

# PANCREATITE AGUDA COMO MANIFESTAÇÃO DE LINFOMA DE BURKITT Em Idade Pediátrica

Filipe GLÓRIA SILVA, Mafalda PAIVA, Ana TAVARES, Ana LACERDA, Gabriela PEREIRA, António MARQUES, Deolinda BARATA, José CABRAL

## RESUMO

A pancreatite é uma patologia pouco frequente em Pediatria, com etiologia mais variada que no adulto, sendo as causas tumorais particularmente raras. Os autores apresentam o caso de um adolescente de 13 anos, previamente saudável, internado na Unidade de Cuidados Intensivos com os diagnósticos de pancreatite aguda, derrame pleural bilateral e ascite. Na avaliação imagiológica apareceram imagens sugestivas de processo infiltrativo da parede gástrica. A endoscopia digestiva alta mostrou tumor infiltrativo da mucosa gástrica e bulbo duodenal com úlcera gigante, com biópsias compatíveis com Linfoma de Burkitt, confirmado por citologia e citometria do líquido ascítico. Durante a evolução houve ainda necessidade de colocação de endoprótese biliar por colestase obstrutiva de agravamento progressivo. Após estadiamento (estádio III), iniciou o protocolo FAB LMB 96 obtendo remissão completa. A pancreatite aguda e a colestase são formas de apresentação raras de linfoma neste grupo etário.

## SUMMARY

**PAEDIATRIC BURKITT LYMPHOMA PRESENTING AS ACUTE PANCREATITIS**  
Pancreatitis in children and adolescents is uncommon and its causes are more varied in this age group than in adults. A tumoral aetiology is particularly rare. We present the case of a 13-year-old boy who was admitted to our Intensive Care Unit with the diagnosis of acute pancreatitis, bilateral pleural effusion and ascites. Serial sonographic and computed tomography evaluations were suggestive of an infiltrative process of the gastric wall. Endoscopy showed an infiltrative tumor of the gastric mucosa and duodenum with a giant ulcer. Biopsies were compatible with Burkitt Lymphoma confirmed by ascitic fluid cytology and cytometry. Because of severe progressive cholestasis a temporary biliary stent was placed in the common bile duct. After staging (stage III), the patient was treated according to FAB LMB 96 chemotherapy protocol, achieving complete remission. Acute pancreatitis and cholestasis are rare presentations of lymphoma in the paediatric age group.

F.G.S., M.P., G.P., A.M., D.B.:  
Unidade de Cuidados Intensivos  
Pediátricos. Hospital de  
Dona Estefânia. Lisboa  
J.C.: Unidade de Gastrentero-  
logia Pediátrica. Hospital de  
Dona Estefânia. Lisboa  
A.L.: Instituto Português de  
Oncologia Francisco Gentil.  
Lisboa

© 2008 CELOM

## INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda é uma patologia pouco comum na idade pediátrica. Ao contrário do que acontece nos adultos, em que 80% dos casos estão associados ao alcoolismo e a doença das vias biliares, a sua etiologia na criança é mais variada. Surge mais frequentemente associada a trauma, doença multissistémica, fármacos, infecções e anomalias congénitas do sistema pancreatico-biliar. Existem também casos idiopáticos que ocorrem, geralmente, em crianças com mais de três anos<sup>1,2</sup>. A causa tumoral é tão rara que não é, muitas vezes, especificada nas listagens de etiologias possíveis.

O Linfoma de Burkitt é um linfoma de células B de alto grau de malignidade com três variantes descritas na classificação da Organização Mundial de Saúde<sup>3</sup>. A variante endémica, descrita por Denis Burkitt em 1958, ocorre em crianças da África equatorial, classicamente com envolvimento dos ossos da face e, eventualmente, do tubo digestivo, rim e outros locais extranodais. A forma associada à imunodeficiência surge predominantemente em doentes infectados pelo VIH, mas pode associar-se a outras imunodeficiências congénitas e adquiridas. O tipo esporádico tem casos descritos em todo o mundo, representando 1 a 2% dos linfomas no adulto e até 40% dos linfomas em crianças nos EUA e na Europa ocidental. O tumor primário localiza-se preferencialmente na cavidade abdominal e, em particular, na região ileocecal (50% dos casos na criança). Deste modo, as formas de apresentação mais frequentes são dor e distensão abdominais, com ou sem massa palpável, náuseas e vômitos, podendo ocorrer invaginação, oclusão ou perfuração intestinal<sup>3,4</sup>.

