

CASO CLÍNICO

LINFOMA DE BURKITT EN UN NIÑO CON INFECCIÓN POR VIH

Lina Quiroz ¹, Martha Vizcaíno ¹, Lyda Rengifo ¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Oncología Pediátrica, Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN

La asociación de cáncer y sida en el paciente pediátrico es de muy baja incidencia. Sin embargo, el Linfoma No Hodgkin (LNH) es el tumor más común en el paciente VIH-positivo. El caso reportado es el de un niño de 5 años de edad con diagnóstico de LNH, estado IV (por compromiso de médula ósea y de sistema nervioso central), con el antecedente de padres con VIH, el cual fue confirmado en el paciente. El manejo de la quimioterapia fue difícil debido a la toxicidad combinada (terapia antineoplásica y antirretrovirales), por lo que el paciente presentó recaída durante el tratamiento y falleció. Este tipo de patología ha venido en aumento en los últimos años y cada caso aporta experiencia para establecer pautas en cuanto al diagnóstico y al tipo de terapia óptima.

Palabras clave: linfoma de Burkitt, niño, VIH, linfoma relacionado con Sida, infecciones por VIH.

REPORT OF A NON-HODGKIN LYMPHOMA IN A CHILD WITH HIV INFECTION

ABSTRACT

The association between cancer and AIDS in children is rare. Perhaps Non Hodgkin Linfoma (NHL) is the most common cancer in pediatric HIV positive patients. We report the case of a 5-year-old boy with NHL, stage IV (due to bone-marrow and Central Nervous System involvement). As his parents died of AIDS, this diagnosis was confirmed in the patient. Medical treatment was difficult because of the severe toxicity of chemotherapy and antiretroviral drugs. The patient presented a relapse during treatment and died. This type of pathology has been increasing in the last few years. Every case provides us with experience and better support to find out guidelines for the diagnosis and therapy for this disease.

Key words: Burkitt's lymphoma, child, HIV, lymphoma, aids, related, HIV infections.

Correspondencia:

Martha Vizcaíno, Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Av. 1 No. 9-85, Bogotá., D. C., Colombia.
Teléfono 3342477
marvizval@hotmail.com

Recibido: 24/11/03; aceptado: 028/01/04

INTRODUCCIÓN

Más del 90% de los LNH, en pacientes inmunocomprometidos son neoplasias de células B, de alto grado de malignidad (1), aunque el número de casos de tumores de células T ha venido en aumento.

El riesgo de que un paciente infectado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) desarrolle un cáncer aumenta con el deterioro progresivo del sistema inmunológico (1, 4), y se ha estimado que la posibilidad de desarrollar LNH es de 157 a 300 veces mayor en pacientes infectados que en la población general (2,3). Se estima que en los niños la prevalencia de cáncer asociado a VIH es aproximadamente del 2% (1,5), y la supervivencia prolongada con terapia antirretroviral puede resultar en una mayor incidencia de enfermedades malignas en el futuro. Los pacientes con sida que desarrollan un LNH en SNC a menudo tienen una enfermedad por VIH avanzada, por lo cual es más difícil llevar a cabo una intervención médica agresiva (6). Por consiguiente, los centros oncológicos deben tener un conocimiento claro del diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad (3).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Ingresa un niño de cinco años a nuestra institución para estudio de una masa en hemicara derecha, posterior a trauma facial sufrido cuatro meses antes, tratado sin mejoría con antibiótico y asociado a dolor abdominal difuso y edema generalizado. Se sospecha la presencia de un tumor maligno; por el antecedente de los padres con infección por VIH, se realizan estudios que confirman la infección en el paciente. El examen físico mostró asimetría facial por una masa en región maxilar derecha con múltiples adenopatías cervicales, placas blanquecinas en mucosa oral, movilización de secreciones con estertores y aumento de tamaño del hígado y del bazo, sin que se detectaran alteraciones en el examen neurológico.

Se evidencian pancitopenia y blastos en sangre periférica, alteración de las pruebas de función hepática y células inmaduras tanto en líquido cefalorraquídeo (LCR) como en el aspirado y la biopsia de médula ósea (MO). El inmunofenotipo es positivo para CD19, CD22 e IgM. En ecografía de tórax se confirma derrame pericárdico y en ecografía renal se detecta una colección perirrenal derecha y aumento del tamaño del páncreas, sin evidencia de masa retroperitoneal. La TAC

de cara muestra una gran masa que compromete la musculatura extraocular derecha. Se clasifica el paciente como LNH, estadio IV, por compromiso de SNC y MO.

