

Prevalencia y características de los procesos neoplásicos en pacientes con inmunodeficiencias

Cantisano C¹, Balbaryski J², Anastasio V², Díaz H², Quiroz H², Candi M², Fariña M², Gaddi E², Barboni G².

Resumen

Introducción. Deficiencias cuali-cuantitativas del sistema inmunitario presentes en pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDPs) y con infección por VIH/Sida, predisponen al desarrollo de enfermedades neoplásicas.

Objetivo. Describir la prevalencia y características de la patología tumoral en pacientes pediátricos con IDPs y con VIH/Sida.

Materiales y Métodos. Se evaluaron historias clínicas de 321 pacientes con IDPs y 580 con VIH. Se determinó la prevalencia, edad de aparición, y datos de inmunidad celular al momento de aparición de diferentes neoplasias.

Resultados. De 321 pacientes con diagnóstico de IDPs, se observaron procesos neoplásicos en tres de ellos, dos con ataxia-telangiectasia y uno con síndrome linfoproliferativo ligado al X, presentando una prevalencia de 0.98%. De 580 niños con VIH, ocho desarrollaron algún tipo de neoplasia observándose una prevalencia de 1.38%. El 75% de estos pacientes presentaron niveles de linfocitos TCD4+ correspondientes a una inmunosupresión moderada o severa. La edad de aparición de las neoplasias osciló entre 3.8 y 20.1 años. Del total de procesos neoplásicos, siete correspondieron a tumores sólidos y cuatro hematológicos.

Conclusión. IDPs específicas que afectan la integridad del sistema inmune, o el incumplimiento terapéutico en el caso de la infección por VIH, representan un riesgo adicional para el desarrollo de patología neoplásica.

Palabras Clave: Inmunodeficiencias; neoplasias

Summary

Introduction. Qualitative or quantitative deficiencies of the immune system presented in primary immunodeficiency disorders (PIDs) or in HIV/AIDS infection, predispose to neoplastic diseases development.

Aim. To describe the prevalence and characteristics of tumor pathology in pediatric patients with PIDs and HIV/AIDS infection.

Materials and Methods. 321 medical records of PIDs and 580 of HIV-infected patients, were evaluated. Prevalence, age of appearance, and cellular immunity data at the time of appearance of different neoplasms were determined.

Results. In three of 321 PIDs patients, two with ataxia-telangiectasia, one with X-linked lymphoproliferative disease, malignancies were observed, with 0.98% of prevalence. Eight of 580 HIV-infected children presented different malignancies with 1.38% of prevalence. 75% of these patients showed severe or mild immunosuppression, according CD4+T cells levels. Neoplastic disease onset ranged between 3.8 and 20.1 years. Of the total of malignancies, seven were solid tumors and four corresponded to hematological processes.

Conclusion. Specific PIDs affecting immune system integrity, or deficiencies in HIV infection antiretroviral treatment, represent an additional risk for malignancies development.

Key words: Immunodeficiencies; malignancies

¹ Jefe División Inmunología Clínica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

² Integrante División Inmunología Clínica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Correspondencia: Claudio Cantisano. División Inmunología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Av Montes de Oca 40 (CP 1270) CABA. E-mail: ccantisa@intramed.net

