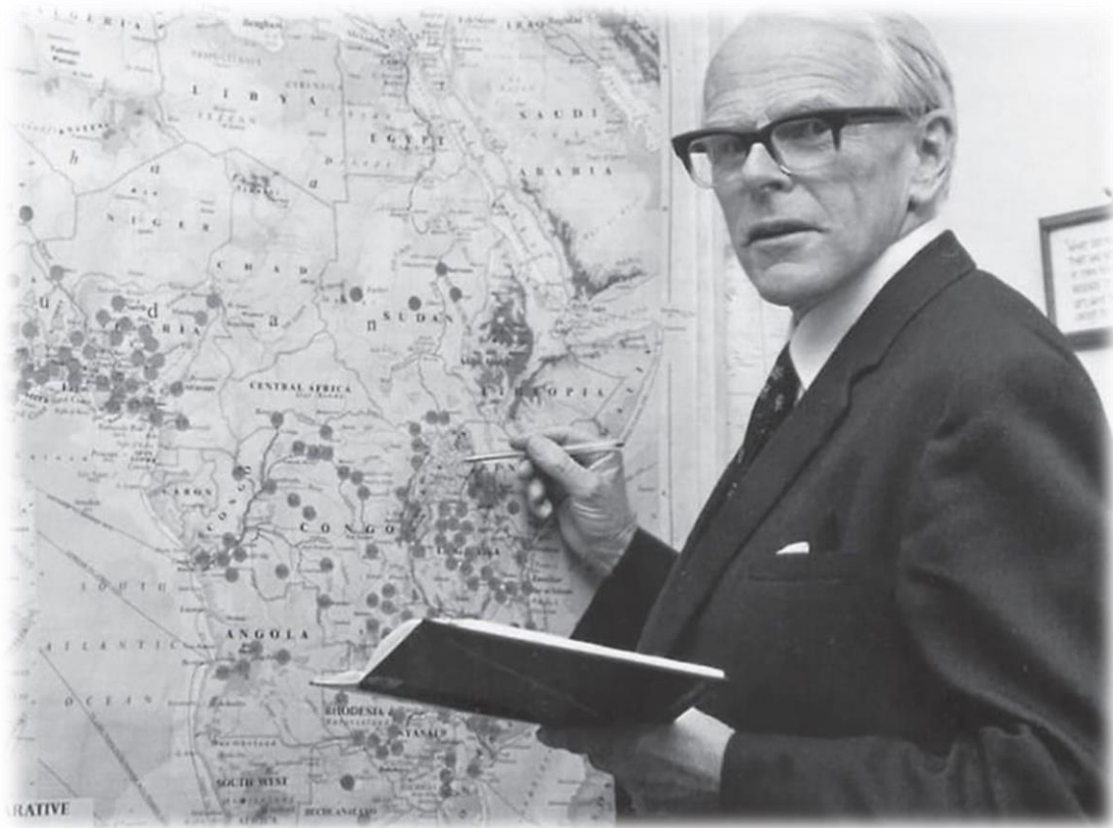


LINFOMA DE BURKITT



Denis Burkitt junto a un mapa de África

El [linfoma de Burkitt](#), un *linfoma maligno de células B*, es el tumor infantil más común entre los niños pequeños de regiones tropicales. Su prevalencia es especialmente elevada en el África sub-sahariana y algunas áreas de [Papúa Nueva Guinea](#). Este tipo de linfoma infantil debuta fundamentalmente en las mandíbulas; y, en menor medida, en las órbitas oculares, ovarios, glándula tiroides y nódulos linfáticos retroperitoneales. En ausencia de tratamiento las metástasis se desarrollan rápidamente y la supervivencia no suele sobrepasar los nueve meses.

El tratamiento clásico se realizaba con [tres medicamentos antineoplásicos](#): Ciclofosfamida, Vincristina y Metotrexato. La respuesta inicial es favorable, pero casi la mitad de los pacientes recaen.