O objectivo deste trabalho é divulgar uma localização e uma forma de apresentação raras de linfoma de Burkitt, revendo a abordagem do diagnóstico etiológico de um caso inicialmente diagnosticado como pancreatite aguda.

## CASO CLÍNICO

Adolescente de 13 anos, sexo masculino, raça caucasiana, sem antecedentes familiares relevantes, previamente saudável, jogador federado de futebol. Doze dias antes do internamento iniciou toracalgia à esquerda, interpretada como lesão muscular e medicada com diclofenac. Sete dias mais tarde foi reavaliado por manter as queixas, agora associadas a epigastralgia, sendo medicado também com sucralfato. Por agravamento da dor epigástrica, que passou a irradiar em cinturão, associada a icterícia e colúria com cinco dias de evolução, recorreu ao Serviço de Urgência do nosso hospital, ficando internado na Unidade de

Cuidados Intensivos Pediátricos com os diagnósticos de pancreatite aguda, derrame pleural bilateral e ascite. Na observação inicial apresentava-se prostrado, com escleróticas discretamente ictericas, semiologia de derrame pleural à direita e massa dolorosa à palpação na transição epigastro-hipocôndrio direito. Laboratorialmente salientava-se hemoglobina de 11,2 g/dl, hematócrito 32,7%, leucócitos 7450/ $\mu$ l, 66% de neutrófilos, proteína C reactiva de 1,77 mg/dl, ureia 49 mg/dL, glicemia 92 mg/dl, calcemia 9,7 mg/dl, AST 315 u/l, ALT 392 u/l, LDH 1173 ui/l, amilase

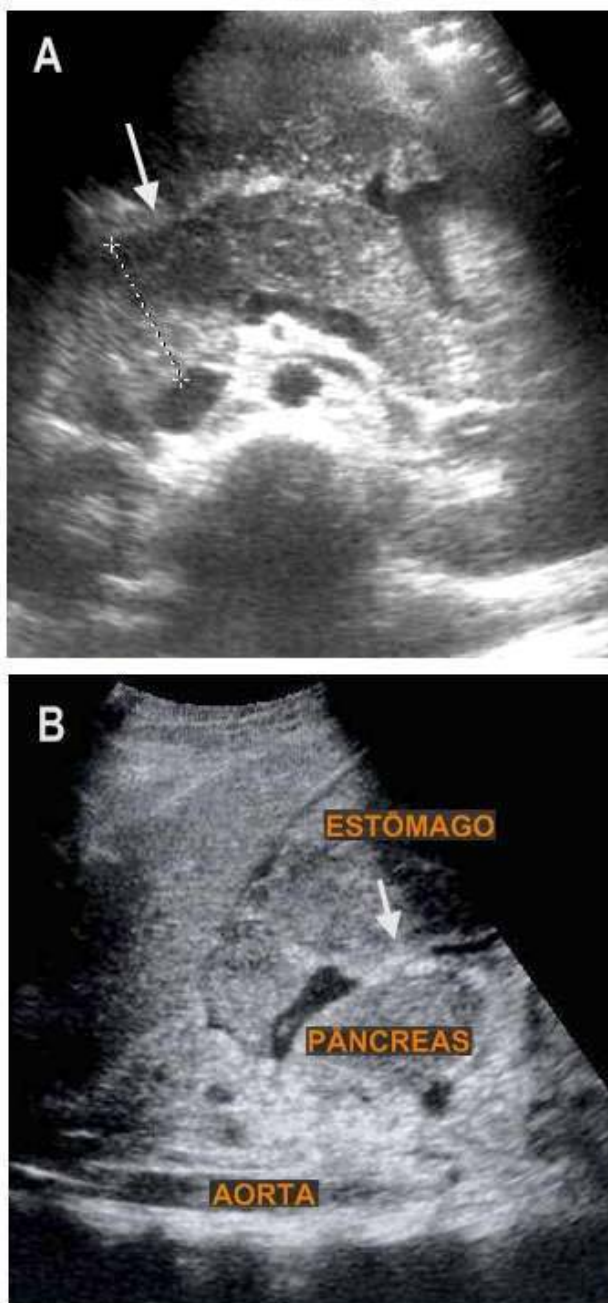


Fig. 1A – Área hipocogénica no corpo do pâncreas (seta); B - Esboço de plastron na região epigástrica (seta).

