

# Tumoración muscular en una niña con infección por VIH: linfoma no hodgkiniano extranodal

S. Schuffelmann Gutiérrez, J.M. Merino Arribas, A.I. Elvira Pardilla, J.M. Montero Macarro y A.L. Camino Fernández

Sección de Escolares. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

**Los linfomas no hodgkinianos constituyen la primera neoplasia en frecuencia en los niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su presentación clínica es extranodal en la mayoría de los casos. El tratamiento actual con protocolos de quimioterapia asociados a tratamiento antirretroviral ha mejorado el pronóstico de estos niños. Se presenta el caso de una niña de 10 años con infección por VIH e inmunodepresión grave que presentó un linfoma de Hodgkin cuya manifestación clínica inicial fue una tumoración muscular.**

## Palabras clave:

*Infección VIH. Linfoma no hodgkiniano. Cáncer asociado a SIDA.*

## MUSCLE TUMOR IN A GIRL WITH HIV INFECTION: EXTRANODAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

**Non-Hodgkin's lymphomas are the most common cancers in children with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Extranodal disease is the most common form of clinical presentation. Treatment with aggressive chemotherapy and highly active antiretroviral therapy has improved the prognosis of these children. We present a 10-year-old severely immunocompromised girl with HIV infection and non-Hodgkin's lymphoma manifested by a muscle mass.**

## Key words:

*HIV infection. Non-Hodgkin lymphoma. AIDS-related cancer.*

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer en los niños afectados de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se cifra en torno al 2-2,5%<sup>1,2</sup>. Los linfomas constituyen la

primera neoplasia en frecuencia, el 65% de los cuales son linfomas no hodgkinianos<sup>2</sup>. Su aparición está ligada, entre otros factores, al grado de inmunodepresión según el tipo de linfoma<sup>1</sup>.

Al contrario que en niños inmunocompetentes su presentación clínica es con frecuencia extranodal y difusa (estadios III-IV)<sup>3</sup>. El tratamiento actual se basa en protocolos de quimioterapia asociados a tratamiento antirretroviral<sup>4,5</sup>. Se presenta el caso de una niña afectada de infección por VIH que fue diagnosticada de linfoma no hodgkiniano extranodal.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 10 años afectada de infección por VIH sin tratamiento antirretroviral, con cargas virales positivas (200.000 copias/ml) e inmunodepresión moderada-grave, que ingresó por presentar una masa muscular en cara interna de muslo izquierdo, indolora, de 5 días de evolución. La exploración física reveló una masa de aproximadamente 10 cm de diámetro, mal definida, infiltrante, indolora, sin signos inflamatorios, en la cara interna del muslo izquierdo, hipertrofia parotídea bilateral, adenopatías cervicales bilaterales de 1-2 cm, hepatomegalia de 4 cm y esplenomegalia de 6 cm. El hemograma mostró una cifra de leucocitos totales de 4.460/ $\mu$ l de los cuales 2.700/ $\mu$ l fueron linfocitos con 157/ $\mu$ l linfocitos CD4+ y 2.174/ $\mu$ l linfocitos CD8+. La serie roja y las plaquetas fueron normales. La inmunoglobulina G fue de 1.730 mg/dl, la proteína C reactiva (PCR) de 8,6 mg/l, la transaminasa glutámicoalacética (GOT) de 63 U/l y la transaminasa glutamicopirúvica (GPT) de 48 U/l. El resto del estudio analítico fue normal, así como los niveles de creatinfosfoquinasa y la aldolasa. La serología a virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, Coxsackie B1 a B6 y Echovirus fue ne-

**Correspondencia:** Dra. S. Schuffelmann Gutiérrez.  
Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe.  
Avda. de El Cid, s/n. 09005 Burgos. España.  
Correo electrónico: jmmerino@hgy.es

Recibido en julio de 2002.