Retrospectiva...

El [virus Epstein-Barr](#) se aisló de las células de un tipo de linfoma. Estudios posteriores con [marcadores tumorales](#) específicos involucraron al virus con este tipo de linfoma, catalogándole como [virus oncogénico](#), de hecho el primero al que se atribuyó dicha condición.

Por otra parte, la distribución geográfica de este linfoma mandibular tiene un elevado grado de solapamiento con regiones de malaria endémica debida a [Plasmodium falciparum](#).

La historia del linfoma de Burkitt se inicia con su caracterización como entidad nosológica independiente y la delimitación geográfica de su prevalencia.

En el año 1958 Denis Burkitt era un cirujano del Servicio Colonial Británico adscrito a [Uganda](#), entonces Protectorado británico. En ese año publicó un trabajo seminal titulado *A sarcoma involving the jaws of African children*. Como se ha escrito antes, a mediados del siglo XX. Todavía a mediados del siglo XX no se consideraba posible la existencia de virus tumorales; y ello a pesar de los trabajos de Francis Peyton Rous que, en el año 1912, descubrió que un virus desencadenaba un tipo de sarcomas en pollos, al que se designó con su epónimo, *sarcoma de Rous*. Sin embargo, la existencia de virus oncogénicos humanos contravenía los axiomas de la medicina de la época. [El descubrimiento de [Peyton Rous](#) fue galardonado en [1966 con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina](#), *ex aequo* [Charles B. Huggins](#), éste por el tratamiento hormonal del cáncer de próstata].

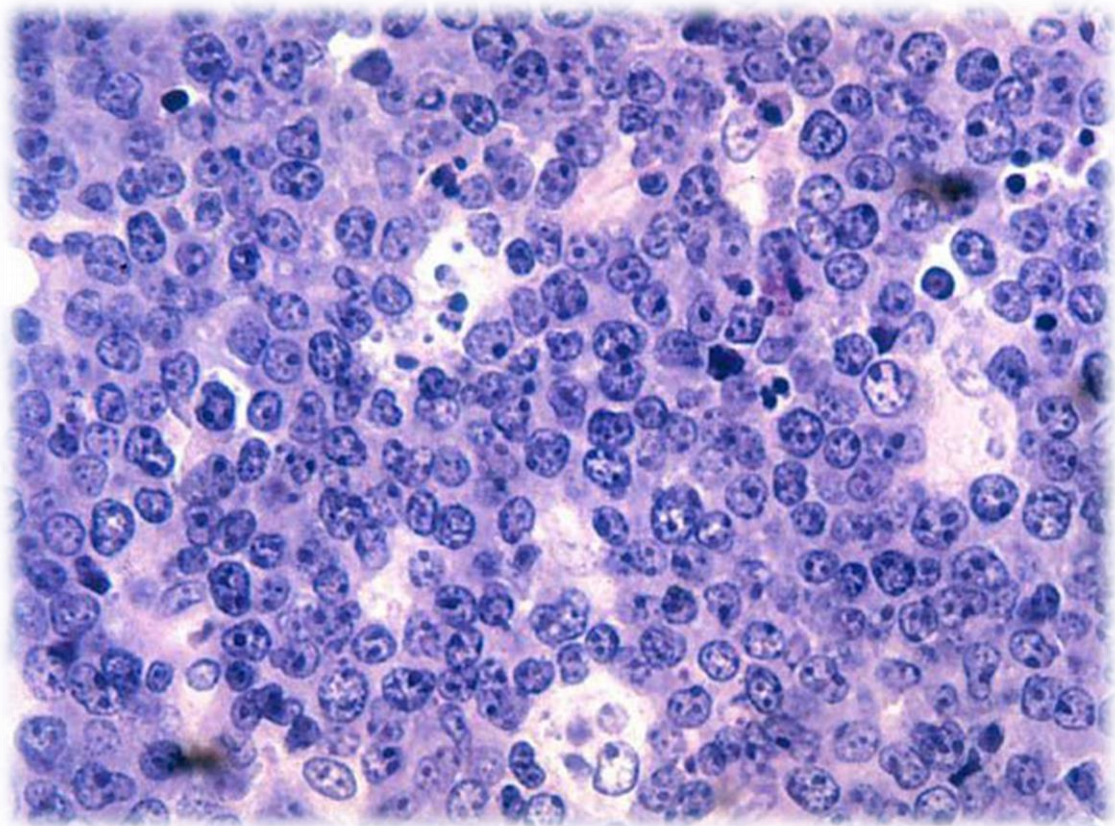
¿Cómo se desmontó el prejuicio de la inexistencia de virus oncogénicos humanos?

