

# LINFOMA DE BURKITT: ANÁLISE DE CASOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NO OESTE DO PARANÁ

FIORI, Ana Flávia Mendonça<sup>1</sup>  
FIORI, Carmem Maria Costa Mendonça<sup>2</sup>  
ANDRADE, Reginaldo Jose<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar e descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais do Linfoma de Burkitt (LB) em menores de 18 anos atendidos em um centro de referência em Oncologia Pediátrica no Oeste do Paraná. **Métodos:** Estudo descritivo de corte transversal, realizado por meio da análise de prontuários físicos e eletrônicos de pacientes diagnosticados com Linfoma de Burkitt entre Janeiro de 2009 e Janeiro de 2019, no Hospital do Câncer de Cascavel – UOPECCAN. Foram avaliados dados referentes ao sexo, idade, diagnóstico histopatológico, manifestações clínicas, complicações e evolução. **Resultados:** Foram registrados 14 casos de Linfoma de Burkitt. Quanto ao sexo, 10 (71%) foram do gênero masculino e 4 (29%) do gênero feminino. A idade média ao diagnóstico foi de 7,9 anos. As manifestações clínicas iniciais mais frequentes foram: dor abdominal (n=10; 71%), linfonodomegalia (n=3; 21%) e vômito (n=3; 21%). Dos 14 casos, 10 (71%) apresentaram massa abdominal ao diagnóstico. A média do tempo decorrido entre o início dos sintomas e a procura por atendimento foi de 22 dias, sendo que 7 (50%) pacientes tiveram o diagnóstico nos primeiros 15 dias a partir do início dos sintomas, 3 (21%) nos primeiros 30 dias e 4 (29%) acima de 30 dias. Quanto ao estadiamento clínico, 10 (71%) apresentaram estágio avançado (III/IV) ao diagnóstico. Seis (43%) pacientes desenvolveram síndrome de lise tumoral ao início do tratamento. A indução de remissão foi alcançada em 9 (64%) dos pacientes. Dos 14 pacientes atendidos, 6 (43%) permanecem vivos. **Conclusão:** diante dos resultados apresentados, conclui-se que é de extrema importância esforços na tentativa de reduzir os óbitos de crianças com LB na região oeste do Paraná, por meio de medidas como diagnóstico em fases mais precoces, visto que a maioria dos pacientes apresentaram estágio mais avançado ao diagnóstico.

**PALAVRAS-CHAVE:** linfoma Não-Hodgkin. linfoma de Burkitt. oncopediatria.

## BURKITT'S LYMPHOMA: CASE ANALYSIS IN PEDIATRIC PATIENTS IN WEST PARANÁ

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze and describe the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of Burkitt Lymphoma in children under 18 years old seen at the Pediatric Oncology reference center in Western Paraná. **Methods:** A descriptive cross-sectional study was performed by analyzing the physical and electronic medical records of patients diagnosed with Burkitt's Lymphoma between January 2009 and January 2019, at Cascavel Cancer Hospital - UOPECCAN. Data regarding gender, age, histopathological diagnosis, clinical manifestations, complications and evolution were specified. **Results:** We reported 14 cases of Burkitt Lymphoma. Regarding gender, 10 (71%) were male and 4 (29%) female. The average age at diagnosis was 7.9 years old. The most frequent clinical manifestations were: abdominal pain (n = 10; 71%), lymph node enlargement (n = 3; 21%) and vomiting (n = 3; 21%). Of the 14 cases, 10 (71%) reported abdominal mass at diagnosis. The average time elapsed between symptom onset and demand for care was 22 days, with 7 (50%) patients diagnosed within the first 15 days after symptom onset, 3 (21%) within the first 30 days, and 4 (29%) over 30 days. Regarding the clinical diagnosis, 10 (71%) presented advanced stage (III/IV) at diagnosis. Six (43%) patients develop tumor lysis syndrome at the beginning of treatment. Remission induction was achieved in 9 (64%) patients. Of the 14 patients treated, 6 (43%) remain alive. **Conclusion:** Given the results presented, it is concluded that the attempt to reduce the risk of children with BL in the western region of Paraná is extremely important, through measures such as early diagnosis, improvement of hospital infrastructure and professional evaluation.

