B.L.: A clinicopathological study of 30 cases. *Am J Med* 58: 314-321, 1975.
9. *Levina, P.H. et al.* The American B.L. Registry: A progress report. *Ann Intern Med* 83: 31-36, 1975.
10. *Beltran, G.* Linfoma de Burkitt en Colombia. *Am J Med* 40: 211, 1966.
11. *Dardorff, G. et al.* The Lymphomas in the Brazilian Children. *JAMA* 208: 1365-1368, 1969.
12. *Salas J. y colaboradores.* Linfoma similar al L.B. en Costa Rica. *Patología (Mex.)* 13 (1): 127-138, 1975.
13. *Brass, G. et al.* The incidence of Malignant Lymphomas in Jamaica. *Br J Cancer* 19: 681-686, 1965.
14. *Castro Garzón, M.; D. Chávez Jiménez.* Linfoma de Burkitt presentación de 5 casos. XIX Jornada Nacional Pediatría. C. Habana. Dic 1977. (Resúmenes).
15. *Azcue Bilbao, M.* IOR (Comunicación personal)
16. *Fernández Brito, J.* Hosp. Militar Esc. C. J. Finlay. Mnao. Comunicación personal.
17. *Castro Garzón, M.D. Chávez Jiménez.* Linfoma de Burkitt Africano: Estudio 25 casos Tanzania). Resúmenes V Cong. Cub. Oncol. y I Países de la Cuenca del Caribe. C. Habana, marzo, 1978.
18. *Ziegler, J.L.* Relapse Patterns in Burkitt's Lymphoma. *Cancer Res* 32: 1267-1272, 1972.
19. *Norin, T.; J. Onyango.* Radiotherapy in Burkitt's Lymph. Conventional or superfractionated regime: Early results. *Int. J Rad Oncol Biol and Phys* 3: 399-406, 1977.
20. *Mann, R.G.; E.S. Jaffe.* Non Endemic B.L.: A "B" Cell related to germinal Centers. *New. Eng. J Med* 295: 685-691, 1976.
21. *Charmot, G.; et al.* Lymphome de Burkitt en pays tropical: Epidemiologie et relation avec le Paludisme. *Nouv Presse Med* 7: 277-279, 1978.
22. *Henle, G.; W. Henle.* Patterns of Antibodies to EBV induced Early Antigen in B.L. *J Natl Cancer Inst* 50: 1163-1173, 1973.
23. *Gehereli, C.; T. Niyazi.* Burkitt's Lymphoma Cell Leukemia in a Turkish boy. *Cancer* 36: 1444-1449, 1975.
24. *Ziegler, J.L.* Treatment results of 54 American patients with Burkitt's Lymphoma are similar to African experience *New. Eng. J Med* 297: 75-80, 1977.

Recibido: agosto 14, 1978.

Aprobado: octubre 24, 1979.

Dr. Manuel Castro Garzón
 Instituto de Oncología y Radiobiología
 29 y F. Vedado
 Ciudad de La Habana.