

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UnB-HUB/EBSERH

Wallace Tássio da Silva Moura

Acometimento linfomatoso em medula de paciente
com retrovirose e Linfoma de Burkitt de
apresentação extensa

BRASÍLIA
2024

Wallace Tássio da Silva Moura

Acometimento linfomatoso em medula de paciente
com retrovirose e Linfoma de Burkitt de
apresentação extensa

Trabalho de Conclusão da Residência Médica
em Patologia apresentado à Universidade de Brasília
- Hospital Universitário de Brasília – UnB –
HUB/EBSERH, como requisito parcial
para obtenção do título de especialista em Médico Patologista
Orientador: Dr. Gustavo Henrique Soares Takano

BRASÍLIA
2024

Wallace Tássio da Silva Moura

Acometimento linfomatoso em medula de paciente
com retrovirose e Linfoma de Burkitt de
apresentação extensa

Brasília, 23 de fevereiro de 2024

Dedicatória

Este trabalho é dedicado a todos os pacientes que são os protagonistas da grande jornada chamada Medicina e em especial a este paciente.
À Alzira e Luzia (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, pelas oportunidades dadas e pelo sonho de concluir um curso na Universidade de Brasília (UnB). Agradeço aos meus pais que com seu amor, dedicação, cuidado e companheirismo tornaram tudo isso possível desde as épocas de cursinho pré-vestibular quando eu pensava em ser médico e parecia algo inatingível.

A Deus pela vida dos meus preceptores na residência, a cada contribuição, apoio e principalmente no compartilhar do saber. Agradeço a cada um pelo esforço e dedicação em meio às circunstâncias adversas, a falta de recursos seja ele humano ou material. Seja no sangue a mais para fazer algo acontecer, seja trabalhando pelo puro prazer de ensinar e de cuidar.

Dos meus colegas residentes, sejam os que saíram antes e deixaram condições às quais seria possível continuar com um programa de residente, quanto às minhas colegas que tenho grande carinho, respeito e admiração que estão nesta luta diária pelo conhecimento e pelo melhor serviço ao paciente. Agradeço a todos vocês, muito obrigado por tudo.

Pelos amigos importantes que fiz nesta caminhada da vida até então. Existem pessoas que são verdadeiros anjos em nossas vidas, eu sou grato por ter cada uma de vocês em meu caminho que se torne uma amizade daqui para o Céu.

Ao meu orientador Dr. Gustavo Takano agradeço pelo apoio e condução no caso desde que o mesmo entrou no nosso serviço até se tornar um relato de caso para Trabalho de Conclusão de Curso (TCC). Agradeço ao exemplo de médico patologista e de ser humano. Agradeço em especial também nossa coordenadora até dezembro de 2023, Dra. Aline de Fatima pelo seu entusiasmo, amor e exemplo.

Por último e não menos importante, deixo minha gratidão a dois patologistas que me inspiraram desde a época de faculdade e que são dois exemplos para mim, Dra. Ana Lúcia Quirino e Dr. Albino Verçosa Magalhães.

Sol de Primavera
“Já choramos muito
Muitos se perderam no caminho
Mesmo assim, não custa inventar
Uma nova canção que venha nos trazer
Sol de primavera
Abre as janelas do meu peito”

(Ronaldo Bastos – Beto Guedes, Sol de Primavera – Três pontas edições Musicais
LTDA. Universal Music do Brasil, 1979).

RESUMO

O linfoma de Burkitt é uma entidade até então reconhecida e descrita no início dos anos 1900 por alguns médicos, mas que ganhou notoriedade com os relatos do médico cirurgião Dennis Burkitt em meados dos anos 50 e 60 que consagrou com seu nome. A doença que inicialmente foi relatada em crianças em países da África ganhou novo destaque no início dos anos 80 com a epidemia de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). O presente Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo descrever um caso de Linfoma de Burkitt retroperitoneal em paciente com AIDS com complicação de acometimento da medula e correlacionar com a literatura.

Palavras-chaves: Linfoma de Burkitt; HIV; AIDS; medula ossea; patologia; Hospital Universitário de Brasília.

ABSTRACT

Burkitt lymphoma is an entity previously recognized and described in the early 1900s by some doctors, but which gained notoriety with the reports of surgeon Dennis Burkitt in the mid-1950s and 1960s, who established his name. The disease that was initially reported in children in African countries gained new prominence in the early 1980s with the AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) epidemic. This Course Completion Work aims to describe a case of retroperitoneal Burkitt's Lymphoma in a patient with AIDS with a complication of bone marrow involvement and correlate it with the literature.

