

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

CARACTERIZAÇÃO DOS SUBTIPOS DE LINFOMA DE
BURKITT: ESPORÁDICO, ENDÊMICO E POR
IMUNODEFICIÊNCIA.

JULIA MIOTTI LARA

Prof^a Dra^a Cristina Ferreira Ramos Rossetto

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto de Biotecnologia, Campus de Botucatu,
UNESP, para obtenção de Bacharel em Ciências
Biomédicas.

BOTUCATU - SP

2023

JULIA MIOTTI LARA

**CARACTERIZAÇÃO DOS SUBTIPOS DE LINFOMA DE BURKITT:
ESPORÁDICO, ENDÊMICO E POR IMUNODEFICIÊNCIA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção de Bacharel em Ciências Biomédicas.

Orientação: Prof^a Dra^a Cristina Ferreira Ramos Rossetto

BOTUCATU - SP

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lara, Julia Miotti.

Caracterização dos subtipos de Linfoma de Burkitt :
esporádico, endêmico e por imunodeficiência / Julia
Miotti Lara. - Botucatu, 2023

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências
Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Cristina Ferreira Ramos Rossetto Capes:
40101053

1. Linfoma de Burkitt. 2. Linfoma não-Hodgkin.
3. Imunodeficiência. 4. Linfonodos.

Palavras-chave: Endêmico; Esporádico;
Imunodeficiência; Linfoma de Burkitt; Linfoma não
Hodgkin.

RESUMO

LARA, Julia Miotti. *Caracterização dos subtipos de Linfoma de Burkitt: Esporádico, Endêmico e por Imunodeficiência*. Ano. 2023 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biomédicas) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2023.

O Linfoma de Burkitt (LB) é um tipo de Linfoma não Hodgkin (LNH) caracterizado por uma translocação no gene Myc no centro germinativo dos linfonodos, é altamente invasivo e proliferativo, sendo o tumor humano que mais rapidamente duplica de tamanho. Possui 3 etiologias conhecidas, endêmica, esporádica e por imunodeficiência, causadas por fatores distintos mas tendo em comum as características genéticas e histológicas, bem como o tratamento indicado. Portanto, o projeto buscou demonstrar as diferenças clínicas e epidemiológicas do linfoma de Burkitt, diante das similaridades entre as etiologias, utilizando-se para tal uma revisão de literatura de artigos que avaliaram casos clínicos das diferentes etiologias de modo a poder compará-las. Pode ser concluído que, apesar de possuir diferentes agentes etiológicos, as vias para a oncogênese são semelhantes.

Palavras-chave: Linfoma de Burkitt. Imunodeficiência. Esporádico. Endêmico.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA	7
3. RESULTADOS	7
3.1. ATIVAÇÃO DO GENE MYC.....	7
3.2. HISTOLOGIA DO TUMOR.....	9
3.3. IMUNOFENOTIPAGEM.....	10
3.4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	10
3.5. HEMOGRAMA.....	11
3.6. SÍNDROME DE LISE TUMORAL.....	11
3.7. MiRNA.....	12
3.8. MIMETIZAÇÃO DO LINFOMA DE BURKITT.....	12
3.9. ETIOLOGIA ENDÊMICA.....	12
3.10. ETIOLOGIA POR IMUNODEFICIÊNCIA.....	13
3.11. ETIOLOGIA ESPORÁDICA.....	15
3.12. TRATAMENTO.....	16
4. DISCUSSÃO	16
5. CONCLUSÃO	17
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

1. INTRODUÇÃO

O linfoma de Burkitt (LB) foi descrito pela primeira vez pelo cirurgião Denis Burkitt em 1958, como um “sarcoma” até então desconhecido, embora desenhado por Albert Cook no início dos anos 1900 (HAN, 2020). Hoje o LB reúne mais de 10.000 publicações que buscam elucidar a doença no meio médico e acadêmico (ESAU, 2016; ZAYAC, 2020; CADY, 2018).

Denis Parsons Burkitt foi um cirurgião britânico que, durante sua estadia em Uganda observou um curioso tumor na mandíbula de crianças, que demonstrava ocorrer em clima, temperatura e locais específicos sendo coincidentemente os exatas condições para o mosquito *anopheles*, estava, portanto, descoberto o primeiro tumor induzido por um vírus, o *Epstein-barr* (EBV) (ESAU, 2016, KHAN, 2021; CASULO, 2018; HAN, 2020; CADY, 2018).

Sua equipe de pesquisadores então revisaram uma centena de casos do agora descrito como linfoma, hoje sabe-se que estes casos se tratam do LB endêmico, restrito à região africana descrita por Burkitt, comumente apresenta tumores na mandíbula, abdome e rins, normalmente associado ao EBV, malária, arbovírus, entre outros (ZAYAC, 2020; HAN, 2020; ROY, 2020; CADY, 2018).

Outra apresentação do LB inclui o esporádico, que ocorre em locais onde o EBV não é comum, os tumores são abdominais e volumosos, há linfadenopatia localizada e os pacientes possuem cerca de 30 anos (CASULO, 2018; ZAYAC, 2020; DUNLEAVY, 2018). Uma variante recentemente estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é considerar o LB como uma doença linfoproliferativa pós-transplante (DASHOTTAR, 2020; BOCIEK, 2005).

