

Linfoma de Burkitt do cólon direito num jovem adulto *Burkitt's lymphoma of the right colon in a young man*

Helena Magalhães, Luiz Menezes Falcão

Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto, EPE

Hospital Universitário de Santa Maria

Recebido para publicação a 14.03.11

Aceite para publicação a 14.04.14

Resumo

O linfoma de Burkitt é um linfoma não Hodgkin de células B de alto grau, pouco comum em adultos, e que compreende três variantes: a endémica, a esporádica e um subgrupo de linfomas agressivos que ocorre em indivíduos imunodeprimidos.

É o primeiro tumor que se confirmou estar associado a um vírus (Epstein-Barr) e a translocações cromossómicas, cuja consequência é bem conhecida - desregulação do oncogene c-myc.

Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino com 23 anos de idade, raça negra, natural e residente em São Tomé e Príncipe, com queixas de dor abdominal difusa, massa no flanco direito, com aumento do volume abdominal e períodos que alternavam entre diarreia e obstipação.

Após a realização de exames complementares foi-lhe diagnosticado linfoma de Burkitt em estágio III, tendo iniciado protocolo Hiper-CVAD de oito ciclos.

Palavras chave: Linfoma de Burkitt, gene c-myc, vírus Epstein-Barr, regime Hiper-CVAD

Abstract

Burkitt's Lymphoma is a high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma uncommon in adults. It includes three main types: the sporadic form, the endemic form and an immunodeficiency related one. It was the first tumor to be proven as associated with a virus (Epstein-Barr) and a chromosomal translocation, with well-known consequences as deregulation of the oncogene, c-myc.

A case of a 23-year-old black male, from São Tomé e Príncipe, admitted to hospital due to abdominal pain, mass in the right flank, increased abdominal volume and periods of diarrhea alternating with constipation is described.

After running some tests, he was diagnosed with Stage III Burkitt's lymphoma and we started Hyper-CVAD regimen in 8 cycles.

Key words: Burkitt's Lymphoma, c-myc gene, Epstein-Barr virus, Hyper-CVAD regimen

Introdução

O linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma não-Hodgkin de alto grau das células B, apresentando o tempo de crescimento mais rápido entre os tumores humanos.¹ Pode ser subdividido em três categorias diferentes: LB endémico, LB esporádico e LB associado ao VIH, sendo a característica comum às 3 variantes, a translocação do protooncogene c-MYC com o locus de uma imunoglobulina.²

Cerca de 50 a 90% dos doentes com LB esporádico apresentam-se com tumor abdominal que causa geralmente alterações do trânsito intestinal, dor, náuseas ou vômitos e evidência de hemorragia GI.³ Descreve-se um caso clínico de linfoma de Burkitt primário do cólon direito num jovem.

Os linfomas primários do cólon são tumores muito raros do tracto GI (representam 0,2 a 0,5% de todos os tumores primários do cólon), sendo que o linfoma de Burkitt e o linfoma de Burkitt-like correspondem a 15% de todos os linfomas GI.⁴

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 23 anos, raça negra, solteiro, militar, natural e residente em São Tomé e Príncipe, recorreu ao S.U do HSM com quadro de dor abdominal difusa com cerca de alguns meses de evolução que não sabe especificar, de intensidade moderada com agravamento nocturno em decúbito, sem factores de alívio; massa no flanco/fossa ilíaca direita, dolorosa à palpação com progressivo aumento de volume abdominal, e períodos de diarreia alternados com obstipação. Referia ainda perda ponderal (7Kg num mês), enfartamento precoce, dispneia e cansaço para pequenos e médios esforços, para além de sudorese nocturna.

Negava febre, hematemeses, hematoquézias ou melenas, náuseas ou vômitos, epigastralgias e adenopatias.

Sem antecedentes familiares relevantes. Negava hábitos alcoólicos, tabágicos ou medicamentosos.

Ao exame objectivo apresentava-se consciente, vigil e colaborante, orientado no tempo/espaco, com idades aparente e real coincidentes, discurso fluente e coerente, comunicativo e com memória mantida (a curto e a longo prazo). O doente estava apirético e normotenso, com sinais vitais dentro da normalidade. Pele e mucosas coradas, anictérico. Auscultação cardio-pulmonar sem alterações. Abdómen com

configuração globosa e ascite volumosa, dor à palpação profunda dos quadrantes direitos, com RHA mantidos. Presença de massa dolorosa no flanco/FID, com 10-15cm de maior eixo, de consistência dura e irregular.

Foram colocadas as seguintes hipóteses diagnósticas: neoplasia do cólon, doença linfoproliferativa e tuberculose intestinal. Com vista ao esclarecimento deste caso realizaram-se então diversos exames complementares.

A radiografia do tórax revelou derrame pleural à esquerda (Fig.1).

Tinha os valores laboratoriais apresentados na *Quadro 1*, sendo que a função renal, enzimas hepáticas, ácido úrico, cálcio e a electroforese das proteínas apresentavam parâmetros dentro da normalidade.

A ecografia abdominal revelou massa heterogénea com 10cm de diâmetro no flanco direito com aparente envolvimento de ansas intestinais de parede espessada e volumosa ascite, não pura com conteúdo ecogénico e septos, com área de maior localização no flanco direito (Fig.2).

Procedeu-se a paracentese, cuja citologia do líquido ascítico revelou conteúdo celular com morfologia de células de linfoma de Burkitt.

