

Caso aislado

Linfoma de Burkitt desarrollado en pacientes con enfermedad de Hodgkin en remisión completa

M.A. Sáez, M. Chao, E. Sierra, N. Escribano, A. López, J.L. Yagüe, Y. Reyes y C. Martín-Rodilla

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

SUMMARY

Patients who have been treated for Hodgkin's disease are at increased risk for developing secondary neoplasms, including non-Hodgkin's lymphoma. We report a case of a 38-year-old man with Hodgkin's disease who developed gastric Burkitt's lymphoma 16 years following diagnosis with Hodgkin's disease. The patient presented initially with left supraclavicular and mediastinal lymphadenopathy. He was diagnosed with nodular sclerosing type Hodgkin's disease, stage IV_EB, and was given hybrid chemotherapy and radiation therapy. We reviewed all reported cases of Burkitt's lymphoma occurring following therapy for Hodgkin's disease. Only 21 cases have been described. The majority of cases were treated with chemotherapy and radiotherapy; the liver was the most common extranodal organ involved. The median interval from time of diagnosis of Hodgkin's disease to the time of diagnosis of Burkitt's lymphoma was 91 months. Persons with immunosuppression have long been known to have an increased incidence of lymphoproliferative disorders, which include non-Hodgkin's lymphoma, chiefly large cell lymphoma and Burkitt's lymphoma and, possibly, Hodgkin's disease. Both lymphomas have been associated with Epstein-Barr virus, especially in the immunodeficient host. **Rev Esp Patol 2000; 33(3): 231-237.**

Key words: Burkitt's lymphoma, Hodgkin's disease, Immunosuppression

RESUMEN

Los pacientes tratados por enfermedad de Hodgkin tienen mayor riesgo de desarrollar una neoplasia secundaria, incluidos los linfomas no Hodgkin. Se describe el caso de un hombre de 38 años con enfermedad de Hodgkin que 16 años después presentó un linfoma de Burkitt gástrico. El paciente empezó a manifestar linfadenopatías supraclavicular y mediastínicas. Fue diagnosticado de enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular, estadio IV_EB, que se trató mediante radioterapia y quimioterapia. Se revisó la literatura de los linfomas de Burkitt aparecidos tras enfermedad de Hodgkin en remisión, encontrando 21 casos. La mayoría recibieron radioterapia y quimioterapia, y la localización extranodal más frecuente del linfoma de Burkitt fue el hígado. La media del intervalo desde el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin y el diagnóstico de linfoma de Burkitt fue de 91 meses. Los pacientes inmunodeprimidos tienen mayor incidencia de neoplasias linfoides, que incluyen linfomas no Hodgkin, principalmente linfomas de células grandes y linfoma de Burkitt y, posiblemente, enfermedad de Hodgkin. En estos pacientes se ha descrito asociación con el virus de Epstein-Barr.

Rev Esp Patol 2000; 33(3): 231-237.

Palabras clave: Linfoma de Burkitt - Enfermedad de Hodgkin - Inmunodepresión

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hodgkin se trata mediante protocolos que utilizan radioterapia y quimioterapia. Independientemente del tipo de tratamiento el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia se encuentra incrementado. Dentro de éstas se han descrito tumores sólidos, linfomas no Hodgkin y leucemias, siendo la más frecuente la leucemia mieloide aguda. Los linfomas no Hodgkin se presentaron usualmente como masas extranodales (1). Hasta el momento se han descrito 21 casos de linfoma de Burkitt en pacientes previamente tratados por enfermedad de Hodgkin. Presentamos el caso de uno que desarrolló un linfoma de Burkitt 16 años después de padecer la enfermedad de Hodgkin.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 38 años que en 1982 empezó a manifestar linfadenopatías supraclavicular izquierda y medias-tínicas. En el estudio microscópico de la adenopatía supraclavicular se observó una arquitectura borrada, con patrón nodular. Los nódulos separados por bandas fibrosas estaban constituidos por una población neoplásica

linfoide de talla grande, identificándose células de tipo lacunar y aisladas células de Reed-Sternberg en un fondo polimorfo con linfocitos maduros y algunos polinucleares (Fig. 1). Las células neoplásicas eran inmunoreactivas para CD15, CD30 y negativas para CD45, CD20, CD3, EMA y ALK1. Tras el estudio histopatológico fue diagnosticado de enfermedad de Hodgkin, tipo esclerosis nodular, estadio IIA. Se trató mediante radiación, 42 Gy supradiaphragmáticos más 40 Gy en cadenas lumboaórtica e ilíacas. En 1983 presentó recaída con afectación ósea, estadio IV_EB, por lo que fue tratado con quimioterapia MOOP-ABVD (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), obteniéndose una segunda remisión completa.