Key-words: Burkitt Lymphoma; HIV, AIDS; bone-marrow; Pathology; Brasília's Unversitary Hospital.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1. Biópsia de medula (HE) -----	12
Figura 2. Imunomarcação com CD10 -----	12
Figura 3. Imunomarcação com CD20 -----	13
Figura 4. Imunomarcação com EBV-----	13
Figura 5. Linfoma de Burkitt (HE) -----	18
Figura 6. Imunomarcação com CD10 -----	19
Figura 7. Imunomarcação com Ki67 -----	19
Figura 8. Imunomarcação com CD 20 -----	20
Figura 9. Linfoma de Burkitt clássico -----	21
Tabela 1. Classificação de Ann Arbor -----	22

1. INTRODUÇÃO

O linfoma de Burkitt é um linfoma de células B de proliferação rápida e altamente agressivo, sendo mais comum no público pediátrico, e acometendo 1 a 2% dos adultos com linfoma não-Hodgkin. Geneticamente é caracterizado pela translocação e desregulação do gene *MYC* do cromossomo 8. Pode ser dividido em três formas, com base na epidemiologia, em: endêmico (africano), esporádico (não-endêmico) e associado a imunodeficiência (1;2)

Dentre as apresentações clínico-epidemiológicas, a forma associada a imunodeficiência está associada a infecção pelo vírus HIV, com predileção por sítios nodais e no acometimento extranodal ocorrendo principalmente no trato gastrintestinal (3).

A morfologia do Linfoma de Burkitt consiste em proliferação monomórfica de células B, de linfócitos de tamanho médio, núcleo redondo, nucléolo proeminente e numerosas figuras de mitose. A apresentação em “céu estrelado” geralmente é presente que está associada a fagocitose de células tumorais por histiócitos. O imunofenótipo do tumoral se dá por sua positividade CD19, CD20, CD79A, PAX5, CD10 e BCL6, sendo geralmente negativo para CD5, BCL2 e TdT (1).

A associação entre a infecção pelo EBV e o linfoma de Burkitt em pacientes imunossuprimidos, com ênfase no HIV varia de 25-40%. E clinicamente, pacientes com HIV não tratados quando recebem o diagnóstico do Linfoma de Burkitt já apresentam doença em estágio avançado. O papel na patogênese da infecção pelo EBV e o desenvolvimento do Linfoma de Burkitt ainda é pouco compreendido. (1;2; 10).

2. APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 34 anos, com diagnóstico de HIV há aproximadamente 10 anos com baixa adesão ao tratamento medicamentoso e acompanhamento médico. Procurou atendimento em meados de 2022 com quadro de perda ponderal de 14kg associada a epigastralgia e distensão abdominal.

Iniciada investigação por exame de imagem que evidenciou: “Fígado com dimensões muito aumentadas com múltiplos nódulos e massas hipovasculares, por vezes confluentes, medindo até 12,0 x 9,2 cm. As lesões envolvem circunferencialmente as estruturas do hilo hepático, determinando indefinição dos contornos e estreitamento da artéria hepática e veia porta, bem como exibe perda dos planos de clivagem com pâncreas e estômago. Numerosas linfonodomegalias retroperitoneais e mesentéricas, medindo até 2,6 cm no maior eixo. Extensa densificação dos planos adiposos intra-abdominais”.

Posteriormente, tomografia de pescoço com contraste evidenciou linfonodomegalia cervical em níveis IIB direito e IV, além de aumento numérico em linfonodos desta região.

O paciente foi submetido a biópsia hepática em outro serviço onde foi vista a presença de neoplasia epitelióide, porém imuno-histoquímica sugestiva de Linfoma de Burkitt.

Perfil imuno-histoquímico de março de 2022: A reação foi negativa para as citoqueratinas 7, 20 e 17, para citoqueratina de alto peso molecular AE1 e AE3 assim como para marcador neuroendócrino sinaptofisina e marcadores mucinosos (MUC5AC e MUC2). Nos marcadores linfóides, apresentou negatividade para CD30 e BCL2, mas positividade para CD45, CD20, CD10 (este em subpopulação de células neoplásicas), além de um índice proliferativo (Ki67) de 95%. Conclusão do exame imuno-histoquímico: Achados morfológicos e imuno-histoquímicos de doença linfoproliferativa de alto grau, com imunofenótipo B, reações positivas para LCA, CD20, CD10, negativa para BCL2, com índice proliferativo de 95%. Estadiamento Ann Arbor IVXSB.

Biópsia de medula óssea Hospital Universitário de Brasília apresentava celularidade aproximada de 70% com manutenção dos precursores hematopoiéticos, porém com infiltrado de linfócitos regulares, pequenos e clivados ocupando cerca de 50% da celularidade geral. O exame de Imuno-histoquímica também do Hospital Universitário de Brasília (HUB) em medula óssea apresenta positividade para CD10, CD20 e EBV.

Paciente evoluiu com piora do estado clínico, apresentando neutropenia febril, quadro de sepse de provável origem abdominal, vindo a óbito.

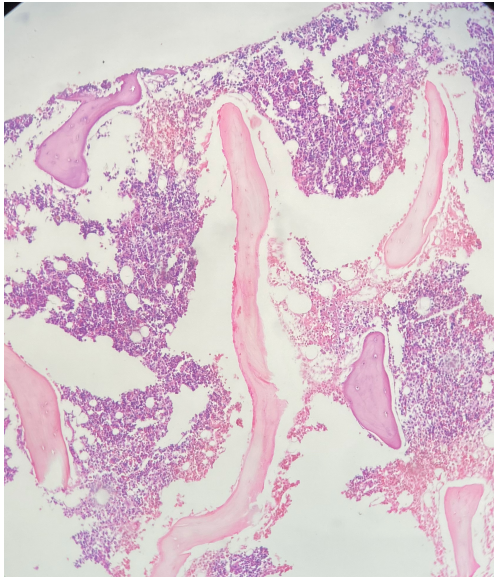


Figura 1 – Biópsia de medula óssea (Hematoxilina-Eosina)