Há ainda a variação relacionada com a imunodeficiência, ou epidêmica, que acomete cerca de 20% das pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (PVHS), independentemente da terapia que sigam, sendo o segundo tumor mais comum secundário ao vírus (KHAN, 2021, CASULO, 2018; SALEH, 2020; ATALLAH-YUNES, 2020; ALDERUCCIO, 2021; CROMBIE, 2021; WHANG, 2021). A maioria dos pacientes são homens (dada à proteção dos estrógenos oferecida às mulheres) (KIM, 2021), de cerca de 40 anos, sendo geralmente diagnosticados em estágio avançado da doença.

O LB é descrito pela OMS como um tumor do centro germinativo do tecido linfóide, um linfoma não Hodgkin (LNH), raro e altamente invasivo caracterizado pelo rearranjo do oncogene e fator de transcrição Myc no braço longo do cromossomo 8, sendo o primeiro tumor descrito com este aspecto. (WANG, 2021; NOY, 2020; ESAU, 2016; CASULO, 2018;

ATALLAH-YUNES, 2020; CROMBIE, 2021; JAROSINSKA, 2020). Tende a ser sensível à quimioterapia devido à sua agressividade, tendo quase 100% das células com ciclo celular ativo (HAN, 2020).

Portanto, dado o exposto, o presente trabalho de conclusão de curso tem por objetivo a elucidação sobre as diferentes etiologias de um linfoma raro, porém que se justifica dada à sua alta taxa proliferativa, promovendo conhecimento acerca da história natural e epidemiologia da doença.

2. METODOLOGIA

Para a produção do presente Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi realizado o método de revisão bibliográfica narrativa utilizando-se para o referencial teórico a base de dados online *PubMed* e *PubMed Central*, dispendo-se das seguintes palavras-chave: Linfoma de Burkitt; Denis Burkitt; Burkitt HIV; Burkitt imunodeficiência; Burkitt esporádico; Burkitt endêmico; Burkitt EBV; Burkitt EUA.

Ao todo foram selecionados 39 artigos que correspondiam a pesquisa realizada e ao tema proposto, priorizando artigos que foram incluídos na plataforma nos últimos 5 anos, para, deste modo, manter as informações contidas no trabalho atualizado.

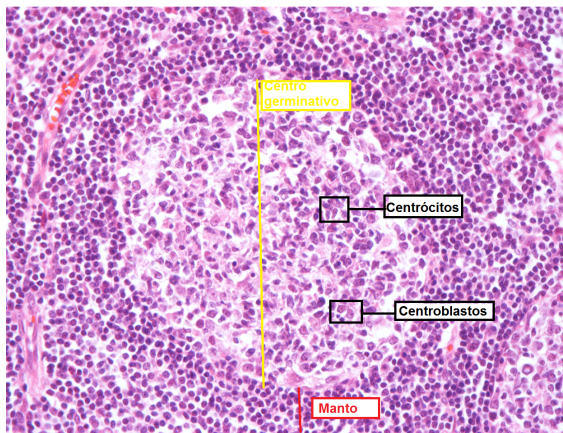
Todos os artigos citados foram acessados de maneira original e gratuita através da plataforma *Pubmed Central* no site da Livraria Nacional de Medicina (NIH), aqueles que não estavam disponíveis desta maneira foram consultados por meio de permissão do email institucional.

3. RESULTADOS

3.1 Ativação do gene Myc

Quando se tratam das etiologias endêmicas e por imunodeficiência o linfócito B infectado, seja contendo o genoma viral, como no caso do EBV, ou apenas proteínas de superfície, como o HIV, vai se transformar em centroblastos, centrócitos e por fim, linfócitos B de repouso nos centros germinativos dos linfonodos (ALLDAY, 2009).

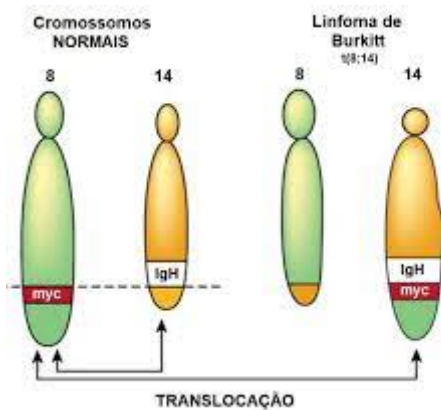
Figura 1: Centro Germinativo do Linfonodo.



Fonte: UFRGS, 2015

Essa transformação celular promove a ativação da enzima citidina desaminase induzida por ativação (AID) que quebra fitas de ácido desoxirribonucleico (dna) e inicia um processo conhecido como atividade de recombinação de troca de classe (CRS) de maneira aberrante que gera uma recombinação dos genes de imunoglobulina nas regiões intensificadoras dos cromossomos 2, 14 ou 22 com o gene Myc que é ativado (ALLDAY, 2009; ESAU, 2016; CASULO, 2018; BOCIEK, 2005; NOY, 2020).

Figura 2: Translocação do gene Myc.



Fonte: Lima, 2019.

Este é um oncogene localizado na região 24 do braço longo do cromossomo 8 (8q24) (CASULO, 2018; SALEH, 2020) que traduz a proteína c-myc, da família dos fatores de transcrição, cuja superprodução promove a proliferação de células de Burkitt, instabilidade

genômica, indução de espécies reativas de oxigênio e quebras de DNA (BOCIEK, 2005; ALLDAY, 2019; MEISTER, 2018).

A mutação mais comum envolve a imunoglobulina pesada no locus H na região 32 do braço longo do cromossomo 14, ocorrendo em aproximadamente 80% dos casos de quaisquer etiologias, os demais casos envolvem a cadeia leve kappa do cromossomo 22 e a cadeia leve lambda do cromossomo 2 (SALEH, 2020; ATALLAH-YUNES, 2020; BOCIEK, 2005).

