



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
CLINICOPATHOLOGICAL ROUNDS
UNIVERSITY HOSPITAL OF IOANNINA

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής Σ. ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ

**Ασθενής με HIV-λοίμωξη, πυρετό,
λεμφαδενοπάθεια και ηπατοσπληνομεγαλία**

Λέξεις ευρετηρίου

AIDS
Λεμφαδενοπάθεια
Λέμφωμα
Λοίμωξη από HIV
Νόσος Castleman
Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Άνδρας ηλικίας 66 ετών διακομίστηκε στην Κλινική μας για διερεύνηση πυρετού, ο οποίος συνοδευόταν από λεμφαδενοπάθεια και ηπατοσπληνομεγαλία. Ο ασθενής είχε από 15νθημέρου υψηλό πυρετό ως 40 °C (4–5 πυρετικά κύματα την ημέρα) και άφθονους νυκτερινούς ιδρώτες, ενώ ανέφερε στο ίδιο χρονικό διάστημα απώλεια σωματικού βάρους περίπου 10 kg. Στον ασθενή είχε τεθεί η διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus, HIV) 18 μήνες πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Ο αριθμός των CD₄⁺ κυττάρων κατά τη διάγνωση της νόσου ήταν 199/mm³ και ο ασθενής ελάμβανε έκτοτε τριπλή αντιρετροϊκή θεραπεία με zidovudine (300 mg b.i.d.), lamivudine (150 mg b.i.d.) και indinavir (800 mg t.i.d.). Είχε διακόψει την προφυλακτική αγωγή με κοτριμοξαζόλη, στην οποία είχε τεθεί παράλληλα με την αντιρετροϊκή θεραπεία. Ο ασθενής ήταν συνταξιούχος, διέμενε σε αγροτική περιοχή της Ηπείρου και δεν είχε ταξιδέψει πρόσφατα μακριά από τον τόπο διαμονής του. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφερόταν αμφιφυλοφιλική σεξουαλική συμπεριφορά στο παρελθόν, κατάχρηση αλκοόλ, γαστρεκτομή πριν από 20 έτη και χολοκυστεκτομή πριν από 15 έτη. Το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς ήταν ελεύθερο.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2005, 22(1):97–106
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2005, 22(1):97–106

Ε. Λυμπερόπουλος,¹
Μ. Μπάν,²
Φ. Κατζιώτη,³
Χ. Τόλης,⁴
Ν. Παυλίδης,⁴
Μ. Εθισιάφ¹

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
²Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής
³Εργαστήριο Ακτινοδιαγνωστικής
⁴Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

An HIV-infected patient with fever,
lymphadenopathy and
hepatosplenomegaly

Στη φυσική εξέταση η γενική κατάσταση ήταν σαφώς επηρεασμένη: Είχε όψη πάσχοντος και εμφάνιζε καχεξία και ωχρότητα δέρματος και βλεννογόνων. Ο ασθενής ήταν εμπύρετος (39 °C), η αρτηριακή πίεση ήταν 120/80 mmHg, οι αναπνοές 20/min και οι σφύξεις 90/min. Το δέρμα δεν εμφάνιζε παθολογικές βλάβες, αλλά υπήρχε μυκητίαση του στοματοφάρυγγα και της βαλάνου του πέους. Δεν υπήρχε αυχενική δυσκαμψία, ενώ η νευρολογική εξέταση και η βυθοσκόπηση ήταν αρνητικές για παθολογικά ευρήματα. Στην εξέταση της κοιλίας παρατηρήθηκε ηπατομεγαλία (2 cm κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο) και σημαντική σπληνομεγαλία (4 cm κάτω από το αριστερό πλευρικό τόξο), ενώ ήταν εμφανείς οι ουλές της γαστρεκτομής και της χολοκυστεκτομής. Επιπρόσθετα, ο ασθενής παρουσίαζε εκσεσημασμένη τραχηλική, μασχαλιαία και βουβωνική λεμφαδενοπάθεια. Οι λεμφαδένες είχαν μέγεθος περίπου 2 cm και ήταν ανώδυνοι και ευκίνητοι στην ψηλάφηση. Τέλος, στην καρδιακή ακρόαση βρέθηκε ένα συστολικό φύσημα 2/6 ακουστό κυρίως στην περιοχή της αορτικής βαλβίδας, ενώ το αναπνευστικό ψιθύρισμα ήταν φυσιολογικό. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα της εισαγωγής έδειξε την παρουσία φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας, η απλή ακτινογραφία του θώρακα ήταν φυσιολογική και η δερμοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική (0 mm).

Ο εργαστηριακός έλεγχος του ασθενούς κατά την εισαγωγή του φαίνεται στον πίνακα 1. Υπήρχε σημαντικού βαθμού αναιμία, η οποία συνοδευόταν από αύξηση του απόλυτου αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων, της έμμεσης χολερυθρίνης και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), ευρήματα συμβατά με την ύπαρξη αιμολυτικής αναιμίας. Η άμεση και η έμμεση αντίδραση Coombs ήταν έντονα θετικές, υποδηλώνοντας την παρουσία αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας. Επιπρόσθετα, οι δείκτες φλεγμονής [C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και φερίτινη] ήταν σημαντικά αυξημένοι, ενώ συνυπήρχε διάχυτη πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία και σημαντικό βαθμού υποχοληστερολαιμία. Τέλος, ο αριθμός των CD₄⁺ κυττάρων ήταν σημαντικά μειωμένος (159/mm³).

Πολλαπλές καλλιέργειες αίματος, ούρων, κοπράνων, πτυέλων (μετά από επαγωγή με αερόλυμα υπέρτονου χλωριούχου νατρίου), καθώς και η καλλιέργεια του μυελού των οστών, ήταν αρνητικές. Ο ορολογικός έλεγχος για *Brucella melitensis*, *Leishmania donovani*, σύφιλη, CMV και EBV ήταν αρνητικός, ενώ τα IgG αντισώματα κατά του *Toxoplasma gondii* ήταν θετικά. Επιπρόσθετα, η αναζήτηση παρασίτων στη βιοψία του μυελού των οστών, σε παχιά σταγόνα περιφερικού αίματος, καθώς και στα κόπρανα, απέβη αρνητική.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακα και κοιλίας (εικ. 1), η οποία ανέδειξε την παρουσία πολυάριθμων λεμφαδένων στον τράχηλο, στις μασχαλιαίες χώρες, στο μεσοθωράκιο και στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, καθώς και την ύπαρξη εκσεσημασμένης ηπατοσπληνομεγαλίας. Επιπρόσθετα, ο ασθενής υποβλήθηκε σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς, που ήταν αρνητικό για την ύπαρξη εκβλαστήσεων.

Τέλος, έγινε μια εξέταση, η οποία και έθεσε τη διάγνωση.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα κύρια κλινικοεργαστηριακά προβλήματα του ασθενούς συνοψίζονται στον πίνακα 2. Ο πίνακας 3 απεικονίζει τις σημαντικότερες ομάδες νοσημάτων που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα παραπάνω προβλήματα σε έναν ασθενή με HIV-λοίμωξη.