Muchos años antes del trabajo publicado por Denis Burkitt, otro médico y filántropo británico, Albert Cook (1870-1950), primer médico occidental que llegó a Uganda, comenzó a examinar y describir un tipo inusual de tumor mandibular en niños pequeños, Bajo su patrocinio se construyó el *Mengo Hospital*, en Kampala, capital del país. Albert Cook también desmontó otro prejuicio imperante en la *medicina occidental*: que el [cáncer era inusual entre los africanos](#), un mito que persistió hasta comienzos de la década de 1950.

El primer caso clínico descrito de este tipo de tumor mandibular fue un niño, *Jejefu Omukalazi* en el año 1910. El tumor deformó su rostro y le hizo perder toda su dentición. Falleció pocos días después de su ingreso en el hospital.

Quedaba poca duda que estos tumores afectaban a los habitantes de estas regiones mucho tiempo antes de la influencia occidental.

A comienzos del siglo XX los tumores en África no se consideraban un problema prioritario; las infecciones parasitarias eran las «enfermedades africanas».



Tejido de linfoma de Burkitt teñido con eosina y hematoxilina

Smith y Elmes describieron en un hospital de Lagos (principal ciudad y capital administrativa, no política, de [Nigeria](#)) más de 500 cánceres, entre ellos varios mandibulares y un ovárico, similares a los que Albert Cook había visto en Uganda, los que andando el tiempo se denominarían *linfoma de Burkitt*. Las células de los tumores (véase fotografía que acompaña al texto) tenían forma redondeada, clasificándolos como *linfosarcomas*, término obsoleto hoy día referido como tumores linfáticos. [Smith E.C., Elmes B.G.T. Malignant disease

in native of Nigeria; an analysis of five hundred tumours. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1934; **28**: 461-513]. [Elmes B.G.T., Baldwin R.B.T. Malignant diseases in Nigeria; An analysis of 1,000 tumours. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1947; **41**: 321-328].

Denis Burkitt había llegado a Uganda en el año 1946. Dos años después comenzó a ejercer como cirujano en el *Mulago Hospital* de Kampala. Desde el principio se interesó, junto con Hugh Trowell, en los tumores mandibulares infantiles. Burkitt y Trowell eran los dos únicos cirujanos especialistas que trabajaban en el país. Además de su desempeño clínico, limitado el entorno de la capital, también formaron especialistas en la *Makerere University College*. De sus estudios, observacionales y experimentales, concluyeron que se trataba de un síndrome específico, no de otro tumor que secundariamente afectaba a las mandíbulas. Denis Burkitt publicó un trabajo (*British Journal of Surgery*, 1958; **46**: 218-223) en el que describe un tumor maligno que, en algunos casos remedaban *linfosarcomas*. Esta publicación tuvo una gran repercusión entre los oncólogos de muchos países. Por fin, el asunto despertó interés internacional.

Las observaciones iniciales de Denis Burkitt se confirmaron con otros trabajos. Los tumores afectaban principalmente a niños varones en el rango etario de 2 a 15 años (muy raramente en edades superiores), con la mayor incidencia en el rango etario de 4 a 7 años. La tumoración afectaba a uno o más cuadrantes maxilares o mandibulares, con extensión (metástasis) a otros órganos: ovarios, nódulos linfáticos retroperitoneales, hueso, tiroides, testículos, tejidos blandos y sistema nervioso central. Los niños no tratados fallecían al cabo de pocos meses, y en sus necropsias se observaba afectación de ganglios linfáticos renales, hepáticos y retroperitoneales, pero no de otras localizaciones.