339 u/l, bilirrubina total 4,52 mg/dl e directa 3,43 mg/dl. Serologia para HIV 1 e 2 negativa, serologia para EBV apenas com EBNA positivo. A ecografia mostrou um derrame pleural bilateral puro, aumento de volume difuso do pâncreas e ascite. Durante o internamento ficou em pausa alimentar e iniciou fluídos endovenosos, analgesia e, após agravamento do quadro, perfusão de octreotido.

Da primeira avaliação ecográfica, complementada com tomografia computadorizada (TC), destaca-se a visualização de área hipocogénica no corpo do pâncreas, interpretada como possível área de necrose, má definição da parede gástrica e arco duodenal e dilatação das vias biliares extra-hepáticas. No quarto dia verificou-se agravamento do derrame pleural e da ascite e a ecografia mostrou área hipocogénica ocupando

tudo o corpo do pâncreas e esboço de *plastron* na região epigástrica (Figura 1). Na TC contrastada observou-se espessamento acentuado das paredes gástricas e irregularidade dendrítica da parede posterior do espaço pré-pancreático (Figura 2). Foi feita toracocentese e paracentese revelando líquido sero-hemático de elevada celularidade (>1000 células/mm<sup>3</sup> no líquido ascítico), cujo exame citológico era sugestivo de linfoma. A endoscopia digestiva alta mostrou pregas gástricas espessadas, úlcera gigante de bordos nodulares e irregulares envolvendo o antro e a pequena curvatura (Figura 3), condicionando grande estreitamento da região pré-pilórica; bulbo hiperemiado com múltiplas formações nodulares, estendendo-se até à segunda porção do duodeno. Por agravamento progressivo da colestase, com bilirrubina directa de 10,9 mg/dL no sexto dia, realizou ainda colangiopancreatografia retrógrada endoscópica com esfínterectomia e colocação de endoprótese na via biliar principal, que foi eficaz, com descaída progressiva dos níveis de bilirrubina.

No exame histológico dos fragmentos de biópsia gástrica e duodenal observou-se infiltração do córion por neoplasia tipo linfóide; a citometria de fluxo do líquido ascítico mostrou um padrão imunofenotípico CD20+, CD10+, bcl- e Ki67 em mais de 90% das células, compatível com Linfoma de Burkitt (LB). O medulograma tinha infiltração de 3-4% de células de LB e a pesquisa destas

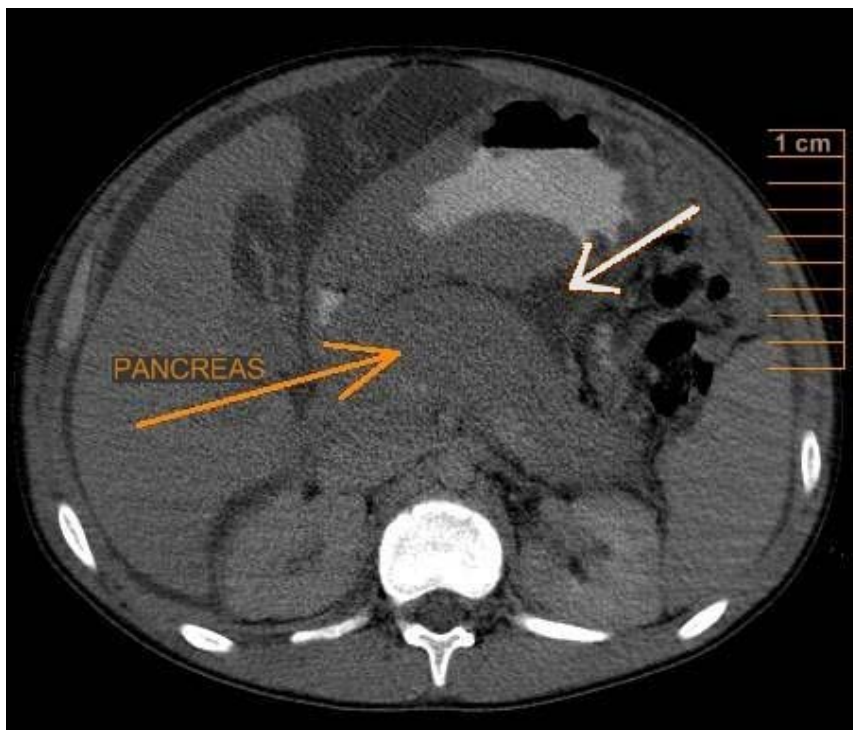


Fig. 2 – TC contrastada mostrando espessamento acentuado das paredes gástricas e irregularidade dendrítica da parede posterior do espaço pré-pancreático (seta da direita).

