

# LINFOMA DE BURKITT

Nelea AFANAS, Marisa CARVALHO, Marta ALMEIDA, Vitor COSTA, Isabel SILVA, Tereza OLIVA

## RESUMO

**Introdução:** O Linfoma de Burkitt (LB) é uma neoplasia de células B altamente agressiva, caracterizada pela translocação e desregulação do gene *c-myc* no cromossoma 8. São reconhecidas três formas clínicas de LB: endêmica, esporádica e associada à infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). O LB é uma neoplasia com crescimento rápido, exigindo diagnóstico e tratamento imediatos.

**Objectivos:** Descrever e analisar a experiência do Serviço em crianças com o diagnóstico de LB, nomeadamente forma de apresentação, tratamento e evolução, num período de dez anos.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo dos processos clínicos de todas as crianças internadas com LB entre 1 de Janeiro de 1998 e 31 de Dezembro de 2008. Foram analisados os seguintes dados: idade no momento da admissão, sexo, quadro clínico, tempo decorrido desde as queixas iniciais e o diagnóstico, localização da doença, tratamento e evolução.

**Resultados:** Durante o período analisado, foram diagnosticadas 21 crianças, (sete das quais em 2008), sendo 19 (90,4%) do sexo masculino. A idade média na apresentação foi de sete anos, com um atraso médio no diagnóstico de 20,8 dias (2-125 dias). O local mais frequentemente envolvido foi o abdómen (13), seguido das amígdalas (três), órbita (um), sistema nervoso central (SNC) (dois), língua (um) e nasofaringe (um). A maioria dos doentes apresentou, como queixa principal, massa abdominal dolorosa. O diagnóstico foi estabelecido através da biopsia do tumor em 17 crianças, por paracentese ou toracocentese em três casos, e num caso somente por meio do estudo citogenético da medula óssea. Em 11 casos o estudo citogenético foi positivo. Segundo a classificação de Murphy, três crianças com LB apresentavam o estágio II da doença, 12 estágio III e seis - estágio IV; verificou-se envolvimento da medula óssea e do sistema nervoso central em 29% e 19% do total, respectivamente. Uma criança teve recaída e foi tratada com sucesso com o anticorpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) e transplante autólogo de medula óssea. A sobrevida global foi de 100%.

N.A.: Serviço de Pediatria. Hospital São Teotónio. Viseu

M.C.: Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal

M.A., V.C., I.S., T.O.: Serviço de Pediatria. Instituto Português de Oncologia. Porto. Portugal

## SUMMARY

### BURKITT'S LYMPHOMA

© 2011 CELOM

**Background:** Burkitt's lymphoma (BL) is a highly aggressive B-cell neoplasm characterized by the translocation and deregulation of the *c-myc* gene on chromosome 8. Three distinct clinical forms of BL are recognized: endemic, sporadic, and human immunodeficiency-associated. BL is a rapidly growing neoplasm requiring immediate diagnosis and treatment.

**Aim:** We described and analyzed our experience with Burkitt's lymphoma (BL) diagnosis, treatment and outcome, during ten years.

**Materials and Methods:** Retrospective study; clinical records of all children admitted with BL between 1st January 1998 and 31st December 2008 were analyzed.

The following data were collected: age at admission, gender, clinical presentation, and time elapsed from initial complaints until diagnosis, disease localization, treatment and evolution.

**Results:** During the time period 21 children were admitted (19 boys), seven (33.3%) of

which were diagnosed in 2008. The median age at diagnosis was seven years with a mean delay to diagnosis of 20,8 days (range 2-125 days). The most frequent site of primitive tumour was the abdomen (13), followed by tonsils (three), orbit (one), central nervous system CNS (two), tongue (one) and nasopharynx (one). The majority of patients in our study were presenting with a painfull abdominal mass. Diagnosis was established through tumour biopsy in 17 children, three by paracentesis or toracocentesis and one case was diagnosed only by genetic tests to the bone marrow. Genetic tests were positive in 11 patients.

According to the Murphy classification, there were three stage II, 12 stage III and six stage IV tumours; 29% and 19% had bone marrow and central nervous system involvement, respectively. One child relapsed and was successfully treated with Rituximab® and autologous stem cell transplantation. The overall survival rate was 100 %.

## INTRODUÇÃO

O Linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma não-Hodgkin de células B, descrito pela primeira vez há cerca de 50 anos, em crianças africanas<sup>1</sup>. É provavelmente a neoplasia maligna com um crescimento mais rápido que afecta os seres humanos. Pode duplicar de tamanho em 24 horas com 80% das suas células em mitose em qualquer ponto<sup>2</sup>. Representa cerca de 40% de todos os linfomas não-Hodgkin que ocorrem durante a infância<sup>2</sup>.