Se realiza un soporte general del paciente con antibióticos, transfusiones, manejo de mucositis y tratamiento específico con quimioterapia, de acuerdo con el protocolo *Total Therapy B* (7) y terapia antirretroviral (ritonavir, zidovudina, lamivudina). El niño presenta múltiples complicaciones infecciosas y hematológicas y hepatitis tóxica medicamentosa, por lo cual se suspende la terapia antirretroviral; requiere apoyo de ventilación mecánica, traqueostomía, antibioticoterapia, antimicóticos y soporte transfusional múltiple. Antes de aplicársele el último ciclo de quimioterapia, el niño presenta una infiltración por blastos en LCR y posteriormente fallece.

DISCUSIÓN

Las malignidades en niños con infección por VIH no son tan frecuentes como se espera; por eso constituyen aún un área muy fértil para la investigación clínica.

Los linfomas en general (Hodgkin y no Hodgkin) representan entre el 10% y el 15% de los tumores en los niños y son la tercera causa de enfermedad por cáncer después de la leucemia y los tumores de sistema nervioso central. Su incidencia es mucho menor en los niños que en los adultos y tienen un patrón de localización geográfica particular cuando se presentan en formas endémicas en países en desarrollo, de donde ha surgido la hipótesis de una asociación directa con el virus del Epstein Barr. Según estudios epidemiológicos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, la incidencia anual promedio de presentación de este tumor es de 1 por 100.000 en pacientes menores de 20 años de edad (8).

En niños con sida, el linfoma tipo Burkitt es el cáncer más frecuente y resulta curable con quimioterapia estándar (5,9).

El Programa de Naciones Unidas en Sida (Onusida) estimó que en el año 2002 existían 42 millones de personas con la infección en el mundo, las cuales 3,2 millones eran niños menores de 15 años. Los casos nuevos que fueron reportados para el 2002 sumaban 5 millones, con un total de 800.000 menores de 15 años. Para la región latinoamericana y del Caribe, Onusida

calculó 1,9 millones de personas infectadas entre adultos y niños; de esta cantidad se estimó que más de 10.000 personas contrajeron la enfermedad en ese año (9). En Colombia, estudios recientes, publicados por el Instituto Nacional de Salud, la Subdirección Epidemiológica y el Laboratorio Nacional de Referencia en el reporte de control de ITS/Sida, se estimaron que, en el año 2002, se detectaron 1254 casos de Sida; de éstos, 34 pacientes tenían de 0 a 4 años de edad, 8 de 5 a 9 años y 52 de 10 a 19 años. En este grupo se reportó un número de 25 pacientes con transmisión perinatal de la infección (10). En la actualidad, los casos pediátricos de sida son una proporción pequeña; de ahí que estos estudios se enfoquen como series de casos (11).

La infección por VIH en niños progresa rápidamente, a diferencia de lo que sucede en los adultos: algunos niños no tratados mueren dentro de los dos primeros años de vida. En general, el rápido progreso de la enfermedad está relacionado con la alta carga viral y la mayor rapidez para la depleción de linfocitos CD4 que existe en los lactantes y los niños pequeños (12). Con excepción de la definición del Centro para Control de Enfermedades (CDC) para sida, no se ha desarrollado una nomenclatura estándar para otras manifestaciones de VIH en niños. Los sistemas de clasificación desarrollados para adultos no son aplicables a los niños. En 1994, el CDC clasificó la infección por VIH en niños (13); el caso informado corresponde a la subclase E: cáncer secundario, categoría E1, que incluye paciente con diagnóstico de cáncer que se sabe asociado con VIH e indicativo de un defecto de la inmunidad mediada por células: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin de células B, linfoma primario del cerebro.

La definición de VIH en niños es dada por la presencia de virus en la sangre o en los tejidos y confirmada por cultivo u otros métodos de detección de laboratorio, como la identificación de anticuerpos dirigidos contra partículas específicas del virión VIH, del tipo de las glicoproteínas gp120, gp41 y gp24, entre otras, que se determinan en el Western Blot (12). La detección de un anticuerpo al virus es indicador sensible y específico de infección en adultos; sin embargo no se han reportado estudios similares en niños. La presencia de anticuerpo materno transferido pasivamente a los bebés limita la interpretación de un test de anticuerpos. Se cree que el anticuerpo VIH materno transferido pasivamente puede persistir hasta por 15 meses (14); por esta razón se necesitan dos definiciones de infección en niños: una para lactantes y niños hasta los 15 meses de edad que hayan sido expuestos por sus madres infectadas perina-

talmente, y otra para niños mayores de 15 meses con infección perinatal y para lactantes y niños de todas las edades que hayan el virus a través de otras vías (14).