**KEYWORDS:** Non-Hodgkin's lymphoma. Burkitt's lymphoma. pediatric oncology.

<sup>1</sup> Acadêmica do oitavo período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: [anaflaviamf98@hotmail.com](mailto:anaflaviamf98@hotmail.com)

<sup>2</sup> Oncologista pediátrica e professora da disciplina de Pediatria do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: [carmem.fiori@uopecan.org.br](mailto:carmem.fiori@uopecan.org.br)

<sup>3</sup> Hematologista e professor da disciplina de Hematologia do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: [andraderj1@hotmail.com](mailto:andraderj1@hotmail.com)

## **1. INTRODUÇÃO**

O Linfoma de Burkitt (LB) é uma neoplasia maligna de células B maduras, agressiva, que representa aproximadamente 50% de todos os tipos de Linfoma Não Hodgkin (LNH) na infância, sendo mais comum em caucasianos e no sexo masculino (AYDIN *et al*, 2019). Essa doença pode se manifestar em três formas clínicas: esporádica, endêmica e associada à imunodeficiência, idênticas histologicamente, porém, com diferenças epidemiológicas, clínicas e genéticas (FREEDMAN e ASTER, 2018).

A forma endêmica é mais encontrada na África Equatorial e na Papua-Nova Guiné, possui alta associação com o vírus Epstein-Barr (VEB) (AYDIN *et al*, 2019) e aparece com maior frequência em crianças entre 4 e 7 anos, sendo comum manifestações na mandíbula, edema periorbital e acometimento geniturinário (DIAS *et al*, 2018). A forma esporádica, comumente encontrada na América do Norte e na Europa, tem média de idade ao diagnóstico de 45 anos, possui menor associação com o VEB e maior acometimento na região abdominal (QUEIROGA, 2008). A forma associada à imunodeficiência está relacionada com o HIV, transplante de órgãos e estados de imunodeficiência congênita, tem alta relação com o VEB e possui frequente envolvimento linfonodal (DIAS *et al*, 2018).

As manifestações clínicas do LB usualmente estão relacionadas com o crescimento rápido de massa tumoral, frequentemente associado ao aumento nos níveis de LDH e ácido úrico, decorrentes da elevada multiplicação celular. Adultos tem maior probabilidade de apresentar sintomas constitucionais, como febre e emagrecimento, menos encontrados na população pediátrica (AYDIN *et al*, 2019).

Para a confirmação diagnóstica do Linfoma de Burkitt, são necessários exames anatomopatológicos e reações de imunoistoquímica. Além disso, características imunofenóticas celulares, como o marcador Ki67, presente em quase todos os casos (AYDIN *et al*, 2019), e marcadores de superfície celular, auxiliam na confirmação diagnóstica (PERKINS, 2000). O diagnóstico diferencial é feito com outros linfomas de imunofenótipo B de alto grau de malignidade (SANTOS, DANDA e TEIXEIRA, 2015).

O tratamento do LB é realizado de acordo com a faixa etária e estágio inicial da doença. Envolve quimioterapia, imunoterapia e terapia antirretroviral se necessário (AYDIN *et al*, 2019). A taxa de sobrevida varia de acordo com a região demográfica e o tipo histológico (PAINSCHAB *et al*, 2019); e o prognóstico é variável, relacionado à extensão da doença (AYDIN *et al*, 2019).

Por se tratar de uma doença agressiva, as complicações decorrentes do tratamento são frequentes, principalmente relacionadas a síndrome da lise tumoral (SLT), que leva a distúrbios

metabólicos severos, como hipercalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Assim, são necessários cuidados intensivos pediátricos para o início de tratamento adequado (AYDIN *et al*, 2019).

O objetivo desse estudo foi avaliar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial em pacientes menores de 18 anos diagnosticados com LB em um centro de referência em Oncologia Pediátrica na região oeste do Paraná no período de dez anos, a fim de elucidar informações relevantes a respeito da doença na região.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

O Linfoma de Burkitt (LB) é uma neoplasia maligna agressiva de células B maduras, que acomete aproximadamente metade de todos os tipos de Linfoma Não Hodgkin (LNH) na infância. Essa doença é mais comum em caucasianos e no sexo masculino (AYDIN *et al*, 2019) e possui como característica cromossômica uma translocação que envolve a região distal do braço longo do cromossomo 14 e do braço longo do cromossomo 8. O gene MYC, presente no cromossomo 8, é considerado um potencial oncogênico na patogênese dessa doença (SCHMITZ *et al*, 2014).

