

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias Médicas

TUMOR DE BURKITT

TESIS

*Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala*

por:

MARIO RAMIRO HERNANDEZ CHAVEZ

En el acto de Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Noviembre de 1974

PLAN DE TESIS

1. Introducción
2. Historia
3. Etiología
4. Definición.
5. Aspectos Clínicos y Anatomía Patológica
6. Histopatología
7. Citología
8. Histoquímica y Citoquímica
9. Ultraestructura
10. Manifestaciones Clínicas
11. Tratamiento
12. Material y Métodos
13. Historias Clínicas
14. Conclusiones
15. Recomendaciones
16. Bibliografía

INTRODUCCION

El linfoma de Burkitt's es un tumor del sistema hematopoyético que tiene predilección por la niñez, siendo extremadamente frecuente en ciertas latitudes del continente africano y en el cual una terapéutica bien dirigida generalmente da resultados altamente satisfactorios. En Guatemala apenas se conocen pocos casos, y estos fueron diagnosticados en los hospitales General "San Juan de Dios" y Roosevelt de Guatemala, hasta el año de 1973.

Africa es, sin duda, el continente del linfoma de Burkitt, aunque también existe en países asiáticos en número no despreciable; además, series de esta entidad han sido descritas en sur y norteamérica, pero en el continente americano dista mucho de tener la importancia que tiene en el continente africano, debiéndose probablemente a que algunos casos pasaron o pasan desapercibidos desde el punto de vista de su diagnóstico histológico por un lado, y por el otro a la falta de una definición histológica precisa para su diagnóstico.

El presente trabajo es una revisión de los aspectos más importantes de esta entidad conocida hasta hoy, y se presentan en él las historias clínicas de los enfermos de los dos hospitales mencionados.

No es una enfermedad de importancia desde el punto de vista de incidencia en nuestro país, pero su rareza en esta área del mundo es digna de mención, al considerar que, en el continente africano, grandes esfuerzos científicos se vuelcan sobre el tumor de Burkitt's, por ser la enfermedad maligna en la que seguramente se han llevado a cabo los mayores adelantos en la búsqueda del agente causal del cáncer. Ello ha ameritado la creación de grandes centros hospitalarios y científicos de investigación, que representan el afán del mundo por dominar a este azote de la niñez en el continente africano.

HISTORIA

La presencia del tumor de Burkitt's era conocida desde los primeros tiempos por los misioneros médicos en Africa, quienes observaron tumores de crecimiento rápido en la mandíbula de los niños, que generalmente los llevaban a la muerte en corto tiempo. Los niños afectados más frecuentemente vivían en las áreas del este, oeste y centro de Africa, y no fue sino hasta el año 1950 cuando el Dr. Glyn Davies, radiólogo consultor del Mulago Hospital de Kampala y otros radiólogos, que advirtieron las características radiológicas de estos tumores, y que se empezó a pensar que este neoplasma presentaba un cuadro clínico bastante patognomónico; en 1957, el Dr. Denis Burkitt identificó el síndrome clínico que se manifiesta por tumores que se aparecían en diferentes sitios pero que presentaban varios factores como denominador común de la enfermedad (mandíbula, ojos, suprarrenales, riñones, glándulas salivales, tiroides, testículos y asas intestinales).

La impresión de que se trataba del mismo proceso se fortaleció por la observación de que la edad de distribución entre los pacientes con tumores era similar, y la distribución geográfica idéntica. Estos tumores fueron primeramente diagnosticados y tratados de acuerdo al órgano o estructura involucrada, por ejemplo: ojos, retinoblastoma; mandíbula, sarcoma; ovario, tumor de células granulosas; suprarrenales, neuroblastoma; siendo tratados usualmente con cirugía. De lo anterior resultó que los neoplasmas antes mencionados, con los cuales confundían el tumor de Burkitt's, eran sumamente frecuentes en Africa y además tenían un pronóstico muy desfavorable si los comparaban con otras latitudes.

Después de conocida la enfermedad como un tumor de tipo maligno en Africa, se reportaron casos de este linfoma en otras áreas del globo, dejándose de pensar que era una entidad exclusiva del continente africano. Manifestaciones clínicas diferentes estimularon a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a delinear una definición de la enfermedad, la cual se logró en 1969. Muchos estudios se concentran hoy día en esta enfermedad maligna

que intriga por su epidemiología y manifestaciones variables según la región del mundo donde se estudia.

ETIOLOGIA

Ha llamado la atención la frecuencia con que se ha encontrado el Epstein Barr Virus (un virus del herpes) en las células tumorales descubiertas por microscopia electrónica, en cultivos de éstas células.

Pacientes con linfoma de Burkitt, carcinoma del espacio post-nasal y enfermedad de Hodgkins, tienen altos títulos de anticuerpos contra el Epstein Barr Virus en sus sueros, comparados con la población general; el virus puede ser simplemente un huésped en estas neoplasias, residiendo y multiplicándose en el tejido linfoideo proliferativo; sin embargo, ciertas características biológicas tales como la capacidad de estimular la propiedad de crecimiento de los linfocitos in vitro, la producción de una aberración cromosómica característica y la capacidad de inducir antígenos contra la membrana de las células infectadas ha puesto al Epstein Barr Virus como un probable candidato oncogénico. Esta situación sugiere una posible etiología vírica que no ha llegado a comprobarse definitivamente. Debe mencionarse que el Epstein Barr Virus tiene una distribución universal.

El virus citado se ha encontrado además en otras enfermedades debilitantes, aunque su asociación con éstas últimas no es tan fuerte como en el tumor de Burkitt. Experimentalmente se ha producido neoplasias en animales partiendo de virus de herpes aislado en tumores.

La amplia distribución de estos agentes virales hace más difícil

comprobar su papel de agente etiológico, pues grandes masas de población muestran títulos de anticuerpos sin que por esto hallan desarrollado la neoplasia. La posibilidad de que el tumor de Burkitt sea producido por este virus es fuerte, y su comprobación ofrecería un brillante paso en la búsqueda afanosa de la etiología del cáncer. A pesar de lo dicho y de la cantidad de hallazgos que relacionan al Epstein Barr Virus y el linfoma de Burkitt, hay reportes de series pequeñas de esta enfermedad, variedad americana, en los cuales no fue posible identificar, en ninguno de ellos, este supuesto agente causal, sugiriendo una similitud mas aparente que real entre la variedad americana y africana.