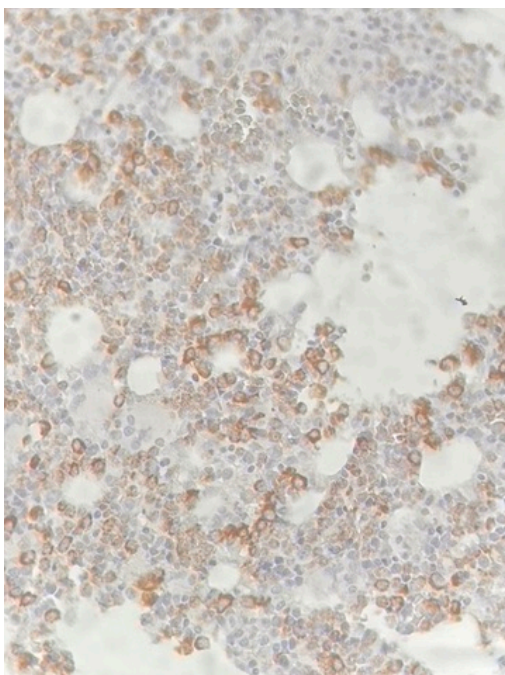


Figura 2 – Imunomarcção com CD10

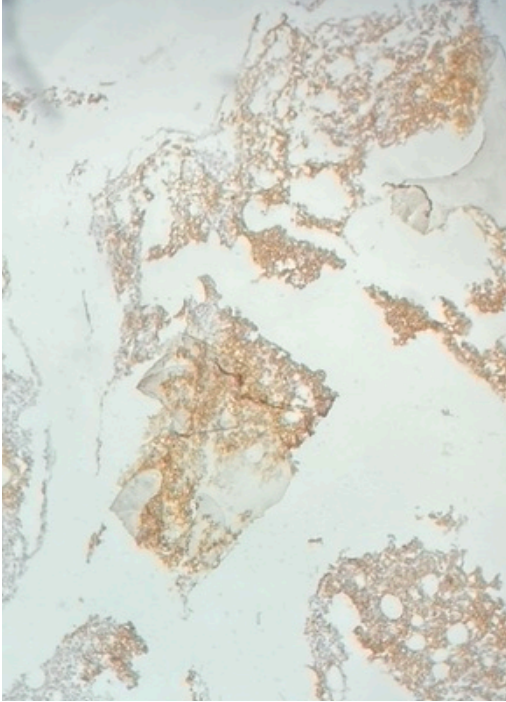


Figura 3 – Imunomarcção com CD20

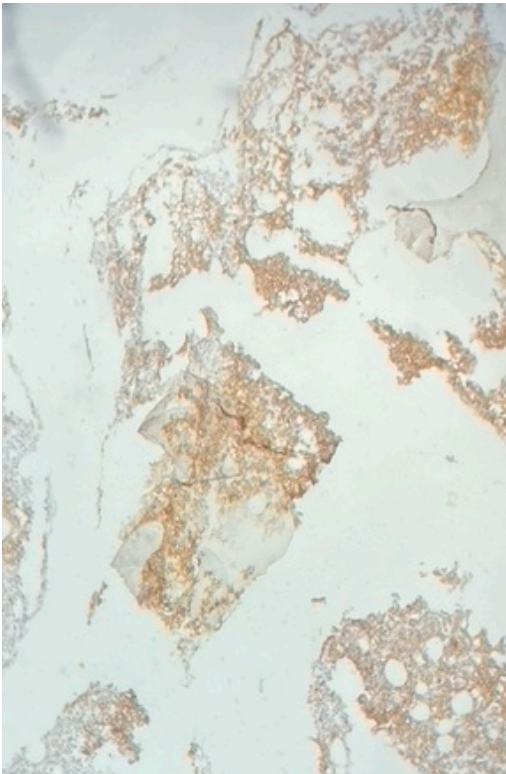


Figura 4 – Imunomarcção com EBV

3. DISCUSSÃO

As primeiras descrições mais consistentes do linfoma de Burkitt vêm do final dos anos 50, através de observações em Uganda de tumorações predominantemente em mandíbula em crianças. Os primeiros relatos foram feitos pelo médico irlandês Denis Burkitt, ao qual deu nome a nova entidade ao relatar 38 crianças com tumor na face de crescimento rápido que era inevitavelmente fatal (4).

Posteriormente, se observou que os tumores poderiam estar dispersos em vários outros sítios tais como rins, adrenais, fígado, tireoide coração, estômago, ovários e glândulas salivares. Podendo ser bilateral em sítios ovariano, adrenais e na tireoide (5;6).

Fatores climáticos foram inicialmente aventados como possíveis determinantes na origem da nova entidade por estar predominantemente na região da África Equatorial, descrito por Burkitt como “cinturão tumoral” (7;8).

