

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v25id.9032

Linfoma de células B de alto grado derivado del centro germinal, tipo Burkitt asociado con virus de Epstein-Barr en un paciente con VIH

High-grade B-cell lymphoma derived from the germinal center, Burkitt type associated with Epstein-Barr virus in an HIV-patient.

Alejandro Nájera Luengo,¹ Arianna Stephania Zatarain Osuna,² Jesús Alberto López Moreno²

Resumen

ANTECEDENTES: Los linfomas asociados con el VIH-SIDA son neoplasias que surgen a partir de linfocitos T y B; las personas con VIH tienen un riesgo 20 veces mayor de padecer linfoma no Hodgkin que la población general.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 52 años, con antecedente de VIH en control con terapia antirretroviral, la última carga viral fue indetectable. Acudió a consulta por crecimiento de una masa en el hemicuello derecho de 12 x 14 cm, fiebre, disfagia y disfonía. El estudio histopatológico reportó una lesión indiferenciada difusa proliferativa que correspondió a linfoma no Hodgkin. El estudio inmunohistoquímico documentó un linfoma de células B de alto grado derivado del centro germinal, tipo Burkitt, asociado con virus de Epstein-Barr (CD20+, BCL6+, CD10+, C-MYC+, EBER+, índice de proliferación del 100%, doble hit). Se inició tratamiento con DA-EPOCH-R, con lo que disminuyó el tamaño de la masa a 6 x 6 cm después del segundo ciclo. Actualmente el paciente se encuentra en buen estado clínico, en el cuarto ciclo de DA-EPOCH-R, sin masas ni adenomegalias palpables.

CONCLUSIONES: El linfoma no Hodgkin doble hit, tipo Burkitt asociado con virus de Epstein-Barr en pacientes con VIH es raramente reportado en la bibliografía; sin embargo, su diagnóstico temprano es fundamental para la correcta estadificación de la enfermedad e inicio del tratamiento de manera oportuna, debido al alto índice de proliferación y las altas tasas de fracaso del tratamiento, recaída o muerte.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin; VIH; linfoma de Burkitt; virus de Epstein-Barr.

Abstract

BACKGROUND: HIV/AIDS-associated lymphomas are neoplasms that develop from T and B lymphocytes. People with HIV have a 20 times higher risk of developing non-Hodgkin lymphoma than the general population.

CLINICAL CASE: A 52-year-old male patient, with HIV under control with antiretroviral therapy, last viral load undetectable, attended due to growth of a 12 x 14 cm mass in the right side of the neck, fever, dysphagia and dysphonia. Histopathological study reported a proliferative diffuse undifferentiated lesion corresponding to non-Hodgkin lymphoma. The immunohistochemical study documented a high-grade B-cell lymphoma derived from the germinal center, Burkitt type associated with Epstein-Barr virus (CD20+, BCL6+, CD10+, C-MYC+, EBER+, proliferation index 100%, double hit). Treatment with DA-EPOCH-R was started, achieving a reduction in the size of the mass to 6 x 6 cm after the second cycle. The patient is currently in good clinical condition, in the fourth cycle of DA-EPOCH-R, with no masses or palpable lymph nodes.

¹ Médico, especialista en Hematología.

² Médico pasante del servicio social. Hospital Municipal Margarita Maza de Juárez, Mazatlán, Sinaloa, México.

Recibido: 30 de julio 2023

Aceptado: 10 de mayo 2024

Correspondencia

Arianna Stephania Zatarain Osuna
ariannazatarain@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Nájera-Luengo A, Zatarain-Osuna AS, López-Moreno JA. Linfoma de células B de alto grado derivado del centro germinal, tipo Burkitt asociado con virus de Epstein-Barr en un paciente con VIH. Hematol Méx 2024; 25 (1): 31-35.

CONCLUSIONS: Double-hit non-Hodgkin lymphoma, Burkitt type associated with Epstein-Barr virus in patients with HIV is rarely reported in the literature; however, its early diagnosis is essential to the correct staging of the disease and start treatment in a timely manner, given the high rate of proliferation and the high rates of treatment failure, relapse or death.

KEYWORDS: Lymphoma, non-Hodgkin; HIV; Burkitt lymphoma; Epstein-Barr virus.

