

Linfoma de Burkitt en niños

Fabio D. Pereira, M.D.¹, Gloria Levy, T.S.²
y Carlos Cuello, M.D.³

RESUMEN

El linfoma de Burkitt es una neoplasia maligna que tiene características clínicas y epidemiológicas muy particulares en el continente africano, diferentes en otras áreas geográficas del mundo. En el presente estudio se hace el análisis retrospectivo de 18 casos de linfoma de Burkitt que se diagnosticaron y trataron en niños del Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, entre 1977 y 1981.

El linfoma de Burkitt es una neoplasia de los linfocitos B que se caracteriza por la presencia de inmunoglobulina en la superficie celular¹. Histológica y citológicamente, el tumor tiene una apariencia específica y su diagnóstico se basa en criterios morfológicos estrictos². Clínicamente hay una presentación y distribución anatómica especiales, que no son patognomónicas² porque otras neoplasias muestran manifestaciones similares.

Las siguientes son las características principales del tumor: a) Es un tumor que predomina en la niñez, aunque puede aparecer en cualquier grupo de edad. b) La presentación clínica y el acelerado crecimiento son, con toda claridad, extranodales. Por lo general la enfermedad es multifocal y está diseminada con amplitud cuando se hace el diagnóstico. c) El tumor ha recibido atención mundial porque es una de las neoplasias potencialmente curables sólo con quimioterapia^{3,4}.

El objetivo de este trabajo es revisar el comportamiento clínico del tumor en el medio de Cali, su tratamiento, respuesta al mismo, duración de la remisión, naturaleza de la recaída y sobrevida.

MATERIAL Y METODOS

Durante el período de 4 años comprendido entre julio 1977 y junio 1981, en el Hospital Universitario del Valle (HUV) en Cali, Colombia, se admitieron 18 niños menores de 15 años, con diagnóstico definitivo de linfoma de Burkitt. Se revisaron las historias clínicas y se obtuvieron los datos sobre identificación, procedencia, hallazgos físicos, localización del tumor, exámenes de laboratorio, otros procedimientos diagnósticos, tratamiento y evolución. Se efectuaron visitas domiciliarias para conocer la evolución de los pacientes que no habían regresado al HUV para sus controles. El diagnóstico de linfoma de Burkitt se estableció en cada caso con base en las características citológicas e histológicas, según los criterios formulados por la OMS²; las biopsias de cada uno de los casos fueron revisadas por uno de los autores (CC). El tratamiento básico consistió en 6 aplicaciones de ciclofosfamida por vía endovenosa a una dosis de 40 mg/kg cada 15 días. La mayoría de los pacientes recibió además metotrexate intratecal a una dosis de 12 mg/m² corporal, simultáneamente con cada aplicación de ciclofosfamida.

RESULTADOS

A) **Características sociodemográficas.** El Cuadro 1 informa la distribución por edad y sexo de los 18 pacientes que se estudiaron. Se aprecia que hubo 5 varones por cada niña. De los 18 niños, 11 pertenecían a la raza mestiza (se consideró mestizo en este estudio todo paciente que no ingresara bajo la clasificación de blanco o negro); 5 eran de raza blanca y 2 eran de raza negra.

De Cali eran 10 niños; de otras poblaciones del Valle del Cauca, 6; y los 2 restantes de departamentos vecinos. En 8 había un estado nutricional normal, 8 presentaban desnutri-

1. Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Profesor Auxiliar, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Profesor Titular, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Cuadro 1
Distribución de los Casos de Linfoma de Burkitt
según Edad y Sexo^a, HUV, Cali, 1983

Edad (en años)	Sexo		Total
	Varones	Niñas	
1	1 (5.5)		1 (5.5)
2	1 (5.5)		1 (5.5)
3	4 (22.2)	1 (5.5)	5 (27.7)
4	5 (27.7)		5 (27.7)
5	1 (5.5)	1 (5.5)	2 (11.0)
6	1 (5.5)	1 (5.5)	2 (11.0)
7			0
8	1 (5.5)		1 (5.5)
9	1 (5.5)		1 (5.5)
Total	15	3	18

^a Las cifras entre paréntesis expresan el porcentaje.

ción leve o moderada y en 2 se vio un estado de desnutrición avanzada.