Estudos concomitantes dos virologistas Michael A. Epstein e Yvone M. Barr através de células tumorais de paciente com linfoma de Burkitt cultivadas foram identificadas partículas intracelulares em microscopia eletrônica com características morfológicas de vírus. (1;9).

O linfoma de Burkitt tem três apresentações clinico-epidemiológicas que são: endêmica, a esporádica e a relacionada à imunodeficiência (10).

Variante endêmica: esta é a forma clássica inicialmente descrita por Denis Burkitt, que se encontra predominantemente na África equatorial, se estendendo do Senegal e Mauritania ao noroeste da Tanzânia e Moçambique ao sudeste e a Papua Nova Guiné. Está predominantemente na faixa etária dos 4 aos 10 anos de idade (11) e com forte relação em áreas de malária holoendêmica. A maioria (95 a 100%) dos casos está relacionada à infecção pelo EBV (12).

Variante esporádica: esta variante é a mais difundida no mundo, acometendo tanto crianças quanto adultos jovens. Varia na literatura os picos de incidência, apresentando como idade média de apresentação em crianças aos 10 anos de vida, com picos dos 40 aos 75 anos (13) em outras referências apresentando como rara antes dos 2 anos de vida, com picos entre os 5 e 15 anos e aos 30 anos em adultos jovens (12;13). A maioria dos casos vai acometer sítios abdominais com massas e região ileocecal. Massas mandibulares e orbitais são raras. (16). EBV está associado a 20 a 30% dos casos de linfoma de Burkitt (18).

Variante associada a imunodeficiência: As primeiras descrições da relação entre imunodeficiência e o linfoma de Burkitt acontecem nos primeiros pacientes afetados pelo HIV entre 1981 e 1982, principalmente adultos jovens (17). Nos pacientes infectados pelo vírus HIV, 40% dos linfomas são do tipo Burkitt (18). A associação com Epstein Barr é vista em 25 a 40% dos casos (1,2,10).

3.1. ETIOLOGIA E CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

O linfoma de Burkitt se origina das células B do centro germinativo quem sofrem alterações genéticas e se expandem. Além disso há cofatores que estão relacionados e envolvidos na patogênese tais como a malária e a infecção pelo Epstein Barr Virus (EBV). (19).

3.1.1. ASPECTOS GENÉTICOS

O fator mais consistentemente ligado à gênese do linfoma de Burkitt é a translocação do oncogene Myc. (10; 20).

Os estudos iniciais do estudo do gene c-myc partem de estudos sobre outro gene o v-myc do vírus da mielocitomatose aviária, representadas por pelo menos um gene e diversas sequências que eram entendidos como pseudogenes. A aplicação com sonda de DNA específico para o gene completo (c-myc), diversos híbridos foram testados dentre os quais nos seres humanos no cromossomo indicando a localização do gene c-myc. Posteriormente o mesmo estudo demonstra que em células de roedores e células de humanos com linfoma de Burkitt apresentavam translocação recíproca entre os genes 8 e 14. Que também foi observada entre outros cromossomos, o 2 e o 22 (20, 21). Entretanto, é importante ressaltar que o rearranjo do gene c-myc não é específico do linfoma de Burkitt, podendo ser visualizado em outras condições como no Linfoma Plasmablastico por exemplo (10).

Posteriormente, outras possíveis translocações com possíveis correlações ao linfoma de Burkitt também foram apresentadas, dentre elas as translocações do 8;22 e a do 2;8. (21).

A elevação do oncogene myc assim como do produto da expressão, o fator de transcrição c-MYC está diretamente correlacionada à agressividade de um tumor, assim como seu curso clínico. Ademais, é importante ressaltar que as superexpressões do gene myc não são apenas por translocação, como também por amplificação e polimorfismos

em nucleotídeos. Em células normais, o c-myc está relacionado com fator de crescimento celular e proliferação. Nas células tumorais não há mais dependência de fator de crescimento para a estimulação tumoral. A mutação do c-myc também é relacionada com alterações na cromatina, adesividade celular, tamanho celular, apoptose, angiogênese dentre outros. (22).

3.1.2. PAPEL DO EBV

O papel detalhado do Epstein Barr vírus no desenvolvimento do linfoma de Burkitt ainda é pouco compreendido, entretanto proteínas expressas pelo EBV são responsáveis pela compreensão dos efeitos no linfócito B. A proteína EBNA1 é constantemente expressa nos casos de Linfoma de Burkitt, além da deleção da proteína EBNA2 tem relação com a expressão de outras proteínas que são EBNA3A, EBNA3B e EBNA3C que conseqüentemente irão resultar em bloqueio da apoptose nas células B com mutação do gene MYC.(23).

O EBV pode infectar uma célula B fazendo uma série de alterações ao passo que também pode infectar a célula B e ficar em estado de latência, o qual pode apresentar diferentes padrões de expressão gênica. É importante lembrar que os alvos do EBV não são somente células B, como também neutrófilos, células T periféricas assim como outras células hematopoiéticas. (10-24).