Hipótesis alternativas propuestas por otros estudiosos, señalan que la infección crónica de la malaria está asociada al desarrollo del linfoma de Burkitt; sin embargo, el papel etiológico de la malaria está en duda. Ha sido postulado que la estimulación crónica del sistema retículo-endotelial por ataques repetidos de malaria, puede predisponer a la transformación maligna. La abundante evidencia epidemiológica y geográfica en la naturaleza apoya esta hipótesis. Aparentemente es más frecuente la enfermedad donde predomina el paludismo a Falciparum y parece ser que la manifestación típica del tumor en la mandíbula ocurre solamente en regiones afectadas por esta cepa. Se ha postulado que puede haber una deficiencia inmune en el paciente palúdico, que lo predispone a infecciones bacterianas asociadas. La medición de niveles de inmunoglobina, función fagocítica y retículo endotelial fue emprendida en pacientes con linfoma de Burkitt's en Uganda; los resultados no revelaron diferencia alguna entre los pacientes enfermos y el grupo control, con excepción de niveles de inmunoglobinas "M" en los pacientes con linfoma. Este estudio provee un apoyo parcial a la evidencia epidemiológica que incrimina a la malaria como un cofactor en la etiología de la entidad.

La pirimetamina ha sido mencionada igualmente como posible agente causal, pero esta asociación es más difícil de sustentar por la presencia de linfoma en regiones donde no se ha usado o se usó hace mucho tiempo y además, la existencia del tumor es mucho

más antigua que el descubrimiento y uso de la droga mencionada.

Sin encontrar mayores evidencias de la presencia de este tumor en otras áreas del mundo, se pensó inicialmente que esta neoplasia respondía a alguna o algunas características de las regiones en donde su observación era mas frecuente; entre estas características se han citado altitud, temperatura, precipitación pluvial, etc., lo cual englobaría un estado ecológico que propiciaría la presencia de un factor especial, probablemente un vector, en la transmisión de la enfermedad. De aquí nació la idea de una etiología de carácter infeccioso, volcándose el esfuerzo de los científicos en la búsqueda e identificación de ese factor infeccioso.

DEFINICION

El aparecimiento del tumor de Burkitt en otras áreas del Africa, creo inicialmente cierta confusión, pues se creyó que la entidad era específica de ese continente. Se han encontrado indudablemente muchos casos fuera de Africa, especialmente en Indonesia, aunque en este y otros países no presenta la importancia en cuanto a incidencia que se conoce tiene en Africa. Lo anterior trajo como consecuencia definir a esta entidad desde el punto de vista histopatológico, la cual fue auspiciada por la Organización Mundial de la Salud en colaboración con la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

El tumor de Burkitt's es una neoplasia maligna del sistema hematopoyético y es mas específicamente designado linfoma maligno indiferenciado tipo Burkitt. Las células predominantes y características son células indiferenciadas linforeticulares o células primitivas que muestran variaciones moderadas nucleares y citoplásmicas, interpretadas como variaciones dentro del mismo tipo de células o como limitada diferenciación a histiocitos o linfocitos. Hay macrófagos interpuestos entre las células tumorales,

de tal manera que se forma el patrón llamado "cuadro de cielo estrellado". Sin embargo, este cuadro histológico no es específico o patognomónico del tumor de Burkitt.

El tumor de Burkitt es una neoplasia maligna, formada predominantemente de células linfocitares indiferenciadas con uniformidad y una característica aparente en secciones de tejidos e impresiones en láminas. La mejor clasificación es como un *linfoma maligno indiferenciado tipo Burkitt*. Las variaciones moderadas nucleares y citoplásmicas vistas en las células de este tumor están sujetas y han sido variablemente interpretadas como variaciones biológicas dentro del mismo tipo de células o como diferenciación limitada a célula de tipo histiocítico o linfopoyético. Es, por tanto, distinto a otros linfomas, cuyo componente celular principal demuestra sin equivocación, un grado de diferenciación linfocítica y/o histiocítica. Mientras, no específicos de este tumor, los numerosos macrófagos que están dispersos o interpuestos en las células indiferenciadas en un patrón de "cielo estrellado", son ciertamente característicos de esta enfermedad.

ASPECTOS CLINICOS Y ANATOMIA PATOLOGICA

No obstante que muchos hallazgos en el tumor de Burkitt's, particularmente la distribución anatómica, tienden a ser característicos, ninguno es patognomónico, y una variedad de neoplasias malignas tiene manifestaciones clínicas similares. En general, los signos y síntomas clínicos y de laboratorio se hallan íntimamente relacionados con la distribución anatómica del tumor y los órganos que afecta.

Los principales hallazgos clínicos y macroscópicos que caracterizan al tumor de Burkitt's son los siguientes:

1. Es predominantemente un tumor de niñez; la enfermedad, sin embargo, puede ocurrir en cualquier grupo de edad.
2. Crecimiento rápido y fatal en casos no tratados.
3. Clínicamente se presenta como un tumor sólido de crecimiento rápido, o bien bajo la forma de tumores que son predominantemente extranodales. La enfermedad es usualmente multifocal y ampliamente diseminada, con participación de uno o más de los siguientes sitios:
 - a) Huesos faciales o huesos largos.
 - b) Vísceras abdominales y/o pélvicas
 - c) Tejidos blandos retroperitoneales
 - d) Glándula tiroidea
 - e) Glándulas salivales
 - f) Sistema nervios central

Masas retroperitoneales y nódulos discretos de las vísceras abdominales son hallados en prácticamente todos los casos, aún cuando la manifestación principal sea el tumor de la mandíbula. El riñón, hígado, gónadas y órganos endócrinos son invadidos frecuentemente: los tumores ováricos bilaterales son de particular importancia en la mujer, así como también las masas tumorales en mamas en mujeres de edad de gestación. Tumorações en el bazo y pulmones son poco comunes y raramente masivas. Los depósitos de neoplasma en el epicardio y miocardio no son infrecuentes. Hay poca diseminación en nódulos linfáticos periféricos, pero ocasionalmente los pacientes pueden exhibir tumores en una o más cadenas. La linfadenopatía generalizada periférica debida al tumor es rara, siendo el ataque masivo de los ganglios linfáticos del mediastino poco común. El tumor primario en el timo no ha sido observado. El ataque al círculo de Waldayer es raro en los casos de tumor de Burkitt's en Africa, pero ha sido reportado en los Estados Unidos de Norteamérica y en Inglaterra.