Algunos tumores mandibulares de niños africanos se diagnosticaban bien como *linfosarcomas* o como metástasis de neuroblastomas. Tras diversos estudios realizados en el Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la universidad de Makerere, en Kampala, se concluyó que en más de la mitad de los casos se trataba de *tumores primarios de mandíbula*.

Un artículo publicado por O'Connor en la revista *Cancer* se refería a esta entidad patológica como *linfosarcoma* o *linfoma linfocítico poco diferenciado*. En la época todavía no existía una clasificación definida de los tipos de

linfomas malignos. Estas observaciones determinaron que se le catalogase como un subtipo de linfoma maligno de origen linfocítico de células B. Durante un simposio que tuvo lugar en París sobre *Tumores Linfo-reticulares en África*, se decidió denominarlo con el epónimo *linfoma de Burkitt*.

Tras la aceptación internacional del linfoma como entidad nosológica independiente, Denis Burkitt comenzó a recopilar información de su prevalencia en otras áreas de África. La primera observación fue que era frecuente en muchas regiones del África sub-sahariana. La única forma de establecer un mapa de su distribución real era contactar con médicos locales, para lo que llevó a cabo un viaje descrito en el libro escrito por Bernard Glemser en 1970 titulado [The long safari](#) (editado por *The Bodley Head*, London). Recorrieron más de 20.000 kilómetros en apenas dos meses, atravesando pésimas carreteras y pistas forestales de 12 países, visitando hospitales y misiones religiosas. Denis Burkitt viajó junto a E. H. Williams de la *Kuluva Mission Hospital*, del Nilo Occidental en Uganda, y Clifford Nelson, del *Kola-Ndoto Mission Hospital* de Tanzania. Una de las primeras observaciones fue que existía una relación inversa entre la incidencia de este tipo de linfoma y la altitud. Los casos eran infrecuentes, prácticamente inexistentes, en las elevadas mesetas de Burundi, Ruanda y Kenia.

Hacia el año 1964 el linfoma de Burkitt se había descrito en muchos países del África sub-sahariana, pero con significativas diferencias dentro de un mismo país. Por ejemplo, el tumor tenía elevada prevalencia en el sur de Nigeria, siendo muy infrecuente en las regiones del norte. En [Ghana](#) se notificaban casos a lo ancho y largo de todo el país, excepto en la región de Accra, la capital, y otras áreas costeras. Estas diferencias se atribuyeron a la variable pluviosidad durante la estación lluviosa (menor en el norte de Nigeria y la región ghanesa de Accra). La distinta prevalencia del linfoma de Burkitt en función de la altitud y pluviosidad se observaba también en Uganda.

No obstante, a partir de 1963 se fue perfeccionando el mapa de distribución de la enfermedad. El *cinturón del linfoma de Burkitt* afectaba a los países sub-saharianos, pero con «áreas negativas» en las que apenas se notificaban casos, siempre coincidentes con elevada altitud, baja temperatura y escasa pluviosidad.

El interés internacional por este tumor derivó en una reunión científica sobre el linfoma de Burkitt que tuvo lugar en Kampala (capital de Uganda) en el año 1966. En aquellos años, este tipo de cáncer de origen mandibular, junto con algunas leucemias, eran *casí* los únicos tumores que respondían relativamente bien a los tratamientos farmacológicos. Fruto de este simposio surgió el [Uganda Cancer Institute](#).

Durante la década de 1960 se notificó que en ciertas áreas de Papúa Nueva Guinea la prevalencia del linfoma de Burkitt era similar a la observada en el África sub-sahariana. Siguiendo el modelo de distribución observado en África, en Papúa Nueva Guinea, los casos eran más abundantes en las tierras bajas, mucho menor en las áreas montañosas, distribución que, al igual que sucedía en África, se solapaba con las del paludismo endémico.