Outro ponto importante na gênese de linfoma de Burkitt e sua relação com o EBV foi observada na forma endêmica e a sua possível correlação com outras entidades, dentre a qual a infecção pelo *Plasmodium falciparum* que poderia estar relacionado aos efeitos da infecção pela Malária ser responsável por efeito imunossupressivo na resposta T específica contra EBV e no efeito mitótico nas células B. O efeito do *Plasmodium falciparum* nas células B se dá no aumento da atividade no centro germinativo. Na infecção pela malária observa-se altos níveis de EBV, e em circunstâncias normais haveria uma programação de morte por células infectadas pelo EBV, porém com níveis tão altos algumas escapam desse processo (23).

No HIV em contraposição com a infecção pela Malária, os pacientes não apresentam altos títulos de EBV que são encontrados na malária, sendo encontrado nos casos de HIV entre 30 e 40% de positividade para EBV. (26)

3.1.3. HIV E LINFOMA DE BURKITT

A associação do desenvolvimento de linfomas em pacientes portadores do vírus HIV é bem estabelecida devido a desregulação do sistema imunológico, assim como outras condições clínicas que cursam com imunocomprometimento, até imunodeficiências congênitas. (24). Estudos iniciais na década de 90 do CDC (Center of Disease Control, Atlanta) demonstraram a forte associação dos linfomas não-Hodgkin e a infecção pelo HIV, até aquele período, 97.258 casos de AIDS haviam sido documentados, dos quais 2824 pacientes desenvolveram linfomas não-Hodgkin, o que correspondia 60 vezes mais que na população sem HIV. Destes casos, 1686 era de linfoma imunoblástico; 548 eram primários do cérebro; 590 eram linfoma de Burkitt. (29)

O papel molecular exato da infecção pelo HIV e a patogênese do Linfoma de Burkitt ainda é controverso, o que se tem bem estabelecido é ativação do c-myc, inativação do p53 e a infecção pelo EBV. A infecção pelo EBV ocorre em aproximadamente 30% dos casos associados ao HIV. A mutação do p53 encontra-se presente em aproximadamente 60% dos casos associados ao HIV que na forma esporádica. A infecção pelo EBV geralmente é monoclonal o que é consistente com a hipótese da presença do vírus na célula tumoral progenitora. (30)

3.1.4 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

A apresentação histopatológica do Linfoma de Burkitt consiste em uma proliferação monomórfica de células de tamanho médio com alto índice mitótico. As células exibem cromatina grosseira/ aglomerada e nucléolo proeminente e basofílico. O citoplasma pode apresentar mais vacuolizado que são mais vistos em citologia e em aspirados medulares. Há também apoptose aumentada. A aparência de céu estrelado se deve pelos macrófagos ao fagocitar células tumorais e debris, dando aspecto de “céu estrelado”(10, 26).

Alguns artefatos de fixação podem ser visualizados entre as células tumorais, principalmente na formalina que tem aspecto mais esquadrinhado. (10).

Virtualmente, todas as variantes de Linfoma de Burkitt irão apresentar as mesmas características histopatológicas (2).

De forma geral, o linfoma de Burkitt não apresenta folículos linfoides verdadeiros, além da ausência de células dendríticas foliculares baseados no perfil imunohistoquímico de CD21, CD23 ou CD35.(10).

O tumor expressa marcadores de linfomas de células B maduras tais como PAX5, CD19, CD20, CD22 e CD79a, além de que todos são positivos para CD10 e BCL6 que auxilia no diagnóstico de linfoma de centro germinativo. O índice proliferativo costuma ser alto, chegando a próximo de 100%, sendo que um índice de Ki67 menor que 95% dever ser excluída a possibilidade de Linfoma de Burkitt ou que sejam revisados alguns fatores pré-analíticos. (2; 10)

Outros marcadores imuno-histoquímicos são úteis na avaliação do linfoma de Burkitt dentre os quais o CD38 que se correlaciona com os rearranjos do MYC, e o TCL1, ao passo que apresenta negatividade para CD5, CD23, ciclina D1 e TDT. A imunomarcação para BCL2 é em grande parte negativa, com raros casos de marcação focal. (10;31)

Nos casos em que o linfoma de Burkitt é correlacionado à infecção pelo HIV além da positividade para CD10 e BCL6 tem-se variavelmente resposta ao MUM1/IRF4. (32)

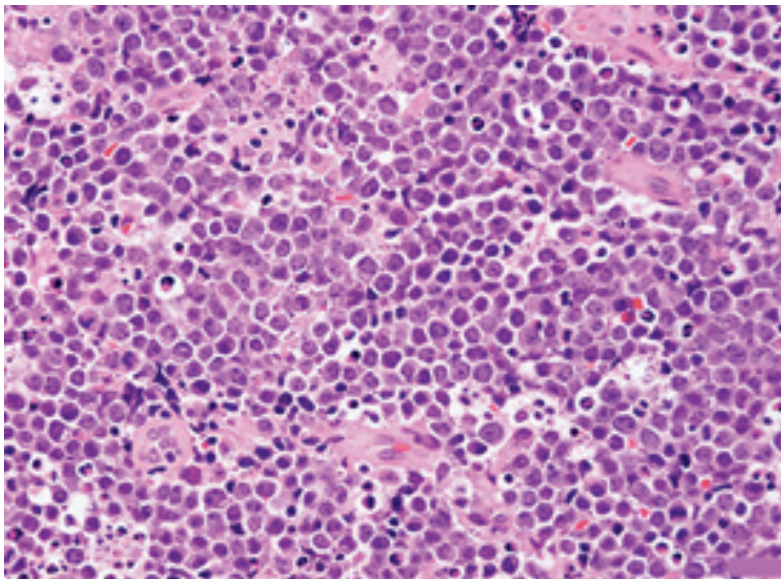


Figura 5 Características morfológicas de linfonodo de paciente com linfoma de Burkitt com camadas de células médias de aspecto monótono, figuras de mitose, macrófagos contendo debris celulares dando o aspecto de “céu estrelado”. Fonte: Roschewski, M., Staudt, L. M., & Wilson, W. H. (2022). Burkitt's Lymphoma. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2025746>, 387(12), 1111–1122.