La frecuencia de tumores en la mandíbula en los casos africanos está relacionada con la edad, siendo la máxima incidencia

a los 3 años de edad, y de ésta baja progresivamente en adelante. La baja incidencia de tumores en la mandíbula, en los casos reportados en norteamérica, puede ser debido a diferencia en la edad de incidencia del tumor de Burkitt's en los dos continentes o, posiblemente, a una gran susceptibilidad de las mandíbulas de los africanos al crecimiento tumoral. Es común la participación múltiple de los cuadrantes de la mandíbula y, aún cuando solo un tumor es evidente a grosso modo, el examen patológico o radiológico de los cuadrantes restantes generalmente revela otros focos del tumor. El tumor parece iniciarse como uno o varios pequeños focos de osteolisis en las áreas molares o premolares, los cuales crecen o se extienden para formar tumores mayores, que producen desplazamiento y pérdida de los dientes. La participación de otros huesos, aparte de los de la mandíbula, es mucho menos frecuente, pero puede ocurrir en tumores simples o múltiples.

La paraplejía puede ser manifestación del tumor de Burkitt. Esta puede ser debida a infarto de la médula torácica baja, como resultado de la interferencia con el flujo vascular a ésta región, por un tumor retroperitoneal expansivo, o bien por participación meníngea con participación medular de compresión. El envolvimiento de las meninges de la base del cerebro, nervios craneales y, aún, de cerebro y tejidos medulares, ha sido reconocido recientemente con frecuencia creciente.

Existe ausencia de manifestaciones leucémicas significativas en la sangre periférica, pero se han descrito frecuentemente depósitos tumorales en huesos. La infiltración neoplásica puede ser difusa y reemplaza la médula ósea, aunque este hallazgo es poco común, excepto como una situación terminal o pre-terminal, y no ha sido reportada en ausencia de enfermedad extensa a otras áreas. Un pequeño número de células tumorales puede ser hallado en la sangre periférica en los casos avanzados, pero una elevación significativa de los glóbulos blancos debido a esas células y leucemia franca no ha sido reportado. Una reacción leucoeritroblástica puede ser hallada en la sangre periférica en casos en que se observa reemplazo de la médula ósea por el tumor.

HISTOPATOLOGIA

La fijación inmediata y adecuada de los tejidos frescos es esencial para la interpretación exacta de las secciones histológicas del tumor de Burkitt; fijación con formol es adecuada, pero fijadores especiales como el bicloruro de mercurio o biclorato, usualmente dieron mejor definición histológica o citológica.

El cuadro del crecimiento del tumor de Burkitt tiende a ser aquel de una masa expansiva, nodular, mas que el de células difusamente infiltrantes. La inclusión de órganos y estructuras tubulares por el tumor es marcada, particularmente en el hígado y bazo se observa la extensión parenquimatosa desde la cápsula a lo largo de sinusoides y tabiques.

Las secciones del tumor revelan un excesivo crecimiento de células linforeticulares indiferenciales, con poca variación en tamaño y apariencia. La actividad mitótica es alta, macrófagos con abundante citoplasma claro, conteniendo en su citoplasma fagocitadas células tumorales o restos celulares, son casi invariablemente hallados, esparcidos uniformemente a través del tumor, produciendo el característico cuadro de "cielo estrellado". El estroma de sostén y la distribución de las fibras reticulares varía con el tejido involucrado. En las grandes masas tumorales el retículo es escaso y encontrado como hilos delgados entre grupos ocasionales de células neoplásicas. La cohesividad de las células principales del tumor varía considerablemente en diferentes partes de la misma sección y depende grandemente de la fijación. En las áreas bien fijadas son generalmente cohesivas, sin embargo, cada célula tiene un margen de citoplasma, el cual, con coloración de hematoxilina-cosina, tiene un grado de autofilis equivalente al de las células plasmáticas. El uso de un objetivo de inmersión usualmente revela un poco de vacuolas citoplásmicas, que son un hallazgo prominente en las preparaciones mejor fijadas.

Los núcleos de las células tumorales son también muy

uniformes en tamaño y se aproximan al de los núcleos de los macrófagos. Son usualmente redondos, pero pueden ser ocasionalmente ovoides y mostrar una leve indentación. La membrana nuclear es prominente. La cromatina reticular se halla irregularmente distribuida en una paracromatina relativamente clara; los nucleolos son prominentes y usualmente son de 2 a 5.

CITOLOGIA

En preparaciones del tejido tumoral hechas en láminas porta-objetos por medio de "imprints" secados al aire y teñidos con romanovsky, las células tienen también cualidades muy uniformes en núcleo y citoplasma. Hay a menudo una variación en el tamaño de las células de 10 a 25 u, el cual es más grande que el aparecido usualmente en secciones, pero no corresponde a ninguna maduración aparente.

El citoplasma es moderado en cantidad, bien definido, profundamente basofílico y usualmente contiene un número de vacuolas claras de 1 a 2 u de diámetro. El citoplasma no es granular y homogéneo, aparte de una área pálida en la indentación nuclear. El núcleo puede también mostrar mas variaciones en apariencia que secciones histológicas con grados variables de indentación nuclear son mas comúnmente vistos. La cromatina reticular se halla distribuida más uniformemente que en secciones, pero la paracromatina permanece justamente bien definida y se pueden identificar de 2 a 5 núcleos de moderado tamaño.

Tinciones de sedimento obtenido de fluidos corporales son igualmente útiles en la caracterización de las células tumorales. Las células están bien preservadas en tales preparaciones y, cuando se desecan al aire, su apariencia corresponde a la arriba descrita.

HISTOQUIMICA Y CITOQUIMICA

Las células tumorales poseen una marcada pyroninofilia citoplasmática, que puede ser anulada por digestión previa con ribonucleasas. Sin embargo, ocasionalmente una célula puede contener gránulos toscos en el citoplasma, que son P.A.S. (Periodic Acid-Shiff) positivos. Pueden demostrarse gotas gruesas lípidas citoplasmáticas en una gran proporción de células tumorales en secciones en frío y fijadas en formol. Estas gotas se colorean con colorantes grasos neutros y pueden ser rápidamente extraídas con acetona y otros solventes lípidos. Gran cantidad de grasa neutra puede ser demostrada usualmente en los macrófagos dispersos entre las células tumorales. La fosfatasa alcalina y la actividad de estererasas no específicas están ausentes en las células tumorales y, cuando se usan métodos muy sensibles, pueden ser demostradas pequeñas cantidades de fosfatasa ácida en las células tumorales, de preferencia en los histiocitos, los cuales además tienen esterasa no específica.