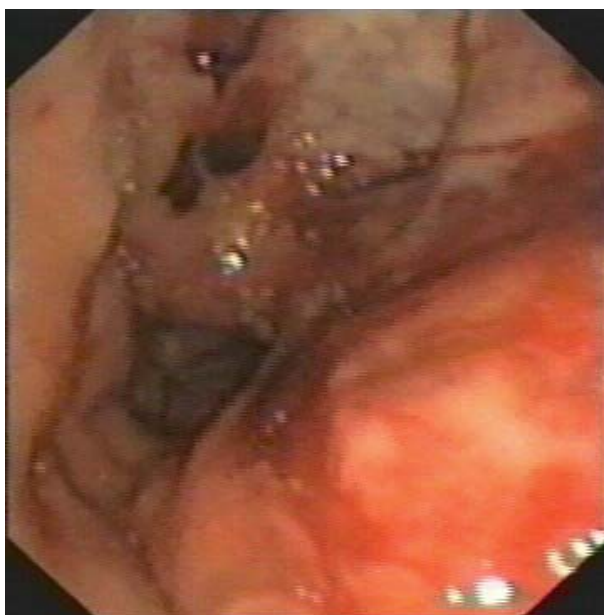


Fig. 3 – Massa tumoral com úlcera gigante de bordos nodulares e irregulares envolvendo o antro e pequena curvatura.

células no líquor foi negativa, correspondendo assim a um estágio III. O doente iniciou terapêutica de acordo com o protocolo FAB LMB 96, com rápida melhoria, e foi transferido para o Instituto Português de Oncologia de Lisboa. Encontra-se em remissão completa até à data.

## DISCUSSÃO

O linfoma é a terceira neoplasia maligna mais frequente na criança no mundo ocidental, correspondendo a linfoma não-Hodgkin (LNH) em cerca de 60% dos casos<sup>5</sup>. Ao contrário dos adultos, que apresentam com maior frequência envolvimento ganglionar, o linfoma na criança é uma doença tipicamente extraganglionar, sendo a localização abdominal a mais frequente (31% dos casos)<sup>5</sup>. O Linfoma de Burkitt (LB) não é exceção, localizando-se predominantemente no íleo terminal e no cego. De forma secundária, pode ocorrer disseminação peritoneal, ascite e envolvimento mesentérico e/ou retroperitoneal, e é neste contexto que, habitualmente, ocorre envolvimento gástrico em até 20% dos casos<sup>3,6</sup>.

Apresentamos um caso de LB esporádico com envolvimento gástrico, duodenal e, certamente, pancreático, sem evidência de atingimento dos locais habituais. Embora não seja possível assegurar a sua localização primária, as queixas iniciais de epigastralgia e a extensão das lesões gástricas são sugestivas de tumor primitivo do estômago. Os LNH primários do estômago representam até 3% das neoplasias gástricas malignas no adulto, mas são considerados raros na criança<sup>7,8</sup>. Numa série norte-americana de neoplasias malignas gástricas pediátricas, no período de 25 anos, foram encontrados apenas três linfomas gástricos primários e não são descritos linfomas duodenais<sup>9</sup>. O envolvimento pancreático especificamente por LB tem também sido pouco descrito na criança, correspondendo apenas a 1 de 33 casos na avaliação por tomografia computadorizada (TC) numa série recente apenas deste tipo de linfomas<sup>10</sup>. Apesar disso, verificámos que este é o terceiro caso de linfoma do tubo digestivo alto diagnosticado no nosso centro nos últimos 14 anos. O caso anterior, de um rapaz de 11 anos, apresentou-se por hemorragia digestiva alta, traduzindo infiltração e úlcera gástricas<sup>11</sup>. A TC mostrou ainda espessamento da parede duodenal, aumento difuso do pâncreas e pseudomassa envolvendo os vasos mesentéricos superiores. O outro caso, também do sexo masculino e com a mesma idade, apresentou-se com anorexia, vômitos, icterícia obstrutiva e massa abdominal correspondendo a grande dilatação da vesícula biliar na ecografia<sup>11</sup>. A TC mostrou espessamento duodenal com compressão da via biliar principal e a endoscopia evidenciou uma massa tumoral duodenal envolvendo a papila de Vater, sem evidência de atingimento gástrico.