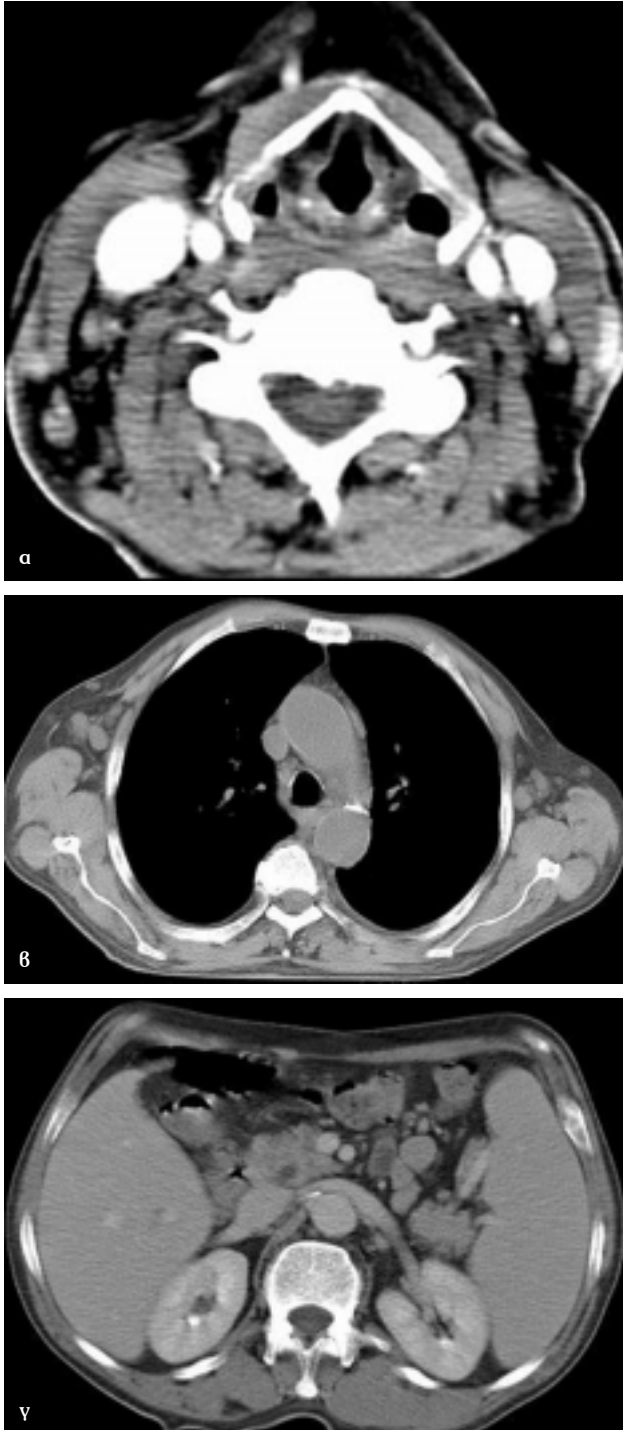
HIV λοίμωξη

1. *Οξύ HIV-σύνδρομο*. Εμφανίζεται 3–6 εβδομάδες μετά από την πρωτολοίμωξη από τον ιό, ομοιάζει με τα

Πίνακας 1. Κύρια εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Εργαστηριακή παράμετρος	Τιμές του ασθενούς	Τιμές αναφοράς
Hb (g/dL)	6,3	13,8-17,2
HCT (%)	19,9	42-49
WBC (/mm ³)	7750	4500-11000
ΔΕΚ (/10 ³ /μL)	150	40-100
Lympho (/mm ³)	1690	1200-3300
CD ₄ ⁺ (/mm ³)	159	600-1500
PLT (/mm ³)	149.000	150.000-450.000
ΤΚΕ (mm/1n ώρα)	120	0-20
CRP (mg/L)	83	<5
pH	7,49	7,35-7,45
PO ₂ (mmHg)	80	80-105
PCO ₂ (mmHg)	27	35-45
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	20	22-26
Glc (mg/dL)	103	65-109
Cr (mg/dL)	0,8	0,6-1,2
Urea (mg/dL)	29	11-54
AST (IU/L)	54	5-40
ALT (IU/L)	41	5-40
γGT (IU/L)	15	10-52
ALP (IU/L)	50	30-125
CPK (IU/L)	24	40-190
LDH (IU/L)	650	225-450
T/D-BIL (mg/dL)	2,7/0,60	0,1-1,0/0,01-0,2
TPR/ALB (g/dL)	7,3/3,4	6,5-8,5/3,6-5,0
FER (ng/mL)	1460	30-230
β ₂ MG (μg/L)	3342	700-3400
Γενική ούρων	Ίχνη λευκώματος	-
T-CHOL (mg/dL)	55	110-200
TRG (mg/dL)	157	40-150
HDL-C (mg/dL)	11	40-70
LDL-C (mg/dL)	13	60-160
Άμεση Coombs	αντι-IgG 2(+) + αντι-C3d 2(+)	(-)
Έμμεση Coombs	(+) Πανσυγκολλητίνη	(-)
Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού	Διάχυτη υπερ-γ-σφαιριναιμία	-
C3/C4 (mg/dL)	74/17	64-166/15-45
RF/RPR	(-)/(-)	(-)
ANA/ANCA	1/80/(-)	(-)

Hb: Αιμοσφαιρίνη, HCT: Αιματοκρίτης, WBC: Λευκά αιμοσφαίρια, ΔΕΚ: Δικτυοερυθροκύτταρα, Lympho: Λεμφοκύτταρα, CD₄⁺: Βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα, PLT: Αιμοπετάλια, ΤΚΕ: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Glc: Γλυκόζη ορού, Cr: Κρεατινίνη ορού, Urea: Ουρία ορού, AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γ-GT: γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση, ALP: Αλκαλική φωσφατάση, CPK: Κρεατινοφωσφοκινάση, LDH: Γαλακτική δεϋδρογενάση, T/D-BIL: Ολική και άμεση χολερυθρίνη, TPR: Ολική λευκώματα ορού, ALB: Λευκωματίνη ορού, FER: Φερίτινη, β₂MG: β₂-μικροσφαιρίνη, T-CHOL: Ολική χοληστερόλη, TRG: Τριγλυκερίδια, HDL-C: HDL-χοληστερόλη, LDL-C: LDL-χοληστερόλη, C3/C4: C3/C4 κλάσματα του συμπληρώματος, RF: Ρευματοειδής παράγοντας, RPR: Οροαντίδραση για σύφιλη, ANA: Αντιπηρνικά αντισώματα, ANCA: Αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία κατά την εισαγωγή του ασθενούς, που αποκαλύπτει την παρουσία πολυάριθμων παθολογικών λεμφαδένων στον τράχηλο (α), στις μασχαλιαίες χώρες και στο μεσοθωράκιο (β), καθώς και την ύπαρξη σημαντικής ηπατοσπληνομεγαλίας (γ).

σύνδρομο της λοιμώδους μονοκυρήνωσης και χαρακτηρίζεται από πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, αρθραλγίες, κακουχία, καθώς και από νευρολογικές και δερματολογι-

Πίνακας 2. Κύρια κλινικοεργαστηριακά προβλήματα του ασθενούς.