ULTRAESTRUCTURA

A pequeño aumento se observa un monomorfismo obvio de las células neoplásicas. Estas son redondas u ovals y tienen una relación núcleo-citoplasma relativamente alta. Los macrófagos diseminados se ven conteniendo usualmente restos celulares fagocitados. Los rasgos ultraestructurales de las células típicas son los siguientes:

1. Núcleo
 - a) El núcleo es redondo u oval, encontrándose en el mismo indentaciones superficiales e irregulares. Raramente estas

indentaciones son profundas, pero cuando lo son, distorsionan la apariencia nuclear. Se observan proyecciones de la envoltura nuclear, que aparecen como satélites o como invaginaciones del núcleo. Tales cambios de la membrana nuclear no son, sin embargo, específicos para estas células tumorales.

- b) La cromatina es abundante y agrupada a la membrana nuclear y alrededor del nucleolo. La sustancia intercromática es relativamente clara, característica importante de las células indiferenciadas.
- c) Los nucleolos son muy grandes y usualmente visibles.

2. Citoplasma:

- a) El citoplasma es moderado pero variable en cantidad y densidad relativa.
- b) El hallazgo más característico es el gran número de polyribosomas.
- c) Las láminas ergastroplásmicas son raras.
- d) Las mitocondrias son pocas, grandes y tienen tendencia a polarizarse.
- e) Grandes inclusiones consistentes en vacuolas lípidas son halladas en algunas células.

Interpretados en base a los hallazgos ultraestructurales, un pequeño porcentaje de tumores examinados con microscopio electrónico muestran un definitivo pero muy limitado grado de diferenciación linfática o reticular (histiocítica).

MANIFESTACIONES CLINICAS

El tumor de Burkitt's es una enfermedad casi exclusiva de los niños, correspondiendo más frecuentemente al período de edad entre los 2 y los 15 años; sin embargo, puede ocurrir a cualquier edad. El promedio de edad de los pacientes comprendidos en este estudio es de 7,4 años. El tumor de Burkitt's representa más del 50 por ciento de las neoplasias malignas de los niños en las regiones africanas, donde es endémico, y representa menos del 0.02 % de todas las enfermedades malignas encontradas en los niños en los Hospitales General "San Juan de Dios" y "Roosevelt" de Guatemala. Fuera del continente africano y Nueva Guinea, en donde se observa con mucha frecuencia, el tumor de Burkitt's es más bien raro.

Clínicamente el tumor de Burkitt's variedad *africana*, se presenta con más frecuencia como masa tumoral en uno, varios o en todos los cuadrantes maxilares.

El tumor de Burkitt's variedad *americana* se manifiesta menos frecuentemente como tumores faciales; más bien, esta enfermedad es rara y se presenta más corrientemente como masas intra-abdominales o intratorácicas, confundiendo su sintomatología con la patología de los órganos que están comprometidos en cada paciente así: apendicitis aguda, obstrucción intestinal, tumores del ovario, suprarrenales, del testículo, del mediastino, etc.

La participación ganglionar generalizada que suele presentarse en las otras variedades de tumores del tejido linfático, no suele observarse en el tumor de Burkitt's, y la participación esplénica igualmente en menor. Las masas tumorales son altamente proliferativas y ampliamente diseminadas, con participación de uno o más de los siguientes sitios:

- a- Visceras pélvicas o abdominales.
- b- Tejidos blandos retroperitoneales.

- c- Huesos faciales o huesos largos.
- d- Glándula tiroides
- e- Glándulas salivales.
- f- Sistema nervioso central

Las masas retroperitoneales y la participación nodular de las vísceras abdominales son halladas prácticamente en todos los casos, aún en los pacientes en quienes el tumor se manifiesta como tumor facial mas evidente. El riñón, hígado, gónadas, órganos endócrinos, son frecuentemente tomados.

Es poco común el involucramiento del bazo, mediastino y pulmones en forma masiva.

La participación del sistema nervioso central se cita hasta en un 40 por ciento (meninges, base del cráneo, nervios craneales, cerebro, médula espinal, han sido reconocidos recientemente con frecuencia creciente).

Una característica de la enfermedad es que cursa sin manifestaciones leucémicas. La participación de la médula ósea es menos frecuente aún en la variedad americana.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Cuando el tumor se halla localizado en la cara, debe hacerse con las afecciones tumorales odontógenas o no odontógenas, como sigue:

- a. Odontógenos: Fibromas, tumores microfibromatosos, fibromas, puros, ameloblastomas, etc.
- b. No odontógenos: Benignos: Exostosis, osteomas, fibroma y osteofibroma osificantes, tumores de células gigantes, condroma.

Malignos: Sarcoma osteogénico, tumor de Ewing, mieloma múltiple, etc.

Otros: Tumefacciones gingivales, tumores mixtos de las glándulas salivales submaxilares, fibroma de la mucosa bucal.

Otras enfermedades que pueden confundirse con el linfoma de Burkitt's son: leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mieloblástica, reticulosarcoma, linfosarcomas en los cuales la interpretación histológica suele ser muy compleja para hacer una diferenciación clara cuando las manifestaciones clínicas no son concluyentes.

TRATAMIENTO

En años anteriores, varios cientos de pacientes han sido tratados al azar en ensayos clínicos, con el propósito de mejorar la quimioterapia de esta enfermedad. Estos ensayos mostraron que el 90 por ciento de los pacientes con tumor de Burkitt tienen remisiones completas después de una dosis única de 40 mg/kg de peso corporal, de ciclofosfamida. Las remisiones fueron mas durables en pacientes tratados con dosis múltiples que los comparados con dosis única de la droga.

La introducción de otros agentes en el tratamiento primario de la enfermedad, incluyen sulfato de vincristina, methotrexate y arabinósido de citosina, los cuales también mejoraron la duración de la remisión, pero no fueron superiores a las dosis múltiples de ciclofosfamida. La afección del sistema nervioso central fue mejorada exitosamente con el uso de quimioterápicos intratecales.