A pancreatite como forma de apresentação de linfoma é também rara em idade pediátrica. Numa pesquisa na Medline com a chave (*pancreatitis[all] OR pancreatic[all]*) AND *lymphoma[all]* AND (*infant [MeSH Terms]*

OR *child [MeSH Terms]* OR *adolescent [MeSH Terms]*), identificamos a descrição de apenas dois casos deste tipo, num total de 167 artigos. O primeiro foi diagnosticado como linfoma anaplásico de grandes células com envolvimento do pâncreas e de gânglios mediastínicos<sup>12</sup>. O segundo, de LB pancreático num rapaz de oito anos, tem várias semelhanças com o nosso, apresentando-se com dor abdominal, aumento da lipase e aumento difuso do pâncreas<sup>13</sup>. No seguimento ocorreu também colestase e verificou-se o aparecimento de massa tumoral na TC que levou ao diagnóstico, após laparotomia exploradora. É de notar a predileção do LB pelo sexo masculino (2-3:1) e idade próxima dos 11 anos, que correspondem ao pico de incidência desta doença<sup>3</sup>.

A ocorrência de colestase em contexto de LB não é assim tão rara porque, para além dos dois casos referidos, foi descrita em mais dois casos de adolescentes com envolvimento pancreático ou duodenal por este tumor<sup>14,15</sup>.

Relativamente ao diagnóstico, salientamos a importância dos achados da TC, ainda que inespecíficos. Em trabalhos anteriores, a presença de massa pancreática homogénea, a evidência de infiltração retroperitoneal ou a existência de adenopatias mesentéricas foram consideradas fortemente sugestivas de linfoma<sup>16</sup>. Este exame mostrou ainda uma boa sensibilidade para a identificação dos locais envolvidos e estadiamento<sup>10</sup>.

A endoscopia digestiva alta, por sua vez, pode também dar um contributo importante para o diagnóstico, como sucedeu no presente caso, evitando a laparotomia exploradora. O achado mais frequente no LB gástrico, primário ou secundário, é o espessamento difuso da parede do estômago, sobretudo das pregas gástricas do fundo e corpo gástrico. Contudo, tal como acontece com outros tumores infiltrativos do estômago, nem sempre se consegue diagnóstico histológico com as biópsias endoscópicas<sup>11</sup>.

Observa-se derrame pleural em 20 a 30% dos linfomas<sup>17</sup>. Numa série recente de LB, o derrame pleural foi sempre acompanhado de ascite, sem evidência de outras lesões intratorácicas na TC, o que sugere que a sua formação depende directamente da ascite, por difusão<sup>17</sup>. Nas amostras destes líquidos, o rendimento da citologia para o diagnóstico tumoral é variável, mas têm sido descritos aspectos característicos de vários linfomas, incluindo o LB. A citometria de fluxo e as técnicas de citogenética/genética molecular complementam este estudo, permitindo a confirmação do diagnóstico e uma melhor caracterização do tumor<sup>3,17</sup>.

No caso apresentado, o sintoma mais precoce foi a toracalgia, causada precisamente pelo envolvimento pleural (regional). De facto, está descrito que dois terços das cri-

anças e adolescentes com LNH apresentam doença localmente avançada ou metastizada por altura do diagnóstico<sup>5</sup>. O LB não é exceção, até porque constitui um dos tumores sólidos de crescimento mais rápido que se conhece, com uma capacidade de duplicação em 24h<sup>3</sup>. A sua agressividade está também relacionada com a capacidade de invasão medular (podendo originar quadros de leucemia) e com a extensão a outros locais extranodais incluindo o sistema nervoso central, meninges, ovário, testículo, rim e outros locais do tubo digestivo<sup>3,4</sup>. No nosso paciente, havia evidência de doença nos dois lados do diafragma, sem atingimento da medula (infiltração medular < 5%) e do sistema nervoso central, correspondendo ao estágio III da classificação de St. Jude, que continua a ser recomendada para os LNH pediátricos<sup>4</sup>.