En 1993 presentó un cuadro de púrpura trombocitopénica idiopática que remitió tras el tratamiento con esteroides.

La historia comienza en abril de 1998. El paciente presentaba clínica de astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula, sudoración y sensación de distensión abdominal. A la exploración física destacaba la palpación de una masa en epigastrio. En las pruebas analíticas mostraba un aumento de creatinina, fosfatasa alcalina, GGT, GOT, LDH, B2-M. Se realizó estudio endoscópico, encontrándose lesiones en la mucosa gástrica sugerentes



Figura 1. Ganglio linfático con afectación por enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular (original, HE $\times 40$). Dcha., inferior: detalle de las células neoplásicas (original, HE $\times 400$).

de infiltración por linfoma. En la TAC cérvico-toraco-abdominal se evidenció una masa mediastínica con derrame pleural bilateral. En el abdomen existía engrosamiento y rigidez del antro y cuerpo gástrico, adenopatías mesentéricas e imágenes infiltrativas en la pared derecha de la pelvis, con sospecha de infiltración tumoral peripancreática, perirrenal, del mesocolon y del colon transverso.

En el estudio histopatológico de la biopsia gástrica se observó una proliferación de células linfoides de mediano tamaño entremezcladas con macrófagos con cuerpos tingibles, adoptando un patrón en cielo estrellado (Fig. 2). Las células tumorales expresaban inmunoreactividad para CD45 y CD20 y eran negativas para CD3. El índice proliferativo medido con Ki67 era elevado (80% de las células tumorales). La biopsia de la médula ósea (Fig. 3) mostraba un infiltrado de características similares a las observadas en la biopsia gástrica. Fue diagnosticado de linfoma de Burkitt, confirmado por análisis citogenético e inmunológico, con translocación t(8;14).

Se inició quimioterapia según protocolo hospitalario que incluía ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona, vincristina, metotrexato, ifosfamida, VM-26, ARA-C y dexametasona, que resultó eficaz con regresión total del tumor y un periodo de hipoplasia medular que se trató mediante soporte transfusional y antimicrobiano. Como complicación días después apareció dolor torácico debi-

do a la presencia de una pericarditis constrictiva, que fue tratada mediante punción evacuadora. Ante la persistencia de los síntomas fue necesario realizar una ventana pericárdica y posterior pericardiectomía, confirmando la fibrosis del pericardio, posiblemente debida a la radioterapia, y la ausencia de linfoma. Recibió los seis ciclos de quimioterapia programados y tras el último, en septiembre de 1998, se realizó evaluación completa sin observar alteraciones significativas en las técnicas de imagen.

En noviembre de 1998 ingresó por cuadro de dolor abdominal y disnea de medianos esfuerzos. Se realizó paracentesis y estudio citológico del líquido ascítico así como estudio histológico de la mucosa gástrica obtenida por endoscopia, observándose células blásticas tipo Burkitt. Ante la recidiva de su enfermedad se inició quimioterapia con monoxinol, vincrisul, daunorubicina y prednisona, mostrando una mejoría subjetiva.

Ingresó para trasplante autólogo de médula ósea a finales de diciembre de 1998, que no se realizó por agravamiento de su estado general y afectación multiorgánica, falleciendo pocos días después.