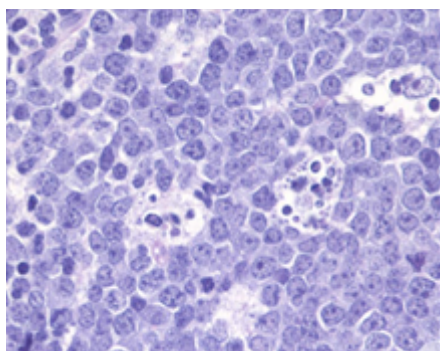
Esse gene mutado promove ainda mutações adicionais em outros genes que contribuem com fatores de sobrevivência para as células tumorais, como, por exemplo, o fator de transcrição 3 (TCF3), o inibidor da proteína de ligação ao DNA (ID3), a fosfatidilcolina 3-quinase, proteína de tumor (TP53) e a quinase dependente de ciclina, expressos em níveis variáveis de acordo com a etiologia. (CROMBIE, 2021; SALEH, 2020; ATALLAH-YUNES, 2020; FERRY, 2006)

3.2 Histologia do tumor

No LB o linfonodo ou estrutura extranodal acometida pelo tumor tende a perder a sua estrutura funcional e assumir um padrão característico do tumor: “padrão de céu estrelado”.

Tal padrão se refere à células difusas de porte variável, com membrana nuclear espessa, cromatina rugosa, citoplasma escasso, corpos apoptóticos frequentes e mitoses, histiócitos espalhados entre as células fagocitando fragmentos nucleares representando as “estrelas” (KIM, 2021; ZAYAC, 2020, WANG, 2021; CASULO, 2018,; ATALLAH-YUNES, 2020; CROMBIE, 2021; BOCIEK, 2005)

Figura 3: Linfoma de Burkitt com aspecto de “céu estrelado”.



Fonte: CROMBIE, 2021

3.3 Imunofenotipagem

Apesar de possuir uma histologia muito característica, o diagnóstico conclusivo apenas pode ser realizado após uma análise imunofenotípica dos genes expressos como marcadores tumorais de superfície dos linfócitos (os *clusters* de diferenciação CD20, CD19, CD22, CD45 e CD79a e a proteína de caixa pareada PAX5) coexpressos com marcadores do centro germinativo (*clusters* de diferenciação CD10 e a proteína “B-cell lymphoma 6” BCL6) conhecidos como genes essenciais (WANG, 2021; CASULO, 2018; ZAYAC, 2020; BODROG, 2020; CROMBIE, 2021; PANEA, 2019).

Nunca há a expressão nas células malignas da proteína BCL2 que regula a apoptose e o DNA terminal transferase que é característica de leucemias linfoblásticas agudas (CROMBIE, 2021). A expressão do antígeno Ki67 indica alta taxa de proliferação e está presente em aproximadamente 100% dos LB, explicando ser este o tumor de crescimento mais rápido, dobrando de tamanho entre 24-48 horas (ZAYAC, 2020, SALEH, 2020; BOCIEK, 2005).

3.4 Diagnóstico Clínico

A alta proliferação celular explica o aumento sorológico importante da enzima lactato desidrogenase (LDH), responsável pela conversão de glicose em energia, a tendência mostra que quanto mais elevado este índice, pior o prognóstico e maior a chance de infiltração tumoral (BODROG, 2020; EVANS, 2021; CROMBIE, 2021; CHEN, 2022; WANG, 2021). A testagem para HIV e demais vírus associados ao linfoma é importante para determinar a etiologia da doença.

Os exames laboratoriais de pacientes com LB podem revelar pancitopenia severa ou leucocitose, o receptor sérico de interleucina-2 solúvel (sIL-2R), marcador diagnóstico e prognóstico, que auxilia na maturação dos linfócitos estará elevado, assim como o D-dímero, que indica alterações homeostáticas e a proteína C-reativa (PCR), um indicativo de linfoma (KOHASHI, 2022; JAROSINSKA, 2020).

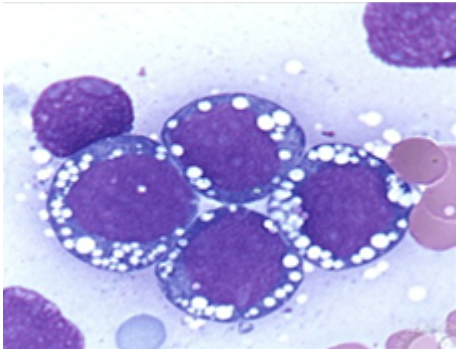
O dimensionamento da massa tumoral deve ser feito, dependendo da localização do tumor, através de imagens de ressonância magnética (IRM), ultrassonografia (USG), tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT), mamografia, cintilografia óssea e tomografia computadorizada (TC), com lesões hipodensas irregulares (DASHOTTER, 2020; SOYLAND, 2022). São necessários também aspirados de medula óssea e líquido cefalorraquidiano para verificar a existência de infiltração (BOCIEK, 2005).

3.5 Hemograma

Em esfregaço sanguíneo os linfócitos não apresentam pleomorfismo, sempre com citoplasma basofílico, núcleo excêntrico com cromatina condensada, abundantes vacúolos citoplasmáticos e diversos nucléolos, especialmente em pacientes HIV positivos e o aspirado de medula é hiper celular (BODROG, 2020; ATALLAH-YUNES, 2020; CROMBIE, 2021; CRUZ-HERNÁNDEZ, 2019; BOCIEK, 2005).