Para confirmar esta suspeita foi efectuada colonoscopia tendo-se observado, ao nível do ângulo hepático, uma lesão estenosante (Fig.3).

Foram realizadas biopsias a este nível, as quais revelaram uma toalha de células de tamanho intermédio com núcleos redondos e alguns nucléolos visíveis (Fig.4). A imunofenotipagem confirmou a presença de células LNH positivas para CD20+, CD10+ e índice de proliferação ki67 superior a 98% compatível com a hipótese de LB (Fig. 5a,5b e 5c).

Foi também realizado exame genético da peça biopsada para pesquisa de rearranjo t(8;14) (q24;q32) IgH/MYC, o qual foi positivo em 79% dos núcleos analisados, e para pesquisa de rearranjo t(14;18) (q32;q21) IgH/BCL-2, que foi negativo.

A tomografia computadorizada (TC) torácica mostrou derrame pleural bilateral, moderado à direita e marcado à esquerda. A TC abdominal confirmou a presença de volumosa massa sólida heterogénea no flanco direito, aparentemente na dependência do cólon ascendente, com espessamento da parede de várias ansas intestinais do delgado e cólon, mostrando ainda moderada quantidade de líquido ascítico e marcado espessamento nodular difuso do peritонеu e grande epíloon por extensa disseminação peritoneal (Fig.6).



FIG. 1

Radiografia do tórax pósterio-anterior evidenciando derrame pleural esquerdo



FIG. 2

Ecografia abdominal que revela massa de 10cm de diâmetro



FIG. 3

Imagem de colonoscopia mostrando lesão estenosante

O estudo da medula óssea e do LCR foi negativo.

Após a investigação acima descrita ficou com o diagnóstico definitivo de linfoma de Burkitt do cólon, em estágio III da Classificação de St. Jude (*Quadro V*).

O doente foi então transferido para o serviço de Hematologia do HSM em Fevereiro de 2010, tendo iniciado programa de quimioterapia com Hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona hiperfracionadas, alternando com metotrexato e ara-c num total de 8 ciclos) - Fig.7.⁵

Há a referir como intercorrências durante o tratamento o desenvolvimento de neutropenia febril sem foco identificado ao 2º ciclo de tratamento, tendo efectuado antibioterapia. Após o 4º ciclo teve nova neutropenia febril, com isolamento de *Escherichia coli*, pela qual efectuou antibioterapia de largo espectro com melhoria do quadro clínico. Ao 5º ciclo desenvolveu quadro de sépsis a *Klebsiella pneumoniae*, tendo sido tratado com antibioterapia de largo espectro, com posterior melhoria do quadro clínico; e ao 7º ciclo instalou-se um quadro clínico sugestivo de cistite hemorrágica pós-quimioterapia com ciclofosfamida.

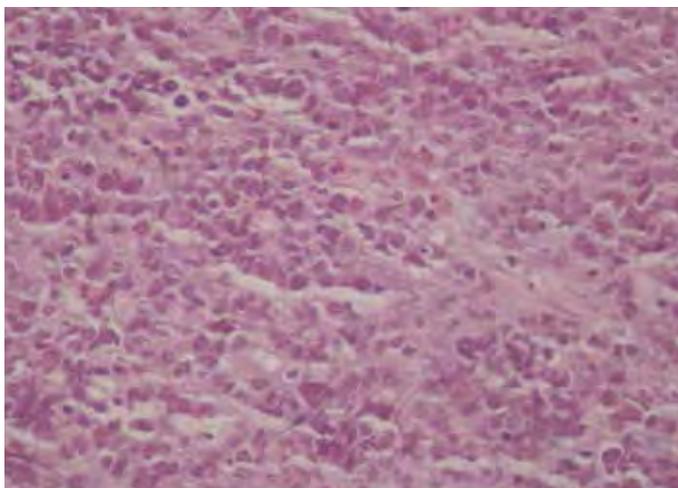


FIG. 4

Exame histológico da peça biopsada do cólon revelando morfologia típica do linfoma de Burkitt

É de salientar que o doente efectuou punção lombar em cada ciclo, sem evidência de envolvimento do SNC.

O doente apresentou melhoria progressiva do quadro clínico, tendo à data da alta os valores laboratoriais presentes na *Quadro II*.

O tratamento terminou em Agosto de 2010, ficando a partir daí em remissão completa e a ser seguido nas consultas de Hematologia do Hospital Santa Maria. Efectuou TC toraco-abdomino-pélvica sem evidência de doença: “não se observam adenomegalias nas cadeias mediastínicas, hilares e axilares.” Sem derrame pericárdico ou derrame pleural bilateralmente. Fígado com dimensões no limite superior