Etiología viral del linfoma de Burkitt.-

El linfoma de Burkitt era muy raro antes de los dos años de edad, alcanzando una incidencia máxima entre los cuatro y siete años. Todos los estudios retrospectivos inducían a considerar un origen vírico. Dos grupos de investigación se involucraron en la búsqueda del microorganismo causal: Bell, a la sazón en Entebbe (Uganda) con fondos aportados por el [Imperial Cancer Research Fund](#); y Anthony Epstein, en el [Middlesex Hospital Medical School](#) de Londres, con financiación del entonces denominado British Empire Research Fund. Las muestras de tejidos de pacientes usadas para el estudio procedían del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la [Universidad de Makerere](#), Kampala, Uganda.

En 1963, Epstein y Barr cultivaron células de tejido tumoral y revelaron la presencia de un virus hasta entonces desconocido, hoy día apellidado con los epónimos de ambos investigadores: Este virus es ubicuo y responsable en climas templados de la [mononucleosis infecciosa](#) («enfermedad del beso»).

Se llegó a un punto donde coexistían dos posibles explicaciones sobre el origen del linfoma de Burkitt: de un lado la superposición de áreas de elevada prevalencia del linfoma de Burkitt en regiones muy endémicas de malaria cuaternaria; y, de otra parte, la cada vez más indubitada relación entre este tumor y una infección. Para conciliar ambas teorías, Denis Burkitt escribió en el

año 1969 que la formación del tumor epónimo era *resultado de la interacción del virus de Epstein Barr (tal vez también de otros virus) con un sistema retículo-endotelial alterado por la infección crónica de paludismo*. El modelo teórico quedó plasmado en el libro publicado en 1970, escrito por Denis Burkitt y D. H. Wright titulado [*Burkitt's lymphoma*](#).

Hoy existe la certeza que la infección crónica y repetida por *Plasmodium falciparum* desde la primera infancia tiene un profundo efecto sobre el sistema retículo-endotelial, con proliferación de linfocitos B y depresión de la «inmunidad celular». Estas condiciones favorecen la infección por el virus Epstein Barr y la consiguiente formación de clones de linfocitos B infectados. Estos linfocitos B desarrollan tendencia a translocaciones cromosómicas en los genes que codifican la síntesis de inmunoglobulinas. Una de estas translocaciones da lugar al oncogén c-myc, cuya expresión (transcripción y traducción) desencadenan la deriva tumoral.

El linfoma de Burkitt es raro en Europa, América y Oceanía, presentándose en personas añosas y con un patrón clínico característico. El tumor tiene una prevalencia moderada en el norte de África, Oriente Medio y entre algunas poblaciones de Sudamérica. En estas poblaciones la vinculación con el virus Epstein Barr se estima en un 80% aproximadamente; pero es del 100% en las áreas endémicas del cinturón sub-sahariano y Papúa Nueva Guinea.

Ex Africa Semper aliquid novi («siempre algo nuevo en África»)...

La expresión, ya usada por los romanos durante sus campañas por el norte de África y curso arriba del Nilo, continúa siendo verdad.

En la actualidad, el linfoma de Burkitt sigue siendo endémico en regiones tropicales, con las peculiaridades geográficas y climatológicas antes mencionadas. Los niños pequeños es el grupo social más afectado, prácticamente siempre vinculado a la infección por el virus Epstein Barr junto a la infección crónica por paludismo cuaternario (el más agresivo). En otras zonas del mundo hay un menor correlato entre el linfoma y la infección por el virus Epstein Barr, tal vez por la ausencia del tercer actor en juego, la infección palúdica. Un objetivo deseable sería el desarrollo de una vacuna eficaz.

Zaragoza, a 16 de febrero de 2021

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Zaragoza