Blastos e demais células jovens são incomuns mas podem ocorrer em casos específicos, isto porque as células de Burkitt são linfócitos maduros anormais, conceito aceito recentemente pela acadêmia (DASHOTTAR, 2020).

Figura 4: Células de Burkitt.



Fonte: CROMBIE, 2021

3.6 Síndrome de lise temporal

Por conta do alto índice proliferativo característico do LB é comum ainda no diagnóstico o paciente apresentar a chamada Síndrome de Lise Tumoral (SLT), que consiste em sinais e sintomas decorrentes da rápida e maciça liberação de conteúdos intracelulares no sangue provenientes das mitoses frequentes (CROMBIE, 2021; ATALLAH-YUNES, 2020; NOY, 2020).

A SLT é caracterizada por distúrbios hidroeletrólíticos, tais como hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia que podem facilmente progredir para insuficiência renal, arritmias cardíacas e convulsões. Essa síndrome também pode ocorrer em um esquema muito agressivo de quimioterapia que provoca uma rápida regressão do tumor (SALEH, 2020; ATALLAH-YUNES, 2020; DUNLEAVY, 2018; CROMBIE, 2021; NOY, 2020).

3.7 MiRNA

Os miRNA's são RNA's não codificantes capazes de regular a expressão gênica pós-transcricionalmente e mantém a função regular das células pode então estar relacionado ao surgimento de doenças como o câncer, sendo também um marcador tumoral mensurável (RAMOROLA, 2021; HAN, 2020).

Um exemplo é o hsa-miR-200c-3p que atua na migração de células cancerígenas e é regulado negativamente no LB, acentuando essa migração quando exposto ao HIV, além de aumentar a expressão de fatores de transcrição que promovem a invasão e metástase (RAMOROLA, 2021).

3.8 Mimetização do linfoma de Burkitt

A forma leucêmica corresponde à leucemia linfoblástica aguda (L3ALL), sendo uma fase de progressão do LB, não uma doença em separado (CASULO, 2018; ZAYAC, 2020; SALEH, 2020, SOYLAND, 2022). Existem, segundo a OMS, três neoplasias que possuem características semelhantes às do LB: “Linfoma tipo Burkitt com aberração 11q”, “Linfoma de células B de alto grau com MYC e BCL2 e/ou Rearranjo BCL6” e “Linfoma de células B de alto grau, sem outra especificação” (WANG, 2021; SALEH, 2020; KIM, 2021; BOCIEK, 2005; NOY, 2020).

Em casos classificados como “Linfoma tipo Burkitt com aberração 11q” (mnBLL-11q) há a apresentação histológica e imunofenotípica características do linfoma de Burkitt convencional, mas ao invés de rearranjos no oncogene Myc há alteração do cromossomo 11q caracterizada por ganhos proximais de cópias de 58,5 Mb em 11q12.2q23.3 e perdas teloméricas de 15,4 Mb em 11q23.3q25, assim como mutações adicionais em genes não comuns ao LB (KIN, 2021; SALEH, 2020). Tal forma é mais comum em crianças e homens, apesar da distinção causal o tratamento segue o realizado para o LB (KIM, 2021).

3.9 Etiologia endêmica

Seguindo as descobertas de Denis Burkitt, a etiologia endêmica foi a primeira causa descrita para o LB, e na época, a única conhecida. Tratava-se de tumores na mandíbula de crianças de 3 a 10 anos de idade ou após os 14 anos, em zonas com parâmetros bem estabelecidos, tais como latitude, altitude, temperatura e precipitação (CADY, 2018).

Esses parâmetros são a baixa ocorrência de chuva, temperatura sempre acima de 16°C, altitude maior que 1500 metros e proximidade com a linha do Equador, o que compreende a costa Leste africana até Moçambique. Isso ocorre pois é a mesma área e condições de

distribuição do mosquito *Anopheles*, vetor do *Plasmodium falciparum*, protozoário causador da malária (CADY, 2018; ESAU, 2016).

A infecção pelo EBV atinge quase a totalidade da população africana desde a tenra idade, quando essas pessoas adquirem a malária, o parasita é capaz de reativar o vírus latente nos linfócitos B de memória, acabando por desencadear a transformação celular e, por consequência, a oncogênese (CADY, 2018; ESAU, 2016).

Os antígenos nucleares do EBV (EBNA) são epissomas extracromossômicos expressos nos linfócitos B em repouso infectados, são capazes de induzir um processo conhecido como imortalização ou transformação, em que os linfócitos são ativados e proliferam de maneira contínua formando uma população de células linfoblastóides que carregam o genoma viral (PANEA, 2019; ALLDAY, 2009; KANDA, 2019).

Existem situações em que o EBV pode infectar linfócitos B já ativadas no centro-germinativo, inclusive que já estejam passando pela mutação do gene Myc quando há coinfeção pela malária e pelo HIV, o que explica o potencial polimicrobiano da doença (ALLDAY, 2009).

O EBV é o vírus com maior capacidade e potencial oncológico, tendo grande capacidade de provocar mutações, especialmente o EBV tipo 1 e causar cânceres de linfócitos B, T e epiteliais (PANEA, 2019; KANDA, 2019). Essa infecção é muito comum, quase a totalidade dos adultos convivem com o EBV de maneira assintomática, para que haja a formação do Linfoma portanto, não basta apenas a infecção por EBV, mas o estado imunológico, alimentação e mutações genéticas e epigenéticas (ALLDAY, 2009; KANDA, 2019).