El pronóstico es mas favorable en pacientes con enfermedad localizada que en pacientes con enfermedad generalizada. La

evidencia clínica y de laboratorio abundante, apoya la hipótesis de una respuesta inmunológica antitumoral en el infoma de Burkitt. Investigaciones en este campo han guiado a un ensayo controlado de inmunoterapia, usando vacuna BCG. Los resultados preliminares indican un efecto beneficioso de la inmunoterapia en la prevención de las recaídas extradurales. La investigación en el Linfoma de Burkitt ha producido información importante referente a los principios generales en el tratamiento químico de la neoplasia; por ejemplo, la respuesta inicial muy efectiva es atribuible a la rápida proliferación de las células del tumor, las cuales tienen un período de doble crecimiento de aproximadamente 24 horas, lo cual da una gran proporción de células tumorales susceptibles a los agentes citotóxicos. La evidencia de la respuesta inmunológica antitumoral, ha señalado el camino de la posible inmunoterapia efectiva. El reconocimiento y manejo de las complicaciones neurológicas han guiado a proyectar regímenes quimioterápicos intratecales. Estos avances han beneficiado materialmente la terapéutica, que se acerca a la de tratamiento del linfoma maligno, y ha mejorado una base en el optimismo del control quimioterápico del cancer.

En los 11 años anteriores, más de 500 pacientes con tumor de Burkitt han sido vistos en el Hospital Universitario de Idaban, Nigeria; 400 de ellos han recibido algún tratamiento. Se ensayaron agentes alquilantes, antibióticos, alcaloides, antimetabolitos y algunas drogas citotóxicas que se obtuvieron fueron incluidas en los ensayos. La droga más efectiva fue la ciclofosfamida (cytoxan), mechlorethamina hidrocloreto (mostaza nitrogenada) y methotrexate le siguieron. La ciclofosfamida fue dada intravenosa a la dosis de 10-15 mg/kg. de peso diariamente por 7-10 días. Cuando el tumor era pequeño o limitado solamente a la cara, la dosis usada fue la baja (10 mg/kg), pero cuando estuvieron presentes grandes masas abdominales, fue usada la dosis más alta (15 mg/kg). A través del curso de tratamiento se llevaron a cabo conteos sanguíneos tres veces por semana. La respuesta fue buena generalmente, y más del 90 por ciento de los pacientes mostraron regresiones completas significativas en la mayoría de los casos. Al salir del hospital, los pacientes fueron mantenidos con terapia de

ciclofosfamida a dosis de 5-7.5 mg. por 6-8 semanas, ajustados de acuerdo al conteo sanguíneo semanal. Los pacientes fueron seguidos a intervalos regulares por 1 año o más. Las recurrencias fueron tratadas como nuevas. Las recurrencias durante la terapia prolongada fueron usualmente resistentes a la ciclofosfamida y frecuentemente a otras drogas citostáticas.

La mechlorethamina hidrocloreto fue la más efectiva cuando se dio intra-arterialmente en una dosis simple de 0.5 a 0.75 mg/kg. de peso corporal en el arco ascendente de la aorta, vía catéter. La respuesta fue muy buena con respecto a la regresión del tumor y la supervivencia, pero el uso de este método fue limitado por el hecho de lo complicado de su administración. La mechlorethamina hidrocloreto intravenosa produjo solamente respuesta escasa y corta y no fue muy usada.

El methotrexate a dosis de 0.2 mg/kg. de peso corporal, 2 veces semanalmente intratecal, da palicación temporal del tumor de Burkitt meníngeo.

Más del 90 por ciento de los pacientes que complementaron el primer curso del tratamiento, mostraron regresiones completas del tumor, y más del 40 por ciento de los casos tratados han sobrevivido por 5 años o más, algunos más de 10 años. Las recurrencias después de 2 años son raras y excepcionales después de los 3 años. Factores del huésped han contribuido a estos resultados. Un cuarto o un quinto de estos pacientes, quienes habían tenido largas remisiones, no completaron el curso del tratamiento, y algunos fueron perdidos al seguirlos. Algunos tumores regresaron después de que la quimioterapia activa fue suspendida o abandonada. Estas observaciones y otros estudios clínicos y de laboratorio, son evidencia, y apoyan la presencia de factores del huésped en pacientes con tumor de Burkitt. El éxito del tratamiento del tumor de Burkitt animó la quimioterapia de otros tumores, tal como el coriocarcinoma (el cual se ha llevado a gran éxito en Ibadán, Nigeria), tumor de Wilms, hepatomas y cancer mamario. Tales programas, aparte de salvar vidas y proveer

paliación, nos ayudan a conocer mejor el cancer

EL PAPEL DE LA RADIOTERAPIA

La enfermedad localizada es radiosensible. Series muy cortas de pacientes han sido tratados con radioterapia en la variedad americana. En 3 casos de enfermedad localizada, la irradiación combinada con cytoxán produjo dos remisiones de 56 y 11 meses respectivamente. En algunas series el linfoma tipo Burkitt ha sido dramáticamente radiosensible, sino radiocurable

Debe de quedar claro, que antes de instituir la radioterapia, se debe definir y precisar el grado de extensión del neoplasma, para lo cual es necesario realizar exámenes de Rx de tórax, urograma excretor, linfograma, estudios de oídos, nariz y garganta, evaluación neurológica y laparatomía exploradora, incluyendo biopsias del hígado y médula ósea. Una esplenectomía puede estar indicada al momento de la laparatomía.

En el sistema africano delineado por Ziegler, el simple o múltiple sitio del linfoma de Burkitt en la mandíbula y/o maxilar, es Estado I ó II. En este estado temprano obtiene cerca del 90 por ciento de remisiones por más de 1 año, mientras que con Estado IV de la enfermedad, envolviendo huesos o sistema nervioso central, no pueden esperarse remisiones prolongadas.

La enfermedad en otras áreas —abdominal e intratorácica— es considerada Estado III, y resultados intermedios pueden ser esperados. Probablemente una escala diferente de la usada en Africa es requerida en América, porque la incidencia del ataque a la mandíbula es menos frecuente.

La exposición anterior es definitivamente sobre la terapia propia del tumor; generalmente, el estado del paciente es tratado en base al criterio médico en cada caso (transfusiones, dietas, etc.).

MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente trabajo, se revisaron los protocolos de los especímenes quirúrgicos del Laboratorio de Anatomía Patológica "Dr. Carlos Martínez Durán" y Hospital Roosevelt de Guatemala, así como las Historias Clínicas de los pacientes a los cuales se les hizo diagnóstico de linfoma de Burkitt confirmado.