Aceptado para su publicación en enero de 2003.

gativa. El estudio de parásitos en heces, incluyendo *Cryptosporidium* e *Isoospora* fue negativo. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró 1 cél./ $\mu$ l; glucosa, 43 mg%, y proteínas, 20 mg%. El cultivo de LCR fue negativo y el examen para detección de células malignas negativo. La radiografía de tórax, abdomen y extremidades inferiores fueron normales, descartando la afectación ósea.

La ecografía abdominal reveló una hepatomegalia discreta con esplenomegalia moderada. En el hígado se observaban dos imágenes hipoeoicas de 2 cm y otras dos de 1 cm. También se apreciaron lesiones de características similares de tamaño entre 1 y 3 cm en bazo, cuerpo y cola de páncreas y ambos riñones. Se observaban también adenopatías retroperitoneales y mesentéricas de menos de 1 cm. La tomografía computarizada (TC) abdominal confirmó estas lesiones (fig. 1).

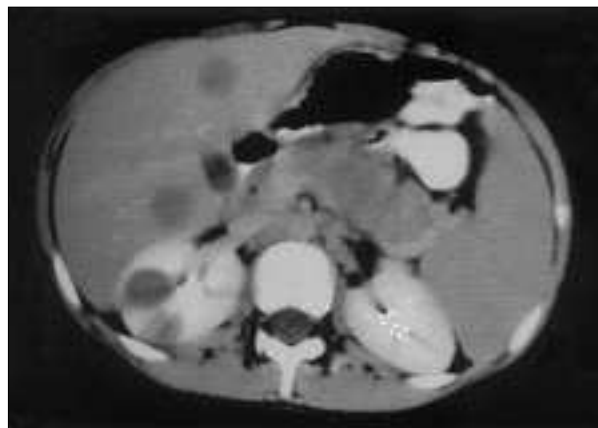
La ecografía de la masa de la pierna demostró una tumoración mal definida con aumento de la vascularización que parecía corresponder a tejido muscular con estudio por Doppler normal. La TC de la extremidad inferior izquierda (fig. 2) mostró una lesión, sólida, infiltrativa, de 13 x 9 x 8 cm, de densidad similar al resto de los músculos, y que respetaba el fémur.

La biopsia de médula ósea reveló hiperplasia de las tres series hematopoyéticas de carácter reactivo inespecífico y sin infiltración tumoral. El estudio anatomopatológico de la tumoración muscular mostró una proliferación linfoide difusa de células de tamaño pequeño y medio con escaso citoplasma basófilo y núcleo redondo y ovoideo con elevado índice mitótico que infiltraba y destruía las fibras musculares. Las técnicas de inmunohistoquímica evidenciaron una marcada positividad de tipo membrana para el PAN-B (L-26, CD-20) y negatividad para PAN-T (UCHL-1, CD-45 RO) y Ki-67. El diagnóstico anatomopatológico fue de linfoma B difuso de alto grado citológico sugestivo de linfoma de Burkitt (fig. 3). El estudio con inmunofluorescencia para la detección del genoma del virus de Epstein-Barr fue positivo (fig. 4). La paciente recibió tratamiento con quimioterapia según protocolo CODOX-M/IVAC con buena respuesta y remisión completa. En la actualidad se encuentra asintomática a los 6 meses de finalizado el tratamiento.