1. HIV-λοίωξη με σημαντικού βαθμού ανοσοκαταστολή ($CD_4^+=159/mm^3$)
2. Πυρετός, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις
3. Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
4. Ηπατοσπληνομεγαλία
5. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
6. Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP) και πολυκλωνική υπεργμμασφαιριναιμία

Πίνακας 3. Κύριες διαφοροδιαγνωστικές κατηγορίες.

- I. HIV-λοίωξη
- II. Λοιμώδη αίτια
- III. Ανοσολογικά αίτια
- IV. Νεοπλασματικά αίτια

κές εκδηλώσεις.¹ Ωστόσο, στον ασθενή, η διάγνωση της HIV-λοίωξης έγινε πριν από 1,5 έτος και συνεπώς το οξύ HIV-σύνδρομο δεν μπορούσε να εξηγήσει την κλινική εικόνα.

2. Γενικευμένη εμμένουσα λεμφαδενοπάθεια (PGL). Μερικοί ασθενείς με HIV-λοίωξη μπορεί να εμφανίσουν το σύνδρομο της γενικευμένης εμμένουσας λεμφαδενοπάθειας, συνήθως πρώιμα κατά τη διαδρομή της νόσου. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από την παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων (>1 cm) σε δύο ή περισσότερες θέσεις (εκτός των βουβώνων) για διάστημα >3 μήνες και χωρίς προφανή αιτία.² Η λεμφαδενοπάθεια οφείλεται στην αντιδραστική υπερπλασία των λεμφοζιδίων των λεμφαδένων εξαιτίας της παρουσίας του ιού. Χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου είναι ότι ο ασθενής παραμένει τελείως ασυμπτωματικός. Αντίθετα, ο ασθενής μας είχε θορυβώδη κλινικά συμπτώματα, οργανομεγαλία, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, ευρήματα που δεν θα μπορούσαν να εξηγηθούν από αυτό το σύνδρομο.

3. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία από τον ιό HIV. Αν και περίπου το 20% των ασθενών με HIV-λοίωξη έχει θετική αντίδραση Coombs εξαιτίας της πολυκλωνικής διέγερσης των Β-λεμφοκυττάρων, εντούτοις η παρουσία αιμόλυσης είναι εξαιρετικά σπάνια.³

Λοιμώδη αίτια

1. Λοιμώξεις από κοινά Gram (-) ή Gram (+) βακτηρίδια. Οι ασθενείς με HIV-λοίωξη συχνά εμφανίζουν

λοιμώξεις του αναπνευστικού, του ουροποιητικού, των χοληφόρων, του κεντρικού νευρικού συστήματος ή ακόμη και ενδοκοιλιακά αποστήματα από κοινά παθογόνα βακτηρίδια.⁴ Για μια τέτοια λοίμωξη συνηγορούν επιπρόσθετα ο υψηλός πυρετός και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής. Αντίθετα, η παρατεταμένη διάρκεια του πυρετού (15 ημέρες), η απουσία συμπτωμάτων και σημείων από κάποια από τις προαναφερθείσες εστίες λοίμωξης, το αρνητικό αποτέλεσμα πολλαπλών καλλιιεργειών αίματος, ούρων και κοπράνων και ο αρνητικός απεικονιστικός έλεγχος για την ύπαρξη φλεγμονώδους εστίας στο πνευμονικό παρέγχυμα ή την κοιλιακή χώρα απομάκρυναν το ενδεχόμενο μιας κοινής βακτηριακής λοίμωξης που να ευθύνεται για το κλινικό σύνδρομο του ασθενούς. Τέλος, μια τέτοια λοίμωξη δύσκολα θα μπορούσε να εξηγήσει την παρουσία λεμφαδενοπάθειας, ηπατομεγαλίας και αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας.

2. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα. Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα πρέπει πάντα να αποκλείεται σε κάθε ασθενή με παρατενόμενο πυρετό και υψηλούς δείκτες φλεγμονής, καρδιακό φύσημα και σπληνομεγαλία, όπως ο δικός μας ασθενής, ο οποίος επιπρόσθετα είχε σημαντικού βαθμού ανοσοκαταστολή.⁵ Οι αρνητικές πολλαπλές καλλιιεργειες αίματος, το αρνητικό για εκβλαστήσεις διοισοφάγειο καρδιακό υπερηχογράφημα, η απουσία ρευματοειδούς παράγοντα και η παρουσία λεμφαδενοπάθειας απομάκρυναν από ένα τέτοιο διαγνωστικό ενδεχόμενο.

3. Λοίμωξη από *Pneumocystis carinii*. Η λοίμωξη από *P. carinii* είναι συχνή σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη και αριθμό CD₄⁺ κυττάρων <200/mm³. Επιπρόσθετα, ο ασθενής είχε διακόψει την προφυλακτική αγωγή με κοτριμοξαζόλη, γεγονός που τον καθιστούσε περισσότερο επιρρεπή στο ενδεχόμενο μιας λοίμωξης από *P. carinii*. Η ύπαρξη στοματοφαρυγγικής μυκητίασης είναι ένας ακόμη προδιαθεσικός παράγοντας, ενώ συχνά η λοίμωξη από *P. carinii* εισβάλλει με πυρετό και νυκτερινούς ιδρώτες.⁶ Ωστόσο, ο ασθενής δεν εμφάνιζε κανένα σύμπτωμα από το αναπνευστικό (βήχα ή δύσπνοια), δεν είχε υποξαιμία (μερική πίεση του οξυγόνου 80 mmHg στον αέρα) και δεν υπήρχε κανένα απεικονιστικό σημείο προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος. Η εξωπνευμονική λοίμωξη από *P. carinii* είναι εξαιρετικά σπάνια (παρατηρείται κυρίως σε άτομα που λαμβάνουν προφύλαξη με εισπνεόμενη πενταμιδίνη) και, επιπρόσθετα, δεν εξηγεί την ύπαρξη αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας.

4. Λοίμωξη από *Brucella*. Ο ασθενής κατοικούσε σε αγροτική περιοχή της Ηπείρου και η ύπαρξη πυρετού με νυκτερινούς ιδρώτες, λεμφαδενοπάθεια και σπληνομεγαλία καθιστούσε απαραίτητη τη διερεύνηση της πιθανότητας οξείας λοίμωξης από *B. melitensis*.⁷ Η αρνητική οροαντίδραση Wright, οι αρνητικές καλλιιεργειες του περιφερικού αίματος αλλά και του μυελού των οστών και η απουσία ειδικών IgM αντισωμάτων κατά της *B. melitensis* απομάκρυναν το ενδεχόμενο μιας τέτοιας λοίμωξης.