No que respeita à etiopatogénese, verificámos que no caso apresentado houve evidência serológica de infecção antiga a EBV. No entanto, embora este vírus esteja indiscutivelmente implicado na patogénese do LB endémico, não tem ainda um papel definido nos casos esporádicos<sup>3</sup>. À semelhança do que sucede nos linfomas MALT (*mucosal-associated lymphoid tissue*), alguns autores têm sugerido ainda uma possível relação da infecção por *Helicobacter pylori* com o LB gástrico, mas é difícil estabelecer um nexo de causalidade em estudos de caso<sup>7</sup>. De qualquer forma, não houve evidência de infecção por este agente nas biópsias gástricas colhidas.

Apresentamos o terceiro caso de LB do tipo digestivo alto diagnosticado no nosso centro. Poderão estes e/ou outros casos publicados traduzir um aumento de incidência destes tumores? Numa série de 44 anos de tumores gástricos gastrointestinais em crianças, verificou-se um aumento significativo do número de casos de LB no período de 1982 a 1996 relativamente aos anos anteriores<sup>18</sup>. Seja como for, convém lembrar que o LB gástrico não é uma doença exclusiva do adulto e pode manifestar-se de forma variada, incluindo dor epigástrica, hemorragia digestiva alta, icterícia colestática e/ou quadro de pancreatite aguda. Os antecedentes de anorexia e perda de peso podem estar ausentes, mas a presença de massa palpável no epigastro-hipocôndrio direito num indivíduo do sexo masculino favorece este diagnóstico.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Henrique Sá Couto e à Cristina Borges pelo apoio no seguimento deste doente e a Pedro Paulo Mendes pela ajuda na interpretação e digitalização das imagens de ecografia e TC.

## Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

## Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. NYDEGGER A, COUPER RTL, OLIVER MR: Childhood pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:499-509
2. BENIFLA M, WEIZMAN Z: Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:100-2
3. FERRY JÁ: Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist* 2006;11:375-383
4. SHAD A, MAGRATH T: Malignant non-Hodgkin's Lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997:545-588
5. SANDLUND JT, DOWNING JR, CRIST WM: Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996;334:1238-48
6. ARSENEAU JC, CANELLOS GP, BANKS PM, BERARD CW, GRALNICK HR, DEVITA VT Jr: American Burkitt's lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases. II. Pathologic correlations. *Am J Med* 1975;58:314-321
7. MOSCHOVI M, MENEGAS D, STEFANAKI K, CONSTANTINIDOU CV, TZORTZATOU-STATHOPOULOU F: Primary gastric Burkitt lymphoma in childhood: associated with *Helicobacter pylori*? *Med Pediatr Oncol* 2003;41:444-7
8. MARTIN DE PABLOS J, SANTANO DOMINGUEZ M, BLANCO YUN A, SANCHEZ CALERO J: A primary gastric Burkitt's lymphoma in a child. *Rev Esp Enferm Dig* 1992;82:189-191
9. MAHOUR GH, ISAACS H Jr, CHANG L: Primary malignant tumors of the stomach in children. *J Pediatr Surg* 1980;15:603-8
10. KAMONA AA, EL-KHATIB MA, SWAIDAN MY et al: Pediatric Burkitt's lymphoma: CT findings. *Abdom Imaging* 2006;25: [Epub ahead of print]
11. COUTO AS, CABRAL J: Linfoma de Burkitt Gastrointestinal da Criança. *J Port Gastroenterol* 2005;12:327-330
12. TURKISH A, LEVY J, KATO M, GRANOWETTER L et al.: Pancreatitis and probable paraneoplastic cholestasis as presenting manifestations of pancreatic lymphoma in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:552-6
13. MEIER C, KAPELLEN T, TRÖBS RB et al: Temporary diabetes mellitus secondary to a primary pancreatic Burkitt lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:94-6
14. KUROSAWA H, MATSUNAGA T, SHIMAOKA H et al: Burkitt lymphoma associated with large gastric folds, pancreatic involvement, and biliary tract obstruction. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:310-2
15. UGUR H, TACYILDIZ N, YAVUZ G, UNAL E, SAYILI A, EMIR S et al: Obstructive jaundice: an unusual initial manifestation of intra-abdominal non-Hodgkin lymphoma in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:87-90
16. MERKLE EM, BENDER GN, BRAMBS HJ: Imaging findings in pancreatic lymphoma: differential aspects. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:671-5

17. DAS DK: Serous effusions in malignant lymphomas: a review.  
Diagn Cytopathol 2006;34:335-347

18. BETHEL CA, BHATTACHARYYA N, HUTCHINSON C,  
RUYMANN F, COONEY DR: Alimentary tract malignancies in  
children. J Pediatr Surg 1997;32:1004-8