Dicha revisión se efectuó en el Hospital General "San Juan de Dios" y "Roosevelt", desde el 1o. de enero de 1970 hasta el 30 de octubre de 1974, habiéndose encontrado únicamente siete casos; de ellos, cinco pertenecen al Hospital General "San Juan de Dios" y dos al Hospital "Roosevelt".

Para el efecto, se analizaron los siguientes parámetros: edad, sexo, origen, raza, etc.

Así mismo, se revisó la literatura hasta la fecha.

HISTORIAS CLINICAS

PRIMER CASO:

R. R. V. (con Historia Clínica NO. 11712-70), de 12 años de edad, originario de la Aldea El Jute, La Canoa, Baja Verapaz, ingresa el 26 de junio de 1970 con historia de debilidad generalizada de 30 días de evolución, así como palidez, adenopatía inguinal, fiebre, distensión abdominal y evacuaciones diarreicas, dolor en rodillas y muslos y edema generalizado.

Examen Físico: Malas condiciones nutricionales, adenopatía (axilar, supraclavicular e inguinal) dolorosa, de consistencia dura, móviles, que miden alrededor de 1 cm. de diámetro. Pulmones con estertores congestivos en ambas bases. Corazón taquicárdico a 110x'. Hepatomegalia. Miembros inferiores: edema Grado III.

Impresión Clínica de Ingreso:

- 1) Leucemia aguda.
- 2) Linfosarcoma generalizado en fase terminal

A su ingreso se efectuó biopsia de ganglio inguinal derecho, diagnosticado como Linfoma de Burkitt (30688-70 y 30659-70). Se le efectuaron exámenes de laboratorio de rutina (hematología, heces, orina, química, etc.). Además Rayos X de tórax, normales. Frote periférico, encontrándose aumento de las células linfoblásticas. Médula ósea: leucemia linfoblástica o linfosarcoma con invasión medular.

Tratamiento: Se dio tratamiento Purinetol, Prednizona y Maalox, así como transfusiones sanguíneas. Además, se le efectuaron controles hematológicos, habiendo oscilado los glóbulos blancos entre 8350 a su ingreso y el más bajo de 1350, habiéndose obtenido un promedio de 3,200.

Evolución: El paciente fue empeorando paulatinamente, hasta

fallecer el día 7 de agosto de 1970, sin especificarse el cuadro final, y luego de haber estado 38 días hospitalizado.

Autopsia No. 424-70. Foto: No. 424-70.

SEGUNDO CASO:

A de J. B. L., de 10 años de edad, originario de Cantón Horcones, Esquipulas, Chiquimula, con historia clínica No. 20022-70. Ingresó el 3 de noviembre de 1970 con historia de 50 días de evolución de dislalia y tumoraciones en región cervical; fiebre constante, debilidad generalizada. El paciente fue referido del Hospital de Chiquimula.

Examen Físico: Condiciones nutricionales adecuadas; febril, con adenopatía cervical bilateral, donde también se encuentran masas de más o menos 5 cms., de diámetro, no dolorosas, poco móviles, de consistencia dura, que deforman el cuello. No organomegalia. Resto del examen normal.

Impresión Clínica de Ingreso:

- 1) Linfoma
- 2) Descartar leucosis

Se le efectuó biopsia de ganglio cervical izquierdo, informado como Linfoma tipo Burkitt (32772-70). Además, se le efectuaron los exámenes de laboratorio de rutina, así como Rayos X de tórax y cuello que fueron reportados normales. Médula ósea: linfoma en fase leucémica. Frote periférico: linfoma en fase leucémica.

Tratamiento: Purinetol, Prednizona, Neutragel. Transfusiones sanguíneas y radioterapia.

Un informe de hematología reportó glóbulos blancos bajos. Se

decide omitir Purinetol y bajar dosis de esteroides. Posteriormente paciente presenta melena epistaxis y abdomen agudo, falleciendo el día 30 de marzo de 1971, luego de 145 días de hospitalización.

TERCER CASO:

O. R. H. B., de 6 años de edad originario y residente en esta capital (con historia clínica No. 05701-72), que ingresa el 15 de febrero de 1972, con historia de 2 meses de evolución de apareamiento de masa en región axilar izquierda, de mas o menos 1.5 cms., de diámetro, así como en la región cervical izquierda. Estas masas han ido en aumento, son indoloras.

Examen Físico de Ingreso: En buenas condiciones nutricionales y generales. Adenopatía cervical izquierda y derecha, de mas o menos 0.5 cms. de diámetro. En tórax presenta masa en borde externo del pectoral izquierdo, a nivel de la axila, de aproximadamente 1.5 cms., de diámetro. El resto del examen fue normal.

Impresión Clínica de Ingreso:

- 1) Adenitis de etiología a determinar.
- 2) Discrasia sanguínea.
- 3) Infección respiratoria superior.

Se efectuaron exámenes rutinarios de laboratorio, habiendose obtenido, en hematología, glóbulos blancos con un máximo de 13,150 y un mínimo de 4,250. El resto de los exámenes se encontraba dentro de límites normales.

Rayos X de tórax y cráneo normales. Exámenes de médula ósea se reportan normales. Se efectuó biopsia de ganglio axilar izquierdo, diagnosticada como linfosarcoma tipo Burkitt (No. 40166-72).

Tratamiento: Se dio tratamiento con radioterapia, dosis total 2,600 r. Se le da egreso el día 2 de julio de 1972, no habiendo más datos de control posterior, después de haber estado hospitalizado 137 días.

CUARTO CASO:

L. Y. B. G., de 3 años de edad (con historia clínica No. 13826-72), originaria de Puerto Barrios, habiendo ingresado el 14 de septiembre de 1972, con historia de poliaquiuria y masa en región suprapúbica de 2 meses de evolución, con pérdida progresiva de peso.

Examen Físico de Ingreso: En regulares condiciones nutricionales. Adenopatía cervical posterior no dolorosa (no se reporta tamaño). No organomegalia. Masa en región suprapúbica de forma elíptica, de 13 x 6 cms., dura, no dolorosa, con cierta movilidad. Resto de examen físico fue formal.

Impresión Clínica de Ingreso:

- 1) Retención urinaria de etiología a determinar.

Se efectuaron los exámenes de rutina de laboratorio, estando los mismos dentro de límites normales.

Rayos X de tórax y abdomen normales. Pielograma descartapatología renal y suprarrenal. Posteriormente se le efectuó laparatomía explorada, encontrándose tumor en íleon terminal, diagnosticado como tumor de Burkitt. (42942-72).