5. Φυματίωση. Η φυματίωση αποτελεί πολύ συχνή αιτία νοσηρότητας σε ασθενείς με AIDS, εξαιτίας της διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας. Σε όψιμες φάσεις της HIV-λοίμωξης με χαμηλό αριθμό CD₄⁺ κυττάρων (όπως στην περίπτωση του ασθενούς μας) η φυματίωση παρουσιάζεται με άτυπη κλινική εικόνα, που διαφέρει από αυτή των υγιών ατόμων ή ακόμη και των ασθενών με HIV-λοίμωξη αλλά με αυξημένο αριθμό CD₄⁺ κυττάρων.⁸ Συγκεκριμένα, η εισβολή της νόσου μπορεί να είναι οξεία και να κυριαρχούν τα συστηματικά συμπτώματα και σημεία. Η λοίμωξη είναι συχνά (30–40%) εξωπνευμονική και γενικευμένη, χαρακτηρίζεται από την παρουσία λεμφαδενοπάθειας, ενώ σε πολλές περιπτώσεις η δερμοαντίδραση Mantoux είναι αρνητική. Έτσι, παρά το γεγονός ότι ο ασθενής είχε αρνητικό απεικονιστικό έλεγχο του πνευμονικού παρεγχύματος, αρνητική δερμοαντίδραση Mantoux και αρνητικά πτύελα για β-Koch (μετά από επαγωγή με εισπνεόμενα υπέρτονα διαλύματα), η πιθανότητα φυματίωσης δεν μπορούσε να αποκλειστεί και παρέμενε ένα διαγνωστικό ενδεχόμενο.

6. Τοξοπλάσωση. Η λοίμωξη από *Toxoplasma gondii* είναι αρκετά συχνή σε ασθενείς με AIDS και αριθμό CD₄⁺ κυττάρων <100/mm³. Η παρουσία πυρετού, λεμφαδενοπάθειας και σπληνομεγαλίας, καθώς και τα θετικά IgG αντισώματα κατά *T. gondii* στον ασθενή, καθιστούσαν πιθανή μια τέτοια λοίμωξη.⁹ Αντίθετα, η απουσία προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος, του πνεύμονα και της καρδιάς, η απουσία ευρημάτων από τη βυθοσκόπηση και ο αριθμός των CD₄⁺ κυττάρων >100/mm³ απομάκρυναν το ενδεχόμενο λοίμωξης από *T. gondii*.

7. Ελονοσία-Babesiosis. Τόσο η ελονοσία¹⁰ όσο και η babesiosis¹¹ έχουν αναφερθεί συχνά σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη. Οι λοιμώξεις αυτές θα μπορούσαν να εξηγήσουν τον πυρετό, τη σπληνομεγαλία και την αιμόλυση. Αντίθετα, κατά της διάγνωσης αυτών των λοιμώξεων ήταν το πρότυπο του πυρετού, η απουσία επιδημιολογικής έκθεσης, η θετική αντίδραση Coombs και το αρνητικό αποτέλεσμα της αναζήτησης των παρασίτων σε παχιά σταγόνα περιφερικού αίματος.

8. Σπλαγχνική λεισμανίαση (*kala-azar*). Η λοίμωξη από τη *Leishmania donovani* αποτελεί μια πολύ ελκυστική διάγνωση στη συγκεκριμένη περίπτωση. Ο ασθενής κατοικούσε σε αγροτική περιοχή, ενώ η σπλαγχνική

λεϊσμανίαση αποτελεί συχνή ευκαιριακή λοίμωξη σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη και αριθμό CD_4^+ κυττάρων $<200/mm^3$, η οποία προκαλεί πυρετό, λεμφαδενοπάθεια και οργανομεγαλία¹² και χαρακτηρίζεται από σημαντική υποχοληστερολαιμία,¹³ αλλά και από αυτοάνοσες διαταραχές, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η θετική αντίδραση Coombs.¹⁴⁻¹⁶ Ωστόσο, η μη ανεύρεση των παρασίτων στη βιοψία του μυελού των οστών και τα αρνητικά ειδικά αντισώματα κατά *L. donovani* απομάκρυναν αυτή τη διάγνωση.

9. *Λοίμωξη από Bartonella henselae (bacillary angiomatosis)*. Η bacillary angiomatosis αποτελεί μια όχι σπάνια ευκαιριακή λοίμωξη σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη και μπορεί να εκδηλώνεται με πυρετό, λεμφαδενοπάθεια και ηπατοσπληνομεγαλία.¹⁷ Η απουσία, ωστόσο, των χαρακτηριστικών αγγειοβριθών δερματικών αλλοιώσεων της νόσου και ο αριθμός των CD_4^+ κυττάρων $>100/mm^3$ μπορούν να αποκλείσουν τη συγκεκριμένη διάγνωση.

10. *Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια*. Η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια χαρακτηρίζεται από πυρετό, νυκτερινούς ιδρώτες και λεμφαδενοπάθεια,¹⁸ αλλά παρατηρείται σε ασθενείς με AIDS και αριθμό CD_4^+ κυττάρων $<50/mm^3$. Ο αριθμός των CD_4^+ κυττάρων του ασθενούς, σε συνδυασμό με την έλλειψη απεικονιστικών ευρημάτων από το πνευμονικό παρέγχυμα, καθιστούσαν απίθανη τη λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια.

11. *Τουλαραιμία*. Η τουλαραιμία θα μπορούσε να εξηγήσει τον πυρετό και τη λεμφαδενοπάθεια,¹⁹ αλλά η έλλειψη δερματικού έλκους-πύλης εισόδου καθιστούσε επίσης απίθανη αυτή τη διάγνωση.

12. *Λοίμωξη από CMV ή EBV*. Η λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό²⁰ και τον ιό Epstein-Barr²¹ μπορούν να ερμηνεύσουν τον πυρετό, τη λεμφαδενοπάθεια και τη σπληνομεγαλία σε έναν ασθενή με HIV-λοίμωξη. Τα δεδομένα που αντιστρατεύονταν μια τέτοια διάγνωση στη συγκεκριμένη περίπτωση ήταν ο αριθμός των CD_4^+ κυττάρων $>50/mm^3$, η απουσία προσβολής του οφθαλμού, του πνεύμονα ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, η απουσία θετικών ειδικών IgM αντισωμάτων κατά του CMV ή του EBV-VCA και το αρνητικό αποτέλεσμα της αναζήτησης του CMV με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος.

13. *Συστηματική μυκητίαση (candidiasis, aspergillosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, histoplasmosis)*. Παρά το γεγονός ότι οι μυκητιάσεις αποτελούν συχνές ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με AIDS^{22,23} και ο ασθε-

νής είχε ήδη καντιντίαση βλεννογόνων, κανένα στοιχείο από το επιδημιολογικό πλαίσιο, την κλινική εικόνα και τα απεικονιστικά ευρήματα δεν συνηγορούσε υπέρ μιας τέτοιας συστηματικής λοίμωξης.

14. *Δευτερογόνος σύφιλη*. Θα μπορούσε να δικαιολογήσει τον πυρετό και τη λεμφαδενοπάθεια,^{24,25} αλλά η απουσία ιστορικού πρωτογενούς σύφιλης, η απουσία των χαρακτηριστικών δερματικών βλαβών και ο αρνητικός ορολογικός έλεγχος (RPR, FTA-ABS) καθιστούσαν απίθανη μια τέτοια διάγνωση.

