



# ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΟ- ΗΠΑΤΟΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΙΑ- ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΗΙΥ

**ΤΜΗΜΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΓΝΑ Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ**

**Παρουσίαση περιστατικού: Τσεπέλη Μελπομένη, Παθολόγος, Εξειδικευόμενη  
Λοιμωξιολογίας**

**Διαφορική Διάγνωση και Σχολιασμός : Τσίμπρης Γεώργιος, Παθολόγος, Εξειδικευόμενος  
Λοιμωξιολογίας**

# ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

- Άνδρας, 47 ετών, Έλληνας
- Από τριμήνου, δεκατική πυρετική κίνηση
- Από 20ημέρου εμπύρετο με Θ έως 39°C με ρίγος-κακουχία
- Χορήγηση λεβοφλοξασίνης προ εισαγωγής χωρίς κλινική βελτίωση

# ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

- **Ελεύθερο**
- Καπνιστής (20pg)

# ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- ΑΠ=120/70mmHg, σφύξεις=120/min, SpO<sub>2</sub>=96%(FiO<sub>2</sub>=21%),
- **Θ=38,5 C-όψη πάσχοντος**
- Αναπνευστικό ψιθύρισμα: κ.φ.
- S<sub>1</sub>S<sub>2</sub>: κ.φ.
- Κοιλία: μαλακή-ευπίεστη-ανώδυνη, με παρόντες εντερικούς ήχους
- Νευρολογική εξέταση: κ.φ.

# ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Εικόνα **μυκητίασης** στοματικής κοιλότητας
- **Ήπαρ:** 4 cm κάτωθεν του ΔΕ πλευρικού τόξου
- **Σπλην:** 3 cm κάτωθεν του ΑΡ υποχονδρίου
- **Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια** με μαλακούς, ανώδυνους, ευκίνητους, λεμφαδένες (τραχηλικούς-υπερκλείδιους-μασχαλιαίους-βουβωνικούς), μέγιστης διαμέτρου 2 εκ.

# ΠΡΟΣΚΟΜΙΖΕΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΕΛΕΓΧΟ...

- WBC=6000/ $\mu$ L, POLY=3200/ $\mu$ L-LYM=1700/MI
- **Hb/Hct=10,2g/dL/31%**, MCV/MCH=89,5fL/29,5pg/cell,  $\Delta$ E K=0,80%
- **PLT=70000/ $\mu$ L,**
- **TKE=70mm/h, CRP=17mg/dL**
- Ur=36mg/dL, Cr=0,79mg/dL
- Glu=100mg/dL
- UA=4mg/dL
- SGOT=43IU/L, SGPT=24IU/L,  $\gamma$ -GT=77IU/L, TBIL=0,60mg/dL, LDH=147IU/L
- **FER=1406ng/mL**
- Abs EBV-CMV-Βρουκέλλα(WRIGHT)-Λεισμάνια:αρνητικά

# ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ...

- **CT ΘΩΡΑΚΟΣ:** διογκωμένοι λεμφαδένες (μασχαλιαίοι-μεσοθωρακίου-πυλαίοι-υποτροπιδικός (2,8Χ1,7 εκ.)
- **CT ΚΟΙΛΙΑΣ:** ηπατομεγαλία (23εκ.), σπληνομεγαλία (15,5 εκ.), διογκωμένοι λεμφαδένες παραορτικοί (2εκ.)-λαγόνιοι (2εκ.)-βουβωνικοί

# ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ...

- Επιμονή εμπυρέτου
- **HIV Elisa (+)**
  
- Επιβεβαίωση με W.B.
- **CD4=263 cells/ $\mu$ L , HIV copies=170000/ml**



# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

- WBC=8190/ $\mu$ L, POLY=3560/ $\mu$ L-LYM=3300/MI
- **Hb/Hct=6,4g/dL/18,3%**, MCV/MCH=81fL/28,3pg/cell,  
ΔΕΚ=2,28%
- PLT=100000/ $\mu$ L,
- TKE=45mm/h, CRP=9,6mg/dL
- Ur=24mg/dL, Cr=0,6mg/dL
- Glu=101mg/dL
- UA=3mg/dL
- SGOT=34IU/L, SGPT=21IU/L,  $\gamma$ -  
GT=59IU/L, TBIL=0,42mg/dL, LDH=220IU/L

# ΛΟΙΠΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- EBV, CMV, ParvoB19, Borellia, RPR, FTA, Brucella, Wright, Coxiella, Leishmania, Toxo: αρνητικά
- **Καλλιέργειες** αίματος για κοινά και β-Koch, καλλιέργειες ούρων: αρνητικές
- **Fer=1995ng/ml,**
- απτοσφαιρίνες=2,50g/l(φ.τ. 0,32-1,99)
- ψυχροσυγκολλητίνες: αρνητικό

# ΛΟΙΠΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Λευκώματα=5,5 g/dl, Αλβουμίνη=2,1 g/dl
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: διάχυτη υπεργασμασφαιριναιμία
- Γενική ούρων : κ.φ.
- Ag κρυπτοκόκκου : αρνητικό

# ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- **ΟΜΒ** με αρνητική PCR *Leishmania* μυελού οστών και καλλιέργεια Μ.Ο. για  $\beta$ -Koch
- Ανοσοφαινότυπος Μ.Ο. : μονοκλωνικός πληθυσμός Β λεμφοκυττάρων (κ ελαφρών αλύσεων) σε ποσοστό 11%
- **Βιοψία βουβωνικού λεμφαδένα** μη διαγνωστικό υλικό

# ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Έναρξη **αντιρετροϊκής αγωγής** (tenofovir/emtricitabine/dolutegravir) με, αρχικά, καλύτερη ανοχή εμπυρέτου
- Ασυμπτωματικός με καθημερινή πυρετική κίνηση
- Περαιτέρω πτώση αιματοκρίτη (μεταγγίσεις ΜΣΕ) και αιμοπεταλίων

# ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Βιοψία υπό U/S έλεγχο υπερκλείδιου λεμφαδένα :HHV8+ συνδεόμενης πολυκεντρικής νόσου Castleman επί εδάφους ανοσοκαταστολής
- PCR HHV8 (πλάσμα)=14000000 copies/ml

# ΟΜΒ

- Διήθηση στο πλαίσιο **HHV8+** συνδεόμενης πολυκεντρικής νόσου Castleman επί εδάφους ανοσοκαταστολής
- Στοιχεία **αιμοφαγοκυττάρωσης**
- Μη ανίχνευση EBV
- Αξιόλογη υπερπλασία μυελικής και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και μετρίου βαθμού απώθηση ερυθράς σειράς στα πλαίσια **HIV-συνδεόμενης μυελοπάθειας**

# ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΝΟΣΟΥ CASTLEMAN

- Rituximab και Etoposide



# ΕΚΒΑΣΗ

...Κατά την έναρξη χορήγησης Rituximab σημειώθηκε υποξυγοναιμία-υπόταση-πτώση επιπέδου συνειδήσεως...

# ΕΚΒΑΣΗ

- Λεμφοκυττάρωση: 16000/ $\mu$ L
- Ht: 15%,
- PLT: 10000/ $\mu$ L
- UA: 9mg/dl
- LDH: 1500 mg/dl
- Cr: 1,3mg/dl από 0,7 mg/dl
- CRP: 30 mg/dl
- εμμένουσα υπογλυκαιμία & γαλακτική οξέωση

# ΕΚΒΑΣΗ

- Διασωλήνωση
- Ο ασθενής απεβίωσε

# Βάση διαφοροδιάγνωσης

- HIV(+), CD4=263/μl, HIV RNA=1,75 \*10<sup>5</sup> copies/ml
- Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας με συνοδό κακουχία, γενικευμένη ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια, καντινιασική στοματιτίδα (thrush), και ηπατοσπληνομεγαλία
- Κυτταροπενία (αναιμία - θρομβοπενία), ήπια διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία, υπαλβουμιναιμία
- Άνοδος δεικτών φλεγμονής (CRP, ΤΚΕ, φερριτίνη, ινωδογόνο)
- Προηγούμενη λήψη αντιβίωσης (levofloxacin) χωρίς ύφεση εκδηλώσεων

**STEP 1**  
cultures

Clinical history and physical examination  
Ophthalmic examination  
Full blood count, blood film, liver function tests, LDH, blood  
  
Urinalysis  
Chest X-ray, sinus radiographs  
Abdominal ultrasound

**STEP 2**    **CD4+**

Any  
number

Culture sputum/urine/stool  
Biopsy & PCR for mycobacteria  
CMV PCR  
Blood smear, AFB  
Abdominal & thoracic CT

<200/mm<sup>3</sup>

Cryptococcal latex agglutination test  
Anti-Toxoplasma antibodies  
Cranial CT

**STEP 3**

Skin biopsy

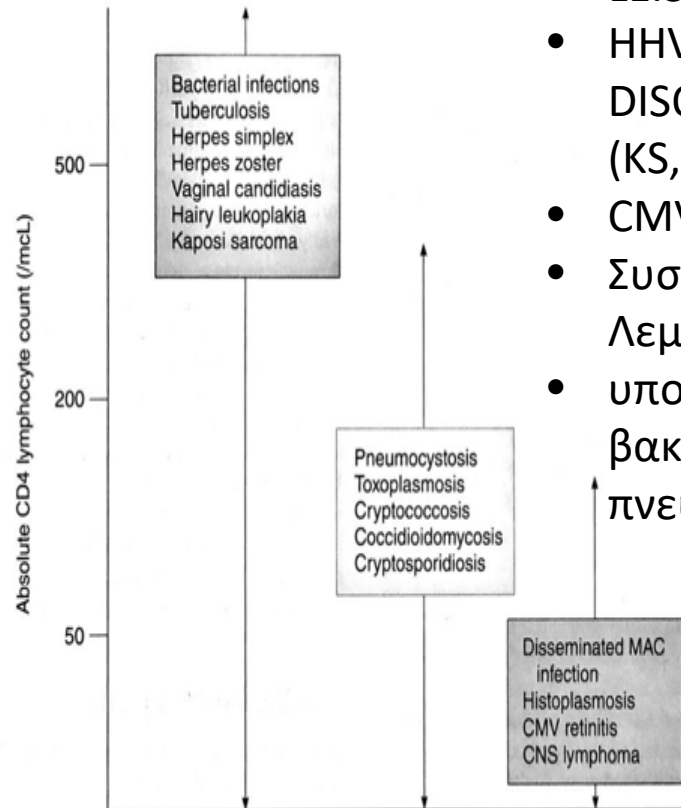
Liver biopsy if hepatosplenomegaly or abnormal liver function tests  
(especially ↑ alkaline phosphatase)  
Bone marrow aspiration/biopsy & culture  
Nuclear imaging: <sup>18</sup>F FDG PET scan  
Other procedures (case specific)

- Echocardiography
- Lymph node biopsy

# FUO και HIV

- Φυματίωση, Άτυπη μυκοβακτηριαδική λοίμωξη (MAC)
- NHL
- Λεισμανίαση
- Λιγότερο συχνά: CMV, PCP, φάρι

CD4=263/μl  
(στάδιο B2)



## ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΕΣ CD4:

- TB
- LEISHMANIASIS
- HHV-8 RELATED DISORDERS (KS, MCD),
- CMV
- Συστηματικά Λεμφώματα
- υποτροπιάζουσα βακτηριακή πνευμονία

# HIV και κυτταροπενίες (1)

HIV-associated causes of anemia, thrombocytopenia, and neutropenia

| Conditions  | Commonly associated cytopenias  | Other important findings   |
|---|---|--|
| <b>Infections</b>   |   |  |
| <b>Viral</b>  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV</li> <li>• CMV</li> <li>• EBV</li> <li>• Parvovirus B19</li> <li>• Hepatitis A, B, or C</li> </ul>   | <p>Anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia; may be due to direct bone marrow involvement</p> <p>Parvovirus typically causes isolated anemia due to an RBC maturation block</p> | <p>In viral hepatitis-induced liver disease, there may be a component of hypersplenism</p> |
| <b>Bacterial, fungal, or mycobacterial infections</b>   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmosis</li> <li>• Cryptococcus</li> <li>• Other fungal infections</li> <li>• MAC</li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> </ul> | <p>Anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia; may be due to sepsis (cytokine effect) and/or bone marrow involvement</p>  | <p>Fever (may be acute or chronic)</p>   |
| <b>Protozoal</b>  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leishmania</li> <li>• Malaria</li> </ul>   | <p>Visceral leishmaniasis may cause pancytopenia</p> <p>Malaria usually causes anemia and sometimes thrombocytopenia or leukopenia</p>  |  |
| <b>Medications</b>  |   |  |
| <b>Antifungals and antibiotics</b>  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amphotericin</li> <li>• Sulfonamides (eg, TMP-SMX)</li> </ul>  | <p>Anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia</p>   | <p>Some oxidant drugs may cause hemolytic anemia with high reticulocyte count</p>          |
| <b>Antiviral agents</b>   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganciclovir/valganciclovir</li> <li>• Foscarnet</li> <li>• Zidovudine (AZT)</li> </ul>   | <p>Anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia</p>   | <p>Refer to individual drug information monographs</p>                                     |