ANTECEDENTES

Los linfomas asociados con el VIH-SIDA son neoplasias hematológicas que surgen a partir de linfocitos T y B, células del sistema inmunitario, en diversas etapas de diferenciación. Casi el 90% de los linfomas se originan en las células B.¹

Las personas con VIH tienen un riesgo de padecer linfoma no Hodgkin 20 veces mayor que la población general; es el tipo más común de linfoma en personas VIH-positivas y la causa más común de morbilidad y mortalidad. Los dos virus oncogénicos asociados principalmente con el linfoma en esta población son el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus de herpes humano tipo 8.^{1,2} Sus principales subtipos son el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células B grandes.³

El linfoma no Hodgkin puede manifestarse como una neoplasia maligna primaria en la cabeza y el cuello en alrededor del 1% de los casos y puede ser un signo vital de una infección por VIH no diagnosticada. Chetty y su grupo informaron una incidencia de linfoma no Hodgkin relacionado con el VIH en el 28% de los linfomas de cabeza y cuello.⁴ La mayoría de los casos de linfoma de Burkitt son patológicamente impulsados por MYC a través de una translocación que involucra a los cromosomas 8 y 14.³⁻⁹ Es un linfoma no Hodgkin de células B sumamente agresivo que

fue descrito por Denis Burkitt en 1958^{5,8} del que se han identificado tres afecciones diferentes: endémica, esporádica y relacionado con la inmunodeficiencia.^{1,3,5-8,10}

El tipo endémico ocurre principalmente en áreas de malaria holoendémica en África y Papúa Nueva Guinea/Irian Jaya y se asocia con el virus de Epstein-Barr en casi todos los casos. El sitio más común de afectación es el esqueleto facial y principalmente la mandíbula.^{5,11}

La variante esporádica se diagnostica predominantemente en Europa occidental, América del Norte y Asia oriental, clasificadas como áreas de bajo riesgo. Se asocia con menos frecuencia con la infección por virus de Epstein-Barr y el abdomen es el sitio afectado con más frecuencia, seguido de la cabeza y el cuello. La forma relacionada con la inmunodeficiencia se observa principalmente en pacientes con infección por VIH, ocurre comúnmente cuando los recuentos de células T CD4 son mayores de 200 células/ μ L.⁵

El linfoma difuso de células B grandes, cuya frecuencia ha aumentado durante la última década, ha llevado a que se reconozca una sola categoría de anomalías de mayor riesgo en la clasificación de la OMS de 2016: linfoma de células B de alto grado con reordenamientos MYC, BCL2 o BCL6, llamado linfoma de doble o triple hit.¹²⁻¹⁶

En este reporte de caso se describe la clasificación, epidemiología, manifestación clínica, tratamiento y pronóstico del linfoma no Hodgkin de alto grado, doble hit, tipo Burkitt, asociado con el virus de Epstein-Barr en un paciente con VIH.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años, originario de Mezquital, Durango, México, homosexual, VIH positivo desde los 18 años en tratamiento con etravirina, ritonavir, darunavir y dolutegravir; última carga viral indetectable, sin padecimientos crónico-degenerativos. Acudió por padecer una masa de 12 x 14 cm en la zona III y II en el hemicuello derecho, fiebre, disfagia y disfonía. Se dio tratamiento antibiótico de amplio espectro, sin respuesta. La tomografía computada de cuello simple y contrastada mostró conglomerado ganglionar en el hemicuello derecho con zonas de necrosis central y daño de la glándula parótida derecha, que condicionaba desviación de la vía aerodigestiva hacia la izquierda con afectación de los trayectos vasculares y de los niveles ganglionares II, III, IV y V del hemicuello derecho; medía aproximadamente 9.5 x 7.5 x 13 cm.

Se tomó cultivo de secreción en el que no hubo desarrollo bacteriano. El reporte histopatológico fue de lesión indiferenciada difusa proliferativa que probablemente correspondía a linfoma no Hodgkin. Una nueva tomografía computada de cuello y toracoabdominal contrastada evidenció una masa heterogénea del lado derecho del cuello con componente necrótico que medía 13 x 9.5 x 8.6 cm; ésta se extendía al espacio parotídeo, carotídeo, parafaríngeo derecho, retrofaríngeo, submandibular y masticador, infiltraba la parótida derecha, rodeaba la carótida común, interna y externa. La vena yugular interna estaba comprimida por la masa, contactaba y desplazaba a la glándula submandibular derecha y a la faringe del lado derecho. No se encontraron adenomegalias ni masas en el mediastino, las

axilas, el abdomen ni las regiones inguinales. Se encontró un quiste simple en el hígado.

