

Linfoma de Burkitt asociado a VIH con neuropatía craneal múltiple como manifestación inicial. Reporte de caso

HIV-associated Burkitt's lymphoma with multiple cranial neuropathy as the initial manifestation. Case report

Angel Escamilla-Ramírez^{1*}, Daniel A. Martínez-Piña², Jossy N. Vargas-Rodríguez²,
Lorena Yépez-Rodríguez³, Mitzi G. Márquez-Vargas², José Flores-Rivera² y Bernardo Cacho-Díaz⁴

¹Servicio de Neurooncología, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière, Paris, Francia; ²Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México; ³Departamento de Psiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México; ⁴Departamento de Neurooncología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Resumen

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) como manifestación inicial en pacientes con linfoma de Burkitt (LB) es infrecuente, siendo aún más rara la afectación temprana de los nervios del cráneo. En personas inmunocomprometidas, el LB suele exhibir un comportamiento primordialmente extraganglionar, con manifestaciones clínicas frecuentemente asociadas a los sitios específicos afectados. La sospecha diagnóstica de linfoma es a menudo un reto para el neurólogo. No obstante, debe considerarse precozmente en el diagnóstico diferencial de los pacientes con anomalías del SNC asociadas a un síndrome linfoproliferativo. Esta consideración es clave para permitir una intervención oportuna y optimizar los resultados clínicos.

Palabras clave: Linfoma de Burkitt. Linfoma del SNC. Linfoma asociado al VIH. Neuropatía craneal múltiple. Síndrome de cauda equina.

Abstract

Central nervous system (CNS) involvement as an initial manifestation in patients with Burkitt lymphoma (BL) is infrequent, and early cranial nerve involvement is an even rarer presentation. In immunocompromised individuals, BL typically exhibits extranodal behavior, with initial clinical manifestations often linked to specific sites of involvement. The suspected diagnosis of lymphoma is often a challenge for the neurologist. However, it should be considered early in the differential diagnosis of patients with CNS abnormalities associated with a lymphoproliferative syndrome. This consideration is essential to enable timely intervention and optimize patient outcomes.

Keywords: Burkitt's lymphoma. Central nervous system lymphoma. Human immunodeficiency virus-associated lymphoma. Multiple cranial neuropathy. Cauda equina syndrome.

*Correspondencia:

Angel Escamilla-Ramírez
E-mail: eramed118@gmail.com

Fecha de recepción: 30-10-2024
Fecha de aceptación: 06-02-2025
DOI: 10.24875/ANC.M25000036

Disponible en línea: 17-10-2025
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):149-154
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma raro de alto grado, de células B maduras, que representa el 2% de todos los linfomas no Hodgkin en adultos, con una incidencia anual global estimada de 11,285 casos¹. Epidemiológicamente, los casos se clasifican como endémicos (descritos principalmente en África y asociados a la infección por el virus de Epstein-Barr [VEB]), esporádicos o asociados a inmunodeficiencia (principalmente en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])². Las células tumorales del LB expresan marcadores de superficie específicos de células B tales como inmunoglobulina M, CD19 y CD20. Además, sobreviene una translocación cromosómica característica, (8;14), que resulta en la yuxtaposición de MYC en el cromosoma 8 y uno de los 3 loci de cadena pesada de inmunoglobulina en los cromosomas 14 (80%), 22 (15%) o 2 (5%)³. En los LB asociados a inmunodeficiencia, el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta proporcionalmente con la disminución del recuento de células T CD4+. En la coinfección viral, la pérdida del control inmunitario sobre los virus oncogénicos puede jugar un papel importante en la linfomagénesis⁴.

El LB asociado al VIH (VIH-LB) suele comprometer órganos extranodales. Sus signos clínicos están asociados al área anatómica; el tracto gastrointestinal y la médula ósea son las localizaciones que suelen verse más afectadas. Además, los pacientes suelen presentar síntomas B tales como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso⁴. Se asocia a un riesgo notable de afectación del sistema nervioso central (SNC-LB), con incidencias descritas entre el 5 y el 40%⁵. No obstante, la frecuencia de afectación temprana de los nervios craneales es baja. Este trabajo describe un caso de linfoma SNC-LB con una presentación clínica inusual de múltiple parálisis de nervios craneales.