Trabajo recibido el 11 marzo 2022 y aprobado el 3 mayo 2022

Introducción

Las deficiencias cualitativas y cuantitativas de los diferentes componentes del sistema inmunitario predisponen al incremento de enfermedades infecciosas, inflamatorias, autoinmunes y neoplásicas^{1,2,3}. Una compleja relación entre trastornos inmunes e infecciones virales está asociada al desarrollo de procesos neoplásicos y, asimismo, los defectos en el mecanismo de inmunovigilancia, en especial en células con un fuerte potencial antigénico inducido por virus, son factores de primordial importancia relacionados a tal desarrollo. Confirmando esta presunción, el tipo más común de cáncer en pacientes inmunodeficientes es el linfoma, neoplasia estrechamente relacionada con la histología y funcionalidad del sistema inmune^{4,5}. Más aún, el desarrollo de la neoplasia en pacientes inmunocomprometidos frecuentemente se correlaciona con un proceso infeccioso nuevo, reactivado o crónico. Algunos estudios sugieren que más del 20% de los carcinomas en pacientes inmunodeficientes son inducidos por una infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), siendo un particular cofactor para el desarrollo de cáncer, en especial linfomas. Los mecanismos etiopatogénicos conducentes al desarrollo de procesos tumorales son múltiples, siendo necesaria para la manifestación de los mismos la interrelación entre diferentes factores. En las personas inmunocompetentes los componentes inmunes específicos frente al VEB actúan de modo sinérgico a fin de mantener al virus en estado de latencia^{6,7,8,9}. Pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDPs) o de acuerdo a la última actualización de la clasificación, errores inmunes innatos (EII), y pacientes con inmunodeficiencias (IDs) secundarias como la infección por VIH/Sida, tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de enfermedades neoplásicas, oscilando entre 4 y 25% para la población con IDPs y del 7% para niños con VIH/Sida^{10,11,12}.

En base a los antecedentes arriba mencionados nuestro objetivo fue estudiar de modo retrospectivo la prevalencia y características de la patología tumoral en niños con IDPs e infectados con VIH atendidos en la División Inmunología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) en los últimos 25 años.

Materiales y métodos

Diseño y Población. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Se incluyeron historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de IDPs y de niños infectados con VIH por transmisión vertical, en el período 1995-2020. En los mismos se evaluó la prevalencia de patología tumoral, la edad de aparición del proceso neoplásico en las diferentes IDs, el tiempo entre el diagnóstico de la ID y el diagnóstico de la neoplasia, parámetros inmunológicos al diagnóstico de la neoplasia y el grado de adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV). Fueron excluidos niños con los diagnósticos previamente mencionados pero que no continuaron el seguimiento en la División Inmunología del HGNPE.

Métodos. Las muestras de sangre para la determinación de las poblaciones linfocitarias al momento del diagnóstico de la neoplasia fueron obtenidas por punción venosa en tubos con EDTA K3. Se determinaron los niveles de linfocitos (L) LTCD3+, LTCD4+, LTCD8+, LBCD19+ y células "natural killer" (NK) CD16+/56+, mediante citometría de flujo (Citómetro FACScalibur BD) y anticuerpos monoclonales específicos. Para el análisis de los datos se utilizó el programa CellQuest Pro, seleccionando la población de L de acuerdo al tamaño (FSC) y complejidad (SSC).

En los pacientes infectados con VIH, para constatar la presencia de inmunosupresión moderada o severa se utilizaron los niveles de LTCD4+ establecidos en las Clasificaciones Pediátricas y para Adolescentes del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los años 1994 y 2008^{13,14}. En estos mismos pacientes se relevaron los datos de la carga viral (CV). Los niveles de ARN de VIH, práctica realizada en el HGNPE a partir del año 1998, fueron determinados mediante la técnica de PCR en tiempo real, Nuclisens EasyQ VIH versión 1.2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) con un umbral de detección de 50 UI/ml (log <1.70). En los niños infectados con VIH también se evaluó la adherencia al TARV. La misma se expresó como el porcentaje entre las dosis tomadas y las prescritas. Se consideró un nivel de adherencia adecuado cuando fue mayor o igual al 95% del total de la medicación antirretroviral implementada¹⁵.

En los pacientes con neoplasias hematológicas se obtuvieron los datos de la inmunofenotipificación realizada mediante citometría de flujo y diferentes paneles de anticuerpos monoclonales. En los casos

que fueron posibles se recabaron datos del estudio anatómo-patológico que definieron la histología y variedad de tumor sólido. Consideraciones estadísticas. Se calculó la prevalencia de patología neoplásica en la totalidad de pacientes con IDPs e infectados con VIH, con el correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se determinó, además, la frecuencia de los diferentes tipos de procesos neoplásicos en las poblaciones evaluadas. En la comparación de medianas de edad se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$, fue considerado estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas. Al ser un trabajo de tipo retrospectivo se solicitó al Comité de Ética en Investigación la exención del consentimiento informado. El estudio fue realizado en concordancia con las normativas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HGNPE (número de registro 6393).