La clasificación de sida pediátrico asociada a neoplasia incluye linfomas primarios cerebrales, linfomas no Hodgkin de célula pequeña no clivada, linfoma inmunoblástico o linfoma de célula grande de células B o fenotipo inmunológico desconocido; también el sarcoma de Kaposi como evento definido de sida (categoría C), mientras que los leiomiomas se incluyen en la categoría B como signos de un estado sintomático moderado (15).

El riesgo de aparición de malignidad que tienen los pacientes con VIH es indicado por el papel inmunosupresor del virus. El mecanismo de esta asociación no es claro; sin embargo, algunos reportes sugieren que el desarrollo tumoral en los pacientes con sida, está asociado con una falla en el control de la replicación viral, a nivel intracelular, de unos genes virales persistentes (13).

El LNH en personas con sida es mucho mayor que en pacientes infectados por VIH, se describe como una manifestación tardía de la enfermedad por VIH y es más frecuente en varones. El riesgo absoluto de LNH cerebral es aún mayor. La mayoría de pacientes tienen conteo relativamente bajo de células CD4 (100-200 células/mm³) (1); sin embargo, como en el caso que presentamos, el sólo conteo de CD4 no es un determinante absoluto de riesgo para desarrollar un tumor, debido a que los niños infectados por VIH pueden desarrollar un cáncer cuando su conteo de CD4 está sólo moderadamente disminuido (1).

El linfoma relacionado con sida comprende un número limitado de tipos histológicos, principalmente tumores agresivos de células B, tales como linfoma difuso de célula grande, linfoma inmunoblástico B o linfoma de célula pequeña no clivada (Burkitt o tipo Burkitt); están igualmente distribuidos, representan una enfermedad agresiva y consisten principalmente en linfomas primarios de sistema nervioso central, con un 20% de todos los casos de LNH en pacientes con sida y asociados con virus Epstein Barr (EBV) en 100% de los casos. Entre los niños sin infección por VIH, el linfoma primario de SNC es muy raro. Otros tipos son el linfoma sistémico, que se asocia con EBV en 30-50% de los casos, y el linfoma con efusión primaria, el cual se relaciona con una coinfección por virus de herpes humano tipo 8 (17).

Las manifestaciones clínicas, el sitio de presentación y el conteo de CD4 durante diagnóstico del LNH sistémico en el niño infectado por VIH son diferentes a los del adulto. Aquel puede manifestarse con síntomas vagos difíciles de evaluar, tales como nódulos en la piel, dificultad para caminar, dolor pleural, síndrome bronco-obstructivo, hemoptosis, dolor óseo y abdominal, hepatomegalia, náuseas, vómito, cambio de hábitos intestinales, fiebre y pérdida de peso; también puede verse esplenomegalia en el 6% de pacientes infectados (6). El linfoma puede estar presente en la cavidad oral, con compromiso de maxilar, de mandíbula o encías. En 9%-26% de los pacientes hay compromiso hepático (5).

Cerca de la mitad de LNH tienen un sitio de localización extranodal (incluyendo pulmón, hígado, huesos, médula ósea y meninges), con aumento de la proporción de linfomas en sistema nervioso central, manifestado por cefalea, convulsiones, déficit neurológico y alteración del estado mental y del comportamiento; éste se asocia con una enfermedad más severa, menor conteo de células CD4+ (generalmente < 50 células/mm³), infiltración de médula ósea (80% de casos) y peor sobrevida (2,5 meses a 6 meses)(16,17).

En la evaluación de estos pacientes son muy importantes la historia clínica, los antecedentes familiares y un examen físico completo. El cuadro hemático puede sugerir un compromiso medular versus la infección por VIH mismo; cuando se sospecha la presencia de un linfoma, se deben incluir estudios radiológicos con tomografía o resonancia magnética, gamma grafía ósea, biopsia de la médula ósea y punción lumbar. Debido a la enfermedad subyacente o a la medicación utilizada en esta patología, a menudo hay compromiso multiorgánico, por lo cual se deben estudiar las funciones hepática, renal, cardíaca y de la médula ósea antes de definir un tratamiento. La biopsia escisional del tumor es lo ideal para precisar la arquitectura del tejido, razón por la cual no se recomienda la aspiración con aguja fina.

Varios factores pronósticos se asocian con una sobrevida corta, entre ellos un conteo de células CD4+ < 100 céls/mm³, niveles elevados de deshidrogenasa láctica (DHL), enfermedades estadio III o IV, edad > 35 años, mal estado general y linfoma primario de SNC.