Ανοσολογικά αίτια

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Από τα ανοσολογικά αίτια έπρεπε να αποκλειστεί η συνύπαρξη συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, που θα μπορούσε να εξηγήσει τον πυρετό, τη λεμφαδενοπάθεια, τη σπληνομεγαλία και κυρίως την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Ένα τέτοιο ενδεχόμενο θα ήταν δυνατό να αποκλειστεί, αφού η συνύπαρξη αυτών των δύο νοσημάτων έχει περιγραφεί εξαιρετικά σπάνια στη βιβλιογραφία (17 περιστατικά παγκοσμίως), ενώ, επιπρόσθετα, παρατηρείται ύφεση των αυτοάνοσων νοσημάτων σε περίπτωση λοίμωξης από τον HIV, εξαιτίας της σημαντικού βαθμού ανοσοκαταστολής που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς.^{26,27} Τέλος, η υψηλή τιμή της CRP και η έλλειψη άλλου κριτηρίου για τη διάγνωση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου επίσης απέκλεισαν τη συγκεκριμένη διάγνωση.

Νεοπλασματικά αίτια

1. *Σάρκωμα Kaposi*. Το σάρκωμα Kaposi είναι η συχνότερη νεοπλασία σε ασθενείς με AIDS και αποτελεί αίτιο γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας σε αυτούς τους ασθενείς.^{28,29} Ωστόσο, η απουσία βλαβών από το δέρμα, τον πνεύμονα και τους ορατούς βλεννογόνους (δεν έγιναν ενδοσκοπικές εξετάσεις στον ασθενή) και η παρουσία συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, σε συνδυασμό με την ύπαρξη αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, έκαναν λιγότερο πιθανή μια τέτοια διάγνωση.

2. *Λεμφώματα και λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι*. Η ύπαρξη χρονίας λεμφογενούς λευχαιμίας μπορούσε να αποκλειστεί από το χαμηλό αριθμό των περιφερικών λεμφοκυττάρων. Αντίθετα, η παρουσία ενός λεμφώματος ήταν μια πολύ πιθανή διάγνωση, επειδή (α) μπορούσε να ερμηνεύσει τον υψηλό πυρετό, την απώλεια σωματικού βάρους και τις εφιδρώσεις στα πλαίσια της β-συμπτωματολογίας, (β) μπορούσε να εξηγήσει τη λεμφαδενοπάθεια και την ηπατοσπληνομεγαλία, καθώς και

(γ) τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση με υψηλή ΤΚΕ και CRP, αλλά και την πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία, (δ) μπορούσε να ερμηνεύσει, μαζί με την αιμόλυση, την υψηλή τιμή της LDH (αν και τα επίπεδα της β₂-μικροσφαιρίνης ήταν εντός των τιμών αναφοράς), καθώς και (ε) την παρουσία αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας. Πρέπει να αναφερθεί ότι τα λεμφώματα είναι ιδιαίτερα συχνά σε ασθενείς με AIDS και αριθμό CD₄⁺ κυττάρων <200/mm³. Τα λεμφώματα σε ασθενείς με AIDS είναι ιδιαίτερα επιθετικά και στο 90% των περιπτώσεων πρόκειται για μη-Hodgkin λεμφώματα Β-κυτταρικής αρχής. Στο 60% των περιπτώσεων είναι διάχυτα από μεγάλα Β-κύτταρα (βαθμού κακοήθειας III ή IV), στο 20% πρόκειται για λεμφώματα Burkitt και, τέλος, στο 20% των περιπτώσεων είναι πρωτοπαθή λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος.^{30,31}

ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

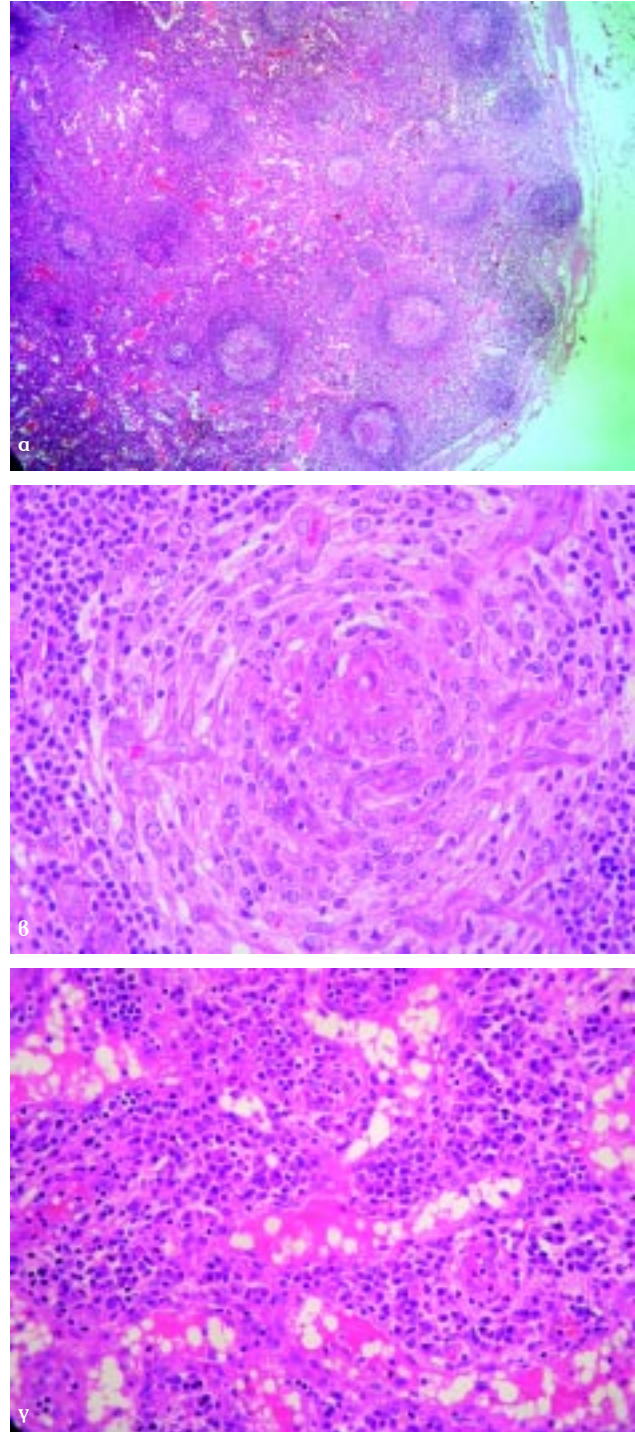
Από όσα εκτέθηκαν προηγούμενα, γίνεται φανερό ότι η πλέον πιθανή διάγνωση ήταν αυτή του λεμφώματος ή κάποιας άλλης λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής, ενώ επίσης στη διαφορική διάγνωση πρέπει να συμπεριληφθεί η γενικευμένη εξωπνευμονική φυματίωση, η τοξοπλάσμωση και η σπλαγχνική λείσμανίαση.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λέμφωμα ή άλλη λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή σε έδαφος HIV-λοίμωξης