Descobriu-se que o EBV, através da expressão de EBNA1, um de seus 9 antígenos nucleares é capaz de provocar instabilidade genômica pela produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), além, o vírus aumenta a capacidade do gene Myc mutado de impedir a apoptose e aumentar a proliferação (ALLDAY, 2009; KANDA, 2019; NOY, 2020).

Além da mandíbula, os tumores podem ocorrer no abdômen, glândulas adrenais e rins (ZAYAC, 2020).

3.10 Etiologia por imunodeficiência

Este subtipo, descrito em 1982 a partir da análise do linfoma em quatro homens portadores do vírus HIV, é considerado pela OMS como uma neoplasia hematológica relacionada com a imunodeficiência (ESAU, 2016; ZAIAC, 2020).

A doença é entre 200-1000 vezes mais comum em PVHS do que a etiologia esporádica com pacientes HIV negativos, dependendo da literatura consultada (ZAYAC, 2020; SALEH, 2020). Apesar de corresponder a 40 % dos linfomas associados ao HIV, não é o mais comum, sendo este o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) (SALEH, 2020; SUHEIL, 2020; WANG, 2021; NOY, 2020).

Pessoas que mantêm o vírus indetectável por tempo considerável apresentam menor risco de desenvolvimento de LB (CLARK, 2020; DA SILVA, 2020). A média de idade dos pacientes é de 40 anos e há predominância masculina (SUHEIL, 2005; CASULO, 2018).

Em cerca de 40% desses casos há coinfeção por EBV, herpes humano ou vírus da hepatite tipo B ou C (HBV/HCV) (CRUZ-HERNÁNDEZ, 2019; MEISTER, 2018; NOY, 2020), quando isso ocorre é comum que haja uma apresentação clínica diferente, com células de aparência plasmocitoide com citoplasma anfilico (SUHEIL, 2020; CRUZ-HERNÁNDEZ, 2019).

Diferentemente de outros tumores associados à infecção por HIV, o LB tende a surgir quando a contagem de CD4 é mais alta (DA SILVA; 2020; FERRY, 2006; ROY, 2020; ALDERUCCIO, 2021; CLARK, 2020). Isso ocorre pois essas células são necessárias para que os centros germinativos sejam ativados e para que a apoptose de linfócitos B seja impedida (ATALLAH-YUNES, 2020; CASULO, 2018; SUHEIL, 2020).

É comum que esses pacientes apresentem a doença leptomenígea, que consiste no achado de blastos no Sistema Nervoso Central (SNC), especificamente no líquido da leptomeninge, que compreende a pia-máter e a aracnóide-máter. É definitivo de doença em estágio avançado, mau prognóstico e falha no tratamento (DUNLEAVY, 2018, NOY, 2020).

A incidência não é influenciada pelo tratamento contra a AIDS, pelo contrário, é considerada uma doença definidora de AIDS, demonstrando deficiência no sistema imune (SALEH, 2020; ALDERUCCIO, 2021; FERRY, 2006). Entre 10-40% das PVHS irão desenvolver o tumor durante a vida, especialmente poucos anos depois do diagnóstico do HIV (VASSEUR, 2021; FERRY, 2006; ALDERUCCIO, 2021).

Essa etiologia, diferentemente das demais, é caracterizada por maior envolvimento nodal, isto é, tumor acomete os linfonodos, locais extranodais podem ocorrer, especialmente trato gastrointestinal, medula óssea (SUHEIL, 2020; CRUZ-HERNÁNDEZ, 2019). Quando associado ao HIV há maior chances de desenvolvimento dos chamados sintomas B, que incluem febre, sudorese noturna e perda de peso (NOY, 2020)

A gênese do tumor secundário ao HIV ainda não está completamente esclarecida, sabe-se que o HIV não infecta os linfócitos B, mas se liga à eles através de receptores de

superfície e promove sua ativação, semelhante ao que ocorre com o EBV (ATALLAH-YUNES, 2020; RAMOROLA, 2021; FERRY, 2006; CLARK, 2020).

Anos antes do diagnóstico alguns preditivos são encontrados, tais como, elevadas taxas de citocinas e de cadeias livres leves kappa e lambda, angiogênese e estimulação antigênica, além da própria imunossupressão causada pela AIDS (NOY, 2020; ATALLAH-YUNES, 2020; NOY, 2020; SUHEIL, 2020). O HIV contribui com o Myc para mutações em genes que geram fatores de sobrevivência com maior eficiência que o EBV (DA SILVA, 2020).

Sabe-se ainda que a proteína trans-ativadora de transcrição (Tat) codificada pelo HIV têm ação pleiotrópica, além elevar a transcrição viral causa dano ao DNA dos linfócitos B policlonais gerando mutações no gene Myc, além de gerar espécies mitocondriais reativas de oxigênio e eliminar antioxidantes (ATALLAH-YUNES, 2020; SUHEIL, 2020). Outras proteína do HIV atuam na linfomagênese, como a GP120 que amplifica a conversão das imunoglobulinas, P17 que atua no ciclo de replicação viral e a CD40-L que amplifica a ligação do vírus com o linfócito (ATALLAH-YUNES, 2020).

3.11 Etiologia esporádica

Essa etiologia é bem incomum, ocorrendo de 2 a 3 casos a cada milhão de pessoas, isso é cerca de 10 vezes menos que o LB endêmico, representando apenas 1-5% do total de Linfomas não Hodgkin em adultos em todo o mundo, mas cerca de 40% dos infantis (CHEN, 2022; SOYLAND, 2022; SALEH, 2020).