O LB se manifesta em três formas clínicas: esporádica, endêmica e associada à imunodeficiência (SANTOS, DANDA e TEIXEIRA, 2015), que são idênticas histologicamente, porém, possuem diferenças na epidemiologia, na clínica e nas características genéticas (FREEDMAN e ASTER, 2018).

As apresentações clínicas apresentam variáveis graus de associação com o vírus Epstein-Barr (VEB) (QUEIROGA, 2008), dependendo da região. Em alguns locais, como no norte da África e na América do Sul, incluindo o Brasil, a incidência do LB é intermediária entre as formas endêmica e esporádica (DIAS *et al*, 2018).

A forma endêmica é frequentemente encontrada na África Equatorial e na Papua-Nova Guiné e possui alta associação com o VEB (AYDIN *et al*, 2019), que induz a hiperplasia de células B, componente essencial na fisiopatologia da doença (MAGRATH, 2012). Nessas regiões, o LB é considerado a neoplasia maligna mais comum na infância, com incidência anual de aproximadamente 3-6 casos a cada 100.000 crianças, com maior frequência de aparecimento entre 4 e 7 anos de idade (DIAS *et al*, 2018). Nessa forma clínica, é comum encontrar manifestações na mandíbula, edema periorbital e, com menos frequência, acometimento geniturinário (DIAS *et al*, 2018).

A forma esporádica, comumente encontrada na América do Norte e Europa, ocorre em cerca de 0,2-0,4 a cada 100.000 indivíduos, com média de idade ao diagnóstico de 45 anos. O local mais

acometido é o abdome, principalmente a região ileocecal, sendo incomum manifestações na face. Possui menor associação com o VEB e pode acometer ossos e medula óssea (AYDIN *et al*, 2019).

A forma associada a imunodeficiência está relacionada com o HIV, transplante de órgãos e estados de imunodeficiência congênita; e frequentemente apresenta envolvimento linfonodal e a associação com o VEB (DIAS *et al*, 2018).

As manifestações clínicas em pacientes com LB usualmente são decorrentes do crescimento rápido de massa tumoral, o que pode ocorrer em qualquer região do organismo que possua linfonodos e está frequentemente associado ao aumento nos níveis de LDH e ácido úrico, decorrentes da elevada taxa de multiplicação celular (AYDIN *et al*, 2019). Adultos tem maior probabilidade de ter sintomas constitucionais, como febre e emagrecimento, menos comumente encontrados na população pediátrica (AYDIN *et al*, 2019).

Do ponto de vista anatomopatológico, o Linfoma de Burkitt é definido como um Linfoma de Células Pequenas não clivadas, que compreende uma população monomórfica de linfócitos de tamanho intermediário, com citoplasma basófilo e vacúolos proeminentes (SANTOS, DANDA e TEIXEIRA, 2015). Para confirmação do diagnóstico dessa doença, são realizados exames anatomopatológicos e reações de imuno-histoquímica. A rápida multiplicação celular reflete a alta expressão do marcador Ki67, presente em quase todos os casos de LB (AYDIN *et al*, 2019), e as características imunofenotípicas celulares, representadas por marcadores de superfície celular como CD19, CD20, CD22 e CD10, auxiliam na confirmação diagnóstica (PERKINS, 2000).

Quanto ao tratamento, o LB é estratificado de acordo com a idade e o estágio da doença. É realizado com ciclos de quimioterapia sistêmica, imunoterapia e terapia antirretroviral em alguns casos (AYDIN *et al*, 2019). Em crianças, o prognóstico e os índices de cura do LB são considerados melhores quando comparados aos adultos, devido a maior tolerância em relação as altas doses de quimioterapia sistêmica preconizada nos protocolos de tratamento para essa doença (AYDIN *et al*, 2019). Em países desenvolvidos, a cura para o LB esporádico, por exemplo, pode atingir cerca de 90% na população pediátrica (PAINSCHAB, 2019).