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαγνωστική εξέταση ήταν η βιοψία ενός λεμφαδένα από τη δεξιά τραχηλική χώρα (εικ. 2α). Η ιστολογική εξέταση του λεμφαδένα έδειξε την παρουσία πολλών συγκεντρικών λεμφοζιδίων με υαλοειδή εκφύλιση, έντονη αγγειοβρίθεια των βλαστικών κέντρων και συγκεντρικές στιβάδες λεμφοκυττάρων, που περιέβαλλαν αυτά τα βλαστικά κέντρα δίχως φύλλων κρεμμυδιού (εικ. 2β). Επιπρόσθετα, στην περιοχή μεταξύ των λεμφοζιδίων παρατηρήθηκε έντονη υπερπλασία των αγγείων, μερικά από τα οποία διείσδυσαν μέσα στα βλαστικά κέντρα των λεμφοζιδίων, καθώς και εκτεταμένη διήθηση από πλασματοκύτταρα (εικ. 2γ). Η ανοσοϊστοχημική εξέταση αποκάλυψε την παρουσία πολυκλωνικότητας σε αυτά τα πλασματοκύτταρα. Οι παραπάνω ιστολογικές αλλοιώσεις ήταν συμβατές με τη διάγνωση της *πολυε-*



Εικόνα 2. Βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα του ασθενούς με HIV-λοίμωξη και πολυεστιακή νόσο του Castleman (α). Αναδεικνύεται η παρουσία πολλών συγκεντρικών λεμφοζιδίων με υαλοειδή εκφύλιση και έντονη αγγειοβρίθεια των βλαστικών κέντρων (β), ενώ στην περιοχή μεταξύ των λεμφοζιδίων παρατηρείται έντονη υπερπλασία των αγγείων και διήθηση από πλασματοκύτταρα (γ).

στικής νόσου του Castleman ή αγγειοθλακιάδους υπερπλασίας.

ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CASTLEMAN ΠΟΥ ΣΥΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ HIV-ΛΟΙΜΩΞΗ

Η νόσος του Castleman (αγγειοθλακιδώδης υπερπλασία των λεμφαδένων) είναι μια σπάνια και άτυπη λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των λεμφαδένων με σχηματισμό βλαστικών κέντρων και υπερπλασία των τριχοειδών αγγείων.³² Έχουν περιγραφεί δύο μορφές της νόσου, ο υαλοειδής-αγγειακός τύπος, που είναι συνήθως εντοπισμένος, και ο πλασματοκυτταρικός τύπος, που είναι συνήθως πολυεστιακός και συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα, οργανομεγαλία και εργαστηριακές διαταραχές.³³ Τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί ένας νέος τύπος της πολυεστιακής νόσου του Castleman σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη.³⁴⁻⁵⁰ Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πυρετού, ηπατοσπληνομεγαλίας, λεμφαδενοπάθειας, απώλειας βάρους, δύσπνοιας, περιφερικών οίδημάτων, αναιμίας, πανκυτταροπενίας, υπεργαμμασφαιριναιμίας και αυξημένων δεικτών φλεγμονής.^{35,39,43,51-59} Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι απαιτείται ο συνδυασμός των κλινικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων για να τεθεί η διάγνωση της νόσου. Η αυξημένη παραγωγή της

ιντερλευκίνης 6 θεωρείται ότι είναι υπεύθυνη για την παθογένεση των συμπτωμάτων της νόσου.^{58,59} Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτής της νοσολογικής οντότητας είναι η στενή της συσχέτιση με την παρουσία σαρκώματος Karosi.³⁹ Πράγματι, τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί ότι ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας του σαρκώματος Karosi και της πολυεστιακής νόσου του Castleman σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη είναι ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 (HHV-8), ένας κατεξοχήν ογκογόνος ιός.⁵³⁻⁵⁸ Οι ασθενείς με πολυεστιακή νόσο του Castleman που συσχετίζεται με HIV-λοίμωξη συχνά καταλήγουν εξαιτίας πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας, ευκαιριακών λοιμώξεων και των νεοπλασιών που συνυπάρχουν.^{39,51,52}

Έχουν προταθεί διάφορα θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της νόσου του Castleman που συσχετίζεται με HIV-λοίμωξη, αλλά με πενιχρά αποτελέσματα στις περισσότερες περιπτώσεις (πίν. 4).

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

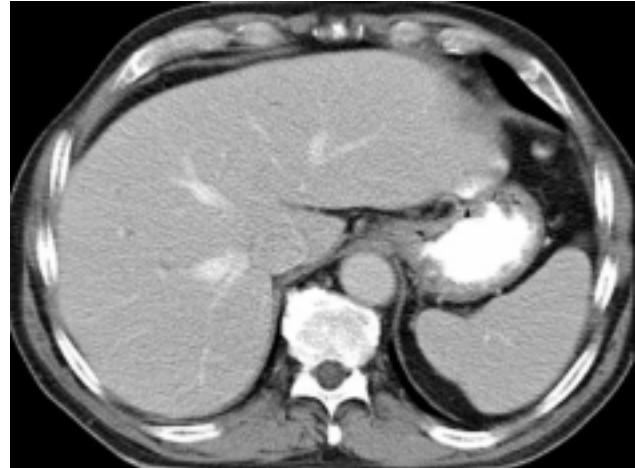
Η θεραπευτική αγωγή που έλαβε ο ασθενής αποτελείτο από 6 κύκλους του χημειοθεραπευτικού σχήματος

Πίνακας 4. Κύριες βιβλιογραφικές αναφορές για τη θεραπεία της νόσου του Castleman που συσχετίζεται με HIV-λοίμωξη.

Συγγραφέας (βιβλιογραφική αναφορά)	Αριθμός ασθενών	Ηλικία	Θεραπευτικό σχήμα	Εξέλιξη
Lachant et al ³⁵	2	32, 35	Vincristine, prednisone, vinblastine	Θάνατος
Lowenthal et al ³⁶	1	44	Prednisone, vinblastine, bleomycin, doxorubicin	Θάνατος
Wynia et al ³⁸	1	21	Cyclophosphamide, κορτικοστεροειδή	Θάνατος
Oksenhendler et al ³⁹	20	22-67	Σπληνεκτομή, cyclophosphamide, etoposide, vinblastine, vincristine, INF-α, ABV	Διάμεση επιβίωση 14 μήνες
Revelta et al ⁴²	1	29	Σπληνεκτομή, foscarnet	Μακρά ύφεση
Zietz et al ⁴³	4	-	HAART	Θάνατος
Bottieu et al ⁴⁴	2	39	Prednisone, CVP, CHOP, foscarnet	Θάνατος
Kumari et al ⁴⁵	1	51	INF-α	Μακρά ύφεση
Lanzafame et al ⁴⁶	2	-	HAART	Μακρά ύφεση
Corbellino et al ⁴⁹	1	-	Rituximab	Μακρά ύφεση
Scott et al ⁴⁸	2	37, 47	Etoposide per os	Μακρά ύφεση
Loi et al ⁶⁰	11	-	Χημειοθεραπεία	Διάμεση επιβίωση 21,9 μήνες. Μόνο 2 ασθενείς σε μακρά ύφεση. Καλή ανταπόκριση στη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη
Kofteridis et al ⁶¹	1	-	Rituximab	Μακρά ύφεση
Jung et al ⁶²	1	-	Thalidomide	Μακρά ύφεση
Casper et al ⁶³	1	-	Ganciclovir	Μακρά ύφεση
Sprinz et al ⁶⁴	1	-	HAART	Μακρά ύφεση

INF-α: Interferon-α, ABV: Adriamycin-Bleomycin-Vincristine, CVP: Cyclophosphamide-Vincristine-Prednisone, CHOP: Cyclophosphamide-Doxorubicin-Vincristine-Prednisone, HAART: Υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή αγωγή