Presentación del caso

Varón de 36 años con disminución de la sensibilidad termoalgésica en la región mandibular izquierda, cefalea frontal y otalgia izquierda de 2 meses de evolución. Un mes después, desarrolló ptosis izquierda, diplopía horizontal y aumento de volumen en la región mandibular izquierda. Consultó a un médico privado que realizó una biopsia de la lesión, cuyos resultados estarían disponibles en unas semanas. También refirió diaforesis nocturna y pérdida de peso involuntaria. La historia del paciente incluía tabaquismo (15 paquetes-año) y

consumo semanal de alcohol. Su historial sexual involucraba relaciones sexuales sin protección con cinco parejas diferentes. El examen físico reveló la presencia de ganglios linfáticos agrandados en las regiones cervical, axilar e inguinal, que permanecían móviles y medían en torno a 1-2 cm de diámetro. También se observó hepatomegalia y esplenomegalia. El examen neurológico mostró limitación de todos los movimientos del ojo izquierdo y abducción del ojo derecho (Fig. 1), acompañado de hipoestesia sobre la mitad izquierda de la cara. El paciente fue hospitalizado por parálisis múltiple de nervios craneales y síndrome linfoproliferativo.

Los estudios de laboratorio revelaron una prueba de VIH de 4ª generación positiva, un recuento de linfocitos CD4+ de 393 células/mm³ y una carga viral > 500.000 copias/ml. El régimen de diagnóstico incluyó un perfil TORCH sérico, un panel FilmArray para meningitis y encefalitis y un Gen Xpert de líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para tuberculosis. El lactato deshidrogenasa (LDH) sérico estaba alto (901 U/l). Por otro lado, la citoquímica del LCR xantocrómico con glucosa arrojó valores de 64 mg/dl, proteína de 226 mg/dl y 20 células/mm³, consistente predominantemente en células mononucleares (99%). Se inició tratamiento antirretroviral con Biktarvy® (bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida). La resonancia magnética (RM) cerebral reveló la presencia de una lesión nodular en el ala mayor del hueso esfenoides acompañado de una lesión infiltrativa en los senos cavernosos bilaterales, predominantemente en el lado izquierdo, con un realce significativo del contraste (Fig. 2A y 2B). Posteriormente, recibimos el informe de la biopsia realizada previamente, que mostró linfoma no Hodgkin (Fig. 3). Con base en los hallazgos histopatológicos, los signos sistémicos y la agresividad de la enfermedad, se inició un curso de tratamiento citorrreductor con dexametasona 40 mg durante 5 días mientras se realizaba una nueva valoración del material de la biopsia en el instituto para guiar el tratamiento definitivo. No obstante, a pesar de este tratamiento, no se observó ninguna mejoría clínica.

Durante el tratamiento, el paciente desarrolló parálisis gradual del ojo derecho, dolor radicular en la región lumbar que se irradiaba a la región femoral y a las piernas (predominantemente en el lado izquierdo), disminución de la sensibilidad exteroceptiva en el área de la silla de montar y debilidad bilateral (predominantemente en el lado izquierdo) sin pérdida de control de esfínteres. Estos síntomas fueron indicativos de la presencia de síndrome de cauda equina. Una RM de la región lumbar reveló la presencia de infiltración tumoral



Figura 1. Examen basal de movimientos oculares. La mirada primaria muestra endotropía del ojo izquierdo con ptosis palpebral. Al realizar movimientos oculares, se observaron limitaciones en el ojo izquierdo para supra, infra, levo y dextroducción, así como limitaciones en el ojo derecho para la abducción. También se observaron limitaciones de convergencia en el ojo izquierdo.

del canal espinal con compresión de las raíces nerviosas de la cauda equina (Fig. 2C-E). La estadificación con tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) utilizando F18-FDG vino a confirmar el diagnóstico de fase clínica IV de Ann Arbor (afectación diseminada de ≥ 1 órganos o tejidos extranodales) (Fig. 2F). Ante el rápido avance de la enfermedad observada 15 días después de iniciar el tratamiento con dexametasona y la aparición de nuevas lesiones, se realizó una segunda biopsia. Una hemilaminectomía L2 con biopsia del ligamento amarillo reveló infiltración de linfoma con un patrón histológico de “cielo estrellado”. EBER ISH positivo y c-Myc confirmaron el LB. El paciente comenzó tratamiento de quimioterapia R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab-ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato [MTX]/ifosfamida, etopósido, citarabina en dosis altas) y radioterapia externa a la columna dorsal y lumbar a una dosis de 30 Gy/10 fracciones. El tratamiento consiguió estabilizar los síntomas neurológicos, logrando una restauración parcial de la movilidad ocular y una modesta recuperación de la fuerza y sensibilidad en las piernas.