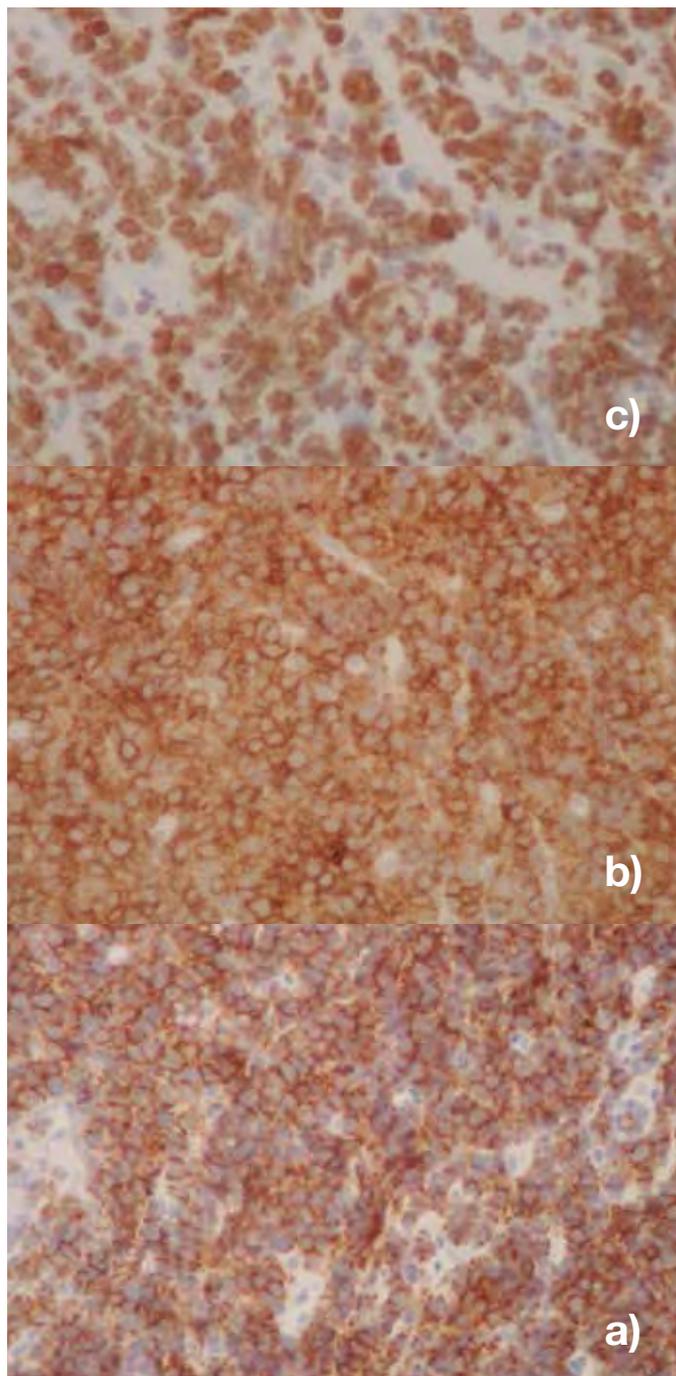


FIG. 5 a) b) e c)

Imunofenotipo característico ilustrado por imunohistoquímica: CD 20+ (a), CD10+ (b) e Ki67~98% (c).

da normalidade, contornos regulares e densidade homogênea. Sem adenomegalias lobo-aórticas, pélvicas ou das cadeias viscerais do abdómen, notando-se apenas em topografia látero-aórtica esquerda pequenos gânglios os maiores com 7mm. Pâncreas, glândulas supra-renais e rins sem alterações. “

Discussão

O linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma não-Hodgkin raro, bastante agressivo, caracterizado por um alto grau de proliferação das células malignas e desregulação do gene *c-myc*. Trata-se de uma das neoplasias de crescimento mais rápido, capaz de duplicar a sua massa celular num curto espaço de tempo, entre 24 a 48 horas.⁶

Epidemiologicamente pode ser classificado em três subtipos: endêmico, esporádico e associado ao VIH, ocorrendo na maior parte dos casos em indivíduos do sexo masculino (*Quadro III*).^{7,8} O LB é raro nos adultos, ocorrendo geralmente em doentes com menos de 35 anos, e quase sempre na variante não endêmica.⁹

Nas áreas endêmicas (como a África tropical e Papua Nova Guiné) é frequente em crianças e indivíduos jovens, envolvendo geralmente os ossos faciais, particularmente a mandíbula, o maxilar e a órbita. Porém, pode também atingir outros órgãos, nomeadamente o fígado, estômago, intestino delgado e cólon, pâncreas, coração, glândulas supra-renais e os testículos.⁵ Pode invadir locais extra-ganglionares como a medula óssea e as meninges, estando muitas vezes associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (95% dos casos), e a infecção malárica concomitante.^{10,11}

Sobre o nosso doente, este tinha 23 anos, era de raça negra, e natural de São Tomé e Príncipe e apresentava como manifestações clínicas massa abdominal de grandes dimensões na FID/flanco direito, dor abdominal nos quadrantes direitos, e alteração do trânsito intestinal.

Quanto à forma esporádica representa cerca de 1 a 2% dos linfomas em adultos na Europa Ocidental e Estados Unidos, e sendo o abdómen o local predominantemente afectado, apresenta-se na maioria das vezes como uma massa abdominal (em 65% dos casos) e ascite. O envolvimento da medula óssea é muito comum na doença progressiva.⁵



FIG. 6

TC abdominal revelando massa sólida ao nível do cólon ascendente e espessamento de várias ansas intestinais

QUADRO I

Análises do doente à data de entrada

ANÁLISES	VALORES DO DOENTE	VALORES DE REFERÊNCIA
Eritrócitos	4,95x10 ¹² /L	4,5-5,9 x 10 ¹² /L
Hemoglobina (Hb)	13,6 g/dL	13,0-17,5 g/dL
Hematócrito	37,9%	40,0-50,0%
VGM	76,5 fL	80-97 fL
HGM	27,4 pg	27,0-33,0 pg
CMHG	35,8 g/dL	31,5-35,5 g/dL
Leucócitos	6,08x10 ⁹ /L	4,0-11,0x10 ⁹ /L
Neutrófilos	61,9 %	1,9-7,5%
Linfócitos	27,5%	1,0-4,8%
Plaquetas	291x10 ⁹ /L	150-450x10 ⁹ /L
LDH	1202 U/L	240-480 U/L
β2-microglobulina sérica	5,95 mg/L	0,8-2,2 mg/L
PCR	2,6 mg/dl	<5 mg/dl
VIH1/2	Negativo	
Hepatite B	Negativo	
Hepatite C	Negativo	
HTLV 1 e 2	Negativo	
EBV	IgG+/ IgM-	