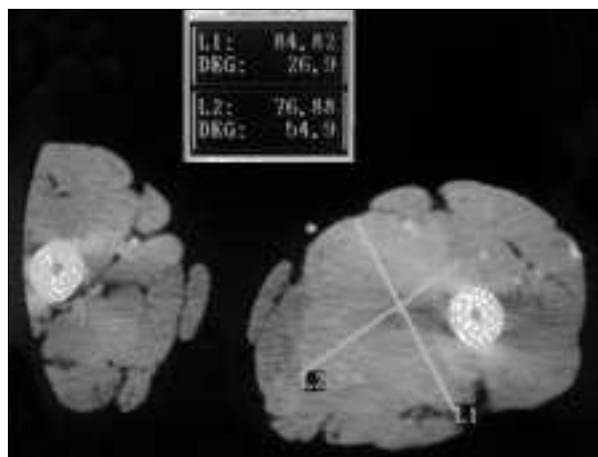
## DISCUSIÓN

Los pacientes con infección por el VIH presentan una incidencia de cáncer superior a la población normal. No obstante, los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen un riesgo menor de cáncer que los adultos y constituyen sólo una pequeña fracción del total de neoplasias en la infección por VIH<sup>1,3,6</sup>.

El riesgo de cáncer en niños con infección por VIH oscila entre el 2 y 2,5% en las grandes series publicadas<sup>1,2,4,6,7</sup>. En las series italiana<sup>8</sup> y británica<sup>9</sup> la incidencia de cáncer fue del 2,7 y 3,6%, respectivamente. Esta cifra probablemente está subestimada, ya que los niños catalo-



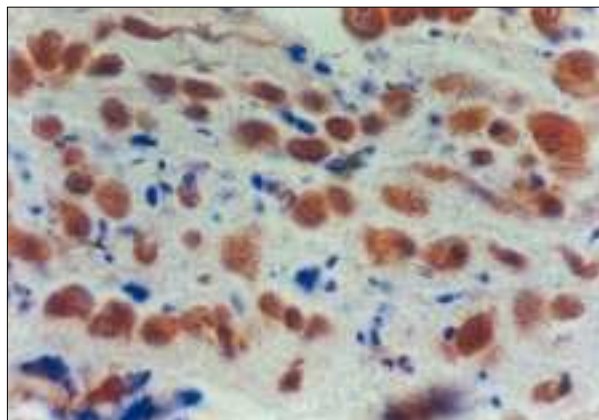
**Figura 1.** TC abdominal en la que se aprecian lesiones hipoeoicas en hígado, cuerpo y cola de páncreas y riñones.



**Figura 2.** TC de extremidad inferior que muestra una lesión sólida infiltrativa de 13 x 9 x 8 cm.



**Figura 3.** Estudio anatomopatológico que muestra tumoración que infiltra y destruye las fibras musculares compatible con linfoma de Burkitt (HE, x4). (Cortesía: Dr. Díez Sánchez. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Yagüe. Burgos.)



**Figura 4.** Estudio por inmunofluorescencia positivo para virus de Epstein-Barr ( $\times 40$ ). (Cortesía: Dr. Díez Sánchez. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Yagüe. Burgos.)

gados de SIDA por otra enfermedad no están contabilizados<sup>3,4,7</sup>.

En la infección por VIH la enfermedad neoplásica es más frecuente en varones, en la raza blanca y cuando el mecanismo de contagio ha sido la transmisión vertical<sup>1,2</sup>. La edad media del diagnóstico de SIDA en los pacientes que desarrollaron cáncer fue de  $3,6 \pm 3,7$  años con una mediana de edad de 2 años<sup>1</sup> y la edad media a la que desarrollaron cáncer fue de  $4,5 \pm 3,7$  años (mediana de 3 años)<sup>1</sup>.

El modo de transmisión predominante es el vertical (58-90%), seguido de la contaminación por transfusión (7-34%)<sup>1,2</sup>. Si bien el mecanismo de transmisión no parece influir en el riesgo de cáncer<sup>1</sup>, la mediana de edad de aparición varía según el mismo, siendo de 4,3 años en los casos de transmisión vertical y de 13,4 años en los casos postransfusionales<sup>2</sup>.