CHOP (cyclophosphamide 750 mg/m²/κύκλο, doxorubicin 50 mg/m²/κύκλο, vincristine 2 mg/κύκλο και prednisone 75 mg/ημέρα για 7 ημέρες/κύκλο), το οποίο χρησιμοποιείται σε υψηλού βαθμού κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφώματα. Ο ασθενής συνέχισε να λαμβάνει την τριπλή αντιρετροϊκή αγωγή. Η χορήγηση του σχήματος CHOP είχε ως αποτέλεσμα άμεση και θεαματική κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση της νόσου. Η θεραπευτική αγωγή έγινε καλά ανεκτή, αν και ο ασθενής εμφάνισε 2 επεισόδια λευκοπενικού πυρετού, για τα οποία νοσηλεύτηκε στην Κλινική μας. Δύο έτη μετά το τέλος της χημειοθεραπείας ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός, ενώ δεν υπάρχουν απεικονιστικά (εικ. 3) ή εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά υποτροπής της νόσου.^{65,66}



Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία κοιλίας, που δείχνει την υποστροφή της ηπατοσπληνομεγαλίας 2 έτη μετά το πέρας της χημειοθεραπείας.

ABSTRACT

An HIV-infected patient with fever, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly

E. LIBEROPOULOS,¹ M. BAI,² F. KATZIOTI,³ C. TOLIS,⁴ N. PAVLIDIS,⁴ M. ELISAF¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Histopathology, ³Department of Radiology,

⁴Department of Medical Oncology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(1):97–106

Key words: AIDS, Castleman's disease, HIV-infection, Lymphadenopathy, Lymphoma

Βιβλιογραφία

1. TAIWO BO, HICKS CB. Primary human immunodeficiency virus. *South Med J* 2002, 95:1312–1317
2. BARONI CD, VITOLO D, UCCINI S. Immunohistopathogenesis of persistent generalized lymphadenopathy in HIV-positive patients. *Ric Clin Lab* 1990, 20:1–10
3. KODURI PR, SINGA P, NIKOLINAKOS P. Autoimmune hemolytic anemia in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Am J Hematol* 2002, 70:174–176
4. JORDANO Q, FALCO V, ALMIRANTE B, PLANES AM, DEL VALLE O, RIBERA E ET AL. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: Still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1623–1628
5. VALENCIA E, MIRO J. Endocarditis in the setting of HIV infection. *AIDS Rev* 2004, 6:97–106
6. WATSON J. *Pneumocystis carinii*. Where are we now? *J HIV Ther* 2002, 7:8–12
7. MORENO S, ARIZA J, ESPINOSA FJ, PODZAMCZER D, MIRO JM, RIVERO A ET AL. Brucellosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17:319–326
8. AARON L, SAADOUN D, CALATRONI I, LAUNAY O, MEMAIN N, VINCENT V ET AL. Tuberculosis in HIV-infected patients: A comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004, 10:388–398
9. NISSAPATORN V, LEE C, QUEK KF, LEONG CL, MAHMUD R, ABDULLAH KA. Toxoplasmosis in HIV/AIDS patients: A current situation. *Jpn J Infect Dis* 2004, 57:160–165
10. CHIRENDA J, MURUGASAMPILLAY S. Malaria and HIV co-infection: Available evidence, gaps and possible interventions. *Cent Afr J Med* 2003, 49:66–71
11. FROBERG MK, DANNEN D, BAKKEN JS. Babesiosis and HIV. *Lancet* 2004, 363:704
12. FERNANDEZ-GUERRERO ML, ROBLES P, RIVAS P, MOJER F, MUNIZ G, DE GORGOLAS M. Visceral leishmaniasis in immunocompromised patients with and without AIDS: A comparison of clinical features and prognosis. *Acta Trop* 2004, 90:11–16
13. LIBEROPOULOS E, ALEXANDRIDIS G, BAIRAKTARI E, ELISAF M. Severe hypocholesterolemia along with reduced lipoprotein(a) levels in a patient with visceral leishmaniasis. *Ann Clin Lab Sci* 2002, 32:305–308

14. VOULGARIS PV, PAPPAS G, LIBEROPOULOS E, SKOPOULI FN, ELISAF M, DROSOS AA. Visceral leishmaniasis resembling systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:1348–1349
15. LIBEROPOULOS E, PAPPAS G, KOSTOULA A, DROSOS A, TSIANOS E, ELISAF M. Spectrum of autoimmunity and dysproteinemia in patients with visceral leishmaniasis. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9(Suppl 1):417
16. RIZOS E, DIMOS G, LIBEROPOULOS EN, ELISAF MS, DROSOS AA. Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis. *Rheumatol Int* (accepted for publication)
17. KOEHLER JE, SANCHEZ MA, TYE S, GARRIDO-ROWLAND CS, CHEN FM, MAURER T ET AL. Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003, 37:559–566
18. KARAKOUSIS PC, MOORE RD, CHAISSON RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2004, 4:557–565
19. GRIES DM, FAIRCHOK MP. Typhoidal tularemia in a human immunodeficiency virus-infected adolescent. *Pediatr Infect Dis J* 1996, 15:838–840
20. SPRINGER KL, WEINBERG A. Cytomegalovirus infection in the era of HAART: Fewer reactivations and more immunity. *J Antimicrob Chemother* 2004, 54:582–586
21. MACSWEEN KF, CRAWFORD DH. Epstein-Barr virus—recent advances. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:131–140
22. HAGE CA, GOLDMAN M, WHEAT LJ. Mucosal and invasive fungal infections in HIV/AIDS. *Eur J Med Res* 2002, 7:236–241
23. RUHNKE M. Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS: Prophylaxis and treatment. *Drugs* 2004, 64:1163–1180
24. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Trends in primary and secondary syphilis and HIV infections in men who have sex with men—San Francisco and Los Angeles, California, 1998–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, 53:575–578
25. LYNN WA, LIGHTMAN S. Syphilis and HIV: A dangerous combination. *Lancet Infect Dis* 2004, 4:456–466
26. WANCHU A, SUD A, SINGH S, BAMBERY P. Human immunodeficiency virus infection in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India* 2003, 51:1102–1104
27. GOULD T, TIKLY M. Systemic lupus erythematosus in a patient with human immunodeficiency virus infection—challenges in diagnosis and management. *Clin Rheumatol* 2004, 23:166–169
28. SCHWARTZ RA. Kaposi's sarcoma: An update. *J Surg Oncol* 2004, 87:146–151
29. DEZUBE BJ, PANTANOWITZ L, ABOULAFIA DM. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: Advances in target discovery and treatment. *AIDS Read* 2004, 14:236–238, 243–244, 251–253
30. THIRLWELL C, SARKER D, STEBBING J, BOWER M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Lymphoma* 2003, 4:86–92
31. SPARANO JA. Human immunodeficiency virus associated lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2003, 15:372–378
32. CASTLEMAN B, IVERSON L, MENENDENZ VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956, 9:822–830
33. KELLER AR, HOCHHOLZER L, CASTLEMAN B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972, 29:670–683
34. HARRIS NL. Hypervascular follicular hyperplasia and Kaposi's sarcoma in patients at risk for AIDS. *N Engl J Med* 1984, 310:462–463
35. LACHANT NA, SUN NCJ, LEONG LA, OSEAS RS, PRINCE HE. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) followed by Kaposi's sarcoma in two homosexual males with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Clin Pathol* 1985, 83:27–33
36. LOWENTHAL DA, FILIPPA DA, RICHARDSON ME, BERTONI M, STRAUSS DJ. Generalized lymphadenopathy with morphologic features of Castleman's disease in an HIV-positive man. *Cancer* 1987, 60:2454–2458
37. DOMINGUEZ F, RIERA JR, JUNCO P, SAMPEDRO A, CARCABA V, JUNQUERA MR. Generalized lymphadenopathy with morphologic findings of multicentric angiofollicular ganglionic hyperplasia in a patient with AIDS. *Rev Clin Esp* 1993, 193:299–302 (Spanish)
38. WYNIA MK, SHAPIRO B, KUVIN JT, SKOLNIK PR. Fatal Castleman's disease and pulmonary Kaposi's sarcoma in an HIV-seropositive woman. *AIDS* 1995, 9:814–816
39. OKSENHENDLER E, DUARTE M, SOULIER J, CACOUB P, WELKER Y, CADRANEL J ET AL. Multicentric Castleman's disease in HIV-infection: A clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996, 10:61–67
40. AZOULAY E, HERRY I, ANTOINE M, MAYAUD C, CADRANEL J. Multicentric Castleman's disease with mediastinal involvement in a patient with HIV infection. *Rev Mal Respir* 1997, 14:481–483 (Spanish)
41. DUPIN N, KRIVINE A, CALVEZ V, GORIN I, FRANCK E, ESCANDE JP. No effect of protease inhibitor on clinical and virological evolution of Castleman's disease in an HIV-1 infected patient. *AIDS* 1997, 11:1400–1401
42. REVUELTA MP, NORD JA. Successful treatment of multicentric Castleman's disease in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998, 26:527
43. ZIETZ C, BOGNER JR, GOEBEL FD, LOHRS U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *N Engl J Med* 1999, 340:1923–1924
44. BOTTIEAU E, COLEBUNDERS R, SCHROYENS W, VAN DROOGENBROEK J, DE DROOGH E, DESPRAETERE K ET AL. Multicentric Castleman's disease in 2 patients with HIV infection, unresponsive to antiviral therapy. *Acta Clin Belg* 2000, 55:97–101
45. KUMARI P, SCHECHTER GP, SAINI N, BENATOR DA. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon- α . *Clin Infect Dis* 2000, 31:602–604