Discusión

Se presenta el caso de un varón de 36 años con VIH-LB y afectación temprana de nervios craneales. Esta es una presentación rara, ya que los signos neurológicos del LB generalmente incluyen cefalea, dolor radicular (principalmente lumbar o cervical), debilidad

focal, hipoalgesia y estado mental alterado^{6,7}. Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de LB asociado a inmunodeficiencia están bien descritas. La media de edad en la presentación es de 40-45 años, con prevalencia similar en ambos sexos. Esta variante es más habitual en pacientes infectados por VIH y representa casi el 40% de los linfomas en estos pacientes. A menudo se observa en pacientes con recuentos de CD4+ > 200 células/mm³ y su incidencia es alta a pesar del uso generalizado de terapia antirretroviral altamente activa (HAART)⁸. Los pacientes suelen presentar síntomas B, tumores voluminosos y pruebas de laboratorio compatibles con el síndrome de lisis tumoral^{6,9}.

En un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico con información sobre 641 pacientes con LB, 120 (19%) tenían afectación del SNC al diagnóstico; la afectación del SNC se asoció a la infección por VIH, un estado funcional deficiente, la afectación de ≥ 2 sitios extranodales y la afectación de la médula ósea. Informaron de la presencia de enfermedad leptomeníngea en el 15% de los casos, enfermedad parenquimatosa en el 3% (incluida afectación cerebral, ocular y de la médula espinal), y afectación no especificada del SNC en el 1%. Se informó de una citología de LCR positiva en el 76% de los pacientes con compromiso del SNC, mientras que solo 10 pacientes presentaban afectación del seno cavernoso¹⁰. Otros autores han publicado una asociación de pacientes con LB con el síndrome del seno cavernoso¹¹. En nuestro paciente, la parálisis múltiple de nervios craneales (V, III, IV, VI izquierdos y VI

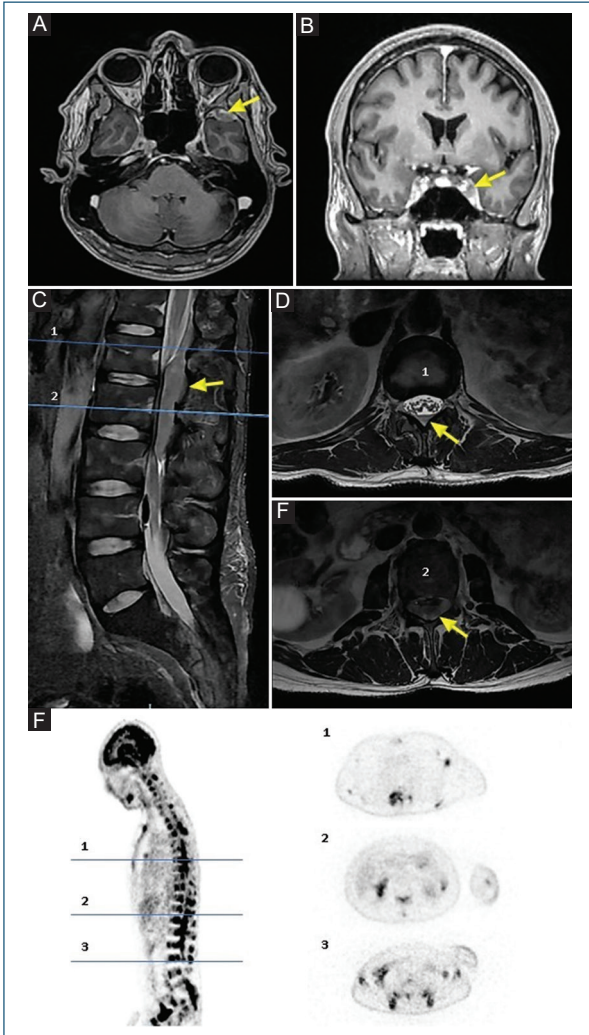


Figura 2. Estudios de imagen. Imágenes de resonancia magnética (RM) cerebral potenciadas en T1 tras la administración de gadolinio, axiales. **A:** y coroneales. **B:** muestran una lesión nodular en el ala mayor del esfenoideas y lesiones infiltrativas en los senos cavernosos bilaterales, predominantemente en el lado izquierdo. **C:** además, la RM de la columna lumbar potenciada en T2 con saturación de grasa. **D** y **E:** muestran una lesión tumoral que infiltra el canal espinal en L1-L2 con compresión de las raíces nerviosas de la cauda equina. **F:** la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con F-18 fluorodesoxiglucosa revela linfadenopatía axilar izquierda, lesión paravertebral derecha en T6 y L2 con infiltración del canal espinal, linfadenopatía pararenal izquierda, linfadenopatía ilíaca externa izquierda y múltiples estructuras óseas del esqueleto axial y apendicular.

derecho) fue el signo inicial de la enfermedad con un avance agresivo hacia el canal espinal, manifestándose clínicamente como síndrome de cauda equina, con solo