Tratamiento: No recibió tratamiento con citostáticos ni radiación.

El cuadro clínico final se complicó con vómitos constantes, falleciendo el día 22 de octubre de 1972. Permaneció en hospitalización 39 días. Los diagnósticos clínicos finales fueron:

- 1) Hemorragia gastrointestinal masiva
- 2) Linfoma de Burkitt

QUINTO CASO:

F. G. G., (con historia clínica No. 20482-71), de 13 años de edad, originario de Huehuetenango, quien ingresa el 22 de diciembre de 1971, con historia de 5 meses de evolución de prurito nasal; tres meses después notó el apareamiento de masa en fosa nasal izquierda. Fue tratado en Hospital de Huehuetenango, pero referido después por no haber mejoría.

Examen Físico a su Ingreso: En aceptables condiciones nutricionales. Únicamente presenta como dato positivo masa en fosa nasal izquierda, con deformidad de la misma. No reportan adenopatía.

Impresión Clínica de Ingreso:

- 1) Rinoescleroma.

Se efectuaron exámenes de laboratorio, que se encontraron dentro de límites normales.

Rayos X de tórax y abdomen normales. Médula ósea normal. Biopsia de lesión nasal, fue diagnosticada como tumor de Burkitt. (38382-72)

Tratamiento: Radioterapia y ciclofosfamida, sin reportar dosis. Actualmente el paciente está esperando que se le efectúe reparación de nariz, pero no se ha efectuado por temor a una recidiva que complique más el caso. Actualmente el paciente se encuentra hospitalizado.

SEXTO CASO:

E. L. H. R., (con historia clínica No. 392074), de 5 años de

edad, que ingresó el día 9 de diciembre de 1971 por masa abdominal (no hay más datos de este paciente, ya que la papelería está incompleta).

Se le efectuaron exámenes de laboratorio de rutina, encontrándose dentro de límites normales. Rayos X y serie gastroduodenal normales. Arteriograma femoral: tumefacción vascular abdominal derecha anterior. Se le laparatomizó, encontrándose masa tumoral a nivel de íleon terminal así como invasión a ovario derecho. Se le efectuó resección intestinal y ooforectomía derecha. Diagnóstico: tumor de Burkitt (S-71 31149).

Tratamiento: Se le dio tratamiento con Endoxan, antibióticos y transfusiones sanguíneas. Paciente evolucionó desfavorablemente, presentando lesiones en todo el cuerpo, leucopenia severa y cuadro de septicemia, falleciendo el día 15 de enero de 1972.

Diagnósticos Clínicos Finales:

- 1) Insuficiencia cardíaca
- 2) Septicemia
- 3) Linfoma de Burkitt.

SEPTIMO CASO: (Hospital Roosevelt)

E.R.O.S., (con historia Clínica No. 425442), de 3 años de edad, quien ingresó el día 29 de septiembre de 1972, con historia de evacuaciones diarreicas, dolor abdominal, vómitos y náusea.

Examen Físico de Ingreso: En malas condiciones nutricionales, taquicárdico (100x'), febril, taquipnéico, con cuadro de abdomen agudo.

Impresión Clínica de Ingreso:

- 1) Invaginación intestinal.

Ese mismo día se le laparatomizó, encontrándose masa tumoral en íleon terminal, de 5 x 6 cms., forma ovoidea, la cual se resecó, enviándose a Patología, donde fue informada como tumor de Burkitt.

Posteriormente presentó sepsis en herida operatoria.

Tratamiento: Se le dio tratamiento con Endoxán. Control seriado de hematología, transfusiones sanguíneas. Paciente presente cuadro de dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca, íleo paralítico y amigdalitis aguda, falleciendo el 14 de diciembre de 1972. No existen datos de autopsia.

CONCLUSIONES

1. Los linfomas de Burkitt son neoplasias raras en los Hospitales General "San Juan de Dios" y "Roosevelt" de Guatemala.
2. La edad promedio de todos los casos diagnosticados en esta enfermedad fue de 7.4 años.
3. El grupo étnico ladino fue el más afectado, con 100 por ciento.
4. El sexo masculino fue afectado en el 71.4 por ciento y el femenino en el 28.6 por ciento.
5. Al igual que en otros linfomas, la religión, condición social, los hábitos personales, no tienen ninguna relación en la incidencia de esta enfermedad.
6. El mayor número de pacientes no estaba centralizado en la ciudad capital, sino que vinieron de diferentes departamentos.
7. Los pacientes de nuestra serie consultaron por apareamiento de masa tumoral, asociándose con otros síntomas, como fiebre, pérdida de peso, anorexia.
8. Al contrario de lo descrito por autores africanos, la zona más afectada fue el abdomen, en nuestros casos.
9. En los casos presentados, el tiempo promedio de evolución antes de su ingreso fue de 2 meses.
10. El 71.42 por ciento de nuestros pacientes presentó adenopatía al momento de su ingreso. En el resto no se encontró una buena historia para descartarla.
11. El diagnóstico clínico correcto al ingreso al hospital, se hizo en el 0% de los casos.

12. Para obtener el diagnóstico definitivo en nuestros casos, fue necesario el examen de anatomía patológica en el 100 por ciento.
13. En nuestra serie, el tiempo promedio de hospitalización fue de 77.7 días.
14. De los 7 casos encontrados, 5 fallecieron en un promedio de 47.4 días de hospitalización; 1 caso no se supo más de él, y el otro aún está vivo en el Hospital General "San Juan de Dios".
15. El tratamiento de elección fueron los citostáticos (purinetol en 2 casos, endoxán en 2 casos), radioterapia (3 casos), (a uno se le dio purinetol al mismo tiempo), y a 1 caso no se le dio tratamiento.
16. En 3 casos se efectuó laparotomía exploradora, encontrándose masa tumoral en intestino delgado (íleon terminal), efectuándose resección intestinal.
17. En 2 casos de nuestros pacientes, se comprobó leucemia linfoblástica por médula ósea, aunque un tercer caso sangró, pero no se efectuó diagnóstico de leucemia.