Resultados

Prevalencia y tipos de neoplasias presentes en la población estudiada

Se incluyeron 901 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de IDPs o infección por VIH. En 11 de las mismas se comprobó el desarrollo de algún proceso neoplásico, con una prevalencia de 1,2% (IC 95% 1,44-1,00). De 321 historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de IDPs, se observó desarrollo de patología tumoral en

tres de ellos, con una prevalencia de 0.98% (IC 95%: 0.99-0.96). Dos de los niños presentaban ataxia-telangiectasia (AT) como enfermedad de base, En el tercero, y con posterioridad al diagnóstico de linfoma de Burkitt, la acción del VEB probablemente haya activado un defecto genético latente que se asoció al desarrollo de un síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP). Se evaluaron, además, 580 historias clínicas de niños infectados con VIH por transmisión feto-materna, encontrándose en ocho de ellos el desarrollo de algún tipo de enfermedad neoplásica, con una prevalencia de 1.38% (IC 95%: 1.65-1.11).

La edad de aparición de tales procesos fue muy variable con un rango que osciló entre 3,8 y 20,1 años. En nueve de los pacientes el inicio de la patología tumoral fue posterior al diagnóstico de la ID. En una niña infectada con VIH, la neoplasia fue marcadora de la secuencia diagnóstica de la infección, mientras que en el paciente con XLP, dicho cuadro se diagnosticó con posterioridad al diagnóstico de un linfoma de Burkitt.

El tiempo promedio entre el diagnóstico de la ID y la aparición del proceso neoplásico fue de 6,2 años. No se encontraron diferencias significativas entre la mediana de edad de aparición del proceso tumoral en los niños con IDPs, 11,4 años, (rango: 3,8-11,7), con respecto a la mediana de edad de presentación de procesos similares en los pacientes infectados con VIH, 10,4 años, (rango: 4,1-20,1).

Tabla 1 Pacientes con IDs y características de las neoplasias desarrolladas.

Paciente	Neoplasia	Edad al diagnóstico de la neoplasia (años)	ID de base	Edad al diagnóstico de la ID (años)	Evolución del proceso neoplásico
1	Neoplasma -B	11,7	AT	4,7	R
2	LLA-T	11,4	AT	1,9	R
3	Linfoma de Burkitt	3,8	XLP	6,2	F
4	Sarcoma de Kaposi	4,1	VIH	2,2	F
5	Glioblastoma	16,2	VIH	13,5	F
6	Linfoma de Burkitt	4,9	VIH	4,9	R
7	LMA	5,6	VIH	0,3	R
8	LLA-B	8,3	VIH	2,2	F
9	LLA-B	13,1	VIH	2,8	R
10	LMS	12,5	VIH	1	R
11	Neoplasma -B	20,1	VIH	3,8	F

LLA-T: leucemia linfoblástica T; LLA-B: leucemia linfoblástica B; LMA: leucemia mieloblástica; LMS: leiomiocarcinoma; AT: ataxia-telangiectasia; XLP: síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X; R: remisión; F: fallecimiento

De los once procesos neoplásicos observados, siete correspondieron a tumores sólidos, mientras que los cuatro restantes fueron hematológicos. Dentro de los tumores sólidos, diferentes neoplasmas linfoides de células maduras, observados en cuatro pacientes, fueron los más frecuentes. Cuatro niños desarrollaron leucemias agudas, dos de progenie B, una de linaje T y otra mieloide. En sólo un paciente, una niña infectada con VIH, su debut oncológico, un linfoma de Burkitt, llevó a solicitar la serología y confirmar la positividad frente al VIH. De los siete pacientes que desarrollaron tumores sólidos, cuatro fallecieron y en tres se observó la remisión del proceso neoplásico. Un paciente con LLA-B falleció, mientras que los tres restantes niños con diagnóstico de leucemia aguda, alcanzaron la remisión del proceso leucémico. (Tabla 1).