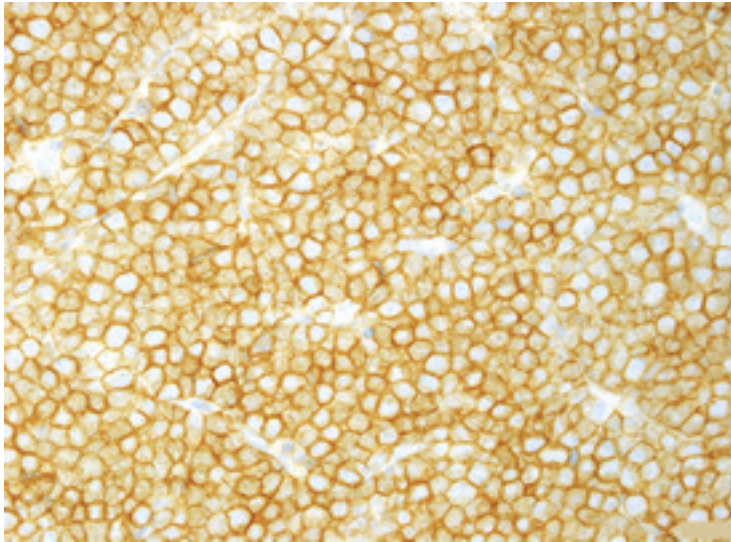


Figura 6 Imunoexpressão para CD10 Fonte: Roschewski, M., Staudt, L. M., & Wilson, W. H. (2022). Burkitt's Lymphoma. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2025746>, 387(12), 1111–1122.

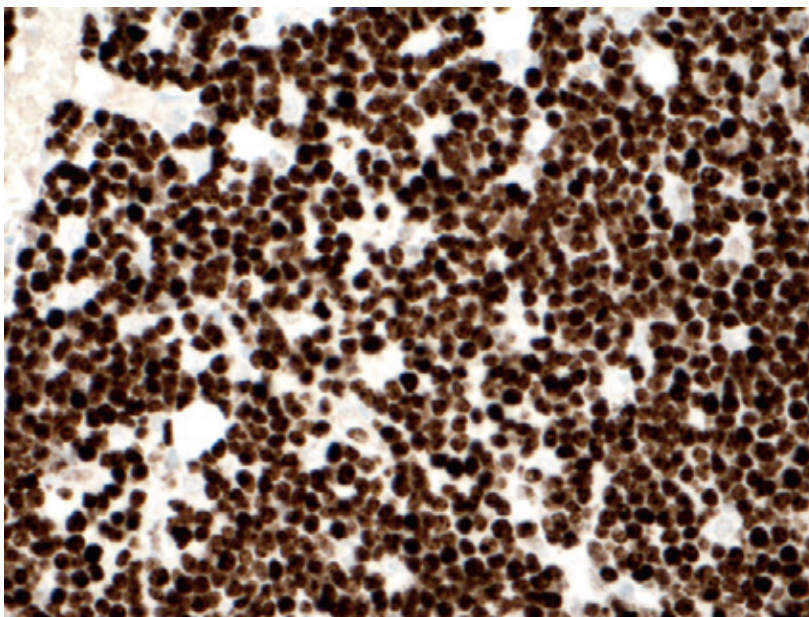


Figura 7 – Expressão para Ki67 Fonte: Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, Harrison CJ, Israels T, Bailey S. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1234-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61177-X. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22333947.

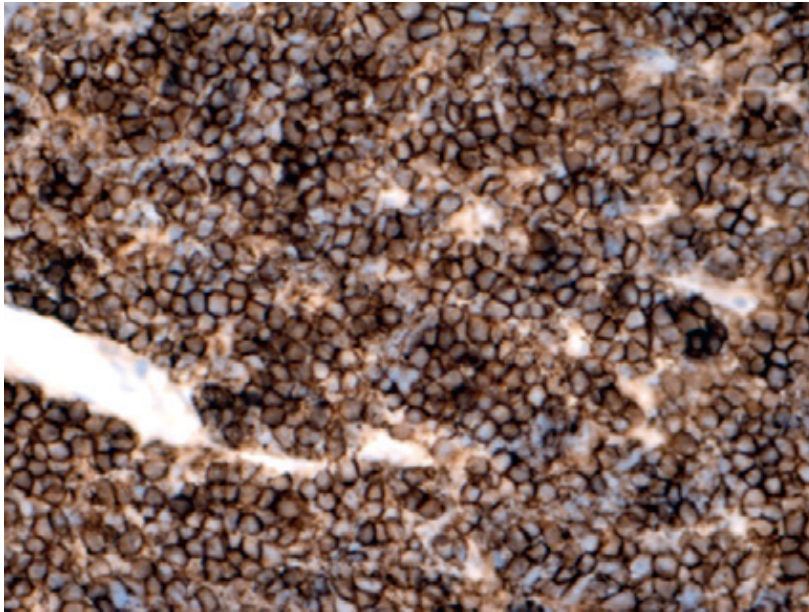


Figura 8 – Expressão para CD20 Fonte: Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, Harrison CJ, Israels T, Bailey S. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1234-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61177-X. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22333947.