El tratamiento de estos pacientes inmunocomprometidos está aún en investigación. En general, los adolescentes y adultos toleran menos la quimioterapia agresiva. Los niños han sido tratados con regímenes más simples que incluyen ciclofosfamida, metotrexato,

combinado con quimioterapia intratecal y radioterapia (3500 a 4000 cGy) cuando hay compromiso de SNC. Es importante tener en cuenta la edad, el tipo de quimioterapia utilizada combinada con la terapia antirretroviral y su toxicidad. En ausencia de compromiso de SNC sólo está indicada la quimioterapia sistémica, aunque no hay consenso acerca de un tipo de régimen específico. En los años 80 y 90 se consideró la terapia intensiva; sin embargo, la morbilidad y la mortalidad fueron muy altas, con supervivencia de sólo 6 a 9 meses. Se pueden considerar bajas dosis de quimioterapia en pacientes con conteo CD4+ < 200 células/mm³. La terapia antineoplásica, en combinación con zidovudine, ganciclovir e IL-2, ha demostrado eficacia en algunos reportes (17).

CONCLUSIONES

No disponemos de un registro de sida y cáncer en niños en nuestro medio.

Debido a que los casos de interés presentan dos enfermedades, sida y cáncer, hay considerable riesgo de asociaciones en los estudios epidemiológicos; por tanto, se debe tener una confirmación histopatológica de la malignidad e iniciar lo más pronto posible el tratamiento concomitante antirretroviral y el dirigido al cáncer, ya que hay posibilidades de regresión del tumor, con mejoría en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Es importante enfatizar la necesidad de realizar el estudio de rutina del VIH a todos nuestros pacientes pediátricos, puesto que el riesgo de que el sida en los niños aumente es real y alarmante en países como el nuestro, lo que obliga a los profesionales de la salud, especialmente a los médicos pediatras, a tener un mayor conocimiento de la enfermedad y sus consecuencias.

Nuestra experiencia en el manejo de niños con LNH infectados por VIH es limitada; por eso este caso ha sido instructivo y nos ha permitido establecer pautas de diagnóstico y tipos de terapias que se les podrían administrar a futuros pacientes.

REFERENCIAS

1. Mueller BU, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr* 1995;126:1-10.

2. Beral V, Peterman T, Berkelman R, et al. Aids-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337:805-809.
3. Caselli D, Klersy C, De Martino M, et al. Human immunodeficiency virus-related cancer in children: Incidence and treatment outcome (Report of the Italian register). *J Clin Oncol* 2000;18(22):3854-61.
4. Curtie RE, Travis LB, Rowlings PA et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: A multi-institutional study. *Blood* 1999;94:2208-16.
5. Granovsky MO, Mueller BU, Nicholson HS, et al. Cancer in human immunodeficiency virus-infected children: A case series from the Children's Cancer Group and the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:1729-35.
6. Nadal D, Caduff R, Frey E, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in four children infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 1994;73:224-30.
7. Murphy SB, Bowman WP, Abromowith M, Mirro J, Pui CH, et al. Results of treatment of advanced stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with-high dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4(12) 1732-9.
8. Malignant Non-Hodgkin Lymphoma in Children. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
9. ONUSIDA. Programa conjunto con las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Organización Mundial de la Salud. Diciembre 2002. <www.onusida.org. co>
10. Instituto Nacional de Salud. Subdirección Epidemiológica y Laboratorio Nacional de Referencia. Reporte Epidemiológico del grupo ITS/SIDA Colombia 1983-2002. <www.ins.gov.co>
11. López P, Leví A, Caicedo Y. Sida en pediatría. 2a. ed. Departamento de Pediatría, Universidad del Valle, Departamento de Pediatría, 1997.
12. Yogev R, Gould E. Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 ed. Chap. 254. San Francisco, California, Sa ; 2004.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43:1-12.
14. European Collaborative Study. Mother to child transmission of HIV infection. *Lancet* 1988; 2:(8169)1039-43.
15. Current trends classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *MMWR [Serial online]* 1987 [citada 24 Apr 1987]; 36(15): [14 pantallas]. Disponible en: URL <http://www.cde.you/mmwr/previem/mmwrhtml/00033741.htm>.
16. Thomas JO. Acquired immunodeficiency syndrome associated cancers in Sub Saharian Africa. *Semin in Oncol* 2001; 28(2):198-206.
17. Guerra M. AIDS related lymphoma. HIV associated malignancies. HIV/AIDS primary care guide. Florida AIDS Education and training center, University of, Florida, Education and training center. 2002. p. 193-196.