Em relação ao linfoma de Burkitt associado a imunodeficiência este ocorre principalmente em doentes VIH positivos, em doentes pós-transplante que estão cronicamente imunossuprimidos e em indivíduos com imunodeficiência congénita. Clinicamente manifesta-se por linfadenopatia generalizada, havendo grande risco de disseminação para o SNC.¹² O nosso doente tinha serologia negativa para o VIH e não tinha antecedentes pessoais de transplantação de órgãos, pelo que não se enquadrava neste subtipo.

O caso descrito é um dos poucos casos clínicos documentados de LB primário do cólon de São Tomé e Príncipe. Sabe-se que os linfomas primários do cólon são muito raros, representando apenas 0,2 a 0,5% de todos os tumores primários do cólon e correspondem a cerca de 10 a 20% dos linfomas GI, sendo a maioria linfomas não-Hodgkin.¹³ No caso clínico abordado, o linfoma envolveu o cólon ascendente. De acordo com a literatura, o cego, seguido do recto, é o local mais

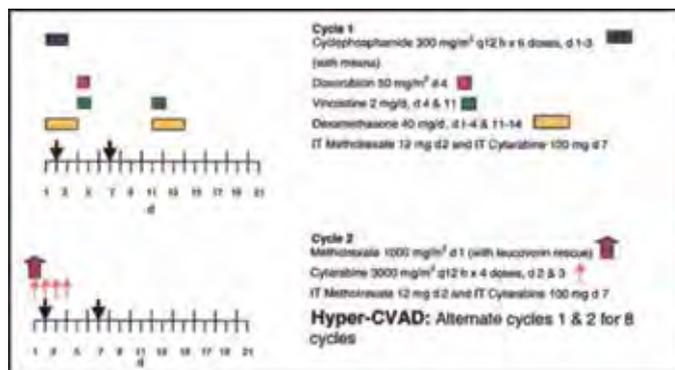


FIG. 7

Protocolo Hiper-CVAD, as setas pretas indicam as administrações intratecais

QUADRO II

Análises do doente à data da alta

ANÁLISES	VALORES DO DOENTE	VALORES DE REFERÊNCIA
Eritrócitos	3,27x10 ¹² /L	4,5-5,9 x 10 ¹² /L
Hemoglobina (Hb)	9,2 g/dL	13,0-17,5 g/dL
Hematócrito	27,6%	40,0-50,0%
VGM	84,3 fL	80-97 fL
HGM	28,0 pg	27,0-33,0 pg
CMHG	33,3 g/dL	31,5-35,5 g/dL
Leucócitos	9,06 x10 ⁹ /L	4,0-11,0 x10 ⁹ /L
Neutrófilos	49,3 %	1,9-7,5%
Linfócitos	11,6%	1,0-4,8%
Plaquetas	553 x10 ⁹ /L	150-450x10 ⁹ /L
LDH	789 U/L	240-480 U/L
PCR	2,1 mg/dl	<5mg/dl

afectado, presumivelmente devido à grande área de tecido linfóide presente nessas áreas.¹⁴

As manifestações gastrointestinais no LB endêmico não são frequentes mas podem incluir obstrução ou intussuscepção. Em contraste, como já foi referido acima, o LB esporádico apresenta-se geralmente com dor abdominal e sintomas obstrutivos causados pelo envolvimento ileocecal.^{15,16} Tal apresentação manifestou-se neste jovem tendo sido efectuada então colonoscopia com biópsia que revelou células de LNH CD20+, com índice de proliferação ki67 superior a 98% compatível com LB.

No que se refere à patogénese este linfoma tem origem numa célula do centro germinativo, que perde o controlo da proliferação e crescimento celular, devido à activação do protooncogene c-myc e consequente produção excessiva da proteína C-MYC.¹⁷

O gene c-myc tem um papel decisivo em vários pontos-chave do ciclo celular, e promove fortes sinais de proliferação, entre outras funções (Fig.8).⁹

A translocação do gene c-myc e a sua desregulação é o evento chave no desenvolvimento do linfoma de Burkitt e pode ser facilmente detectada pela técnica de FISH. Em 80% dos casos ocorre translocação entre o gene c-myc do cromossoma 8 com o gene IgH do cromossoma 14: t(8;14)(q24;q32) - Fig.9.¹⁸⁻²⁰

Os restantes 20% dos casos das translocações ocorrem entre o cromossoma 2 e 8 t(2;8) (p11-12;q24) ou entre o cromossoma 8 e 22 t(8;22)(q24;q11).⁵

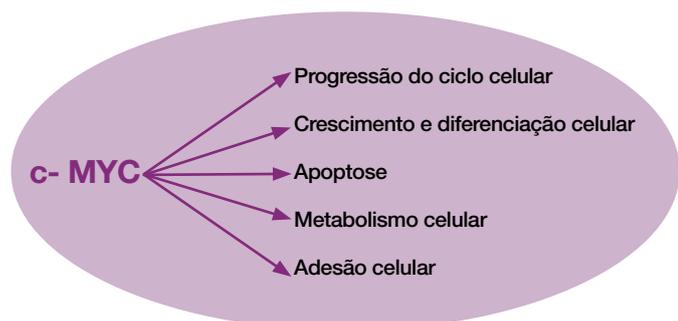


FIG. 8

Várias funções do gene c-MYC

No caso clínico apresentado a pesquisa para rearranjo t(8;14) (q24;q32) IgH/MYC foi positiva em 79% dos núcleos analisados, salientando-se assim a confirmação do evento chave envolvido na patogénese deste linfoma tão agressivo.