Los tipos de tumores más frecuentes en niños con infección por VIH son los linfomas no hodgkinianos, con una frecuencia que varía según las series entre el 65 y el 81%<sup>1,2,4</sup>. El riesgo de desarrollo de un linfoma no hodgkiniano es 1.200 veces superior en estos niños que en niños sanos de su misma edad<sup>2,4</sup>. Le siguen en frecuencia los leiomiomas y leiomiomasarcomas (3-17%), sarcoma de Kaposi (4-7%) y leucemias y linfomas de Hodgkin (2,5-8%)<sup>1,2,8</sup>.

Los linfomas no hodgkinianos suelen presentarse clínicamente como fiebre intermitente, alteración del estado general o síndrome tumoral con manifestaciones extranodales como hepatomegalia, ictericia, distensión abdominal o evidencia de afectación de médula ósea o sistema nervioso central (SNC). En los casos con afectación del SNC puede aparecer retraso psicomotor, parálisis de pares craneales, convulsiones o hemiparesia<sup>3,10</sup>. No obstante, la rapidez de aparición de los síntomas es menor que en los no infectados por VIH<sup>3,4</sup>.

La edad en el momento del diagnóstico es muy variable, y oscila entre 1 y 19 años con una mediana de edad al diagnóstico de 5,5 años<sup>2,4</sup>. La edad media al diagnóstico es menor en los casos asociados a transmisión vertical que en los asociados a transfusión<sup>3</sup>. En la mayoría ocurren cuando la infección por VIH lleva un período prolongado de tiempo que en muchos casos supera los 10 años<sup>4</sup>. El diagnóstico es a menudo difícil, dado que los signos clínicos no son específicos (fiebre, pérdida de peso, adenopatías, etc.) y evocan otros diagnósticos diferenciales, especialmente infecciones por citomegalovirus o *Mycobacterium avium* intracelular<sup>4</sup>. Ello conlleva un retraso en el diagnóstico de varias semanas<sup>3,4</sup>.

En el 80% de los casos se trata de linfomas extraganglionares y difusos, generalmente de fenotipo B y con afectación predominante del tracto gastrointestinal (37%) y del SNC (17-23%)<sup>2-4,6,7</sup>. No obstante, los linfomas no hodgkinianos asociados a VIH pueden originarse en cualquier sitio extranodal, por raro que parezca. Así ha sido referido, por ejemplo, en la órbita, orofaringe, mandíbula, piel, corazón, pulmones, glándulas salivales, conductos biliares, músculos, huesos, riñones, gónadas, glándulas adrenales e incluso en placenta y productos de la concepción<sup>7</sup>. La afectación intraabdominal suele limitarse al hígado, bazo, riñones y glándulas suprarrenales apareciendo en la TC como un infiltrado difuso con aumento del órgano, masa solitaria o lesiones multifocales circunscritas de baja atenuación<sup>6,11</sup> como nuestra paciente. La localización muscular del linfoma no hodgkiniano, como ocurrió en nuestra paciente, es excepcional. Los linfomas no hodgkinianos primarios musculoesqueléticos son excepcionales, y representan el 4% del total de tumores óseos primarios. No obstante, la afectación ósea secundaria es común. La localización afectada con más frecuencia es la extremidad inferior<sup>12</sup>. En nuestra niña no había afectación ósea siendo exclusivamente muscular.

Entre el 19 y el 45% suelen ser linfomas de células grandes que asocian un grado de inmunodepresión grave. El 25-34% son linfomas de Burkitt que suelen aparecer sin inmunodepresión intensa<sup>1,2,4,7,13,14</sup>. No obstante, el 42-81% de los casos publicados presentan inmunodepresión grave con cifras de linfocitos CD4+ inferiores al 15% y cargas virales muy elevadas<sup>2,4</sup> como se observó en nuestra paciente.