46. LANZAFAME M, GARRETTA G, TREVENZOLI M, LAZZARINI L, VENTO ECS. Successful treatment of Castleman's disease with HAART in two HIV-infected patients. *J Infect* 2000, 40:90–91
47. CAUSSINUS E, MEGGETTO F, DELSOL G, BROUSSET P. Simultaneous occurrence of Epstein-Barr virus associated Hodgkin's disease and HHV-8-related multicentric Castleman's disease: A fortuitous event? *J Clin Pathol* 2001, 54:790–791
48. SCOTT D, CABRAL L, HARRINGTON WJ. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *Am J Hematol* 2001, 66:148–150
49. CORBELLINO M, BESTETTI G, SCALAMOGNA C, CALATTINI S, GALAZZI M, MERONI L ET AL. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 2001, 98:3473–3475
50. SAIF MW. Castleman disease in an HIV-infected patient with Kaposi sarcoma. *AIDS Read* 2001, 11:572–576
51. ASCOLI V, SIGNORETTI S, ONETTI-MUDA A, PESCARMONA E, DELLA-ROCCA C, NARDI F ET AL. Primary effusion lymphoma in HIV-infected patients with multicentric Castleman's disease. *J Pathol* 2001, 193:200–209
52. OKSENHENDLER E, BOULANGER E, GALICIER L, DU MQ, DUPIN N, DISS TC ET AL. High incidence of Kaposi sarcoma-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 2002, 99:2331–2336
53. CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN MS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994, 266:1865–1869
54. SOULIER J, GROLLET L, OKSENHENDLER E, CACOUB P, CAZALS-HATEM D, BABINET P ET AL. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995, 86:1276–1280
55. DUPIN N, GORIN I, DELEUZE J, AGUT H, HURAUX JM, ESCANDE JP. Herpes-like DNA sequences, AIDS-related tumors, and Castleman's disease. *N Engl J Med* 1995, 332:798–799
56. SUDA T, KATANO H, DELSOL G, KAKIUCHI C, NAKAMURA T, SHIOTA M ET AL. HHV-8 infection status of AIDS-unrelated and AIDS-associated multicentric Castleman's disease. *Pathol Int* 2001, 51:671–679
57. GRANDADAM M, DUPIN N, CALVEZ V, GORIN I, BLUM L, KERNBAUM S ET AL. Exacerbations of clinical symptoms in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with multicentric Castleman's disease are associated with a high increase in Kaposi's sarcoma herpesvirus DNA load in peripheral blood mononuclear cells. *J Infect Dis* 1997, 175:1198–1201
58. OKSENHENDLER E, CARCELAIN G, AOKI Y, BOULANGER E, MAILLARD A, CLAUVEL JP ET AL. High levels of human herpesvirus-8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000, 96:2069–2073
59. AOKI Y, YARCHOAN R, WYVILL K, OKAMOTO S, LITTLE RF, TOSATO G. Detection of viral interleukin-6 in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-linked disorders. *Blood* 2001, 97:2173–2176
60. LOI S, GOLDSTEIN D, CLEZY K, MILLIKEN ST, HOY J, CHIPMAN M. Castleman's disease and HIV infection in Australia. *HIV Med* 2004, 5:157–162
61. KOFTERIDIS DP, TZAGARAKIS N, MIXAKI I, MAGANAS E, XILOURI E, STATHOPOULOS EN ET AL. Multicentric Castleman's disease: Prolonged remission with anti CD-20 monoclonal antibody in an HIV-infected patient. *AIDS* 2004, 18:585–586
62. JUNG CP, EMMERICH B, GOEBEL FD, BOGNER JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004, 75:176–177
63. CASPER C, NICHOLS WG, HUANG ML, COREY L, WALD A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004, 103:1632–1634
64. SPRINZ E, JEFFMAN M, LIEDKE P, PUTTEN A, SCHWARTSMANN G. Successful treatment of AIDS-related Castleman's disease following the administration of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Ann Oncol* 2004, 15:356–358
65. ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ Ε, ΤΟΛΗΣ Χ, ΜΠΑΗ Μ, ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ Σ, ΠΑΥΛΙΔΗΣ Ν, ΕΛΙΣΑΦ Μ. Επιτυχής θεραπεία νόσου του Castleman σε ασθενή με HIV-λοίμωξη. *Νοσοκομ Χρον* 2002, 64(Συμπληρωματικό τεύχος):177
66. LIBEROPOULOS E, TOLIS C, BAI M, EFREMIDIS S, PAVLIDIS N, ELISAF M. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease: A case report and literature review. *Oncology* 2003, 65:182–186

Corresponding author:

S. Efremidis, Scientific Educational Committee, University Hospital of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece