

## Linfoma de Burkitt como complicación de la agammaglobulinemia de Bruton

Burkitt's lymphoma as a complication of Bruton's Agammaglobulinemia

Odalís María de la Guardia Peña<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6337-1747>

Sergio Machín García<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-8727-5896>

Ada Arce Hernández<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-9884-0611>

Imilla Casado Hernández<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0432-7943>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La agammaglobulinemia de Bruton es una inmunodeficiencia primaria (IDP) originada por una mutación del gen que codifica la tirosina kinasa de Bruton (BTK). Se sospecha principalmente en varones con infecciones frecuentes de las vías respiratorias y tiene entre otras complicaciones, los tumores, fundamentalmente linfoproliferativos. Se reportan agammaglobulinemias autosómicas recesivas con similares características clínicas en ambos sexos.

**Objetivo:** Presentar el primer caso pediátrico reportado en Cuba, con diagnóstico de linfoma de Burkitt asociado a esta inmunodeficiencia primaria y que además utilizó tratamiento combinado sustitutivo de inmunoglobulinas y antitumoral.

**Presentación del caso:** Paciente masculino, que a los 2 años se le realizó diagnóstico de enfermedad de Bruton. Con el tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina endovenosa (Intacglobín) se mantuvo tres años sin infecciones graves. A los 5 años de edad presentó linfoma de Burkitt, tratado con poliquimioterapia, según el esquema AEIOP al que se asoció rituximab. Aunque no se dispone de la detección por biología molecular de la mutación del gen BTK, la disminución por debajo del 2 % de las células B CD19+ y los valores ausentes de IgG, IgA e IgM permitieron el diagnóstico.

**Conclusión:** Coexistieron con resultados clínicos satisfactorios el tratamiento antitumoral y la terapia de reemplazo con inmunoglobulina endovenosa. El paciente se mantiene con buen estado general.

**Palabras clave:** agammaglobulinemia de Bruton; linfoma de Burkitt; inmunodeficiencia primaria; rituximab.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Bruton's Agammaglobulinemia is a primary immunodeficiency (PID) caused by a mutation in the gene that encodes Bruton's tyrosine kinase (BTK). It is suspected mainly in men with frequent respiratory tract infections and has, among other complications, tumors, mainly lymphoproliferative. Autosomal recessive agammaglobulinemias with similar clinical characteristics have been reported in both sexes.

**Objective:** To present the first pediatric case reported in Cuba, with a diagnosis of Burkitt's lymphoma associated with PID and that also used combined immunoglobulin replacement and antitumor therapy.

**Case report:** 2-year-old male diagnosed with Bruton's disease. With the replacement treatment with intravenous immunoglobulin (Intacglobin), he maintained three years without serious infections. At 5 years of age, he presented Burkitt's lymphoma, treated with polychemotherapy according to the AEIOP scheme, associating Rituximab. Although do not have molecular biology detection of the BTK gene mutation, the decrease of CD19 + B cells to below 2% and the absent values of IgG, IgA and IgM allowed the diagnosis.

**Conclusion:** Antitumor treatment and intravenous immunoglobulin replacement therapy coexisted with satisfactory clinical results. The patient remains in good general condition.

**Keywords:** Bruton's agammaglobulinemia; Burkitt's lymphoma; primary immunodeficiency; rituximab-

Recibido: 01/06/2021

Aceptado: 17/08/2021

## Introducción

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) o enfermedad de Bruton se origina por una mutación del gen que codifica la tirosina kinasa de Bruton (BTK). Esta mutación condiciona un defecto en la diferenciación temprana de linfocitos B maduros a linfocitos plasmacitoides productores de inmunoglobulinas.<sup>(1)</sup> Diferentes niveles de expresión de la BTK se corresponden con distintos fenotipos clínicos.<sup>(2)</sup>

Habitualmente, la forma de presentación son infecciones bacterianas recurrentes a partir de los seis meses de edad, cuando las inmunoglobulinas maternas séricas disminuyen. Los gérmenes que frecuentemente la causan son bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae*, *H. influenza*, *S. pyogenes*, *Pseudomonas*, etc.), gérmenes en los que la opsonización por parte del anticuerpo es fundamental para su eliminación.<sup>(3)</sup>

Esta entidad se sospecha en lactantes varones con infecciones a repetición de vías respiratorias altas y bajas, especialmente aquellos que presentan amígdalas y nódulos linfoides de pequeño tamaño, o incluso ausentes.<sup>(4)</sup>

El primer análisis a realizar es el recuento de inmunoglobulinas en suero, que se encuentra muy reducido o es inexistente, luego hay que determinar el recuento de subpoblaciones linfocitarias (T, B y NK) mediante citometría de flujo, que va a mostrar ausencia o un número de células B inferior al 2 %. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la demostración de la mutación del gen BTK, situado en el *locus* Xq22.<sup>(5)</sup>

Las agammaglobulinemias autosómicas recesivas reportadas pueden observarse tanto en varones como en hembras, tienen las mismas características clínicas y analíticas describiéndose mutaciones en las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas.<sup>(6)</sup>

Los pacientes con AXL poseen un riesgo elevado de padecer enfermedades linfoproliferativas, como los linfomas y particularmente linfoma no Hodgkin de células B. Sin embargo, aún no se ha esclarecido la relación entre la deficiencia de la tirosina kinasa de Bruton y el desarrollo de neoplasias linfoides.<sup>(7)</sup>

Este trabajo pretende presentar el primer caso pediátrico reportado en Cuba, con diagnóstico de linfoma de Burkitt asociado a esta inmunodeficiencia primaria y que además utilizó tratamiento combinado sustitutivo de inmunoglobulinas y antitumoral.

## Presentación del caso

Paciente masculino de siete años de edad, al que se le realizó el diagnóstico de agammaglobulinemia de Bruton a la edad de dos años. Piel blanca, padres no consanguíneos, embarazo normal, nacido producto de parto por cesárea a las 40 semanas, Apgar 9,5, caída del cordón umbilical a los 5 días, lactancia materna exclusiva hasta los tres meses, esquema de vacunación vigente completado sin reacciones adversas y buen desarrollo psicomotor. Antecedentes familiares de tío abuelo materno con historia de muerte por sepsis generalizada en la primera infancia, sin estudiar desde el punto de vista inmunológico.

El primer episodio infeccioso fue a la edad de 9 meses, otitis media aguda (OMA), que requirió hospitalización. A los 18 meses presentó mononucleosis infecciosa, que se complicó con una hepatitis reactiva. A partir de ese momento los cuadros sépticos comenzaron a sucederse con mayor frecuencia, presentando en el transcurso de un año ingresos hospitalarios por: neumonía con derrame pleural y neumatocele, otras OMA, amigdalitis, laringitis, adenoiditis y dermatitis. Todos los ingresos tuvieron periodos de gravedad en Unidades de Cuidados Intensivos e Intermedios y requirieron el uso de antibióticos de última generación.

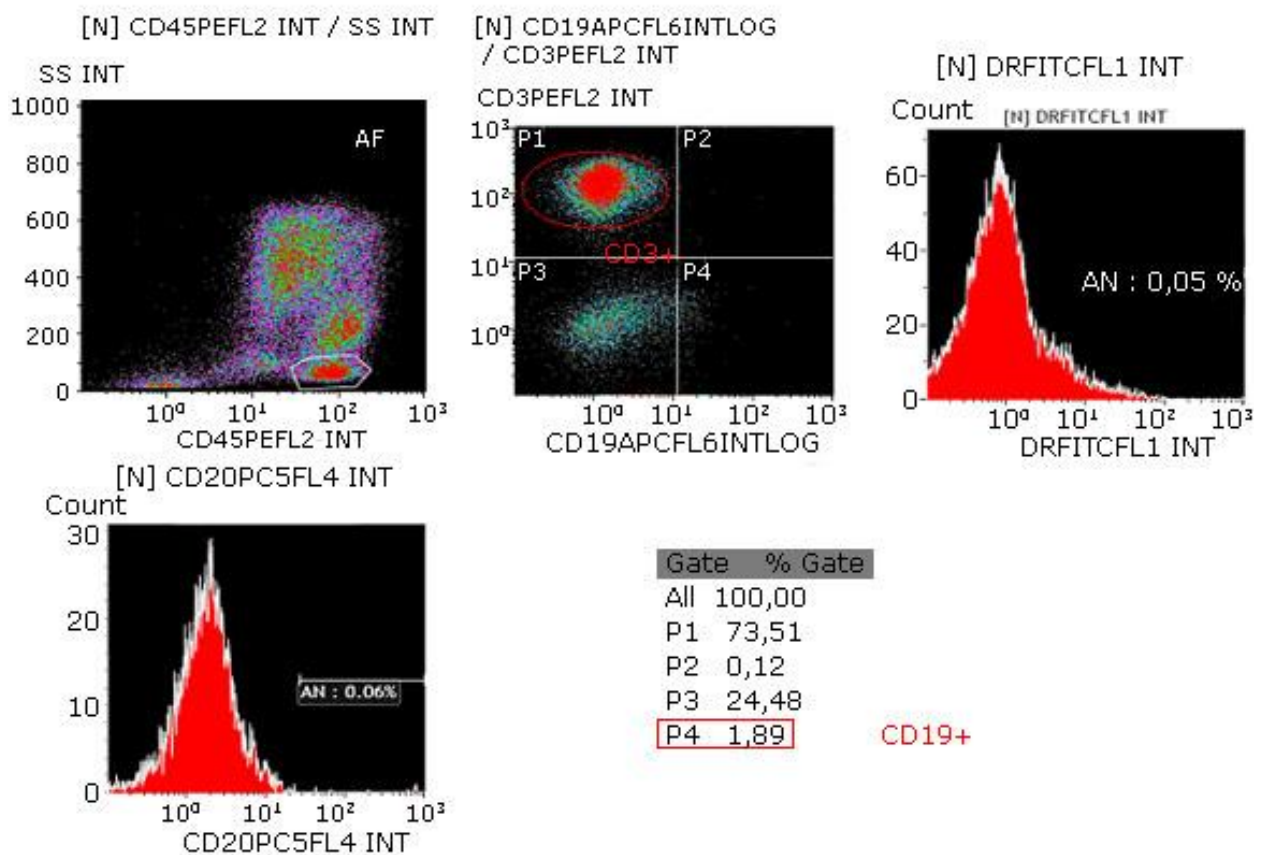
A los dos años de edad, fue remitido a consulta de Inmunología. Al examen físico solo se encontraron amígdalas muy pequeñas.

## Estudio inmunológico

Cuantificación de inmunoglobulinas por turbidimetría: valores de 0 g/L para las tres IgG, IgA e IgM; Subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo: CD3/CD4-33,20 % (23-48 %), CD3/CD8- 30,04 % (14-33 %), CD56- 7,53 % (4-23 %), CD 19- 1,89 % (14-44 %), HLADR- 0,05 % (9,7-20,6 %) y CD20- 0,06 % (14-44 %); Sistema de complemento por turbidimetría, C3- 1,44g/L

(0,890-1,870) y C4- 0,27 g/L (0,20-0,48); Electroforesis de proteínas: Albúmina- 32,86 g/L (31,0 - 50,0), Alfa 1- 1,45 g/L (1,0 - 4,0), Alfa 2- 7,30 g/L (7,0 - 13,5), Gammma-4,78 g/L (9,0 - 18,0) y Proteínas totales- 53,7 g/L (62,95 - 74,26); IgE- 0,38 UI/mL (0-60).

Los resultados anteriores coinciden con un fenotipo inmunológico para las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, disminución marcada de CD19, CD20, ausencia de inmunoglobulinas y un fenotipo CD3+/CD19-/CD20-/HLADR- (Fig. 1).



**Fig. 1** - Inmunofenotipo ALX por citometría de flujo. (A) Selección de la población leucocitaria CD45+. (B) Ausencia de células B CD19+ y expresión normal de linfocitos T (CD3+). (C) y (D) Negatividad de los marcadores de membrana CD20 y HLA-DR.

Se inició de inmediato tratamiento con inmunoglobulina endovenosa (Intacglobín), a razón de 400 mg/kg cada 21 días. Penicilina Benzatínica (Bb 1 200 000 U) un Bulbo cada 28 días, 250 mg de vitamina C y 12 500 U de Vitamina A, diarias. Se observó muy

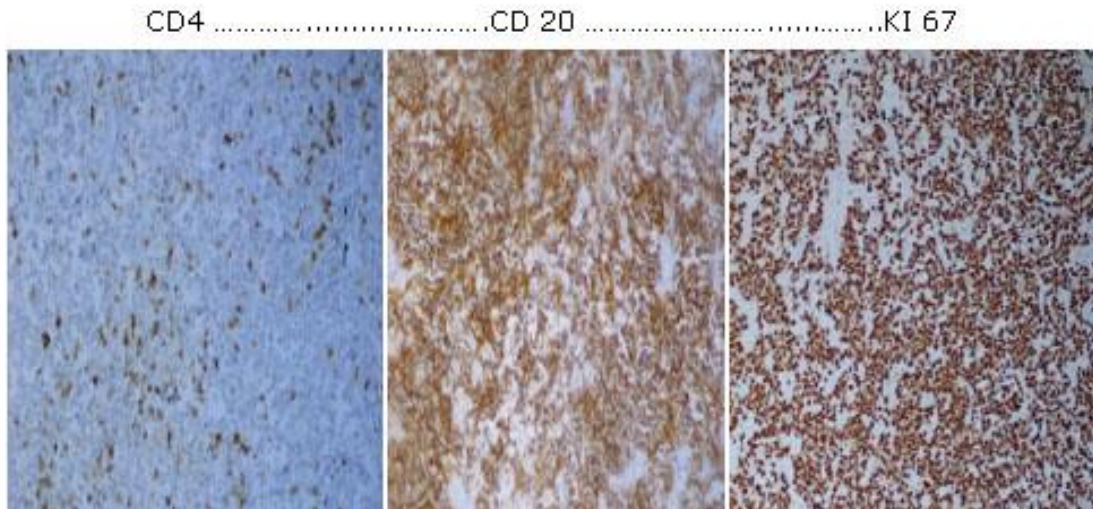
buena respuesta al tratamiento (Tabla), manteniéndose tres años sin infecciones graves ni ingresos hospitalarios.

**Tabla** - Monitoreo de las Inmunoglobulinas 4 días antes de la siguiente terapia de reemplazo de inmunoglobulina (TRI) en el primer año de tratamiento

Meses	IgG (6.103-16.16g/L)	IgA (0.854-4.99 g/L)	IgM (0.35-2.42g/L)
Febrero	8.1 g/L	0 g/L	0.60 g/L
Abril	7.22g/L	0 g/L	0 g/L
Julio	7.22g/L	0 g/L	0.40 g/L
Septiembre	6.04 g/L	0.75 g/L	0 g/L
Noviembre	3.26 g/L	0 g/L	0 g/L

A los 5 años presentó dolor abdominal difuso a tipo cólico, interpretado por los cirujanos como un cuadro suboclusivo y adenopatía supraclavicular izquierda, no dolorosa, no móvil, adherida a planos profundos, estudiada por ultrasonografía. Se programó una exéresis para biopsia de tejido, que al estudio anatomopatológico diagnosticó un linfoma de Burkitt. La detección serológica preoperatoria para los virus de Epstein Barr y citomegalovirus fue IgG positiva para ambos.

Se realizó una biopsia de ganglio cervical izquierdo: linfoma maligno no Hodgkin de células linfoides inmaduras, alto grado de malignidad, extensas áreas de necrosis. La inmunohistoquímica arrojó como resultado: linfoma de Burkitt: KI 67 positivo en células tumorales de un 99-100 %; CD20, CD79A, CD8, CD5, CD10- positivo; CD3, CD4- positivo en población reactiva; MUN1, BCL2- positivo focal (Fig.2).



Fuente: Realizado en el Hospital “Hermanos Ameijeiras” por el Departamento de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

**Fig. 2** -Inmunohistoquímica de biopsia de ganglio cervical. KI 67- positivo en un 99-100 % de células tumorales, CD20- positivo, CD 4 positivo en población reactiva.

Se estadificó III B por la presencia de adenopatías cervicales, axilares bilaterales, perihepáticas y periesplénicas, fiebre además de sudoraciones nocturnas.

Comenzó tratamiento con poliquimioterapia según el esquema AEIOP<sup>(8)</sup> al que se asoció el Rituximab,<sup>(9)</sup> por la positividad para el CD20.

Concluyó la terapia inmunosupresora sin graves complicaciones, se mantiene con TRI y seguimiento por consulta, con muy buen estado general.

## Discusión

En la literatura se reporta que, alrededor del 50 % de los pacientes con ALX tienen manifestaciones clínicas antes de cumplir un año y aproximadamente 50 % de los casos se diagnostican antes de los 2 años de edad.<sup>(1)</sup>

La primera descripción clínica de una IDP fue realizada por *O. Bruton* en 1952, en un niño con infecciones recidivantes y ausencia de la fracción de  $\gamma$ -globulina en el proteinograma electroforético, denominándola agammaglobulinemia.<sup>(10)</sup> Luego, en

1993, se identificó la mutación responsable (Tsuakada/Vetrie).<sup>(11)</sup> La incidencia estimada varía de 1:100 000 a 1:200 000 casos por nacidos vivos.<sup>(12)</sup>

Hay pacientes con el fenotipo característico, ausencia total de Ig y de células B, y otros con un fenotipo intermedio, con concentraciones de IgM del 20-25 % del valor normal y células B circulantes detectables. Existe un pequeño grupo de pacientes con ALX que asocian un defecto de la hormona del crecimiento, otro 10 % de los pacientes no tiene la mutación BTK y aproximadamente la mitad de ellos son de sexo femenino, por lo que los defectos se deben a desórdenes autosómicos recesivos (AR) indistinguibles clínicamente del ALX.<sup>(2)</sup>

La presentación clínica más común es la infección (89 %). Las infecciones bacterianas recurrentes y la falta de respuesta a los antibióticos por vía oral son las características clínicas principales para el diagnóstico de esta IDP, tal como ocurrió en el caso presentado, siendo la OMA recurrente, la infección más común.<sup>(13)</sup>

El pronóstico de la ALX ha mejorado considerablemente en los últimos 25 años gracias a diagnósticos más tempranos y al uso de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina G (TRI) con el objetivo de elevar los niveles de anticuerpos circulantes y el tratamiento temprano de las infecciones. La (TRI) está indicada de por vida en estos pacientes. El tratamiento precoz con TRI es esencial para reducir la recurrencia y la gravedad de las infecciones, el número de ingresos hospitalarios y la morbilidad debida a complicaciones crónicas de la enfermedad.<sup>(10,14)</sup> Como se ha hecho referencia, el paciente se mantuvo con buen estado general, sin hospitalización y libre de infecciones graves por espacio de tres años.

La aparición de cáncer en pacientes con inmunodeficiencia primaria, a menudo es resultado de defectos en la inmunovigilancia contra los virus oncogénicos, células premalignas o malignas, además de trastornos de desregulación y defectos genéticos, generados por las alteraciones de la enfermedad de base.<sup>(7)</sup>



El linfoma de Burkitt (LB), también conocido como linfoma de células pequeñas no hendidas, es el responsable de aproximadamente el 40 % de los casos de linfoma no Hodgkin (LNH) infantil en los Estados Unidos de América. Es la tercera neoplasia pediátrica y representa aproximadamente el 7 % de las enfermedades malignas en niños y jóvenes menores de 20 años, en países de altos ingresos. Se presenta con más frecuencia en varones, por lo general, en las edades de 5 a 10 años. En el África subsahariana, la incidencia de linfoma o leucemia de Burkitt (LB) por el virus de Epstein-Barr es de 10 a 20 veces mayor que la incidencia en los Estados Unidos de América.<sup>(15,16)</sup>

Tiene tres formas de presentación: endémica (países africanos), esporádica y asociada a inmunodeficiencias. El LB asociado a inmunodeficiencias afecta los ganglios y las estructuras extranodales.<sup>(16)</sup> Se conoce como factor de riesgo, la infección por el virus de Epstein-Barr que se relaciona con la mayoría de los casos de LNH que se observan en la población inmunodeficiente.<sup>(17,18)</sup>

El linfoma de Burkitt puede aparecer como complicación de las IDP. En el caso que se presenta, se asoció con la egammaglobulinemia de Bruton. Esta experiencia vinculó con éxito las terapias de TRI, AEIOP y Rituximab. En la actualidad el paciente ha tenido una evolución clínica favorable y se mantiene en buen estado general.