DISCUSIÓN

El riesgo de desarrollar una segunda neoplasia tras el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin es mayor que

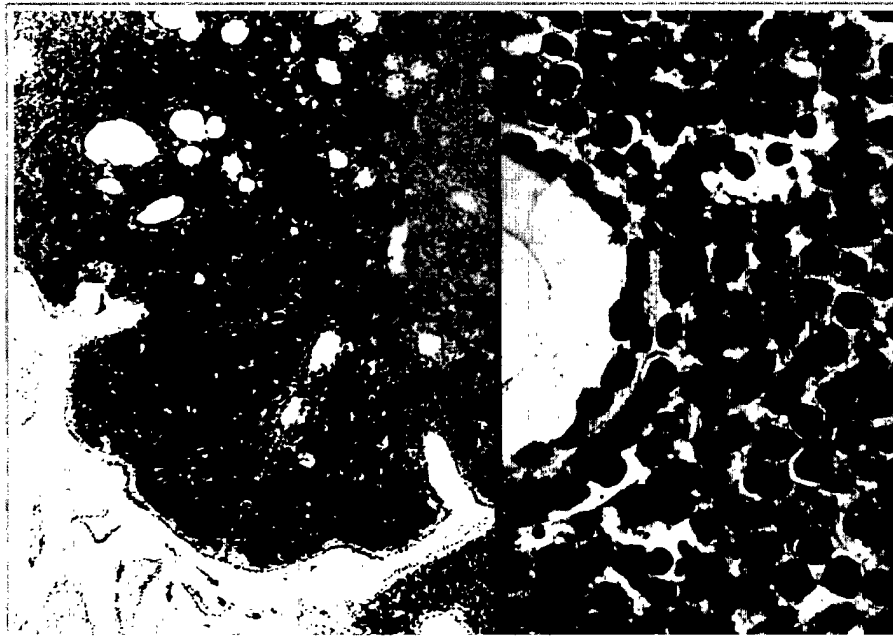


Figura 2. Linfoma de Burkitt de localización gástrica. Proliferación de células linfoides de mediano tamaño entremezcladas con macrófagos con cuerpos tingibles que adquiere un patrón en cielo estrellado (originales, HE $\times 40$ [izqda.] y $\times 400$ [dcha.]).

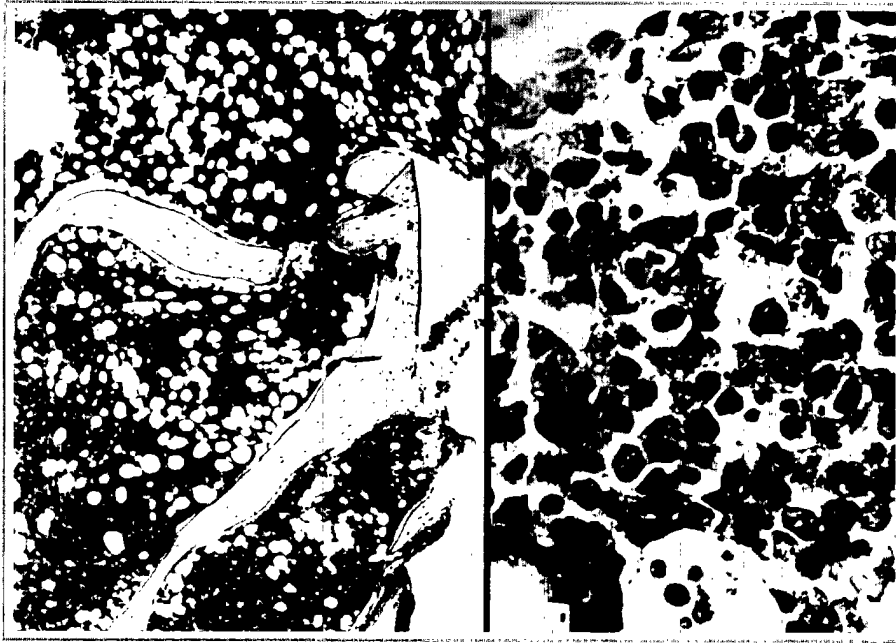


Figura 3. Médula ósea hiper celular reemplazada por una población monoforma de células linfoides con características de linfoma de Burkitt (originales, HE x40 [izqda.] y x400 [dcha.]).

en la población general. Dentro de ellas se han descrito tumores sólidos (2-4), linfomas no Hodgkin y leucemias, representando la leucemia mieloide aguda más del 90% (5).