# HIV και ΚΥΤΤΑΡΟΠΕΝΙΕΣ (2)

|   |  |  |
|---|--|--|
| Cytotoxic chemotherapy drugs  | Anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia   | Refer to individual drug information monographs  |
| Malignancies or lymphoproliferative disorders   |  |  |
| Lymphoma or leukemia  | Anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hodgkin lymphoma</li> <li>• Non-Hodgkin lymphoma</li> <li>• CLL</li> <li>• Acute leukemia</li> </ul> | <p>With lymphoma or CLL, cytopenias can be due to autoimmune destruction or bone marrow infiltration</p> <p>With acute leukemias, cytopenias are due to bone marrow involvement and are usually severe</p> | Lymphoid malignancies are often associated with EBV or HHV8; lymph node enlargement is typical                             |
| Multicentric Castleman disease  | Anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia   | Typically HHV8-associated; lymph node enlargement is typical   |
| Kaposi sarcoma (rare) or other metastatic tumors  | Anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia   | Bone marrow involvement  |
| Immune-mediated disorders   |  |  |
| Autoimmune destruction  | AIHA and ITP most common; autoimmune neutropenia can also occur  | Normal blood cell production in the bone marrow; AIHA has high reticulocyte count and positive DAT                         |
| Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)  | Pancytopenia, typically severe   | Fever, coagulopathy, neurologic findings, extremely high ferritin, hemophagocytosis in the bone marrow                     |
| Inflammatory state from HIV, other infection, or other chronic condition  | Can cause anemia of chronic disease  |  |
| Other   |  |  |
| Hypersplenism   | Anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia, typically mild   | Typically caused by liver disease  |
| Nutrient deficiencies   |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iron</li> <li>• Vitamin B12</li> <li>• Folic acid</li> <li>• Copper</li> </ul>                       | Iron deficiency causes isolated anemia; the other deficiencies can cause anemia, neutropenia, and/or thrombocytopenia, typically mild  | Iron deficiency causes microcytosis; the other deficiencies cause megaloblastic changes (macrocytosis and multilobed PMNs) |
| Thrombotic microangiopathies (TMAs)   |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTP</li> <li>• Drug-induced TMA</li> </ul>   | Anemia and thrombocytopenia  | Schistocytes on the blood smear; neurologic and/or renal impairment  |

Refer to UpToDate topics on HIV and individual cytopenias for further information about testing and management.

CMV: cytomegalovirus; EBV: Epstein-Barr virus; RBC: red blood cell; MAC: *Mycobacterium avium* complex; TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole; CLL: chronic lymphocytic leukemia; EBV: Epstein-Barr virus; HHV8: human herpes virus 8; AIHA: autoimmune hemolytic anemia; ITP: immune thrombocytopenia; DAT: direct antiglobulin test; PMN: polymorphonuclear neutrophil; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura.



# ΑΜΙΓΗΣ ΑΠΛΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΑΣ ΣΕΙΡΑΣ (RF)

Causes of pure red cell aplasia (PRCA)

Primary PRCA

Idiopathic (autoimmune)

Initial presentation of MDS

Transient erythroblastopenia of childhood (TEC)\*

Secondary PRCA

**Drugs**

Chlorpropamide

Erythropoietin (EPO, recombinant)

Mycophenolate mofetil

Phenytoin

Trimethoprim-sulfamethoxazole

Zidovudine

**Infections**

B19 parvovirus (may be transient or chronic)

Epstein-Barr virus

HIV

Viral hepatitis

**Immune disorders**

Autoimmune hemolytic anemia

Systemic lupus erythematosus

Rheumatoid arthritis

ABO-incompatible hematopoietic cell transplant

**Neoplasms**

Lymphoid

- CLL
- LGL leukemia
- Hodgkin lymphoma
- Non-Hodgkin lymphoma
- Multiple myeloma and other plasma cell disorders

Myeloid

- CML
- PMF

Other

- Thymoma (approximately 5% of cases)
- Cancers with anemia treated with EPO

**Pregnancy**

This is a partial list intended to summarize the most common causes of PRCA. Lymphocyte and plasma cell disorders are the most common underlying disorders in secondary PRCA. Additional causes (including additional drugs and viral infections) may have been reported. Refer to UpToDate for the evaluation of these disorders.