Características inmunológicas y virológicas iniciales en los pacientes que desarrollaron neoplasias

La totalidad de los pacientes con algún tipo de ID y que desarrollaron neoplasias presentaron alteraciones en las subpoblaciones de LT (CD3+, CD4+, CD8+), con inversión del cociente LTCD4+ / LTCD8+ en nueve de ellos. Los LB presentaron un nivel incrementado con respecto al intervalo de referencia, en siete de los pacientes. Incremento en las células NK se observó solamente

en un niño, diagnosticado con AT, mientras que cuatro pacientes infectados con VIH presentaron niveles disminuidos de tal población celular (Tabla 2).

En el 75% de los casos, se observaron niveles de LTCD4+ correspondientes al estadio de inmunosupresión moderada o severa de la clasificación pediátrica del CDC. Los niveles de CV al momento del diagnóstico del proceso neoplásico fueron determinados en seis pacientes, observándose en dos de ellos, valores no detectables (CV<50). En cuanto a la adherencia al TARV, dos niños presentaron adherencia adecuada al mismo, tres presentaron fallo del tratamiento, dos lo abandonaron, mientras que en el restante la patología tumoral fue marcadora del diagnóstico de infección por VIH (Tabla 3).

Discusión

Los diferentes tipos de IDs presentan una prevalencia variable de procesos neoplásicos. En la totalidad de la población estudiada, este valor fue de 1.22%, con un ligero predominio en niños infectados con VIH sobre los pacientes con IDPs. Diferentes motivos podrían influir en el menor valor de prevalencia obtenido en este trabajo con respecto a otros estudios citados en bibliografía^{7,12,16}. En los trabajos mencionados, la evaluación de los pacientes, a diferencia del

Tabla 2 Poblaciones linfocitarias en pacientes con diferentes IDs al momento diagnóstico del proceso neoplásico

Paciente	Neoplasia	LTCD3 %	LTCD4 %	LTCD8 %	LTCD4+ LTCD8+	LBCD19 %	NK %
1	Neoplasma - B	23	12	9	1.33	39	33
2	LLA-T	70	50	20	2.5	22	7
3	Linfoma de Burkitt	75	27	43	0.63	11	8
4	Sarcoma de Kaposi	77	20	57	0.35	20	2
5	Glioblastoma	86	39	47	0.83	11	2
6	Linfoma de Burkitt	50	20	29	0.69	40	6
7	LMA	57	8	47	0.17	35	4
8	LLA- B	65	15	48	0.31	28	4
9	LLA- B	41	3	37	0.08	43	8
10	LMS	78	8	69	0.11	14	8
11	Neoplasma - B	78	35	35	1	12	10
Valores de referencia para el intervalo de edad		70 (65-72)	36 (32-39)	27 (23-33)	1.3 (1.2-1.4)	14 (11-18)	11 (7-19)

Tabla 3 Niveles de LTCD4+, CV, y característica de la adherencia al TARV en ocho pacientes infectados con VIH que desarrollaron procesos neoplásicos

Paciente	LTCD4+ < 25%	CV no copias / log	Adherencia al TARV
4	Si	No realizada	Fallo
5	No	< 50 / < 1.70	Adecuada
6	Si	No realizada	Diagnóstico reciente
7	Si	54000 / 4.73	Abandono
8	Si	380000 / 5.57	Fallo
9	Si	7100000 / 6.87	Abandono
10	Si	132000 / 5.12	Fallo
11	No	< 50 / < 1.70	Adecuada

presente, se prolongó hasta la edad adulta, incrementando la probabilidad en función del tiempo para el desarrollo de diferentes neoplasias. Por otro lado, la amplia diversidad de las IDPs, incrementa la predisposición a enfermedades malignas según el diferente grado de afectación del mecanismo de inmunovigilancia, como niveles de LT, células NK, toxicidad celular mediada por anticuerpos, lisis celular mediada por complemento, etc. A todo lo anterior se debe adicionar la mayor o menor sensibilidad al estrés mutagénico según el gen afectado en cada IDP.