Debido a la gran actividad tumoral se inició tratamiento con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) por riesgo de obstrucción de las vías aéreas superiores. Asimismo, se inició hiperhidratación por alto riesgo de síndrome de lisis tumoral, además de profilaxis de infección con antibióticos de amplio espectro, antifúngico y profilaxis de trombosis.

El antígeno de superficie de hepatitis B fue negativo, los anticuerpos contra virus de hepatitis C fueron negativos, TORCH con IgM positivo para herpes tipo II y citomegalovirus, memoria alta para rubéola, anticuerpos anti-Epstein Barr cápside IgG 30.8 S/CO, anticuerpos anti-Epstein Barr cápside IgM 0.03 S/CO.

La masa tumoral alcanzó un crecimiento máximo de 15 x 14 cm dos días después del inicio de la quimioterapia; se inició antiviral y factor estimulante de colonias de granulocitos.

El cultivo de exudado faríngeo mostró aislamiento de *S. aureus*, el cultivo de exudado nasal y ótico no tuvieron desarrollo bacteriano, el coprocultivo tuvo aislamiento de *E. coli*, por lo que se inició tratamiento con imipenem.

El estudio de inmunohistoquímica reportó linfoma de células B de alto grado derivado del centro germinal, tipo Burkitt asociado con virus de Epstein Barr (CD20+, BCL6+, CD10+, C-MYC+, EBER+, índice de proliferación del 100%, doble hit). Se colocó catéter Porth a Cath subclavio derecho y se inició tratamiento con DA-EPOCH-R de acuerdo con las guías del *National Comprehensive Cancer Network*, con lo que se redujo el tamaño de la masa a 6 x 6 cm posterior al segundo ciclo. En la actualidad el paciente se encuentra en buen estado clínico, en el cuarto ciclo de DA-EPOCH-R, sin masas ni adenomegalias palpables.

DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin es el tipo más agresivo; es más común entre los hombres, mayores de 65 años, con enfermedades autoinmunitarias, con antecedentes familiares de neoplasias malignas hematológicas, tabaquismo y exposición a productos químicos ocupacionales.¹¹

Afecta a pacientes en una etapa avanzada de infección por VIH porque la inmunosupresión repercute directamente en la linfomagénesis y se considera el factor más relevante en la promoción de la oncogénesis en la población con VIH. El riesgo de linfoma aumenta con recuentos de células CD4 más bajos, sobreviene con frecuencia cuando los recuentos de células T CD4 son mayores de 200 células/ μ L.^{1,3,5,6,7,17}

El paciente del caso era masculino de 52 años, con antecedente de VIH en control con terapia antirretroviral, con última carga viral indetectable, linfoma de células B de alto grado, tipo Burkitt, asociado con virus de Epstein Barr, doble hit.

El linfoma de Burkitt es el segundo subtipo más común de linfoma no Hodgkin que afecta a pacientes VIH positivos, con edad media de 44 años. Representa hasta el 40% de los linfomas asociados con el VIH. Los pacientes suelen tener un estado funcional deficiente y la afectación extraganglionar es frecuente.^{1,7}

En un estudio retrospectivo de 504 pacientes con linfomas de cabeza y cuello, la edad media fue de 40.4 años. El ganglio cervical fue el sitio anatómico más común (115 casos), y el 25% de los casos correspondieron al linfoma de Burkitt.⁴ En este caso, el paciente era mayor a la edad promedio descrita, con estado funcional adecuado para la edad, sin afectación extraganglionar, lo que contrasta con lo esperado; sin embargo, concuerda con la cadena ganglionar más afectada en el hemicuello derecho.

Aunque el VIH es el factor de riesgo más común de linfoma de Burkitt, algunos estudios han demostrado que puede afectar a pacientes con recuentos saludables de células CD4, como el paciente del caso descrito.⁷

El linfoma de Burkitt endémico y el asociado con inmunodeficiencia por VIH tienen relación con el VEB, este último se reporta en 30-60% de los casos.^{3,11} Es importante esta asociación porque el VEB mayoritariamente se relaciona con casos de linfoma de Burkitt endémico de áreas africanas, situación diferente a la del subtipo y región del paciente estudiado.