Para além das translocações está descrito que outros factores podem contribuir para a evolução e progressão do linfoma, como deleções ou mutações afectando o c-myc ou outros genes (como a p53).¹⁰

Está também descrito que o vírus Epstein-Barr tem um papel relevante na patogénese do LB: este herpesvirus, com um tropismo electivo para os linfócitos B, infecta de forma latente cerca de 95% dos tumores endêmicos, estando também presente em 40-50% dos tumores associados ao VIH e em 15% dos casos esporádicos.^{10,21}

Está reportado que o principal mecanismo de acção do EBV é a inibição das vias da apoptose e/ou da senescência, complementando a acção do c-myc desregulado, ao contribuir assim para a actividade proliferativa e consequentemente para o desenvolvimento do linfoma.¹⁰ Todavia, nas análises efectuadas (Quadro I) não havia evidência de infecção activa recente pelo vírus Epstein-Barr (EBV IgG+/ IgM-).

A classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) para as neoplasias linfóides identifica duas variantes morfológicas do LB: o LB clássico e o LB atípico ou Burkitt-like (LBL).²²

Morfológicamente o LB clássico pode ser diagnosticado, pela apresentação de células tumorais homogéneas tanto no tamanho quanto na forma, com figuras mitóticas frequentes, com núcleos redondos, múltiplos nucléolos e citoplasma basófilo com vacúolos citoplasmáticos. O aspecto de "céu estrelado" é descrito devido à alta fracção proliferativa, apoptoses frequentes e numerosos macrófagos contendo células tumorais (Fig.10).^{12,23,24}

No nosso caso clínico, confirmou-se a presença destas características morfológicas tanto na citologia da paracentese como na peça biopsada do cólon.

Em relação ao LBL, este tem características intermediárias entre o linfoma difuso de grandes células e o LB, dificultando por vezes o diagnóstico. Caracteristicamente, apresenta maior pleomorfismo no tamanho e forma dos núcleos das células com menos nucléolos que o LB clássico.²²

A citometria de fluxo dá-nos uma confirmação do imunofenótipo e dada a sua rapidez é utilizada como uma importante ferramenta de diagnóstico. O LB apresenta positividade dos seus linfócitos B para o

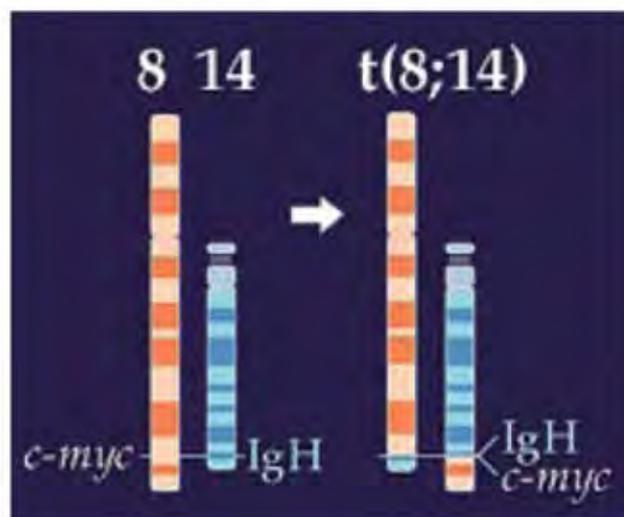


FIG. 9

Translocação do gene c-myc.

QUADRO III

Comparação entre as três variantes (endêmica, esporádica e associada ao VIH) do linfoma de Burkitt

	ENDÊMICO	ESPORÁDICO	ASSOCIADO AO HIV
Epidemiologia	África Equatorial e Papua Nova Guiné. Associação geográfica com a malária	EUA e Europa	EUA e Europa
Incidência	5-10 por 100000	2-3 por milhão	6 por cada 1000 casos de SIDA
Idade e género	Afecta as crianças. Pico de incidência 4-7 anos Rácio sexo masculino/feminino 2/1	Afecta crianças e jovens adultos; idade média: 30 anos; rácio sexo masculino/feminino: 2-3/1	Afecta adultos; associado a contagens de CD4+ >100/mm3
Apresentação clínica	Mandíbula e ossos faciais em 50% dos casos. Também envolve o mesentério e as gónadas. Risco aumentado de disseminação para o SNC	Abdomen é o local + afectado, envolvendo a região ileo-cecal. Outros locais envolvidos: MO, ovários, rins, mamas. Risco aumentado de disseminação para o SNC	Apresentação ganglionar é a mais frequente, e por vezes da MO. Risco aumentado de disseminação para o SNC