Descreve ocorrências em que o paciente não se encontra na zona endêmica da malária e não possui positividade para o HIV. Sendo, portanto, encontrado em níveis variáveis em todo o mundo, mais comumente em locais considerados desenvolvidos, como América do Norte, Europa Ocidental e Leste Asiático, visto que nos demais predominam as demais etiologias da doença (ZAYAC, 2020).

É mais comum em homens caucasianos entre 11 e 30 anos, em uma proporção de aproximadamente 1:3 com relação às mulheres que são favorecidas pelo caráter protetor ao sistema imune do estrogênio (KIM, 2021; CASULO, 2018; ZAYAC, 2020; SRICHAWLA, 2022). São comuns tumores abdominais múltiplos e volumosos que provocam distensão, especialmente no trato gastrointestinal, acompanhado de linfadenomegalia. Medula óssea e SNC costumam ser alvos de metástases (CASULO, 2018; SRICHAWLA, 2022; NAGARAJ, 2019; SOYLAND, 2022).

Cerca de 20% dos casos, especialmente em adultos, são positivos para EBV mas não classificados como endêmicos por estarem fora da zona endêmica para a malária (ZAYAC, 2020; RICHTER, 2022). Em 1:4 dos casos, aproximadamente, os tumores se localizam na cabeça e pescoço, mais especificamente na língua, maxilar, mandíbula e amígdalas, tumores faciais e no espaço epidural quase nunca são encontrados (NAGARAJ, 2019; GRANDE, 2019; SOYLAND, 2022).

3.12 Tratamento

Devido ao alto índice proliferativo do tumor pelo fato de praticamente 100% das células tumorais estarem com o ciclo celular ativo, este é altamente quimiossensível, dado ao fato dos quimioterápicos agirem em células em mitose (HAN, 2020). Portanto, um esquema quimioterápico multi-agente tende a ser eficaz, no entanto, a alta mortalidade se dá pelo diagnóstico em estratificação avançada, pelo mesmo motivo anteriormente citado (CASULO, 2018; SALEH, 2020; SOYLAND, 2022).

Atualmente, o regime quimioterápico recomendado pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN) é o R-DAEPOCH (etoposídeo com dose ajustada, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e rituximabe), o tratamento contra a AIDS deve ser coadministrado (KHAN, 2021, ZAYAC, 2020; WANG, 2021; MEISTER, 2018).

A terapêutica antirretroviral altamente eficaz (HAART) possibilitou que os pacientes que vivem com a AIDS suportem melhor a quimioterapia em altas doses, o que beneficia o tratamento contra o LB, no entanto o receio do aumento da imunossupressão persiste (VASSEUR, 2021; MEISTER, 2018; FERRY, 2006; BOCIEK, 2005; DUNLEAVY, 2018).

A doença recidivante costuma ocorrer com frequência levemente maior do que em pacientes HIV negativos, seja de etiologia endêmica ou esporádica (KHAN, 2021).

4. DISCUSSÃO

Muitas semelhanças e divergências foram encontradas entre as diferentes etiologias do LB, mas o que levou a serem classificadas como subtipos de uma mesma doença?

De maneira geral, as duas maiores semelhanças se encontram na histologia do tumor e na sua origem genética. Histologicamente, o tumor se apresentará sempre com os mesmos aspectos, conhecido como “céu estrelado”, independente do órgão afetado.

Já com relação à origem genética a translocação no gene Myc sempre ocorrerá, caso contrário, existem outras classificações de tumores que mimetizam o LB, no entanto, a

proporção em que essa mutação afeta os genes 2, 14 ou 22 varia, assim como os demais genes de sobrevivência afetados.

Isso ocorre pois, apesar do desencadeamento da oncogênese que culmina nas células de Burkitt incluir a mesma via, a translocação do gene Myc com posterior ativação da enzima AID, o exórdio é distinto. Seja ele a infecção crônica pelo EBV e/ou HIV ou o acaso ainda pouco elucidado quando tratamos do linfoma esporádico.

Além disso, de acordo com a etiologia parece variar também os sintomas clínicos, mas isso ocorre não necessariamente pela doença em si, mas sim por uma atrofia de pressão provocada pelo tumor massivo que acaba comprimindo estruturas adjacentes.

Um pouco interessante a se discutir é o fato das células de Burkitt no linfoma leucemizado não serem blastos, como é comum nas leucemias agudas, mas sim linfócitos maduros modificados e afuncionais.

Os miRNA podem demonstrar, posteriormente estudos adicionais, serem um bom método para proporcionar o diagnóstico mais rápido e certo do LB, bem diferenciar mais facilmente as etiologias.

No entanto, atualmente, essa diferenciação não parece ser tão importante do ponto de vista clínico, mas sim no acadêmico, isso ocorre porque o tratamento adotado para os pacientes com LB é o mesmo, multi-agente de dose intensa, é o mesmo.

Então essa diferenciação acaba consistindo apenas em uma testagem para o vírus HIV, para diferenciar a etiologia por imunodeficiência da etiologia esporádica. A etiologia endêmica acaba sendo identificada de maneira ainda mais simples, uma vez que ocorre apenas na África.

5. CONCLUSÃO

Apesar de ser um tipo de câncer consideravelmente raro na vivência do profissional de laboratório, é provável que nos deparamos com algum paciente ao longo da profissão, especialmente em laboratórios de grandes hospitais ou de hospitais de referência na oncologia.