B) **Localización del tumor.** Con excepción de un paciente cuya causa de consulta fue diarrea, los demás consultaron por presencia de masa. La localización más común de la masa fue el abdomen con 59% de los casos, seguida en orden descendente por huesos de la cara con 22.7% (Cuadro 2). En un niño de 4 años la situación primaria del tumor fue el fémur, hecho particular que motivó una publicación previa⁵. Otro paciente

Cuadro 2
Localización del Tumor en los Casos de
Linfoma de Burkitt, HUV, Cali, 1983

Localización	Evolución			N°	Porcentaje
	Cura-do	Falle-cido	Des-cono-cido		
Abdomen	2	6	1	9	50.0
Maxilar	1	1	1	3	16.6
Maxilar y abdomen	1			1	5.5
Mandíbula	1			1	5.5
Epidural occipital		1		1	5.5
Abdomen y testículos		1		1	5.5
Fémur		1		1	5.5
Abdomen, mandíbula y testículos			1	1	5.5
Total	5	10	3	18	100.0

presentó masa primaria de la duramadre en la región occipital; la evaluación completa de éste caso, con exámenes múltiples que incluyeron tomografía axial computadorizada tanto del cerebro como de la totalidad del cuerpo, no reveló presencia de masa en otras partes distintas del sitio original mencionado. En la literatura médica mundial, hasta el momento, solamente hay un caso de tumor de Burkitt primario del cerebro⁶.

C) **Tratamiento y evolución.** Debido al gran tamaño de las masas que presentaban los pacientes en el momento del diagnóstico, solo se practicaron biopsias o resecciones parciales.

Se consideró un tratamiento completo cuando el paciente recibió 6 aplicaciones de ciclofosfamida a razón de 40 mg/kg por dosis cada 2 semanas, según la tolerancia a la droga, indicada por el hemograma. En esta categoría hubo 12 pacientes; curaron, 4; fallecieron, 6; y no se conoce la evolución posterior en 2 (Cuadro 3).

Cuadro 3
Tratamiento y Evolución de los Casos de
Linfoma de Burkitt, HUV, Cali, 1983

Quimioterapia	Evolución			Total	
	Cura-do	Falle-cido	Des-cono-cido		
					Vivos
Completa	4	6	2	12	
Incompleta	1	2	1	6	
Total	5	8	2	3	18

^a Enfermedad

^b Infección.

En el tratamiento incompleto el paciente recibió 5 ó 6 menos ciclos de la droga; en este grupo se incluyeron 6 niños; uno, tenía remisión completa en el momento de escribir esta nota; 2, fallecieron debido a la enfermedad; 2, fallecieron por infecciones mientras eran tratados en el HUV y el otro no regresó a control. De los casos con evolución conocida, 11 recibieron metotrexate intratecal profiláctico y 4 no lo recibieron. De los primeros, en 3 (27.3%) hubo diseminación al sistema nervioso central y en el grupo de 4 sin metotrexate, 1 (25%) presentó esta complicación.

La clasificación de Ziegler¹ que agrupa los tumores según su localización y extensión aparece en el Cuadro 4, donde también se informa la evolución de los 18 casos del HUV.

De todos los niños estudiados, solamente 1 tenía compromiso de la médula ósea en el momento del diagnóstico; un segundo paciente lo hizo en el transcurso de la enfermedad y ambos fallecieron. En ninguno de los niños hubo compromiso inicial del sistema nervioso central, pero 4 lo hicieron durante la evolución de la enfermedad. De este grupo, 3 fallecieron

Cuadro 4
Clasificación de Ziegler según el Sitio donde se Ubica el Tumor y su Extensión con la Evolución de los 18 casos, HUV, Cali, 1983

Estadio	Extensión del tumor	Evolución			Total
		Cura- do	Falle- cido	Des- conoci- do	
A	Un solo sitio extraabdominal	1	2		3
B	Múltiples sitios extraabdominales		1	1	2
C	Tumor intraabdominal	2	5	1	8
D	Tumor intraabdominal con compromiso de múltiples sitios extraabdominales	2	2	1	5
AR	Estadio C pero con más de 90% del tumor resecado quirúrgicamente				

y 1 se encuentra en remisión completa. Este último se considera muy peculiar porque después de 4 años de remisión inicial sostenida presentó una recaída tardía localizada en el sistema nervioso central que respondió adecuadamente al tratamiento. Sobre este caso se hizo una publicación previa⁷. Los pacientes curados han permanecido en remisión continua entre 2 y 5.5 años con un promedio de 4.