MO-medula óssea; SNC-sistema nervoso central

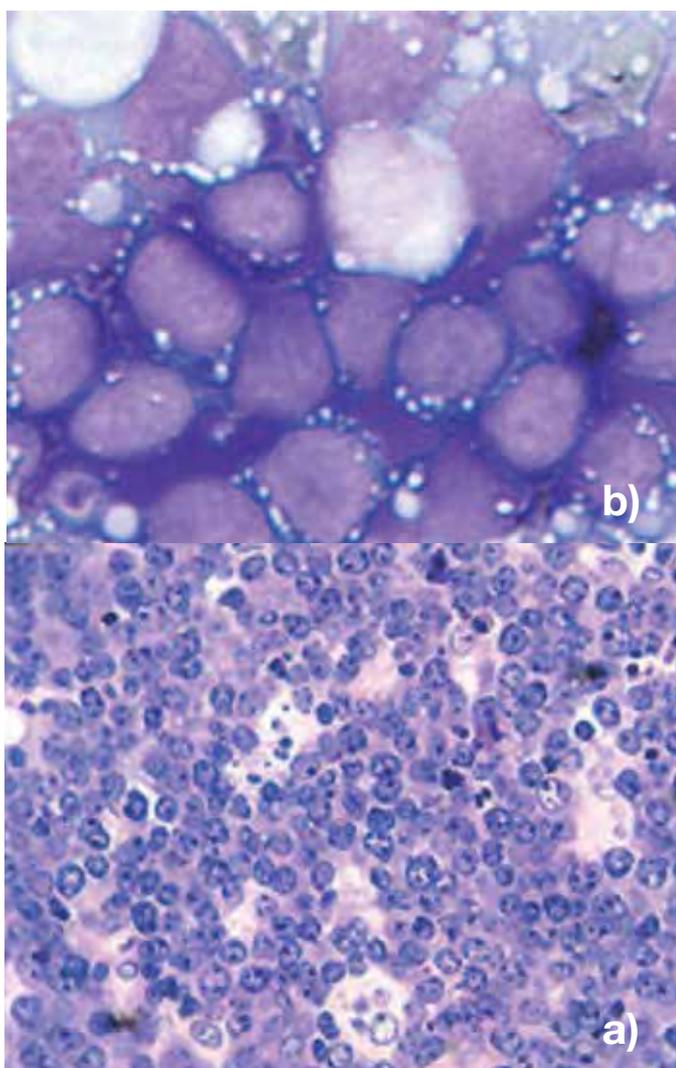


FIG. 10 a) e b)

Morfologia típica do LB(a). Notar os vacúolos lipídicos e cromatina clara (b)

CD19, CD20, CD22 e CD79a, contendo ainda IgM de superfície. Estas células também contêm semelhanças com as células B do centro germinativo dos folículos, sendo positivas para o Bcl-6, CD10, Tcl1 e CD38 e negativas para Mum-1, CD44, CD138 e Bcl-2.^{5,25}

No caso descrito, a imunohistoquímica confirmou positividade para CD20+, CD10+ e índice de proliferação ki67 superior a 98% compatível com LB (Fig.5a, 5b, 5c).²⁶

Uma vez feito o diagnóstico de linfoma, o passo seguinte é a determinação do estadiamento do linfoma, ou seja, se a doença é focal ou disseminada, e também se está limitada aos gânglios linfáticos (ganglionar) ou se existe evidência de infiltração visceral (extraganglionar). Apesar da classificação de Ann Arbor ser geralmente mais utilizada para o estadiamento dos doentes com linfoma Não-Hodgkin, a classificação de St.Jude é a escolhida para o Linfoma de Burkitt, cujo envolvimento é maioritariamente extraganglionar- (Quadro V).^{27,28}

O estadiamento implica a realização de tomografia computadorizada de corpo inteiro, tendo particular atenção ao intestino delgado e cólon, local onde o envolvimento pode não ser logo aparente. A PET-Scan não é o procedimento standard, contudo pode trazer informação adicional.⁹ Neste doente foi pedido hemograma, LDH, ácido úrico, β 2-microglobulina, serologias para VIH e hepatites, e realizada eco-abdominal e TC de corpo.

A avaliação do SNC por RMN e análise do líquido cefalo-raquidiano são essenciais para excluir o envolvimento activo pelo linfoma, dados em regra associados com um prognóstico mais reservado, o que felizmente não se verificou neste caso, tendo sido realizada biopsia óssea, mielograma e punção lombar, os quais não apresentaram evidência de invasão neoplásica.

Por todos os exames efectuadas e pela análise da tabela de classificação de St. Jude, o nosso doente encontrava-se no estágio III.

A terapêutica com programas de quimioterapia com vários agentes tem tido bons resultados a longo prazo, com uma taxa de sobrevivência de cerca de 85%. Contudo, a quimioterapia tem numerosos efeitos secundários, inclusive na fertilidade do indivíduo e por isso homens e mulheres em idade fértil devem receber aconselhamento sobre os vários efeitos do tratamento e das opções existentes. Uma vez que o doente aqui apresentado era um jovem de 23 anos, foram explicados os tratamentos disponíveis para

QUADRO IV**Critérios para remissão completa da International Workshop Criteria****INTERNATIONAL WORKSHOP CRITERIA (IWC) PARA REMISSÃO COMPLETA**

- 1 - Sem evidência de doença ou sintomas relacionados na história clínica e no exame objectivo.
- 2 - Todos os gânglios linfáticos são de dimensões normais pelos critérios da TC
- 3 - O baço e o fígado não são palpáveis e não têm nódulos.
- 4 - Se uma biopsia de medula óssea foi previamente positiva, deve ser repetida nova biopsia e esta deve ser negativa. Se morfológicamente indeterminada, a imunohistoquímica deve ser negativa.

prevenção da fertilidade, tendo este optado pela criopreservação dos espermatozoides.