Por se tratar de uma doença agressiva, as complicações decorrentes do tratamento são frequentes, principalmente relacionadas a síndrome da lise tumoral ao diagnóstico e/ou ao início do tratamento (AYDIN *et al*, 2019). As consequências relacionadas a esta complicação podem levar a distúrbios metabólicos severos, como hipercalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, com elevado risco de desenvolver insuficiência renal aguda (AYDIN *et al*, 2019). Crianças com LB com alterações metabólicas necessitam de cuidados intensivos pediátricos para o tratamento adequado. Para isso, a hiperidratação e o uso de medicações como o Alopurinol e a Rasburicase são fortes aliados no início do tratamento desses pacientes (AYDIN *et al*, 2019).

### 3. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada de forma observacional, retrospectiva, transversal e descritiva, mediante a análise de prontuários físicos e eletrônicos de pacientes menores de 18 anos diagnosticados com Linfoma de Burkitt entre Janeiro de 2009 e Janeiro de 2019, no Hospital do Câncer de Cascavel – UOPECCAN. Foram avaliados dados referentes ao sexo, idade, diagnóstico histopatológico, manifestações clínicas, complicações do tratamento e evolução. Foram incluídos pacientes com LB menores de 18 anos diagnosticados com LB e excluídos pacientes os quais o diagnóstico não pôde ser realizado devido à falta de material, assim como os casos de óbito antes da elucidação diagnóstica.

As informações utilizadas na pesquisa, como data do diagnóstico, idade ao diagnóstico, diagnóstico patológico, sexo, sinais e sintomas, e evolução clínica foram obtidas por meio de prontuários físicos e eletrônicos.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário FAG e aprovado sob o 14940919.8.0000.5219.

### 4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Foram avaliados 14 pacientes diagnosticados com Linfoma de Burkitt. Desses, 10 (71%) eram do gênero masculino e 4 (29%) do gênero feminino. Houve predominância do gênero masculino na proporção de 2,5:1, semelhante à descrita na literatura nacional (PEDROSA *et al*, 2007) e internacional (AYDIN *et al*, 2019). Tal prevalência ainda não é compreendida, porém, existem evidências do envolvimento de alterações fisiológicas gênero-específicas e do predomínio do gênero masculino em todos os tipos de Linfoma Não-Hodgkin (PEDROSA *et al*, 2007).

Em relação a faixa etária, a idade média ao diagnóstico foi de 7,9 anos, sendo 5 (36%) pacientes menores de 5 anos, 5 (36%) entre 5 e 10 anos e 4 (28%) entre 10 e 14 anos. Houve um predomínio em menores de 10 anos (72%). A faixa etária média encontrada se assemelha a dados de um estudo sobre LB endêmico realizado por McGoldrick em Uganda, em que a média de idade ficou em 7 anos e se difere do estudo de Choeyprasert *et al* (2019), na Tailândia, em que a média de idade ao diagnóstico foi mais baixa, em torno de 5,1 anos. No Brasil, a média de idade ao diagnóstico são semelhantes ao encontrado nesse estudo (PEDROSA *et al*, 2007).

Quanto as manifestações clínicas iniciais, dor abdominal (n=10; 71%), linfonodomegalia (n=3; 21%) e vômito (n=3; 21%), foram as mais frequentes. Segundo Aydin *et al* (2019), essas

manifestações são frequentemente encontradas na Europa e Estados Unidos, característica da forma esporádica. Diferente do que ocorre na África, cuja manifestação mais frequente é a massa em mandíbula (DIAS *et al*, 2018), característica da forma endêmica, manifestação essa que não foi encontrada em pacientes desse estudo. Assim, pode-se inferir que os casos avaliados no Oeste do Paraná se assemelham a forma de apresentação esporádica. Manifestações raras do LB foram encontradas em dois pacientes: um mediastinal e um hepático.

Quanto ao estadiamento clínico, 4 (29%) pacientes apresentaram-se com doença localizada (estádio I/II) e 10 (71%) com doença avançada (estádio III/IV). A alta prevalência de estádios elevados está provavelmente relacionada ao grande número de pacientes com linfomas abdominais volumosos diagnosticados tardiamente, dados que se assemelham a um estudo realizado por Pedrosa *et al* (2007) no Nordeste brasileiro.