PRCA: pure red cell aplasia; MDS: myelodysplastic syndrome; EPO: erythropoietin; CLL: chronic lymphocytic leukemia; LGL: large granular lymphocyte; NHL: non-Hodgkin lymphoma; CML: chronic myelogenous leukemia; PMF: primary myelofibrosis.

\* TEC is an acute, self-limited PRCA seen only in childhood. It is the most common cause of PRCA in children and typically occurs in previously healthy children. The precise mechanism is unknown. Refer to the UpToDate discussion of PRCA in children for details.

# Διαφοροδιάγνωση (1) Λοιμώξεις

- ΤΒ (ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ-ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ-ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΗΣ)
- ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ
- ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ
- ΛΕΙΣΜΑΝΙΑΣΗ
- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΥΚΗΤΙΑΣΗ (ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ, ΚΡΥΠΤΟΚΟΚΚΩΣΗ, ΕΝΔΗΜΙΚΟΙ ΜΥΚΗΤΕΣ)
- ΣΥΦΙΛΗ (ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ)
- ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ
- ΕΛΟΝΟΣΙΑ
- ΑΤΥΠΗ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ(MAC)
- ΙΩΣΕΙΣ (EBV, CMV, VZV, HHV-6, HHV-8, adenovirus, parvovirus, HBV, HCV, HIV)
- BARTONELLOSIS, SALMONELLOSIS

# Διαφοροδιάγνωση (2): ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

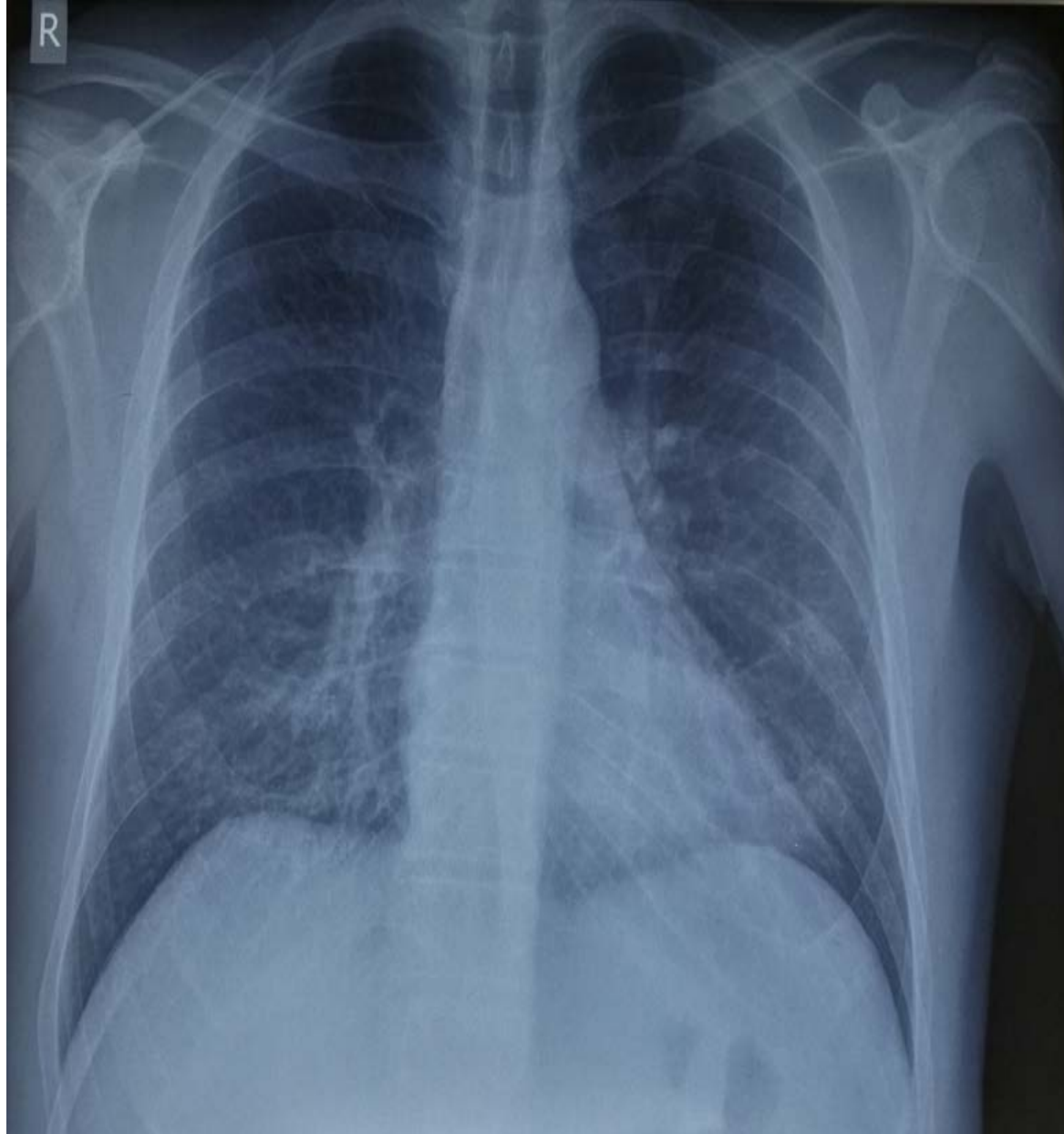
- ΣΕΛ
- ΝΟΣΟΣ STILL ΕΝΗΛΙΚΩΝ, KAWASAKI, KIKUCHI+ Macrophage activation syndrome (MAS)
- RA+ Felty Syndrome ή MAS
- ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ
- IGg4 related disease
- ΑΓΓΕΪΪΤΙΔΕΣ