La incidencia de linfoma no Hodgkin en pacientes tratados por enfermedad de Hodgkin oscila entre 0,7% y 5,9% (1, 6). El tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia para estos tumores puede motivar un estado de inmunodeficiencia y dar como complicación el desarrollo de un linfoma no Hodgkin. Se sabe que los pacientes con enfermedad de Hodgkin presentan defectos de la inmunidad celular subyacentes que persisten después del tratamiento (7, 8). La presentación clínica de estos linfomas no Hodgkin es similar a la que se observa en pacientes con inmunodeficiencia primaria o adquirida, siendo los tipos más frecuentes el de células grandes difuso y el de células pequeñas no hendidas. Basados en las similitudes de estos linfomas con aquellos vistos en pacientes inmunodeprimidos y los déficit inmunológicos en pacientes con enfermedad de Hodgkin, se piensa que el virus de Epstein-Barr está involucrado, si bien dicho virus fue raramente identificado en linfomas no Hodgkin asociados a enfermedad de Hodgkin. En nuestro caso no fue posible determinar la presencia de infección por el virus de Epstein-Barr.

En los 22 casos descritos hasta ahora (Tabla 1) la edad de los pacientes oscila entre 8 y 67 años (media 32 años) y la prevalencia es claramente superior en hombres (18 hombres frente a 4 mujeres). La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia para su enfermedad de Hodgkin y menos del 50% sufrieron esplenectomía. De los tipos de enfermedad de Hodgkin según la clasificación REAL, el más común correspondió a la esclerosis modular (EHEN) con nueve pacientes, como el caso que presentamos; siete correspondían a celularidad mixta (EHCM) y dos a predominio linfocítico (EHPL). La forma de presentación del linfoma de Burkitt es de predominio abdominal y/o gastrointestinal, siendo los órganos extranodales más frecuentemente afectados el hígado (nueve pacientes), el tracto gastrointestinal (seis pacientes) y los riñones (cuatro pacientes). En cinco de los 22 casos descritos, que recibieron terapia combinada, se encontró translocación t(8;14), una de las alteraciones citogenéticas más frecuentes de linfoma de Burkitt. El periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin y la aparición del linfoma de Burkitt oscilaba entre 9 y 168 meses; en el presente caso se ve aumentado a 192 meses.

Tabla 1. Linfomas de Burkitt desarrollados en pacientes con enfermedad de Hodgkin en remisión completa.

Ref.	Edad (años)/ sexo	EH: tipo/estadio	Tratamiento	LP	LqP	ABD	MO	SP	SNC	Otras localizaciones	Citogenética	Tiempo entre EH y LB (meses)
9	8/H	CM/IA	QT	-	-	+	-	-	+	Mandíbula, riñón		9
10	13/H	EN/IIA	QT+RT	+	+	+	-	-	Nd	Partes blandas, gastrointestinal		132
11	21/M	EN/IIA	QT+RT	+	+	-	-	-	Nd	Mama	t(8;14)	90
12	60/H	EN/IIIB	QT	+	-	+	+	+	Nd	Hígado		51
12	45/H	EN/IIIA	Q1+RT	-	-	-	+	+	+			84
13	34/H	CM/IIIA	Q1+RT	+	-	+	+	+	+	Hígado, riñón	t(8;22)	36
14	19/M	Nd/II	Q1+RT	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd			168
15	39/H	PL/IA	QT+RT	-	-	+	+	+	Nd	Hígado		78
16	67/H	CM/IIA	Q1+RT	+	-	-	+	+	+		Normal	28
17	32/H	CM/IIA	Q1+RT	+	-	+	+	+	+	Hígado, gastrointestinal, glándula adrenal, riñón		97
18	38/H	CM/IB	QT+RT	-	-	+	+	+	-	Hígado, gastrointestinal	t(8;14)	120
19	61/H	EN/IIIB	QT	+	-	+	+	+	-	Hígado, riñón	13q+	118
20	20/H	EN/IIIB	QT+RT	-	+	+	+	+	+	Hígado		100
21	25/H	EN/IVB	QT+RT	-	+	+	+	-	(+)	Nd	t(2;8)	99
21	36/H	CM/IIIB	QT+RT	-	-	-	+	+	-	Hígado	t(8;14)	65
22	44/M	Nd/IIA	Q1+RT	-	-	+	+	+	-			102
23	33/H	CM/IIIsB	Q1+RT	Nd	Nd	Nd	+	+	Nd	Nd	t(8;14)	112
24	21/H	PL/IIA	RT	-	-	+	+	Nd	+	Gastrointestinal		72
25	17/Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	+	+	Nd	Nd		155
5	39/M	EN/IVA	QT+RT	-	+	+	+	+	-	Glándula adrenal		88
26	35/M	EN/IIA	RT	-	Nd	+	-	Nd	-	Gastrointestinal		120
Caso presentado	38/H	EN/IIA	QT+RT	+	-	+	+	+	-	Gastrointestinal	t(8;14)	192