A maior prevalência de estádios avançados se assemelha a dados encontrados em outras regiões do Brasil (PEDROSA *et al*, 2007), da Uganda (MCGOLDRICK *et al*, 2019) e da Tailândia (CHOEYPRASERT *et al*, 2019), o que demonstra a agressividade da doença e a dificuldade em diagnosticá-la precocemente em países em desenvolvimento. Diversos fatores podem contribuir com tal dificuldade, como: dificuldade por parte de profissionais da saúde em reconhecer os sinais e sintomas iniciais da doença, assim como os seus mecanismos fisiopatológicos. O diagnóstico tardio está intimamente relacionado a baixos índices de sobrevivência, fato evidenciado nesse estudo, dos 10 pacientes considerados estágio avançado (III/IV) apenas 4, encontram-se vivos em acompanhamento pela instituição.

Quanto ao tempo de duração das queixas até o diagnóstico, houve uma média de 22 dias, diferente dos achados do estudo de Pollock *et al* (1991), cujo a média ficou em torno de 50 dias. Dos 14 pacientes, 7 (50%) tiveram o diagnóstico nos primeiros 15 dias a partir do início dos sintomas, 3 (21%) de 15 a 30 dias e 4 (29%) acima de 30 dias. Considerando o tempo de queixa superior a 30 dias como atraso diagnóstico, como estabelecido pelos autores Fajardo-Gutiérrez (2002) e Rodrigues (2002), observa-se que cerca de 29% dos pacientes desse estudo tiveram seu diagnóstico tardio. Apesar do diagnóstico na grande maioria dos pacientes (71%) desse estudo foi realizado nos primeiros 30 dias, todos apresentaram estágio III/IV. Isso demonstra a gravidade clínica em que se apresenta esses pacientes ao diagnóstico provavelmente decorrente da própria fisiopatologia dessa doença pela elevada multiplicação celular ou a outros fatores ainda não completamente esclarecidos. Nesta doença o reconhecimento precoce dos principais sinais e sintomas torna-se fundamental para o prognóstico assim como reduzir o grau de complicações frequentemente observadas em pacientes com LB.

Ao diagnóstico, o exame anatomopatológico evidenciou tumor de células pequenas não clivadas, confirmado pela imunistoquímica com a presença da linhagem B (CD20+). Níveis elevados de LDH, acima de 500 UI/dL, foram observados em 8 (57%) pacientes. Dos 14 pacientes estudados, 6 (43%) apresentaram síndrome de lise tumoral ao diagnóstico, caracterizada por hipercalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Todos pertenciam ao estágio III/IV e apresentavam níveis elevados de LDH. Essa é uma complicação frequente em pacientes com LB, sendo necessário o manejo terapêutico em unidades de cuidados intensivos pediátricos.

O tratamento foi instituído seguindo o protocolo da instituição. Dos 14 pacientes, 8 (57%) foram a óbito durante as diversas fases do tratamento e 6 (43%) permanecem vivos em acompanhamento com seguimento até julho de 2019. Dos pacientes em acompanhamento, 4 pertenciam ao estágio III e 2 ao estágio II. Considerando que em países desenvolvidos a cura para o LB esporádico pode atingir cerca de 90% na população pediátrica (PAINSCHAB,2019), os nossos resultados estão muito abaixo do esperado, comparado ao estudo de Pedrosa *et al* (2007), que mostra sobrevida em torno de 80 a 90% para pacientes portadores de LB na região nordeste do Brasil.

Evidências relacionadas a algumas características biológicas do Linfoma de Burkitt, como a associação com o VEB e o local do ponto de quebra no cromossomo 8, sugerem a existência de subtipos patogênicamente distintos de LB em diferentes regiões do mundo (GUTIÉRREZ, 1992). A presença do alto índice de doença avançada ao diagnóstico em crianças no qual o diagnóstico foi realizado em um curto período de tempo e o baixo índice de sobrevida observada nesse estudo, pode sugerir que crianças com diagnóstico de LB da região oeste do Paraná tenham um comportamento clínico e biológico distintos ao encontrados em outras regiões do Brasil. Assim, supõe-se que pacientes de nosso estudo podem ser acometidos por um tipo biologicamente distinto dos LB já descritos. Porém, essa hipótese não pode ser confirmada, sendo necessários mais estudos a respeito do tema para que a questão possa ser esclarecida.