## Διαφοροδιάγνωση (3): ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ (High grade NHL, αγγειοανοσοβλαστικό T-λέμφωμα, HL, PEL)
- FDCS(Follicular Dendritic Cell Sarcoma)
- ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ
- ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ (ΠΜ- ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ- ΡΟΕΜΣ)
- ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΟ ΣΑΡΚΩΜΑ ΚΑΡΟΣΙ

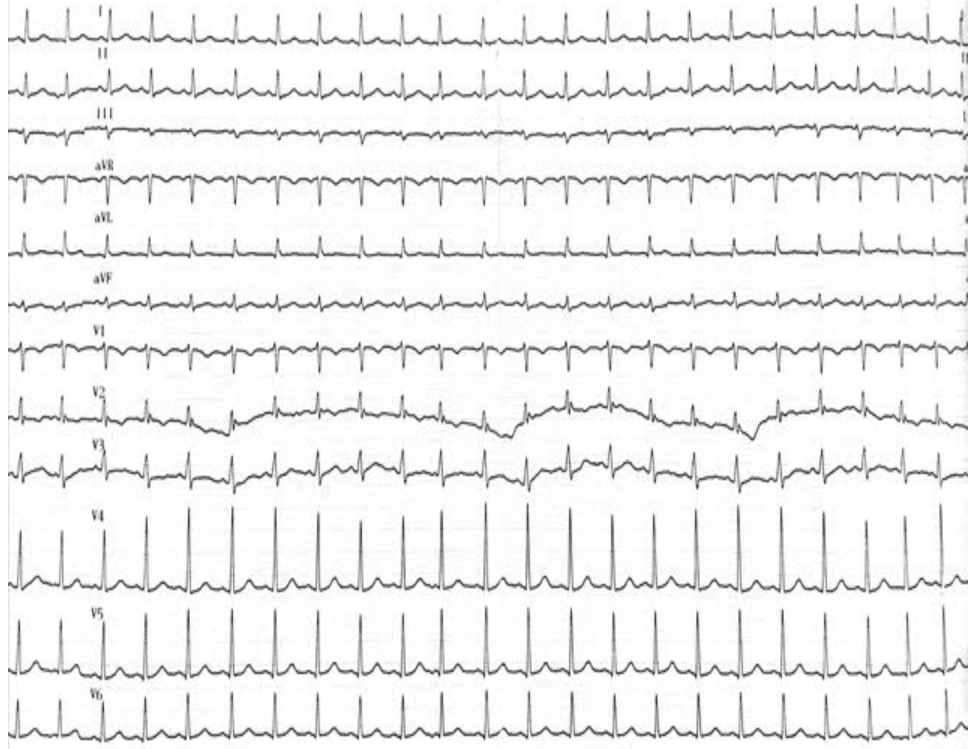
## Διαφοροδιάγνωση (4): ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο (Πρωτοπαθές- Δευτεροπαθές σε λοίμωξη, ανοσολογικό αίτιο, κακοήθεια)
- Νόσος Castleman
- Autoimmune Lymphoproliferative Disease (ALD)
- Φάρμακα (αντιεπιληπτικά, β-λακταμικά, αλλοπουρινόλη)