DISCUSION

El epónimo linfoma de Burkitt se usó inicialmente para designar a una entidad clínica, patológica y epidemiológica en niños africanos, con el compromiso mandibular como uno de los hechos más salientes. La distribución geográfica en el continente africano sugería un agente infeccioso en su etiología^{8,9}. En 1964 Epstein y colaboradores¹⁰ postularon que este agente era viral y que se asociaba con el grupo del herpes y desde entonces se le denominó virus de Epstein-Barr (VEB).

En Nueva Guinea y en Africa Tropical casi 97% de los casos se asocian con el VEB¹. Se han producido numerosas publicaciones en otros países donde se trata de establecer un contraste entre el linfoma de Burkitt endémico en Africa y el que se encuentra fuera de este continente (no endémico o esporádico), de localización sobre todo abdominal, y no asociado con el VEB^{8,11}.

Uno de los objetivos de este estudio fue analizar las características y la evolución de los casos en el medio de Cali, y establecer las diferencias o semejanzas con lo que informa la literatura sobre esta entidad en otros países del mundo, teniendo en cuenta que 30% de los linfomas en niños en el HUV corresponden al linfoma de Burkitt. Los 18 niños presentan características intermedias entre las descritas en los casos africanos y los norteamericanos, aunque en general se parecen más a estos últimos. Sin embargo, hay dos

hechos que son diferentes en este grupo: el promedio de edad es inferior (4.3 años), comparado con el de los africanos (7 años) y el de los norteamericanos (11 años). Hay una mayor proporción de hombres respecto a mujeres (5 a 1) comparado con otros países (2 a 1). En cuanto a localización del tumor, 59% de los casos de Cali son abdominales, situación que es diferente a la descrita en Africa^{1,9}, pero similar a los tumores en países no africanos. El compromiso de la médula ósea es raro al comienzo de la enfermedad, pero es frecuente la diseminación al sistema nervioso durante el curso de ella. En el HUV no se han hecho investigaciones orientadas a establecer la asociación existente entre este linfoma y el VEB.

Es bien conocido el hecho de que la resección quirúrgica del tumor es de gran valor para mejorar el pronóstico¹². En los casos de este trabajo, no fue posible, o fue muy limitada debido al extenso compromiso que presentaban casi todos los enfermos. El tratamiento de elección del linfoma de Burkitt es la quimioterapia^{1,3} que al principio debe incluir dosis altas de ciclofosfamida en forma intermitente en varios ciclos. Cuando se emplean combinaciones de drogas que incluyen vincristina, metotrexate o citarabina, se disminuyen las recurrencias generalizadas aunque persiste el problema de la diseminación al sistema nervioso central¹.

Hay que tener en cuenta el síndrome de lisis tumoral que ocurre inmediatamente después de iniciada la quimioterapia en pacientes con tumores muy grandes. La destrucción tumoral masiva libera una serie de productos celulares a la corriente sanguínea e impone una carga metabólica considerable al hígado y al riñón con las respectivas complicaciones que frecuentemente se expresan en forma de hiperuricemia, hiperosfosfatemia, hipocalcemia e hipercalemia. Estos trastornos metabólicos exigen una supervisión muy cuidadosa de la función renal, los electrolitos, el ácido úrico, el equilibrio ácido básico y la instauración de tratamientos apropiados¹³.

Debido a las limitaciones económicas de los pacientes para conseguir la droga y a su elevado costo, se decidió utilizar ciclofosfamida en altas dosis con metotrexate intratecal en forma cíclica. En la actualidad, de los 18 pacientes, 5 (27.8%) se encuentran en remisión completa. Si se considera tan sólo el grupo que recibió quimioterapia completa, la proporción de curaciones es 33.3%. Se desconoce la evolución final de 3 de los niños.

Se define como remisión completa continua la desaparición de toda evidencia de tumor palpable o demostrable bioquímica o radiológicamente. Después de 2 años de remisión continua, las recaídas son prácticamente inexistentes⁷. Los porcentajes de remisión completa son bastante alentadores, si se los compara con los descritos en otros informes de países donde se emplea quimioterapia múltiple y que cuentan con óptimos recursos para la instauración de los tratamientos. Las cifras más altas de curación descritas en la literatura¹ oscilan alrededor de 50%.

Cuando se analiza el efecto del metotrexate intratecal como medida profiláctica para evitar la diseminación al sistema nervioso central, se observa que no se derivó ningún beneficio en estos niños, en comparación con quienes no se les administró esta droga, por lo cual se ha excluido del protocolo de los tratamientos en la actualidad, aunque sí se reconoce su

valor como terapia cuando hay un compromiso establecido del sistema nervioso central¹.

En la clasificación por estadios clínicos según el sistema de Ziegler, el pronóstico guarda una relación inversa con la dimensión de la masa. Sin embargo, en estos pacientes no hay una correlación entre el estadio favorable y la evolución posterior. En efecto, 4 de los niños en estadio C y D curaron y solamente 1 del estadio A (Cuadro 4). Esto parecería indicar que la clasificación de Ziegler no es aplicable en el medio de Cali para determinar el pronóstico; sin embargo, conviene un mayor número de casos para deducir conclusiones definitivas.

Finalmente, es necesario expresar varias recomendaciones: toda institución hospitalaria debe contar con mecanismos que permitan una provisión oportuna de las drogas y el seguimiento continuo de estos pacientes para obtener información amplia sobre la respuesta a la quimioterapia, la evolución de la enfermedad y los factores que afectan la sobrevivencia. Es también recomendable que se establezca una infraestructura que permita investigar las relaciones que puedan existir entre el linfoma de Burkitt y el virus de Epstein-Barr, en Cali.

SUMMARY

Burkitt's lymphoma is a malignant disease that exhibits a particular behavior in African patients, opposed to clinical patterns in other countries of the world. In this paper the clinical features of 18 children with Burkitt's lymphoma who were followed at the Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, from 1977 to 1981, are given.

REFERENCIAS

1. Ziegler, J.L.: Burkitt's lymphoma: *N Engl J Med* **305**: 735-745, 1981.
2. Berard, C., O'Connor, G.T., Thomas, L.B. y Torloni, H.: Histopathological definition of Burkitt's tumor. *Bull WHO* **40**: 601-607, 1969.
3. Ziegler, J.L.: Chemotherapy of Burkitt's lymphoma. *Cancer* **30**: 1534-1540, 1972.
4. Ziegler, J.L., Bluming, A.Z., Fass, L. y Morrow, R.: Relapse patterns in Burkitt's lymphoma. *Cancer Res* **32**: 1267-1272, 1972.
5. Pereira, F.D. y Méndez, A.: Un caso de linfoma de Burkitt primario de fémur. *Acta Med Valle* **11**: 72-74, 1980.
6. Valsamis, M.P., Levine, P.H., Rapin, L., Santorineou, M. y Shulman, K.: Primary intracranial Burkitt's lymphoma in an infant. *Cancer* **37**: 1500-1507, 1976.
7. Pereira, F.D. y Palma, J.: Recaída tardía en linfoma de Burkitt. *Acta Med Valle* **10**: 34-35, 1979.
8. Phillip, T., Lenoir, G.M., Bryon, P.A., Marchant, G., Souillet, G., Philippe, N., Freycon, F. y Mentigny, M.B.: Burkitt type lymphoma in France among non Hodgkin malignant lymphomas in Caucasian children. *Br J Cancer* **45**: 670-678, 1982.
9. Nkrumah, F.K. y Perkins, I.V.: Burkitt's lymphoma. A clinical study of 110 patients. *Cancer* **37**: 671-676, 1976.
10. Epstein, M.A., Achong, B.G. y Barr, Y.M.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* **1**: 702-703, 1964.
11. Beltrán, G., Báez, A. y Correa, P.: Burkitt's lymphoma in Colombia. *Am J Med* **40**: 211-216, 1966.
12. Kemeny, M., Magrath, I.T. y Brennan, M.F.: The role of surgery in the management of American Burkitt's lymphoma and its treatment. *Ann Surg* **196**: 82-86, 1982.
13. Cohen, L.F., Balow, J.E., Magrath, I.T., Poplack, D.G. y Ziegler, J.L.: Acute tumor lysis syndrome: A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* **68**: 486-491, 1980.