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais de pacientes com Linfoma de Burkitt

<b>Variáveis clínico-laboratoriais estudadas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Idade (anos)		
Até 5	5	36
> 5 a 10	5	36
> 10	4	28
Sexo		
Feminino	4	29
Masculino	10	71
Estadiamento		
Localizado (I/II)	4	29
Avançado (III/IV)	10	71
DHL		
≤ 500 UI/dl	6	43
≥ 500 UI/dl	8	57
Duração das queixas (dias)		
até 15	7	50
> 15 a 30	3	21
> 30	4	29
Sítio primário		
Abdome	12	86
Mediastino	1	7
Outros	1	7
Evolução		
Vivo	6	43
Óbito	8	57

Fonte: Dados da pesquisa.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo se propôs a realizar uma análise do perfil epidemiológico, clínico e laboratorial de pacientes menores de 18 anos diagnosticados com Linfoma de Burkitt em um centro de referência em Oncologia Pediátrica no oeste do Paraná, com o intuito de elucidar informações relevantes a



respeito dessa doença na região. Foram observadas semelhanças em relação a literatura nacional e internacional, como características específicas dessa doença na região estudada.

Levando em consideração os aspectos observados nessa pesquisa, conclui-se que é de extrema importância esforços na tentativa de melhorar a sobrevivência de crianças com LB na região oeste do Paraná. Programas de diagnóstico precoce e de capacitação de profissionais da saúde para a suspeição do diagnóstico precoce do Linfoma de Burkitt em crianças poderá auxiliar na melhoria do diagnóstico e colaborar com o aumento de chance de cura e sobrevivência desses pacientes. Sugerimos que novos estudos a respeito do tema sejam realizados a fim de melhor definir os fatores prognósticos e etiopatogênicos que podem estar associados às diferentes formas de apresentação do LB em crianças de nossa região.

## REFERÊNCIAS

- AYDIN, B. *et al.* FAB LMB 96 Regimen for Newly Diagnosed Burkitt Lymphoma in Children: Single-center Experience. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 41, n. 1, p.7-11, 2019.
- CHOEYPRASERT, W. *et al.* Pediatric non-Hodgkin lymphoma: Characteristics, stratification, and treatment at a single institute in Thailand. **Pediatrics International**, v.61, p.49-57, 2019.
- DIAS, H.C. *et al.* Linfoma de Burkitt: relato de caso. **RC do HCE**, v.1 Rio de Janeiro, 2018.
- FAJARDO-GUTIÉRREZ, A. *et al.* Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. **Med Pediatr Oncol.**, v.39, p.25-31, 2002.
- FREEDMAN, A.S.; ASTER, J.C. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. **Up to date**, 2018.
- GUTIÉRREZ, M.I. *et al.* Molecular epidemiology of Burkitt's lymphoma from South America: differences in breakpoint location and EpsteinBarr virus association from tumors in other world regions. **Blood**, v.79, p. 3261-6, 1992.
- MAGRATH, I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. **BJH**, v. 156, p. 744-756, 2012.
- MCGOLDRICK, S. Survival of children with endemic Burkitt Lymphoma in a prospective clinical care project in Uganda. **Pediatr Blood Cancer**, v. 66, 2019.
- PAINSCHAB, M.S. *et al.* Prospective study of Burkitt lymphoma treatment in adolescents and adults in Malawi. **Blood Advances**, v. 3, n. 4, 2019.
- PEDROSA, M.F. *et al.* Linfoma não-Hodgkin na infância: características clínico-epidemiológicas e avaliação de sobrevivência em um único centro no Nordeste do Brasil. **J. Pediatr**, v. 83, n. 6, p. 547-554, 2007.

PERKINS, S.L. Work-up and diagnosis of pediatric non- Hodgkin's lymphomas. **Pediatr Dev Pathol**, 2000.

POLLOCK, B.H.; KRISCHER, J.P.; VIETTI, T.J. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. **J Pediatr**, v. 119, p.725-32, 1991.

QUEIROGA, E.M. Viral Studies in Burkitt Lymphoma - Association with Epstein- Barr Virus but Not HHV-8. **Am J Clin Pathol**, v. 130, p. 186-192, 2008.

RODRIGUES, K.E.S. Estudo dos fatores que influenciam o atraso do diagnóstico das neoplasias malignas pediátricas dos pacientes admitidos no Hospital do Câncer de São Paulo no período de 1991 a 2002. **Fundação Antônio Prudente**, 2002.

SANDLUND, J.T. *et al.* Predominance and characteristics of Burkitt lymphoma among children with non-Hodgkin lymphoma in northeastern Brazil. **Leukemia**, v.11, p. 743-56, 1997.