El linfoma de Burkitt asociado con inmunodeficiencia es clínicamente agresivo, los pacientes tienen más síntomas B y estado funcional deficiente.⁶ Se caracteriza por un índice de proliferación extremadamente alto (casi el 100%) y recambio celular; en el momento del diagnóstico podría estar asociado con el síndrome de lisis tumoral espontánea,^{5,8} de ahí la importancia de un diagnóstico temprano para la correcta estadificación de la enfermedad, porque la mayoría de los pacientes tienen una enfermedad avanzada (estadio III o IV) al momento del diagnóstico.^{2,3,5}

La prueba FISH es actualmente el patrón de referencia para identificar linfomas de alto grado de células B.¹⁸

Históricamente, el linfoma de doble o triple hit tiene malos resultados con la quimioterapia convencional, con altas tasas de fracaso temprano del tratamiento y recaída o muerte.¹² El tratamiento del linfoma doble hit sigue siendo relativamente controvertido en ausencia de ensayos con distribución al azar. Por lo general, ha habido malos resultados con R-CHOP y por ello se han llevado a cabo investigaciones de tratamiento más intensivas, a diferencia de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes, en los que es posible la remisión completa

después de 6 ciclos de tratamiento de quimioterapia similar a R-CHOP o similar a CHOP.¹⁹

Los datos retrospectivos demuestran una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 2 años menor al 20% con R-CHOP en comparación con aproximadamente el 50% con regímenes de tratamiento más intensivos, como DA-EPOCH-R; por ello, algunos estudios lo respaldan como tratamiento de primera línea.^{10,12,16,20,21}

Estos datos coinciden con lo reportado por Dunleavy y colaboradores, quienes inscribieron a 30 pacientes con linfoma de Burkitt que eran positivos o negativos para el VIH a un régimen de infusión de dosis ajustada de etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, prednisona y rituximab (DA-EPOCH-R). Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo recibieron tres ciclos y los pacientes con enfermedad de alto riesgo, seis ciclos. En la mediana de seguimiento, el 95% de los pacientes del grupo DA-EPOCH-R no mostró progresión de la enfermedad y la supervivencia global fue del 100%.⁷

Estos datos sustentan el tratamiento pautado en el paciente del caso comunicado porque debido a la gran actividad tumoral e, incluso, sin el reporte de estudio inmunohistoquímico, se inició tratamiento con R-CHOP por el riesgo de obstrucción de las vías aéreas superiores y plan de hiperhidratación por riesgo de síndrome de lisis tumoral; sin embargo, posterior al reporte inmunohistoquímico, se inició con DA-EPOCH-R con lo que se redujo el tamaño de la masa y se obtuvo mejoría de parámetros clínicos y bioquímicos.

A pesar de ello, históricamente el pronóstico de los linfomas doble hit ha sido malo, con mediana de supervivencia promedio menor a un año;¹⁰ esta última parece estar intrínsecamente relacionada con el estadio en el momento del diagnóstico porque la supervivencia a 5 años en la enfermedad en estadio I al momento del

diagnóstico es del 83.5%, mientras que en la enfermedad en estadio IV es del 63.3%.¹¹

Desde la introducción de la terapia antirretroviral combinada, el riesgo de linfoma ha disminuido y el pronóstico ha mejorado;^{1,2,3} no obstante, los pacientes con VIH tienen un riesgo de por vida del 10 al 20 % de padecer linfoma de Burkitt independientemente de la terapia antirretroviral.⁷

CONCLUSIONES

El linfoma no Hodgkin doble hit, tipo Burkitt asociado con VEB en pacientes con VIH, raramente se reporta en la bibliografía; sin embargo, su diagnóstico temprano es fundamental para la correcta estadificación de la enfermedad e iniciar el tratamiento de manera oportuna, con el fin de prevenir complicaciones y mejorar la supervivencia de los pacientes, debido al alto índice de proliferación y las altas tasas de fracaso del tratamiento, recaída o muerte.