De los tres niños con IDPs en los cuales se verificaron procesos tumorales, dos presentaban diagnóstico de AT, patología en donde se observa un riesgo muy incrementado, alrededor del 40%, para el desarrollo de neoplasias. Leucemias y linfomas son particularmente prevalentes, con rangos de 70-500 veces y 200-750 veces más elevados, respectivamente, que en la población general. Los mencionados pacientes desarrollaron un neoplasma linfoide a células B maduras y una LLA-T, confirmando que la patología de base se asocia de preferencia con neoplasias que comprometen el tejido linfoide en pacientes preadolescentes^{17,18,19}. Ha sido descrita una compleja relación entre infecciones virales a las cuales los pacientes con IDs son susceptibles y el desarrollo de procesos neoplásicos. Un ejemplo de tal asociación se verificó en el tercer niño con IDP, diagnosticado con un XLP. Este paciente desarrolló un linfoma de Burkitt previo al diagnóstico de su IDP. El XLP es causado por mutaciones en los genes SH2D1A (XLP1) o en XIAP/BIRC4 (XLP2), codificantes de la proteína SAP. Los varones

con XLP tienen un defecto en la señalización linfocitaria a través de la proteína SAP, que resulta en un severo trastorno funcional de las células citotóxicas, tanto T como de células NK, y la consiguiente incapacidad frente a infecciones por el VEB^{20,21,22}. Si bien el estudio pre-trasplante de médula ósea, dio negativo para la proteína SAP, el posterior desarrollo de un síndrome hemofagocítico y una hipogammaglobulinemia severa, acentuó la sospecha de un XLP. El estudio molecular confirmatorio del gen XIAP no se pudo realizar, debido a la reconstitución inmune obtenida producto del trasplante realizado como terapéutica al proceso oncológico.

El incremento en la prevalencia de enfermedades neoplásicas también es un hallazgo bien documentado en el curso de la infección por VIH. La mayoría de estos procesos tumorales son linfomas y también sarcoma de Kaposi^{23,24,25}. En el 75% de los pacientes VIH evaluados que presentaron neoplasias, la marcada inmunosupresión observada estaría de algún modo implicada en el avance del proceso neoplásico, si bien es sabido que diferentes tipos de tumores pueden también desarrollarse en pacientes inmunocompetentes. La respuesta inmune al desarrollo tumoral está basada en la actividad de células citotóxicas principalmente células TCD8+ y NK. Además, células TCD4+ y diferentes quimioquinas como IL-2, IL-12 y los interferones, activan macrófagos y protegen frente al desarrollo neoplásico. Los pacientes infectados con VIH presentan de un modo constante un incremento en los niveles de células TCD8+, con una típica inversión del cociente LTCD4+ / LTCD8+. Esta particularidad relacionada a la constante ac-

tivación inmune producto de una eliminación incompleta del agente viral, no implicaría un refuerzo en la capacidad antitumoral por parte de la población citotóxica. Por otro lado, en ninguno de estos niños se constató un incremento en los niveles de células NK en respuesta al desarrollo tumoral, sumado a que no fue determinada su funcionalidad. Diversos estudios han confirmado que los pacientes inmunodeficientes son particularmente susceptibles a complicaciones de infecciones primarias o secundarias por el VEB. Si bien este virus puede infectar LT y células epiteliales, tiene una particular afinidad por los linfocitos B, los cuales actúan como reservorio del mismo. De este modo, los neoplasmas linfoides a células B son las neoplasias predominantes asociadas a infecciones por este virus. Es notorio que, de los ocho niños infectados con VIH, en cinco de ellos se comprobó el desarrollo de neoplasias de estirpe B. En el caso de una paciente que desarrolló una neoplasia muy poco frecuente como el leiomiomasarcoma cerebral primario, también se comprobó la presencia del VEB. Esta neoplasia se caracteriza por la muy baja incidencia, encontrándose 16 casos en la literatura médica. En el 80% de los mismos se observó positividad para el VIH, y en el 64% la presencia del VEB 26. Ambas características estuvieron presentes en la paciente al momento de aparición del proceso neoplásico, sumadas a una profunda inmunosupresión con niveles muy disminuidos de LTCD4+ y elevada CV. Relaciona-

do directamente con estos dos hallazgos, y coincidente con la manifestación clínica de la neoplasia, se encontraba la deficiencia en otro factor clave para un buen resultado terapéutico, como es la falta de adherencia al TARV. Esta particularidad se comprobó en el 62% de los niños infectados con VIH afectados con patología tumoral. Sin embargo, también es notorio destacar que tales procesos también se desarrollaron en dos pacientes con adecuado nivel de LTCD4+ y buena adherencia al TARV, reflejada en los niveles no detectables de CV.