Como a doença é inevitavelmente progressiva e a resposta à quimioterapia é rápida, a radioterapia não tem papel no tratamento do LB, mesmo nos doentes com doença localizada. A cirurgia, geralmente não está indicada, excepto em casos seleccionados em que há obstrução ou perfuração do intestino.⁴

O tratamento do LB requer terapêutica intensiva, com vários agentes, e profilaxia adequada do SNC. A terapêutica profiláctica passa por metotrexato intratecal, com ou sem metotrexato e citarabina intravenosos.²⁹

Vários regimes pediátricos foram modificados para uso nos adultos e obtiveram grande sucesso no tratamento do LB no adulto, de que são exemplos os protocolos franceses 81,84,86 e 89 LMB e os protocolos germânicos BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) e CODOX-M/IVAC. Foram desenvolvidos outros protocolos avaliados primeiramente em adultos, como o regime de Stanford, Hiper-CVAD e o CALGB (Cancer and Leukemia Group B).

A comparação dos diferentes regimes torna-se complicada no LB do adulto devido às dissemelhanças nas populações de doentes utilizadas nos estudos, particularmente em relação à idade, diferenças na patologia e diferenças no estadio.⁵

Actualmente, existem três abordagens de tratamento que têm sido usadas para o tratamento do LB:³⁰

- Combinação de quimioterapia intensiva, de curta duração (ex CODOX-M/IVAC, CALGB 9251)^{31,32,33}
- Terapêutica com indução, consolidação e manutenção, com duração de pelo menos 2 anos após o diagnóstico. (ex. regime CALGB 8811, HyperCVAD)³⁴
- Quimioterapia seguida de terapêutica de alta dose e transplantação autóloga de células hematopoiéticas.^{35,36,37} (abordagem menos utilizada)

Quanto ao regime efectuado neste doente, foi escolhido o protocolo CVAD em oito ciclos (Fig. 7), e efectuou-se também em consulta de imunohemoterapia, colheita de células hematopoiéticas para o caso de ser necessária a sua utilização.

Uma vez que os doentes com Linfoma de Burkitt têm risco elevado de ocorrência de síndrome de lise tumoral, optou-se por introduzir Rituximab à terapêutica combinada apenas no 2º ciclo de tratamento de modo minimizar o desenvolvimento desta complicação.

Num estudo realizado em 31 doentes tratados com Hiper-CVAD+ rituximab, alternando com alta dose de metotrexato e citarabina, a mielosupressão foi geral e a neutropenia febril comum, ocorrendo em 45% dos doentes no 1º ciclo. Foi obtida resposta completa ao tratamento

QUADRO V**Estadiamento dos Linfomas Não-Hodgkin: Classificação de St Jude**

ESTADIO	DEFINIÇÃO
I	Tumor único (extraganglionar) Área anatómica única (ganglionar) Excluindo mediastino ou abdómen
II	Tumor único (extraganglionar) com envolvimento ganglionar da região Tumor GI primário com ou sem envolvimento dos gânglios mesentéricos Do mesmo lado do diafragma: 2 ou + áreas ganglionares 2 tumores(extraganglionares) com ou sem envolvimento ganglionar
III	Em ambos os lados do diafragma: 2 tumores únicos (extraganglionar) 2 ou + áreas ganglionares Todos os tumores intratorácicos primários (mediastínico, pleural e tímico) Toda a doença primária intrabdominal extensa Todos os tumores primários paraespinhais ou epidurais
IV	Qualquer um dos anteriores com envolvimento do SNC ou da MO (<25%)

em 86% dos doentes, e a sobrevivência aos três anos foi de 89%.³⁸ É importante realçar que o sucesso do tratamento do LB depende não só da eficácia do regime proposto como também da eficácia do tratamento de suporte. O doente efectuou os seguintes cuidados pré e pós-quimioterapia:³

- 1) Prevenção da síndrome de lise tumoral
- 2) Hiper-hidratação e alcalinização pré e pós-alta dose de metotrexato
- 3) Factores de crescimento
- 4) Antibióticos, antifúngicos e antivirais profiláticos
- 5) Follow up do doente

Mesmo tendo tomados estas medidas, houve como intercorrências ao longo do tratamento, episódios de neutropenia febril, cistite hemorrágica e vários quadros infecciosos.

Após concluída a terapêutica, a resposta ao tratamento deve ser documentada por história clínica, exame objectivo, hemograma, LDH, bioquímica, e pela imagiologia, sendo a TC a opção de escolha.

Os critérios da "International Workshop Criteria" (IWC) têm de ser atingidos para se poder afirmar que há remissão total (Quadro IV).³⁹

Tais critérios foram atingidos com sucesso no nosso doente, encontrando-se desde essa altura em remissão total e a ser seguido nas consultas de Hematologia do Hospital Santa Maria. ■