REFERENCIAS

1. Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS associated lymphoma: review. *Blood Lymphat Cancer* 2022; 12: 31-45. doi: 10.2147/BLCTT.S361320
2. Tazi I, Lahlimi FZ. Virus de l'immunodéficience humaine et lymphome [Human immunodeficiency virus and lymphoma]. *Bull Cancer* 2021; 108 (10): 953-62. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.03.014>
3. Giordano D, Castellucci A, Merli F, Garlassi E, Pernice C. HIV-related non-Hodgkin lymphoma: case report and review of the literature. *Acta Biomed* 2019; 89 (4): 576-80. doi: 10.23750/abm.v89i4.6627
4. Alli N, Meer S. Head and neck lymphomas: a 20-year review in an oral pathology unit, Johannesburg, South Africa, a country with the highest global incidence of HIV/AIDS. *Oral Oncol* 2017; 67: 17-23. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.01.011
5. Saleh K, Michot JM, Camara-Clayette V, Vassetsky Y, Ribrag V. Burkitt and Burkitt-like lymphomas: a systematic review. *Curr Oncol Rep* 2020; 22 (4): 33. doi: 10.1007/s11912-020-0898-8
6. Casulo C, Friedberg JW. Burkitt lymphoma - a rare but challenging lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31 (3): 279-84. doi: 10.1016/j.beha.2018.07.013

7. Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol* 2020; 7 (8): 594-600. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30126-5
8. Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood* 2021; 137 (6): 743-50. doi: 10.1182/blood.2019004099
9. Merron B, Davies A. Double hit lymphoma: how do we define it and how do we treat it? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31 (3): 233-40. doi: 10.1016/j.beha.2018.07.012
10. Johnson PC, Abramson JS. Current treatment of Burkitt lymphoma and high-grade B-cell lymphomas. *Oncology (Williston Park)* 2022; 36 (8): 499-505. doi: 10.46883/2022.25920970
11. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel)* 2021; 9 (1): 5. doi: 10.3390/medsci9010005
12. Laude MC, Lebras L, Sesques P, Ghesquieres H, et al. First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: survival and tolerance data from a retrospective multi-center French study. *Am J Hematol* 2021; 96 (3): 302-11. doi: 10.1002/ajh.26068
13. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94 (5): 604-16. doi: 10.1002/ajh.25460
14. Novo M, Castellino A, Nicolosi M, Santambrogio E, et al. High-grade B-cell lymphoma: how to diagnose and treat. *Expert Rev Hematol* 2019; 12 (7): 497-506. doi: 10.1080/17474086.2019.1624157
15. Mehta A, Verma A, Gupta G, Tripathi R, Sharma A. Double hit and double expresser diffuse large B cell lymphoma subtypes: discrete subtypes and major predictors of overall survival. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2020; 36 (4): 627-34. doi: 10.1007/s12288-019-01248-w
16. Phuoc V, Sandoval-Sus J, Chavez JC. Drug therapy for double-hit lymphoma. *Drugs Context*. 2019; 8: 2019-8-1. doi: 10.7573/dic.2019-8-1
17. Chapman JR, Bouska AC, Zhang W, Alderuccio JP, et al. EBV-positive HIV-associated diffuse large B cell lymphomas are characterized by JAK/STAT (STAT3) pathway mutations and unique clinicopathologic features. *Br J Haematol* 2021; 194 (5): 870-8. doi: 10.1111/bjh.17708
18. Dunleavy K. Double-hit lymphoma: optimizing therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021; 2021 (1): 157-63. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000247>
19. Ting CY, Chang KM, Kuan JW, Sathar J, et al. Clinical significance of BCL2, C-MYC, and BCL6 genetic abnormalities, Epstein-Barr virus infection, CD5 protein expression, germinal center B cell/non-germinal center B-cell subtypes, co-expression of MYC/BCL2 proteins and co-expression of MYC/BCL2/BCL6 proteins in diffuse large B-cell lymphoma: a clinical and pathological correlation study of 120 patients. *Int J Med Sci* 2019; 16 (4): 556-66. doi: 10.7150/ijms.27610
20. Doderò A, Guidetti A, Marino F, Tucci A, et al. Dose-adjusted EPOCH and rituximab for the treatment of double expressor and double-hit diffuse large B-cell lymphoma: impact of TP53 mutations on clinical outcome. *Haematologica* 2022; 107 (5): 1153-62. doi: 10.3324/haematol.2021.278638
21. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018; 5 (12): 609-17. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30177-7