Con frecuencia los niños con linfoma e infección por VIH presentan una asociación frecuente con el virus de Epstein-Barr<sup>4</sup> como ocurrió en nuestro caso. No ha sido posible encontrar secuencias genómicas del VIH en las células tumorales de los pacientes con infección por VIH y linfoma no hodgkiniano, lo que sugiere que el VIH no está directamente implicado en la transformación maligna de las células B<sup>13</sup>. El virus de Epstein-Barr se ha asociado con la patogenia tanto del linfoma de estirpe B como la del linfoma de alto grado que aparecen en pacientes con inmunodeficiencia, entre ellos los infectados por VIH<sup>15-17</sup>.

En pacientes con infección por VIH se ha identificado el genoma del virus de Epstein-Barr en el 50-100% de los linfomas no hodgkiniano asociados<sup>9,15-19</sup> y en el 100% de los linfomas cerebrales primarios<sup>16</sup>. La utilización de regímenes de poliquimioterapia asociados a tratamientos antirretrovirales de alta efectividad han mejorado el pronóstico de estos tumores en los niños<sup>4,5,10,20</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Biggar RJ, Frisch M, Goedert JJ. Risk of Cancer in Children with AIDS. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. *JAMA* 2000; 284:205-9.
2. Granovsky MO, Mueller BU, Nicholson HS, Rosenberg PS, Rabkin CS. Cancer in human immunodeficiency virus-infected children: A case series from the Children's Cancer Group and the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:1729-35.
3. McClain KL, Joshi VV, Murphy SB. Cancers in children with HIV infection. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1189-98.
4. Gandemer V, Verkarre V, Quartier P, Brousse N, Blanche S. Lymphomes chez l'enfant infecté par la VIH-1. *Arch Pédiatr* 2000;7:738-44.
5. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-91.
6. Haller JO. AIDS-related malignancies in pediatrics. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1517-35.
7. Knowles DM, Pirog EC. Pathology of AIDS-related lymphomas and other AIDS-defining neoplasms. *Eur J Cancer* 2001;38:1236-50.
8. Caselli D, Klersy C, De Martino M, Gabiano C, Galli L, Tovo PA, et al. Human immunodeficiency virus-related cancer in children: Incidence and treatment outcome. Report of the Italian Register. *J Clin Oncol* 2000;18:3854-61.
9. Evans JA, Gibb DM, Holland FJ, Tookey PA, Pritchard J, Ades AE. Malignancies in UK children with HIV infection acquired from mother to child transmission. *Arch Dis Child* 1997;76:330-3.
10. Saporano JA. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1296-305.
11. Siskin GP, Haller JO, Miller S, Sundaram R. AIDS-related lymphoma: Radiologic features in pediatric patients. *Radiology* 1995;196:63-6.
12. Major NM, Tehranzadeh J. Musculoskeletal manifestations of AIDS. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1167-87.
13. Carbone A, Gaidano G. Acquired immunodeficiency syndrome-related cancer. A study model for the mechanisms contributing to the genesis of cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:1184-7.
14. Carbone A, Gloghini A, Capello D, Gaidano G. Genetic pathways and histogenetic models of AIDS-related lymphomas. *Eur J Cancer* 2001;37:1270-5.
15. Ambinder RF. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferations in the AIDS setting. *Eur J Cancer* 2001;37:1209-16.
16. Arévalo Velasco A, Cordero M, Carlo VJ, Fuertes Martín A. Expresión del genoma del virus de Epstein-Barr en linfomas de pacientes infectados por VIH. *Med Clin (Barc)* 2000;115:38-9.
17. Boshoff C, Weiss R. Cancer processes in immunodeficient populations: An introduction. *Eur J Cancer* 2001;37:1202-8.
18. Nadal D, Caduff R, Frey E, Hassam S, Zimmermann DR, Seigneurin JM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in four children infected with the human immunodeficiency virus. Association with Epstein-Barr virus and treatment. *Cancer* 1994;73:224-30.
19. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Joshi VV, Pollock BH, Hutchison RE, et al. Molecular and virologic characteristics of lymphoid malignancies in children with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:152-9.
20. Rabkin CS. AIDS and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur J Cancer* 2001;37:1316-9.