3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De modo geral, todas as formas de apresentação irão se caracterizar pelo rápido crescimento tumoral mesmo que em sítios diferentes. (10).

3.2.1. Linfoma de Burkitt endêmico:

A apresentação geralmente se dá com massas volumosas em região de mandíbula, sendo as primeiras descrições no continente africano. Além do sítio mandibular, pode haver acometimento de íleo distal, ceco, ovário, rins e mama. (10). Além disso, pode ter apresentação na forma leucêmica. (25).



Figura 09 – Criança africana com lesão facial pelo Linfoma de Burkitt (Cortesia de R. Nietzsche em Is endemic Burkitt's lymphoma an alliance between three infections and a tumour promoter? – Personal Review C A van der Bosch – THE LANCET Oncology Vol 5 December 2004).

3.2.2. Linfoma de Burkitt esporádico:

Esta apresentação clínica é mais comumente vista nos locais em que a infecção pelo EBV não é tão prevalente (25). Os sítios de predileção de acometimento pelo Linfoma de Burkitt estão relacionadas a estruturas intra-abdominais, sobretudo na região ileocecal e em menor proporção ceco, cólon ascendente ou no peritônio.

3.2.3. Linfoma de Burkitt associado a imunodeficiência:

Linfoma de Burkitt em pacientes vivendo com HIV é doença definidora de AIDS, tanto que no início da epidemia poderia ser um dos primeiros quadros que já sugeririam a infecção pelo HIV e que também foi visto em pacientes mais jovens, diferentemente do que em pacientes com outros linfomas (27). Os sítios de apresentação são principalmente nodais – mais que em outras variantes – além dos sítios extranodais são trato gastrointestinal e medula óssea. Também o envolvimento do sistema nervoso central é possível em 20 a 30% dos pacientes (1;10).

O caso do paciente apresenta forte relação com o HIV em longa data, tratado de maneira irregular e no momento de diagnóstico ter doença avançada em vários sítios.

3.3 ESTADIAMENTO GERAL DE LINFOMAS

Para a avaliação e estadiamento dos linfomas, é importante lembrar da Classificação Ann Arbor modificada por Costwolds

Estádio I: acometimento de uma única cadeia linfonodal ou estrutura linfoide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou sítio extra-linfático (IE).
Estádio II: acometimento de duas ou mais cadeias linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma, que pode ter contiguidade com um local extra linfático (IIE).
Estádio III: acometimento de cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma, que pode estar associado a um local extra linfático (IIIE) ou acometimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES).
Estádio IV: acometimento extranodal disseminado de um ou mais órgãos extra linfáticos, ou ainda acometimento linfonodal à distância.

(A: ausência de sintomas sistêmicos; B: presença de sintomas sistêmicos – febre, sudorese noturna ou perda de peso; X: quando a massa linfonodal é ≥ 10 cm ou ocupa um diâmetro superior a 1/3 da caixa torácica). (28).

Tabela 1 - Classificação de Ann Arbor/Costwolds modificado (Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971;31(11):1860-1.).

4. CONCLUSÃO

O linfoma de Burkitt apresenta diversas formas clínicas, dentre as quais a associada ao HIV, sendo patologia definidora de AIDS, o que caracteriza bem o quadro clínico apresentado. Além de ser uma neoplasia menos comum na prática clínica.

O acometimento extenso em cavidade abdominal, além de sítios cervicais e medula óssea se relacionou à gravidade da doença apresentada pelo paciente que já apresentava baixa contagem de linfócitos CD4 no momento do diagnóstico. Diversos fatores que precisam ser levados em conta, dentre os quais a não adesão ao tratamento da condição clínica de base a qual já era portador há aproximadamente 10 anos, possivelmente a falta de consultas regulares que impediram até um diagnóstico precoce da doença linfoproliferativa associada ao quadro.

A importância do tratamento é de fundamental importância, além do acompanhamento médico especializado para a triagem de doenças que por vezes não tem relação com a contagem de CD4, porém com a baixa deste reflete em doença avançada, e o diagnóstico tardio de uma neoplasia linfoide reduzem significativamente a sobrevida dada a performance ruim para um tratamento oncológico.

