

Asociación de linfoma de Burkitt meníngeo y virus de Epstein-Barr en paciente infectada por el VIH

Sr. Editor: El virus de Epstein-Barr (VEB) se relaciona con la mononucleosis infecciosa y con neoplasias como el linfoma de Burkitt o el carcinoma nasofaringeo. Aproximadamente el 50% de los linfomas en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) contienen ADN del VEB. Se presenta el caso de una paciente VIH (+) infectada por el VEB con déficit neurológico subagudo como forma de presentación de un linfoma de Burkitt meníngeo.

Una mujer de 46 años con infección VIH estadio C2, del que fue diagnosticada un año antes, inició tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) seis meses antes con lopinavir-ritonavir 300-100 mg 2 veces/día, lamivudina 300 mg/día y estavudina 60 mg/día, con correcto cumplimiento terapéutico. Los linfocitos CD4 al ingreso eran de 290/ μ l y la carga viral de VIH, de 116.000 copias.

Estudiada dos meses antes por paraparesia de extremidades inferiores, las resonancias magnéticas (RM) craneal y dorsolumbar fueron normales y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), positivo para ADN de VEB. Ingresa por empeoramiento de paraparesia de 20 días de evolución y fiebre de 38 °C. En la exploración destaca paraparesia de extremidades inferiores con balance muscular 2/5 y nivel sensitivo superficial D11-D12, así como ausencia de reflejos osteotendinosos en extremidades inferiores. Entre las pruebas complementarias, hemograma con leucocitos 16,9 \times 10⁹; hemoglobina 6,1 mmol/l; hematocrito 0,26; plaquetas 85 \times 10⁹; VSG 29 mm/1^ª hora; bioquímica sanguínea con urea 23,4 mmol/l; creatinina 79,5 μ mol/l; GGT 200 UI/l; ALT 60 UI/l; LDH 410 UI/l; bioquímica de LCR con proteínas 1,8 g/l; glucosa 0,02 mmol/l; linfocitos 100/ μ l; ADN de VEB en sangre y LCR, positivos. El resto de estudios microbiológicos en LCR fueron negativos; baciloscopía y cultivo de bacilo Koch en esputo y LCR, negativos; serologías a lúes, *Borrelia*, *Brucella* y *Rickettsias*, negativas; radiología de tórax, normal. En la RM dorsolumbar se observó aracnoiditis lumbar con re-

alce en *filum terminale* y leptomeningeo distal. El análisis citológico e inmunofenotípico del LCR mostró presencia de 66% de linfocitos B patológicos con fenotipo compatible con linfoma de célula B grande de tipo Burkitt y traslocación (8;14) en el 28% de las células del LCR. Dicho estudio desveló además otras características fenotípicas (CD19+, CD22+, CD20++, CD23-) con negatividad para traslocación (14;18) y bcl6 (-).

Con el diagnóstico de linfoma meníngeo tipo Burkitt y estudio de extensión negativo se inició tratamiento quimioterápico, que en aquel momento (año 2002) consistió en metotrexato intratecal (12 mg/m²) y poliquimioterapia sistemática con esquema CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m², adriamicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m², prednisona 100 mg/m²). Recibió un total de seis ciclos a intervalos de tres semanas y en su evolución se evidenció extensión intraabdominal mediante TC de control. Falleció al cabo de seis meses sin posibilidad de efectuar autopsia.

El VEB es un herpesvirus ADN que produce síndromes clínicos como la mononucleosis o la infección crónica activa por VEB, pero también se relaciona con el desarrollo de neoplasias y linfomas^{1,2}.

En nuestro caso, una paciente VIH (+) con TARGA desarrolla un linfoma de Burkitt limitado inicialmente a leptomeninge lumbar. La presentación clínica no es excepcional pero sí poco frecuente, ya que lo más común es el inicio con masas intraabdominales. En pacientes con el VIH, la infección por VEB se relaciona con linfomas no hodgkiniano tipo Burkitt de alto grado y elevada agresividad y capacidad de proliferación. Son características del linfoma de Burkitt las traslocaciones del oncogén *c-myc* como la (8;14) (q24;q32), detectada en el estudio de nuestra enferma.

El caso entraña cierta complejidad diagnóstica por su inicio clínico subagudo, con estudios previos positivos para ADN de VEB en LCR y aislamiento de células linfomatosas en líquido espinal después de varios análisis citológicos negativos.

Respecto al tratamiento instaurado, cabe destacar que las pautas utilizadas actualmente poseen mayor capaci-

dad de penetración en sistema nervioso³. Por otro lado, la paciente recibía TARGA, que se mantuvo junto con la quimioterapia. La introducción del TARGA ha modificado el curso clínico de los linfomas no Hodgkin⁴, así como la respuesta al tratamiento quimioterápico y la supervivencia en pacientes VIH con este tipo de linfomas⁵. Sin embargo, los linfomas no Hodgkin de localización primaria en el sistema nervioso central siguen teniendo mal pronóstico y pobre supervivencia en VIH (+)⁶.

En definitiva, la presentación clínico-analítica inicial y lo circunscrito de la afectación linfomatosa confirieron dificultad diagnóstica al caso, cuyo pronóstico fue malo por la estirpe histológica, la inmunodepresión de base, la localización en SNC y las pautas de tratamiento, entre otros.

Germán López, Francisco Marcilla,

Carlos Ramos y Piedad Arazo

Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Miguel Servet.

Zaragoza. España.

Bibliografía

1. Cohen, JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481-92.
2. Wu MS, Huang SP, Chang YT. TNF- α and promoter polymorphisms in EBV-associated gastric carcinoma. *J Infect Dis.* 2002;185:106-9.
3. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer.* 2003;98:1196-205.
4. Oriol A, Ribera JM, Brunet S, Esteve J, Del Porto E, Abella R, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy in the outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL 3/97. *Haematologica.* 2005;90:990-2.
5. Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:8477-82.
6. Robotin MC, Law MG, Milliken S, Goldstein D, Garsia RJ, Dolan GM, et al. Clinical features and predictors of survival of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in a population-based case series in Sydney, Australia. *HIV Med.* 2004;5:377-84.