Conclusión

IDPs específicas que afectan la integridad del sistema inmune, o el incumplimiento terapéutico en el caso de la ID asociada a la infección por VIH, representan un riesgo adicional para el desarrollo de patología neoplásica. Sin embargo, estos procesos también pueden observarse en pacientes con un apropiado manejo clínico e inmunológico de su IDP o de la infección por VIH. El continuo monitoreo de pacientes con IDs permite el diagnóstico del proceso neoplásico en sus etapas iniciales, favoreciendo la introducción precoz de la terapéutica antitumoral correspondiente.

Agradecimiento

Los autores agradecen la desinteresada colaboración de la Profesora Verónica Gatto Bellora, en la compaginación del artículo.

Bibliografía

1. Mueller B, Pizzo P. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr* 1995; 126:1-10.
2. Shapiro R. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists. *Am J. Hemat* 2011; 86:48-55.
3. Salavoura K, Koliastlexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res* 2008; 28: 1263-70.
4. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol* 2007; 18: 3-8.
5. Gross T, Shiramizu B. Lymphoproliferative disorders and malignancies related to immunodeficiencies. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principle and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 748-67.
6. Rezk S, Weiss L. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 2007; 38:1293-1304.
7. Maffei M, Notarangelo L, Schumacher R, et al. Primary immunodeficiencies and oncology risk; the experience of the Children's Hospital of Brescia. *Frontiers in Pediatrics* 2019; 7: art 23

8. Pollock B, Jenson H, Leach C, et al. Risk factors for pediatric human immunodeficiency virus-related malignancy. *JAMA* 2003; 289: 2393-99.
9. McClain K, Leach C, Jenson H, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N Engl J Med* 1995; 332:12-18.
10. Mayor P, Eng K, Singel K, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: an analysis of cancer incidence in the United States immunodeficiency network (USINET) registry. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 141:1028-35. doi: 10.1016/j.jaci. 2017.05.02.
11. Tiri A, Masetti R, Conti F, et al. Inborn errors of immunity and cancer. *Biology (Basel)* 2021; 10 (4): 313. doi:10.3390/biology 100403313.
12. Biggar R, Frisch M, Goedert J, for the AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Risk of cancer in children with AIDS. *JAMA* 2000; 284: 205-09.
13. CDC: 1994 Revised Classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (RR-12):1-10.
14. Schneider E, Whitmore S, Glynn K, Dominguez K, Mitsch A, McKenna M. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. *MMWR* 2008; 57(RR-10): 1-8.
15. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C. Adherence to protease inhibitors therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
16. Khalil M, Przespolewski C, Segal B. Malignancies in immunodeficiencies. In Stiehm`s Immune Deficiencies, Sullivan K, Stienh R editors (2nd edition), 2020; 1079-96.
17. Taylor A, Metcalfe J, Thick J, Mak Y. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996; 87:423-38.
18. Seidemann K, Henze G, Beck J, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): Experience from the BFM trials. *Ann Oncol* 2000; 11:141-45.
19. Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist* 2008; 13:577-85.
20. Sumegi J, Huang D, Lanyi A, et al. Correlation of mutations of the SH2D1A gene and Epstein-Barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2000; 96:3118-25.
21. Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol* 2015; 35: 331-33.
22. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117: 1522-29.
23. Bashoff C, Weiss R. AIDS-related malignancies. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 373-82.
24. Vangipuram R, Tyring S. AIDS-Associated Malignancies. In HIV/AIDS Associated Viral Oncogenesis, Craig M Editors (2nd edition), 2019; 1-21.
25. Rubinstein P, Aboulafia D, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014; 28: 453-65.
26. Gallagher S, Rosenberg S, Francis D, Salamat S, Howard S, Kimple R. Primary intracranial leiomyosarcoma in an immunocompetent patient: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 165: 76-80. doi: 10.1016/j.clinneuro.2017.12.014.