5. REFERÊNCIAS

1. Longo Dan L et. Cols. Burkitt's Lymphoma Review Article. N. ENGL. J. MED 2022; 387;12.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
3. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. J Clin Oncol. 2005;23: 4430-4438.
4. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. Br J Surg 1958; 46;218-23.
5. O'Connor GT, Davies JN. Malignant tumors in African children: with special reference to malignant lymphoma. J Pediatr 1960; 56:526-35.
6. Burkitt D. A lymphoma syndrome in african children – Lectur delivered at the Royal College of Surgeons of England Annals of the Royal College of Surgeons of England.
7. Burkitt D. A children's cancer dependent on climatic factors. Nature 1962;194:232-4.
8. Burkitt D. Determining the climatic limitations of a children's common in Africa. BMJ 1962. (7).
9. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus Particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1964; 702-3.
10. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Martinez LQ. Hematopathology. Elsevier 2017.
11. Burkitt DP Epidemiology of Burkitt's lymphoma. Proc R Soc Med. 1971, 64:909-910.
12. de Thé G, Geser A, Day NE, et al. Epidemiological evidence for casual relationship between Epstein Barr virus and Burkitt lymphoma from Ugandan prospective study. Nature 1978; 274: 756-61.
13. Mbulaiteye SM, Anderson WF, Bhatia K, Rosenberg OS, Linet MS, Devesa SS. Trimodal age-specific incidence patterns for Burkitt lymphoma in the United States, 1973-2005 Int J Cancer 2010; 126: 1732-9.
14. Wright DH. Burkitt's tumour in England. A comparison with childhood lymphosarcoma. Int J Cancer. 1966;1: 503-514.

15. O'Connor GT, Rappaport H, Smith EB. Childhood lymphoma resembling "Burkitt tumor" in the United States. *Cancer*. 1965;18:411-417.
16. Magrath IT, Sariban E. Clinical features of Burkitt's lymphoma in the USA. *IARC Sci Publ*. 1985;(60):119-27. PMID: 2998986.
17. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC et al. Outbreak of Burkitt's like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982;2:631-3.
18. Allday MJ. How does Epstein-Barr virus (EBV) complement the activation of Myc in the pathogenesis of Burkitt Lymphoma? *Seminars in Cancer Biology* 19 (2009) 366-376.
19. Medeiros, L Jeffrey Iaochim's lymph node pathology 5th edition Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2021.
20. Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, et al. Human c-myc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:7824-7827.
21. Taub R, Kirsch I, Morton C, et al. Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:7837-7841.
22. Charles Y. Lin, Jakob Lovén, Peter B. Rahl, Ronald M. Paranal, Christopher B. Burge, James E. Bradner, Tong Ihn Lee, Richard A. Young, Transcriptional Amplification in Tumor Cells with Elevated c-Myc, *Cell*, Volume 151, Issue 1, 2012.
23. Rowe M, Kelly GL, Bell AI, Rickinson AB. Burkitt's lymphoma: the Rosetta Stone deciphering Epstein-Barr virus biology. *Semin Cancer Biol*. 2009 Dec;19(6):377-88. doi: 10.1016/j.semcancer.2009.07.004. Epub 2009 Jul 18. PMID: 19619657; PMCID: PMC3764430.
24. Knecht H, Berger C, Rothenberger S, Odermatt BF, Brousset P. The role of Epstein-Barr virus in neoplastic transformation. *Oncology*. 2001;60(4):289-302. doi: 10.1159/000058523.
25. Casulo Carla; Friedberg Jonathan W. Burkitt Lymphoma – a rare but challenging lymphoma. *Best practice & Research Clinical Haematology*. September 2018, Pages 279-284.
26. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, Harrison CJ, Israels T, Bailey S. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1234-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61177-X. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22333947.
27. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome related lymphoma. *Blood* 1992.

28. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria conjunta no 24, de 29 de dezembro de 2020.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20201230_PCDT_Linfoma-de-Hodgkin.pdf.
29. V Beral, T Peterman, R Berkelman, H Jaffe, AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma, *The Lancet*, Volume 337, Issue 8745, 1991.
30. Antonino Carbone, AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: From pathology and molecular pathogenesis to treatment, *Human Pathology*, Volume 33, Issue 4, 2002.
31. Naresh, K.N., Ibrahim, H.A.H., Lazzi, S., Rince, P., Onorati, M., Ambrosio, M.R., Bilhou-Nabera, C., Amen, F., Reid, A., Mawanda, M., Calbi, V., Ogwang, M., Rogena, E., Byakika, B., Sayed, S., Moshi, E., Mwakigonja, A., Raphael, M., Magrath, I. and Leoncini, L. (2011), Diagnosis of Burkitt lymphoma using an algorithmic approach – applicable in both resource-poor and resource-rich countries. *British Journal of Haematology*, 154: 770-776. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08771.x>
32. Robert P. Gormley, Rashna Madan, Alina E. Dulau, Dongsheng Xu, Ecaterina F. Tamas, Pritish K. Bhattacharyya, Aaron LeValley, Xiaonan Xue, Pankaj Kumar, Joseph Sparano, K.H. Ramesh, Venkat Pulijaal, Linda Cannizzaro, Daniel Walsh, Harry L. Ioachim, Howard Ratech, Germinal Center and Activated B-Cell Profiles Separate Burkitt Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma in AIDS and Non-AIDS Cases, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 124, Issue 5, November 2005, Pages 790–798, <https://doi.org/10.1309/7CEAWV0DNLLUWQTF>