RECOMENDACIONES

- 1o. Es indispensable efectuar una historia clínica y un examen físico general, completo y detallado de los enfermos, anotando los datos mas importantes de los mismos, ya que, en nuestro estudio, encontramos una deficiencia notoria de datos que hubieran sido de mucha ayuda para hacer un diagnóstico rápido y preciso, así como para el análisis posterior de los casos.
- 2o. Presentar completa colaboración a todo paciente referido de algún centro de salud u hospital departamental, máxima si ya tienen diagnóstico histológico comprobado o si la historia de la enfermedad es sugestiva de un proceso maligno.
- 3o. Orientar a la población en general, hacia una consulta prematura cuando el paciente presente una masa anormal que no ha cedido con tratamiento médico.
- 4o. Efectuar biopsia y estudio histopatológico de toda masa inflamatoria que, después de tratamiento con antibióticos, no haya involucionado.
- 5o. Tratar de instituir los tratamientos adecuados lo más pronto posible después de efectuado el diagnóstico histopatológico de la enfermedad.
- 6o. Efectuar controles periódicos hematológicos y anotarlos en una tabla especial a todo paciente que esté bajo tratamiento de citostáticos.
- 7o. Orientar a las personas que tienen relación con los pacientes, haciendo énfasis sobre la necesidad de controles periódicos para conocer la evolución de la enfermedad y, con ello, poder ofrecerles un tratamiento adecuado cuando el caso amerite, y así, ayudar a sus propios familiares u amigos y obtener un

mejor pronóstico y mayor sobrevida de los mismos.

- 8o. Pedir colaboración a las personas que solicitan historia clínicas en ambos hospitales, para que sean devueltas lo más pronto posible ya que, por esta causa, muchos casos no se pueden estudiar adecuadamente y, por lo tanto, no se puede hacer un estudio completo.
- 9o. Investigar la relación que existe entre malaria y linfoma de Burkitt en nuestro medio.
10. Pedir a los Jefes de Departamentos de Patología de dichos Hospitales, que los trozos de parafina de los casos interesantes sean archivados, para que cuando se quiera efectuar un estudio se hagan nuevos cortes, y que las láminas originales no sean prestadas, ya que muchos casos se pierden por esta causa.

BIBLIOGRAFIA

1. Achong, B. G., and Epstein, M. A. The fine structure of the Burkitt tumor. *J. Natl. cancer inst.*, 36: 877-897, 1966.
2. Beltran, G., et al: Burkitt's lymphoma in Colombia, *American J. Med.* 40(2): 211-216, 1966.
3. Burchenal Joseph H., M. D. Burkitt's tumor as a Stolkins hose for leukemia *Jama* 222: 1164, 27 nov 1972.
4. Burkitt, Denis: Investigación sobre el infoma de Burkitt. *Abbotempo* 4: 26-33, 1967.
5. Burkitt, Denis: The African lymphoma, epidemiological and therapeutics aspects. *IN: Zarfontis: proceeding of the international conference on leukemia Lymphoma Philadelphia Lea & Febiger, 1968, p 321.*
6. Burkitt lymphoma and malaria. *Lancet* 2: 300-1, aug. 70.
7. Burkitt, Denis.: A sarcoma involving the jaws in African children. *Brits. J. Surg.* 46: 218, 1968.
8. Byrne EB, et al. A sero-epidemiological study of Epstein-Barr virus and other viral antigens in sarcoidosis. *American Journal of epidemiology*, vol 97, No. 5, mayo 1973, p 335-63.
9. Carbone Paul P. Burkitt's Tumor. *Annals of internal medicine* vol. 70, No. 4, April 1969.
10. Clift, R. A., Wright, D. H., Clifford, P.: Leukemia in Burkitt lymphoma. *Blood* 22:243, 1963.
11. Dalldorf, G. Bornhort F. E. Childhood leukemia, malaria and Burkitt's lymphoma. *New Engl. J. Med* 287: 1216, 1 feb 1973.

12. Dalldorf, G. Barnhort, F. E. Epidemiology of Burkitt's lymphoma. *New Engl. J. Med.* Nov 2, 1972, No. 18, vol 287.
13. De León Galvez, Silvio Manfredo: Incidencias de linfomas en el Hospital General, revisión de los departamentos de medicina cirugía y pediatría. Tesis. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias médicas, Oct 1965.
14. Evans, Alfred S. Naomi F. Tothfield. Epstein Barr virus and other viral antibodies in systemic lupus erythomatosus. *The Lancet*, No. 7812, vol 1, Saturday 19 may 1973, pp 1127.
15. Evans, D. L., Barnett, J. W., Bowen, J. M. y Mochowski, L.D. Antigenic relationship between the herpesvirus of infection bovine Rhinotraqueitis, Mark's disease, and Burkitt lymphoma. *Journal of Virology*. Vol 10. Aug 72, No. 2, pp 277.
16. Gloser, Ronal and Rapp, Fred.. Rescue of Epstein-barr virus from somatic cell hibrids al Burkitt lymphoblastoid cell. *J. of Virololy*, Vol 10, Aug 72, No. 2, p 288.
17. Golbey B. Robert. Chematorapy of Cancer. *The American Journal of Nursing*. Vol 60, April 1960.
18. Greenwood, B.M., et al. Burkitt lymphoma and malaria. *Lancet* 2: 418,22, Aug 70.
19. Perez y Perez, Otto Rene, Linfomas. Tesis (Médico y Cirujano) Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas 1973.
20. Histopathological definition of Burkitt's tumor. *Bull Who* 40: 601-607, 1969.
21. Henle, G., Henle, W., Diehl, V.: Relation of Burkitt tumor associated herpes-like virus to infectious mononucleosis. *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 59: 94, 1968.
22. Rappaport, Henry. M.D. Tumors of the hematopoietic sistem Washington, D.C. Armed Forces institute of Pathology. 1966. pp 107-111.
23. Rappaport, Henry., (Winter, W.J., and Hicks, E.B.,) Wright, Dennis H. and Dorfman, Ronald F., Suggested Criteria for the diagnosis of Burkitt's tumor. *Cancer Research*, vol 27, No. 12, December 1967.
24. Robbins, Stanley L.: *Tratado de Patología*. Trad. por Homero Vela Treviño, 3a. Ed. México, ed. interamericana, 1968. oo 109-112.
25. Stewart, A.M.: Burkitt lymphoma and malaria. *Lancet* 2:771, 10 oct. 70.

Br. Mario Ramiro Hernández Chávez

Héctor Federico Castro
Asesor

Dr. Isaías Ponciano
Revisor

Dr. Julio de León
Director Fase III

Dr. Francisco Saenz Bran
Secretario General.

Dr. Carlos Armando Soto
Decano