LB: linfoma de Burkitt; EH: enfermedad de Hodgkin; H: hombre; M: mujer; CM: celularidad mixta; EN: esclerosis nodular; PL: predominio linfocítico; LP: linfadenopatía periférica; LqP: líquido pleural; ABD: abdomen; MO: médula ósea; SP: sangre periférica; SNC: sistema nervioso central; Nd: no documentado; (+): hemiplejía con citología negativa en líquido cefalorraquídeo.

Las características inmunofenotípicas, histológicas y clínicas de estos pacientes con linfoma no Hodgkin son análogas a aquellos linfomas no Hodgkin que se dan en pacientes inmunodeprimidos, sugiriendo que la inmunodeficiencia tiene un papel en la patogénesis de linfomas no Hodgkin secundarios al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (1).

Estudios recientes mediante técnicas de PCR han demostrado que algunos clones de linfocitos B de EHPL pueden progresar a linfoma de Burkitt y otros linfomas no Hodgkin por alteraciones genéticas (27, 28). Sin embargo, se piensa que existe una patogénesis diferente para los linfomas no Hodgkin desarrollados en pacientes con enfermedad de Hodgkin en remisión completa, generalmente negativos para el virus de Epstein-Barr, relacionada con el estado de inmunopresión permanente (6, 29).

A pesar de que el linfoma de Burkitt es una rara complicación postratamiento de la enfermedad de Hodgkin, debería considerarse en aquellos que presentan una enfermedad abdominal rápidamente progresiva, afectación del sistema nervioso central y/o de médula ósea.

El pronóstico de los pacientes con linfoma de Burkitt desarrollado en pacientes con enfermedad de Hodgkin en remisión, utilizando la terapia convencional, es malo, por lo que se emplea un tratamiento más agresivo, aunque todavía no se han podido evaluar los resultados (30).