Bibliografia

1. Leval L. and. Hasserjian R. P. "Diffuse large B-cell lymphomas and burkitt lymphoma," *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2009; 23(4): 791-827.
2. God J., Haque A., Burkitt Lymphoma: Pathogenesis and Immune Evasion, *Journal of Oncology* 2010; 2010: 516047.
3. Magrath I., Venkatesh H, Gascoyne R. Chapter 30 Burkitt's Lymphoma. In Mauch Peter M.ed. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Lippincott Williams & Wilkins; 1 edition 2003: 496-477.
4. Chehab, B., Schultz T., Nassif I., Adult Burkitt-like lymphoma of the colon: a case report and a review of the literature; *Gastrointestinal endoscopy journal* 2008; 67(7):1204-1206.
5. Kristie A. Blum, Gerard Lozanski, and John C. Byrd; Adult Burkitt leukemia and lymphoma; *The American Society of Hematology* 2004; 104(10): 3009-3020.
6. Ferry J., Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis; *The Oncologist*, 2006; 11(4): 375-383.
7. Boerma, EG, van Imhoff, GW, Appel, IM, et al. Gender and age-related differences in Burkitt lymphoma-epidemiological and clinical data from The Netherlands. *Eur J Cancer* 2004; 40(18): 2781-2787.
8. Wayne A., Wilson W. Burkitt's and Lymphoblastic Lymphomas. In Sweetenham J, Williams M. eds. *Lymphoma, pathology, diagnostic and treatment*; Cambridge Medicine 2007: 182-199
9. Armitage, JO, Weisenburger, DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project*. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2780-2795.
10. Martin J. Allday; How does Epstein-Barr virus (EBV) complement the activation of Myc in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma?; *Seminars in Cancer Biology* 2009; 19(6): 366-376.
11. Burkitt, D. A children's cancer dependent on climatic factors. *Nature* 1962;194:232-234.
12. Aster J. Doenças de leucócitos, gânglios, baço e timo. In Abbas A., Fausto N. eds. *Robbins e Cotran - Bases Patológicas das Doenças*. Elsevier 2004: 695-745.
13. Wong M, Eu K. Primary colorectal lymphomas. *Colorectal Dis* 2006;8:586-591.
14. Carvalho L.,Mallmann A.,e tal. Linfoma do cego, relato de caso, Brasil *Coloproct* 2000; 20:172-174.
15. Glick, DD, Soule, EH. Primary malignant lymphoma of colon or appendix. Report of 27 cases. *Arch Surg* 1966;92:144-151.
16. Pery, PM, Cross, RM, Morson, BC. Primary malignant lymphoma of the rectum (22 cases). *Proc R Soc Med* 1972; 65:72..
17. Bellan, C, Lazzi, S, Hummel, M, et al. Immunoglobulin gene analysis reveals 2 distinct cells of origin for EBV-positive and EBV-negative Burkitt lymphomas. *Blood* 2005; 106(3): 1031-1036.
18. Hecht J, Aster J. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000; 18(21):3707-3721.
19. Gerbitz A, Mautner J, Geltinger C, et al. Deregulation of the proto-oncogene c-myc through t(8;22) translocation in Burkitt's lymphoma. *Oncogene*.1999; 18(9):1745-1753.
20. Photo image source Gregory Schuler, NCBI,NLM,NIH: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22257>
21. Queiroga,E; Gualco G et al, Viral Studies in Burkitt Lymphoma: Association With Epstein-Barr Virus but Not HHV-8; *American Journal of Clinical Pathology*. 2008;130(2): 186-192.
22. Magluta E; Klumb C;Treatment resistance in Burkitt's lymphoma: Is it associated with specific mutations of the TP53 gene?; *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2008; 30(1): 41-46.
23. Photo image by Dr. Louis Staudt; Gene Expression Profiling Distinguishes Lymphomas; NIH: <http://www.nih.gov/researchmatters/june2006/06092006lymphoma.htm>
24. Photo image source The Stanford Cytopathology Service; Stanford School of Medicine: <http://cytopathology.stanford.edu/>
25. Diebold J, Jaffe ES, Raphael M, Warnke RA. Burkitt lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardimiman JW. *WHO classification of tumours. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001: 181-184.
26. Broyde A., Boycov O., Strenov Y., Okon E., Shpilberg O., Bairey O.; Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma; *American Journal of Hematology* 2009;84(6): 338-343.
27. Fermé C,Vanel D., Ribrag V, Girinis T; Role of imaging to choose treatment; *Cancer Imaging* 2005; 5 Spec No A:S113-119.
28. Murphy SB. Childhood non-Hodgkin lymphom. *N Engl J Med* 1978; 299:1446-1448.
29. Foon,K., Ghobrial,I., Geskin,L. et al. The Non-Hodgkin Lymphomas. In Lichtman, M., Beutler, E., Kipps,T. et al(eds.).*Williams Hematology- 7th edition*. New York, New York: The McGraw-Hill Companies 2006: 1407-1461.
30. www.uptodate.com
31. Bishop, PC, Rao, VK, Wilson, WH. Burkitt's lymphoma: molecular pathogenesis and treatment. *Cancer Invest* 2000; 18(6):574-583.
32. Kantarjian, HM, O'Brien, S, Smith, TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18:547.
33. Thomas, DA, Cortes, J, O'Brien, S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17:2461.
34. Hoelzer, D, Ludwig, WD, Thiel, E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87:495.
35. Nademanee, A, Molina, A, O'Donnell, MR, et al. Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate- and high-grade lymphoma: international index high and high-intermediate risk group. *Blood* 1997; 90:3844.
36. Song, KW, Barnett, MJ, Gascoyne, RD, et al. Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 133(6):634-637.
37. Van Imhoff, GW, van der Holt, B, MacKenzie, MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005; 19:945.
38. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al. Novel treatment of Burkitt lymphoma with dose-adjusted EPOCH-rituximab: preliminary results showing excellent outcome (abstract). *Blood* 2006;108:774^a.
39. Cheson, BD, Pfistner, B, Juweid, ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579-586.