Dito isso já torna importante um conhecimento mais aprofundado sobre a doença, visto que não é porque é raro que deva ser desconhecido, afinal o paciente do Linfoma de Burkitt deve ter um diagnóstico rápido e certo dado ao alto índice proliferativo do tumor, uma vez que a cada dia a doença se agrava.

Um dos principais pontos a ser conhecido na história natural de uma doença é a sua epidemiologia, assim podemos montar um cenário entorno do paciente e entender o que levou à doença e qual o seu possível prognóstico.

Por exemplo, no caso das etiologias, esporádica e por imunodeficiência, temos o vírus como adjacente e doenças concomitantes causadas por esses e outros agentes etiológicos que exigem tratamento conjuntamente.

Ainda que hoje a terapêutica seja a mesma para as diferentes etiologias da doença, conhecer os pormenores de cada uma pode levar a pesquisas futuras que proporcionem o tratamento direcionado para cada etiologia e faixa etária, proporcionando maior eficácia.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALDERUCCIO, Juan P *et al.* HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. **Blood Advances**, publicado online, v. 5 (14): 2852-2862, Julho, 2021. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/14/2852/476385/HIV-associated-Burkitt-lymphoma-outcomes-from-a-US>
2. ALLDAY, Martin J. How does Epstein-Barr virus (EBV) complement the activation of Myc in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma?. **Seminars in Cancer Biology**, publicado online, 19(6): 366-376, Dezembro, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X09000704?via%3Dihub>
3. SUHEIL A. *et al.* HIV-associated Burkitt lymphoma. **The Lancet Haematology**, publicado online, v. 7 (8): 594-600, Agosto, 2020. Disponível em: [thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30126-5/fulltext](http://thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30126-5/fulltext)
4. BOCIEK, Robert G. Adult Burkitt's lymphoma. **Clinical lymphoma, myeloma & leukemia**, publicado online, v. 6 (1): 11-20, Junho, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15989701/>
5. BODROG, A *et al.* A case of Burkitt Leukemia: Revisiting the prognostic value of lactate dehydrogenase. **Leukemia Research**, publicado online, v. 89, Fevereiro, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0145212619307404?via%3Dihub>
6. CADY, Blake. Denis Parsons Burkitt, an Overlooked Surgical Oncologist. **Health Services Research and Global Oncology**, publicado online, v. 25 (5): 1112-1115, Maio, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-018-6386-9>
7. CASULO, Carla *et al.* Burkitt lymphoma: a rare but challenging lymphoma. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, publicado online, v. 31 (3): 279-284, Setembro, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521692618300525?via%3Dihub>
8. CHEN, Mei-Ting *et al.* A novel prognostic index for sporadic Burkitt lymphoma in adult patients: a real-world multicenter study. **BMC Cancer**, publicado online, 22(1): 45, Janeiro, 2022. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-09144-1>
9. CLARK, Eva *et al.* Stable Incidence and Poor Survival for HIV-Related Burkitt Lymphoma Among the US Veteran Population During the Antiretroviral Era. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, publicado online, v. 84(1): 18-25, Maio, 2020. Disponível em: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2020/05010/Stable_Incidence_and_Poor_Survival_for_HIV_Related.4.aspx
10. CROMBIE, Jennifer *et al.* The treatment of Burkitt lymphoma in adults. **Blood**, publicado online, v. 137 (6): 743-750, Fevereiro, 2021. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/137/6/743/474125/The-treatment-of-Burkitt-lymphoma-in-adults>
11. DA SILVA, Wellington F *et al.* Outcomes of HIV-associated Burkitt Lymphoma in Brazil: High treatment toxicity and refractoriness rates - A multicenter cohort study. **Leukemia Research**, publicado online, v. 89 (s/n), Fevereiro, 2020. Disponível em:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0145212619307325?via%3Dihub>
12. DASHOTTAR, Sunita *et al.* A case series of unusual presentations of Burkitt's lymphoma. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, publicado online, v. 16 (1): 66-70, Janeiro-Março, 2020. Disponível em: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2020;volume=16;issue=1;spage=66;epage=70;aulast=Dashottar>
 13. CRUZ-HERNÁNDEZ, Ibis De La, *et al.* Burkitt's lymphoma nodular cystic hepatosplenic, in HIV patient. Case report. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, publicado online, v. 57 (3): 187-190, Maio, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995346/>
 14. DUNLEAVY, Kieron. Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma. **Journal of Oncology Practice**, publicado online, v. 14 (11): 665-671, Novembro, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423267/>
 15. ESAU, Daniel. Denis Burkitt: A legacy of global health. **Journal of Medical Biography**, publicado online, v. 27 (1): 4-8, Setembro, 2016. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0967772016658785?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
 16. EVANS, Andrew M *et al.* Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. **Blood**, publicado online, v. 137 (3): 374-386, Janeiro, 2021. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/137/3/374/461327/Burkitt-lymphoma-in-the-modern-era-real-world>
 17. FERRY, Judith A. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. **The Oncologist**, publicado online, v. 11 (4): 375-383, Abril, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614233/>
 18. GRANDE, Bruno M *et al.* Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma. **Blood**, publicado online, 133(12): 1313-1324, Março, 2019. Disponível online: <https://ashpublications.org/blood/article/133/12/1313/260486/Genome-wide-discovery-of-somatic-coding-and>
 19. HAN, Bo *et al.* MicroRNA-21 and microRNA-155 promote the progression of Burkitt's lymphoma by the PI3K/AKT signaling pathway. **International Journal of Clinical & Experimental Pathology**, publicado online, v. 13 (1): 89-98, Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013371/>
 20. JAROSINSKA, Agnieszka *et al.* A 35-year-old woman with an atypical course of Burkitt lymphoma. **Polish Archives of Internal Medicine**, publicado online, v. 130 (9): 796-798, Setembro, 2020. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15477/>
 21. KANDA, Teru *et al.* Epstein-Barr virus strain variation and cancer. **Cancer Science**, publicado online, v. 110(4): 1132-1139, Abril, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.13954>
 22. KHAN, Alina *et al.* Relapsed/refractory Burkitt lymphoma and HIV infection. **International Journal of STD & AIDS**, publicado online, v. 29 (7): 695-703, Dezembro, 2021. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462417748239?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
 23. KIM, Jee A *et al.* A Case of Burkitt-Like Lymphoma With 11q Aberration With HIV Infection in East Asia and Literature Review. **Annals of Laboratory Medicine**,