## Referencias bibliográficas

1. Urriza Ripa I, Villareal Calvo M, Álvarez García J, Duran Urdaniz G, Ramos Arroyo MA, Herranz Aguirre M. Enfermedad de Bruton de diagnóstico precoz: importancia de una adecuada historia clínica y los antecedentes familiares. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2016 Sep [acceso 09/06/2016];18(71):e111-14. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322016000300013&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322016000300013&lng=es)
2. Seoane ME, Muñoz-Fernández MA. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Acta Pediatr Esp. 2006; 64(11):531-5.

3. Matos-Benavides E, García-Gomero D, Inocente-Malpartida R, Córdova-Calderón W, Aldave-Becerra J. Diagnóstico genético de pacientes con agammaglobulinemia primaria atendidos en centros peruanos de tercer nivel. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36(4):664-9. DOI: <https://10.17843/rpmpesp.2019.364.4311>
4. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):727-38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0198-5>
5. Notarangelo LD (International Union of Immunological Societies Experts Committee of Primary Immunodeficiency). Primary Immunodeficiency disease: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
6. Kuijpers TW, Eldering E, van Lie RAW. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest*. 2010;120(1):214-22. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI40231>
7. Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1329-41 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.047>
8. Shiramizu B, Goldman S, Smith L, et al.: Impact of persistent minimal residual disease post-consolidation therapy in children and adolescents with advanced Burkitt leukemia: A Children's Oncology Group Pilot Study Report. *Br J Haematol*. 2015;170(3):367-71.
9. Quintero Sierra Y, Hernández Padrón C. Linfoma no Hodgkiniano parecido al Burkitt: presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2016 [acceso 14/04/2020];32(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/405>
10. Sánchez Segura M, Marsán Suárez V, Macías Abraham C, Pino Blanco D, Socarrás Ferrer BB, de Valle Pérez LO, Arce Hernández AA, et al. Agammaglobulinemia ligada al X o de Bruton. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2014 [acceso 08/01/2020];30(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/174>
11. Vaca CL, Hidalgo JL. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, lo crucial del diagnóstico y tratamiento oportunos. *Cambios rev. méd*. 2019;18(1):90-5.

12. Merchant AH, Parekh D, Ahmad N, Madkaikar M, Ahmed J. X-linked Agammaglobulinemia: A single centre experience from India Indian J Pediatr. 2014;81:92-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-013-1113-9>
13. Chun JK, Lee TJ, Song JW, Linton JA, Kim DS. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. Yonsei Med J. 2008 Feb 29;49(1):28-36. DOI: <https://10.3349/ymj.2008.49.1.28>
14. Fernández A, Guedes M, Vasconcelos J, Neves E, Fernández S, Marques L. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X: experiencia en un hospital portugués. An Pediatr (Barc) 2015;82:166-71
15. Percy CL, Smith MA, Linet M, Gloeckler Ries LA, Friedman DL. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
16. Vela E, Cruz O. Linfomas. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 11<sup>na</sup> Edición t-2, Parte XX. España: Médica Panamericana; 2013. p. 372.
17. Yanik EL, Shiels MS, Smith JM, et al.: Contribution of solid organ transplant recipients to the pediatric non-hodgkin lymphoma burden in the United States. Cancer. 2017;123(23):4663-71.
18. Landmann E, Oschlies I, Zimmermann M, Moser O, Graf N, Suttorp M, et al. Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL. Br J Haematol. 2008 Nov;143(3):387-94. DOI: <https://10.1111/j.1365-2141.2008.07356.xx>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Odalís María de la Guardia Peña*: concepción del artículo, recopilación de la información y discusión de los resultados; redacción del manuscrito original, revisión crítica de su contenido y aprobación final de la versión que va a publicarse.

*Sergio Machín García:* recopilación de la información y discusión de los resultados; revisión crítica del manuscrito y aprobación final de la versión que va a publicarse.

*Ada Arce Hernández:* realización de estudios de laboratorio y discusión de los resultados; revisión crítica del manuscrito y aprobación final de la versión que va a publicarse.

*Imilla Casado Hernández:* realización de estudios de laboratorio y discusión de los resultados; revisión crítica del manuscrito y aprobación final de la versión que va a publicarse.