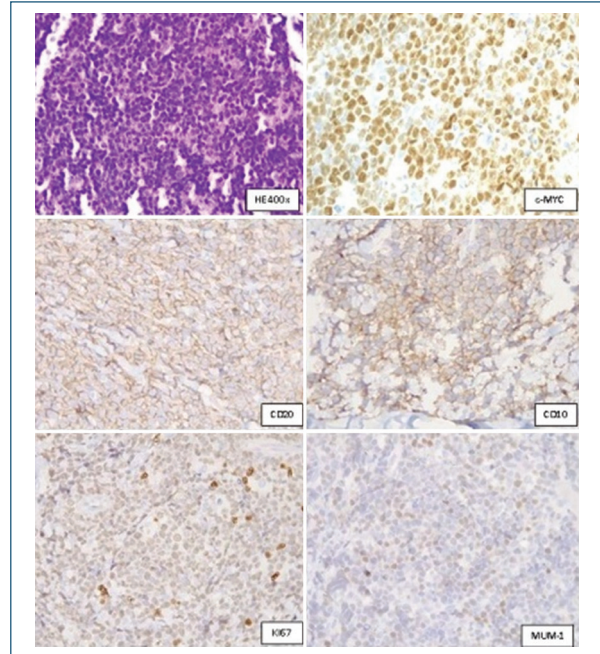


Figura 3. Biopsia del ganglio linfático submandibular izquierdo y lesión infiltrativa del canal espinal. La tinción de hematoxilina-eosina presenta el clásico patrón de “cielo estrellado”. Los resultados de la inmunohistoquímica indican positividad para CD20, CD10, CD138, Ki67 (90%), MUM-1, EBER ISH y c-Myc, con negatividad para LMP-1 y BCL-2 (no mostrados en la figura). El índice de proliferación celular MIB-1 indica, además, una compatibilidad del 80% con el linfoma de Burkitt.

unos pocos casos descritos en la literatura con estas características^{12,13}.

La confirmación histopatológica del diagnóstico es esencial. Morfológicamente, las células B son monomórficas, con abundante citoplasma basófilo, a menudo conteniendo vacuolas lipídicas, cromatina finamente agrupada y dispersa y núcleos redondos u ovalados que contienen entre 2 y 5 nucleolos. La apariencia clásica de “cielo estrellado” es característica⁸. Inmunohistoquímicamente, las células del LB expresan CD20, Pax-5, CD10 y BCL-6, pero carecen del regulador de apoptosis BCL-2. Debido a su alta tasa de proliferación, más del 95% de las células del LB dan positivo para el indicador de proliferación Ki-67^{4,14}. La translocación cromosómica t(8;14)(q24;q32) está presente en más del 80% de los pacientes con LB, lo cual resulta en una sobreexpresión anormal de MYC, que fomenta la proliferación de linfocitos B¹⁵. El linfoma asociado al VIH contiene evidencia de células tumorales infectadas por VEB en el 47% de los casos¹⁶. Una historia clínica detallada, pruebas de laboratorio (hemograma

completo, LDH, ácido úrico, pruebas de la función hepática y renal) y, como mínimo, una TC son esenciales para la estadificación de la enfermedad. Se recomienda la detección de infección por VIH en pacientes que no se sabe que estén infectados⁶. La RM resulta clave para pacientes con sospecha de afectación del SNC⁸. Se recomienda FDG-PET-CT (si está disponible), aspirado de médula ósea y examen de LCR con citometría de flujo para evaluar la afectación extranodal¹⁴. Aunque la citología del LCR resulta útil para detectar afectación meníngea, podría asociarse a una alta tasa de falsos negativos (sensibilidad 2-32%). Se recomienda el muestreo seriado y un volumen de muestra > 8 ml para mejorar su rendimiento¹⁷.

El tratamiento de primera línea recomendado incluye el régimen CODOX-M-IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, MTX/ifosfamida, etopósido, citarabina) coadministrado con HAART en pacientes VIH positivos. Este tratamiento ha demostrado una supervivencia libre de enfermedad a 2 años del 80%^{18,19}. Aunque se ha demostrado que la adición de rituximab al régimen CODOX-M-IVAC en pacientes con VIH-LB mejora la supervivencia general a 3 años con buenos márgenes de seguridad para su uso, no se recomienda cuando el recuento de CD4+ es < 50 células/ μl ⁴. El MTX profiláctico intratecal es esencial con independencia del estado del VIH salvo que el paciente tenga una enfermedad de bajo riesgo¹⁸. El uso de glucocorticoides en dosis altas en pacientes con linfomas agresivos que expresan el receptor de células B (BCR), como el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma de Burkitt, resulta enormemente beneficioso porque puede inhibir la señalización oncogénica del BCR. No obstante, su uso como monoterapia no está recomendado²⁰.