- publicado online, v. 41(6): 593-597, Novembro, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34108287/>
24. KOHASHI, Shinya *et al.* AIDS-Related Burkitt Lymphoma Presenting Multiple Nodules in the Pancreas. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, publicado online, v. 20 (5): 920, Maio, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273565/>
 25. LIMA, Natália MR. **Uso de inibidores PI3K no tratamento do linfoma não-Hodgkin: Uma revisão concisa.** 2019. 44 p. Dissertação (Farmacêutico) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2019. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/24236/1/2019_NataliaMariaRamosLima_tcc.pdf
 26. MEISTER, Anne *et al.* Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. **European Journal of Haematology**, publicado online, v. 101(1): 119-126, Julho, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13082>
 27. NAGARAJ, Veena *et al.* Sporadic Burkitt's Lymphoma of the Hypopharynx: A Case Report. **Saudi Journal of Medicine & Medical Science**, publicado online, 7(2): 114-117, Maio-Agosto, 2019. Disponível em: <https://www.sjmms.net/article.asp?issn=1658-631X;year=2019;volume=7;issue=2;spage=114;epage=117;aulast=Al>
 28. NOY, Ariela. Burkitt Lymphoma: Subtypes, Pathogenesis, and Treatment Strategies. **Clinical lymphoma, myeloma & leukemia**, publicado online, v. 20 (1): 37-38, Setembro, 2020. Disponível em: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(20\)30455-9/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(20)30455-9/fulltext)
 29. NOY, Ariela. HIV Lymphoma and Burkitt's Lymphoma. **The Cancer Journal**, publicado online, v. 26 (3): 260-268, Maio-Junho, 2020. Disponível em: https://journals.lww.com/journalppo/Abstract/2020/05000/HIV_Lymphoma_and_Burkitts_Lymphoma.10.aspx
 30. PANEA, Razvan I *et al.* The whole-genome landscape of Burkitt lymphoma subtypes. **Blood**, publicado online, v. 134 (19): 1598-1607, Novembro, 2019. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/134/19/1598/375002/The-whole-genome-landscape-of-Burkitt-lymphoma>
 31. PROCESSOS ADAPTATIVOS: HIPERPLASIA. UFRGS, 2015. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/patologiageral/tag/centro-germinativo/>
 32. RAMOROLA, Beatrice R *et al.* Modulation of Cellular MicroRNA by HIV-1 in Burkitt Lymphoma Cells-A Pathway to Promoting Oncogenesis. **Genes**, publicado online, v. 12 (9): 1302, Agosto, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34573283/>
 33. RICHTER, Julia *et al.* Epstein-Barr virus status of sporadic Burkitt lymphoma is associated with patient age and mutational features. **British Journal of Haematology**, publicado online, 196(3): 681-689, Fevereiro, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17874>
 34. ROY SF *et al.* Epidemiology of adult and pediatric Burkitt lymphoma in Canada: sequelae of the HIV epidemic. **Current Oncology Reports**, publicado online, v. 27 (2): 83-89, Abril, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253744/>
 35. SALEH, Khalil *et al.* Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a Systematic Review. **Current Oncology Reports**, publicado online, v. 22 (4): 33, Março, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-020-0898-8>

36. SOYLAND, Dallas J et al. Primary epidural sporadic Burkitt lymphoma in a 3-year-old: Case report and literature review. **Surgical Neurology International**, publicado online, 13():106, Março, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8986637/>
37. SRICHAWLA, Bahadar S. Sporadic Burkitt Lymphoma of the Thoracic and Lumbar Spinal Canal in an Adult: Oncogenicity and a Literature Review. **Cureus**, publicado online, v. 14(7):e26860, Julho, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9375639/>
38. VASSEUR, Loic *et al.* Favorable outcome of HIV-associated Burkitt lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. **European Journal of Cancer**, publicado online, v. 138 (s/n): 189-192, Outubro, 2021. Disponível em: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(20\)30433-0/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(20)30433-0/fulltext)
39. WANG, Jing *et al.* Burkitt-like lymphoma with 11q aberration in a patient with AIDS and a patient without AIDS: Two cases reports and literature review. **Open Medicine**, publicado online, v. 16 (1): 428-434, Março, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7967281/>
40. WANG, Zhenyan *et al.* Real-world outcomes of AIDS-related Burkitt lymphoma: a retrospective study of 78 cases over a 10-year period. **International Journal of Haematology**, publicado online, v. 113 (6): 903-909, Junho, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-021-03101-1>
41. ZAYAC, Adam S *et al.* Burkitt lymphoma: bridging the gap between advances in molecular biology and therapy. **Leukemia y lymphoma**, publicado online, v. 61 (8): 1784-1796, Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2020.1747068?journalCode=ilal20>