BIBLIOGRAFÍA

- Zárate-Osorno A, Medeiros LJ, Longo DL, Jaffe ES. *Non Hodgkin's lymphomas arising in patients successfully treated for Hodgkin's disease. A clinical, histologic and immunophenotypic study of 14 cases.* Am J Surg Pathol 1992; 16(9): 885-895.
- Lambert C, Benk V, Freeman CR. *Pancreatic cancer as a second tumour following treatment of Hodgkin's disease.* Br J Radiol 1998; 71(842): 229-232.
- Bhatia S, Robinson LL, Oberlin O y cols. *Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease.* N Engl J Med 1996; 334(12): 745-451.
- Kreiler J, Kattan J. *Second colon cancer following Hodgkin's disease. A case report.* J Med Liban 1996; 44(2): 107-108.
- Salloum E, Tallini G, Levy A, Cooper DL. *Burkitt's lymphoma-leukemia in patients treated for Hodgkin's disease.* Cancer Invest 1996; 14(6): 527-533.
- Jaffe ES, Zárate-Osorno A, Kingma DW y cols. *The interrelationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas.* Ann Oncol 1994; 5(Suppl. 1): 7-11.
- Levy R, Kaplan HS. *Impaired lymphocyte function in untreated Hodgkin's disease.* N Engl J Med 1979; 290: 181-186.
- Fisher RI, De Vita VT, Bostick F y cols. *Persistent immunologic abnormalities in long-term survivors of advanced Hodgkin's disease.* Ann Intern Med 1980; 92: 595-599.
- Magrat I, Henle W, Owor R y cols. *Antibodies to Epstein-Barr-virus antigens before and after the development of Burkitt's lymphoma in a patient treated for Hodgkin's disease.* N Engl J Med 1975; 292: 621-623.
- Case records of the Massachusetts General Hospital (case 6-1980). *Weekly clinicopathological exercises.* N Engl J Med 1980; 302: 389-395.
- Andrieu JM, Casassus P, Degos L y cols. *Burkitt's lymphoma occurring 6 years after Hodgkin's disease.* Acta Haematol 1980; 63: 330-332.
- Nassar VH, Jacobs J, Mirra SS y cols. *Burkitt cell leukemia following therapy for Hodgkin's disease.* Am J Hematol 1982; 12: 73-76.
- Fonatsch C, Burcher H, Schaadt M y cols. *Translocation t(8;2) in peripheral lymphocytes and established lymphoid cell lines from a patient with Hodgkin's disease followed by acute lymphatic leukemia.* Int J Cancer 1982; 30: 321-327.
- Henry-Amar M. *Second cancers after radiotherapy and chemotherapy for early stages of Hodgkin's disease.* J Natl Cancer Inst 1983; 71: 911-916.
- Sainty D, Horschowski N, Dalivoust P y cols. *Leucémie aigue lymphoblastique de type Burkitt survenant 6 ans après le traitement d'une maladie de Hodgkin.* Presse Med 1983; 12: 2699.
- Tres Sánchez A, Fuertes Palacios MA, Poderos Baeta C y cols. *Leucemia linfoblástica tipo Burkitt en enfermedad de Hodgkin en remisión.* Sangre 1983; 28: 353-357.
- Krikler SH, Bain GO, Gordon PA. *Burkitt cell leukemia following treatment of Hodgkin's disease: Report of a case and review of the literature.* Am J Hematol 1984; 17: 203-208.
- Mandeli F, Martelli M, Cimino G y cols. *A case of Burkitt lymphoma-L3 ALL with t(8;14) translocation, developed 10 years after Hodgkin's disease.* Scand J Haematol 1985; 34: 97-100.
- Musto P, Luchi T, Barbieri D y cols. *Leucemia acuta linfoblástica L3 in corso di morbo di Hodgkin in remissione: Leukosi primitiva o secondaria?* Rec Prog Med 1985; 76: 194-198.
- Brenner B, Nagler A, Ben-Arieh Y y cols. *Burkitt leukaemia following chemo-radiotherapy in a patient with Hodgkin's disease.* Clin Lab Haematol 1986; 7: 163-164.
- Zandecchi M, Dupriez B, Lai JL y cols. *Leucémie aigue lymphoblastique a cellules de Burkitt après maladie de Hodgkin: Étude de deux observations.* Nouv Rev Fr Hematol 1987; 29: 365-369.
- Cahn JY, Flesch M, Rozembaum A y cols. *Remission prolongée d'un lymphome de Burkitt stade IV secondaire à une maladie de Hodgkin.* Presse Med 1988; 17: 167.
- Zollino M, Genuardi M, De Santis R y cols. *Partial duplication of chromosome 1q preceding the development of an L3 lymphoblastic leukemia with t(8;14), secondary to treatment for Hodgkin's disease.* Eur J Haematol 1988; 40: 193-197.
- Robinson AC, Khoury GG, Carney D. *Burkitt's lymphoma in a patient previously treated for Hodgkin's disease.* Br J Radiol 1989; 62: 1089-1090.
- Devereux S, Selassie TG, Vaughan Hudson G y cols. *Leukaemia complicating treatment for Hodgkin's disease: The experience of the British National Lymphoma Investigation.* Br Med J 1990; 301: 1077-1080.
- Santoro G, Rocco P. *Il linfoma di Burkitt.* Giorn Chir 1996; 17(8/9): 405-407.

27. Yoshinaga H, Ohashi K, Yamamoto K y cols. *Clonal identification of Burkitt's lymphoma arising from lymphocyte-predominant Hodgkin's disease*. Br J Haematol 1996; 95(2): 380-382.
28. Bräuninger A, Hansmann ML, Strickler JG y cols. *Identification of common germinal center B-cell precursors into patients with both Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med 1999; 340: 1239-1247.
29. Jaffe ES, Zárate-Osorno A, Medeiros LJ. *The interrelationship of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas - Lessons learned from composite and sequential malignancies*. Semin Diagn Pathol 1992; 9(4): 297-303.
30. Mc Master ML, Greer JP, Greco FA y cols. *Effective treatment of small-noncleaved-cell lymphoma with high-intensity, brief duration chemotherapy*. J Clin Oncol 1991; 9: 941-996.