Un estudio retrospectivo identificó 4 factores asociados independientemente a los resultados en pacientes adultos con LB tratados con regímenes estándar: edad \geq 40 años, estado funcional del grupo de oncología cooperativa del este \geq 2, LDH sérica 3 veces por encima del límite superior de la normalidad y compromiso del SNC. Después establecieron el Índice Pronóstico Internacional del Linfoma de Burkitt, que vino a demostrar que los pacientes sin ninguno de los factores (18% de los pacientes) tenían una tasa de supervivencia general a 3 años del 96-98% y aquellos con \geq 2 factores (46% de los pacientes) tenían una tasa de supervivencia general a 3 años de, solo, el 58-64%¹. Durante la evaluación inicial, nuestro paciente obtuvo 2 puntos en la escala pronóstica (LDH elevada y compromiso del SNC), lo cual es indicativo de un pronóstico deficiente que fue corroborado por el rápido avance de la enfermedad.

Conclusiones

El linfoma de Burkitt es una neoplasia altamente agresiva caracterizada por un crecimiento rápido y una diseminación sistémica frecuente. Muchos pacientes, de hecho, presentan enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. La detección temprana y el diagnóstico preciso pueden ser especialmente complicados. Es esencial pensar en el LB cuando se realiza el diagnóstico diferencial de pacientes con trastornos del SNC y enfermedades linfoproliferativas. La identificación e intervención oportunas resultan esenciales para mejorar los resultados del paciente y aumentar la eficacia de las estrategias de tratamiento.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron igualmente a la producción de este artículo según la taxonomía CRediT.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de agencias en los sectores público, comercial o con fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos que involucraran a seres humanos o animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y recibieron la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron las directrices SAGER de acuerdo con la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, Blum KA, et al. Burkitt lymphoma international prognostic index. *J Clin Oncol.* 2021;39:1129-38.

2. Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;156:744-56.
3. Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:3707-21.
4. Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol.* 2020;7:e594-600.
5. Kaji FA, Martinez-Calle N, Sovani V, Fox CP. Rare central nervous system lymphomas. *Br J Haematol.* 2022;197:662-78.
6. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's lymphoma. *Engl J Med.* 2022;387:1111-22.
7. Straus DJ. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas. *Med Clin North Am.* 1997;81:495-510.
8. López C, Burkhardt B, Chan JK, Leoncini L, Mbulaitaye SM, Ogowang MD, et al. Burkitt lymphoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:78.
9. Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D, Sperling A, Kim SH, Vaca R, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood.* 2021;137:374-86.
10. Zayac AS, Evens AM, Danilov A, Smith SD, Jagadeesh D, Leslie LA, et al. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study. *Haematologica.* 2021;106:1932-42.
11. Ruiz Ortiz M, Azcárate Díaz FJ, Galindo Rodríguez D, Torres Calcines N, Calleja Castaño P. Síndrome del seno cavernoso como inicio de un linfoma de Burkitt: a propósito de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.* 2019;69:249-57.
12. Alazawi S, Elomri H, Taha R, Bakr M, Abdelhamid MT, Szabados L, et al. Neurolymphomatosis of the median nerve, optic nerve, L4 spinal nerve root and cauda equina in patients with B-cell malignancies: a case series. *J Med Case Rep.* 2021;15:133.
13. Stefan DC, Van Toorn R, Andronikou S. Spinal compression due to Burkitt lymphoma in a newly diagnosed HIV-infected child. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:2520-5.
14. Perkins AS, Friedberg JW. Burkitt lymphoma in adults. *Hematology.* 2008;2008:341-8.
15. Yustein JT, Dang CV. Biology and treatment of Burkitt's lymphoma. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:375-81.
16. Marques-Piubelli ML, Salas YI, Pachas C, Becker-Hecker R, Vega F, Miranda RN. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: a review. *Pathology.* 2020;52:40-52.
17. Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, Rubenstein JL, Josephson SA. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol.* 2013;70:311-9.
18. Noy A. HIV lymphoma and burkitts lymphoma. *Cancer J.* 2020;26:260-8.
19. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Norbert P, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002;13:1264-74.
20. Choi J, Ceribelli M, Phelan JD, Häupl B, Huang DW, Wright GW, et al. Molecular targets of glucocorticoids that elucidate their therapeutic efficacy in aggressive lymphomas. *Cancer Cell.* 2024;42:833-49.e12.