São reconhecidas três formas clínicas de LB: endémica, esporádica e associada à imunodeficiência em doentes com infecção por VIH<sup>3</sup>. As formas endémicas (africana) e esporádicas são variantes clínicas de LB que diferem geograficamente. O LB endémico ocorre na África equatorial, sendo o vírus Epstein-Barr (VEB) encontrado em quase todos os casos do linfoma. O LB esporádico é prevalente nos Estados Unidos e Europa Ocidental<sup>3</sup>. Ambas as variantes são comuns em crianças, contudo a idade mediana é mais baixa em doentes com a forma endémica. Em todos os grupos, a maioria dos doentes são do sexo masculino com uma relação de 3 ou 4:1: em relação ao sexo feminino<sup>3</sup>. As duas formas da doença têm diferentes apresentações clínicas. A

distribuição etária, a apresentação clínica e a presença de infecção por VEB são alguns dos aspectos que diferenciam as várias formas do LB<sup>4,5</sup>. (Quadro 1)

Todas as formas de LB são indistinguíveis histologicamente e caracterizam-se por uma alteração molecular específica: a translocação entre o gene *c-myc* e o gene *IgH*, encontrada em 80% dos casos *t* (8;14)], ou entre o *c-myc* e o gene, quer das cadeias leves *kappa* ou *lambda* (*IgL*), nos restantes 20% *t* (2;8) ou *t* (8;22)], respectivamente<sup>6</sup>.

O prognóstico do LB depende da extensão da doença e intervalo entre as primeiras queixas e o diagnóstico. É excelente em crianças, sendo referidas taxas de sobrevida livre de doença até 100% nas fases iniciais da doença e 75% a 85% dos doentes sobrevivem à doença na idade adulta<sup>2</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização do estudo, foi efectuada a revisão retrospectiva dos processos clínicos dos doentes com LB admitidos no Serviço de Pediatria do IPO, Porto de 1 de Janeiro de 1998 a 31 de Dezembro de 2008. [Foram estudadas as seguintes variáveis: idade na

Quadro 1 - Características clínicas de LB<sup>4,5</sup>

	Endémica	Esporádica	LB associada VIH
Epidemiologia	África, associada a malária	EUA, Europa	Grupos de risco VIH
Incidência	50-70% de todos os processos malignos infantis	3-6% de todos os processos malignos infantis	
Idade de incidência máxima	5-8	10-12	10-19
Títulos do VEB	90-95%	15-67%	30-50%
Apresentação clínica	Doença maxilar e da face: 50-100%; Doença abdominal 25%	Doença mandibular 6-40% Doença abdominal 72-90%	Apresentação nodal e orgânica
Resultados do tratamento	54-79%	76-90%	
Patologia	Centro germinal de células B		
Translocação cromossómica	<i>t</i> (8;14)(q24;q32)	60-70% dos casos; <i>t</i> (8,22)(q24;q11) <i>t</i> (2;8)(p12;q24)	10-15% dos casos; 2-5% dos casos

VEB – vírus Epstein-Barr, VIH – vírus de imunodeficiência humana, EUA – Estados Unidos da América, *t* – translocação.

admissão, sexo, apresentação clínica, tempo decorrido desde as queixas iniciais até ao diagnóstico, localização, tratamento e evolução. A recolha de dados ocorreu até Março de 2009. Foi utilizado o sistema de St Jude (Murphy)<sup>4</sup> para determinar o estágio da doença em todos os doentes. A doença do SNC foi definida pela presença de blastos no líquido cefalo-raquidiano ou a presença de massa intracraniana ou atingimento de pares cranianos.

## RESULTADOS

Foi diagnosticado LB em 21 crianças imunocompetentes. A distribuição etária (média de sete anos, intervalo 2,5-14 anos) mostrou que 38% dos doentes tinham idades compreendidas entre zero e quatro anos, 38% entre cinco e dez anos e 24% de 11 a 14 anos na altura do diagnóstico. Todos eram caucasianos. A relação sexo masculino/feminino (M/F) foi de seis/um. Estádio na apresentação: II - 14% (três), III - 57% (doze), IV - 29% (seis). A maioria dos casos (33,3%) foi diagnosticada em 2008. O abdómen foi a região mais atingida (treze), seguido das amígdalas (três), sistema nervoso central (SNC) (dois), órbita (um), língua (um) e nasofaringe (um). As manifestações clínicas mais comuns foram: vômitos, dor e distensão abdominal. Quatro crianças tiveram uma apresentação incomum: proptose (dois), face assimétrica e diminuição da acuidade visual (um), lacrimação unilateral excessiva e fotofobia (um).

O tempo decorrido entre a primeira manifestação e o diagnóstico foi de dois a 125 dias (média de 20,8 dias). Seis (29%) dos doentes apresentavam envolvimento da medula óssea e quatro (19%) do SNC, dois deles com o tumor primário localizado no SNC. Os níveis de LDH foram elevados em 18 crianças com o máximo de 4609 U/L (normal 67-190 U/L).

O diagnóstico foi realizado através dos seguintes métodos: biópsia do tumor (17), paracentese (dois), toracocentese (um) e mielograma (um). Os testes genéticos foram positivos em 11 doentes; nos restantes dez não foram realizados por a exérese/biópsia da massa tumoral ter sido feita nos hospitais distritais. Nem todos os doentes efectuaram PET (Positron Emission Tomography) ou Cintilograma com Gálio, devido à urgência em iniciar o tratamento.

Todos foram tratados de acordo com protocolos LMB. Uma criança teve recaída nove meses após o tratamento e foi tratada com sucesso com Rituximab® e transplante autólogo de medula óssea. Nenhum óbito foi registado durante este período. Foram detectadas sequelas em dois casos (atrofia óptica). Cinco crianças tiveram alta clínica e os restantes mantêm o seguimento, com sobrevida global de 100%.

## DISCUSSÃO

A idade de início dos sintomas no grupo estudado variou de dois a 14 anos com uma média de sete anos, semelhante ao referido em estudos africanos, americanos e brasileiros<sup>1,4,7,8</sup>. Nesta pequena amostra, verificou-se que a idade no sexo masculino foi significativamente maior do que no feminino, com média de 7,3 anos (2,5-12 anos) vs 4,5 anos (4-5 anos). Os doentes com estádios avançados (III/IV) eram mais novos comparativamente com os doentes nos estádios I/II (média de 6,6 vs 9,5 anos). O *ratio* M/F foi de seis/um, semelhante ao dos doentes africanos<sup>4</sup>. Na população americana, a relação M/F foi inferior (3.7/1)<sup>1</sup>.

Relativamente à forma de apresentação, verificou-se um predomínio do envolvimento abdominal e estádios avançados, semelhantes ao descrito numa população brasileira<sup>7</sup>.

De referir, nesta amostra um caso com LB raro com localização na base da língua. É uma apresentação clínica com risco alto de obstrução das vias aéreas que deverá ser precocemente reconhecida pelo médico<sup>9</sup>.

## CONCLUSÃO

Quer a apresentação clínica, quer a idade média, indicam que o Linfoma Burkitt na nossa pequena série mostrou características intermédias entre as formas africana (endémica) e não - africana (esporádica) da doença.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIA

1. MBULAITEYE SM, BIGGAR RJ, BHATIA K, LINET MS, DEVESA SS: Sporadic Childhood Burkitt Lymphoma incidence in the United States during 1992-2005. *Pediatric Blood Cancer* 2009, DOI 10.1002/pbc
2. JAN A, VORA K, SÁNDOR GKB: Sporadic Burkitt's lymphoma of the jaws: The essentials of prompt life-saving referral and management. *J Can Dental Assoc* 2005;71(3):165-8
3. FREEDMAN AS, ASTER JC: Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Burkitt lymphoma. *Uptodate* (last review 29 of January 2009).
4. OTMANI N, KHATTAB M: Oral Burkitt's lymphoma in children: the Moroccan experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:36-40
5. OREM J, MBIDDLE EK, LAMBERT Bo, SANJOSE S, WEIDEPASS E: Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. *African Health Science* 2007;3(7):166-175
6. FERRY JA: Burkitt's lymphoma: Clinicopathologic features and differential diagnosis. *The Oncologist* 2006;11:375-383
7. HASSAN R et al: Clinical and demographic characteristics of

Epstein-Barr virus-associated childhood Burkitt lymphoma in Southeastern Brazil: epidemiological insights from an intermediate risk region. *Haematologica* 2008;93:780-3

8. OGWAND MD, BHATIA K, BIGGAR RJ, MBULAITEYE SM: Incidence and geographic distribution of endemic Burkitt lymphoma

in northern Uganda revisited. *Int J Cancer* 2008;123:2658-63

9. FEINBERG SM, OU SH, GU M, SHIBUYA TY: Burkitt's lymphoma of the base of the tongue: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2007;86(6):356-360