4-Jul-2019 12:00

ID: \_\_\_\_\_  
Name: \_\_\_\_\_  
Sex: Male Birth Date: \_\_\_\_\_ Years \_\_\_\_\_ Medication: \_\_\_\_\_ kg \_\_\_\_\_ mg  
Symptoms: \_\_\_\_\_ History: \_\_\_\_\_  
114 bpm  
10 mm/mV 25 mm/s Filter: H50 d 35 Hz



1350K 05-08 03-06 Dept.:

Exam:

# ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ (1)

- ANA, Rf (-), C3, C4 κφ, anti-dsDNA (-), κρυσφαιρίνες (-)
- Coombs άμεση και έμμεση (-), απτοσφαιρίνες κφ, ψυχροσυγκολλητίνες (-), B12, φυλλικό κφ
- Υπέρηχος καρδιάς χωρίς εκβλαστήσεις, μόλις υποσημαινόμενη περικαρδιακή συλλογή, EF=60%
- Καλλιέργειες αίματος για κοινά βακτήρια, brucella, μύκητες, μυκοβακτηρίδια: στείρες
- Mantoux 3 mm (-), Quantiferon(-)
- Έλεγχος για ηπατίτιδες (-)
- Επίχρισμα περιφερικού αίματος: χωρίς βλαστικά ή λεμφωματικά κύτταρα, παχιά σταγόνα/λεπτή στιβάδα (-) για πλασμώδιο, σχιστοκύτταρα (-), ΔΕΚ=2 %
- Αντισώματα για Bartonella henselae/quintana (-), Widal (-)
- Λεύκωμα ούρων 24h =200 mg/dL, TG= 250 mg/dL, CHOL=120 mg/dL





ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Ο "ΕΓΓΑΓΕΛΙΣΜΟΣ"  
ΤΜΗΜΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΜΕΛ)

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ [Redacted]  
ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΜΕΛ  
ΗΜΕΡ.ΕΞΕΤΑΣΗΣ 5/7/2019 10:59 ημ  
**Ολική παραλαβή εξετάσεων**

ORDERID 342018519  
ΑΡΙΘΜ.ΜΗΤΡΩΟΥ 1400781-9A



ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Ο "ΕΓΓΑΓΕΛΙΣΜΟΣ"  
ΤΜΗΜΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΜΕΛ)

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ [Redacted]  
ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΜΕΛ  
ΗΜΕΡ.ΕΞΕΤΑΣΗΣ 8/7/2019 10:48 ημ  
**Ολική παραλαβή εξετάσεων**

ORDERID 200218619  
ΑΡΙΘΜ.ΜΗΤΡΩΟΥ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ**

ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ \* Validator: ΓΚΟΛΑ ΔΗΜΗΤΡΑ

|                             |                |
|-----------------------------|----------------|
| PCR CMV (Πλάσμα)            |                |
| PCR CMV (Πλάσμα)            | Μη ανιχνεύσιμο |
| PCR Leishmania (Ολικό αίμα) |                |
| PCR Leishmania (Ολικό αίμα) | Μη ανιχνεύσιμο |

Ο/Η ΙΑΤΡΟΣ

PCR Parvovirus B19: Μη ανιχνεύσιμο

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΝΟΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

\* Validator: ΦΟΥΝΤΟΥΛΗΣ

|                                      |          |
|--------------------------------------|----------|
| EBV Abs IgG                          | Θετικά   |
| EBV Abs IgM                          | Αρνητικά |
| CMV Abs IgG                          | Θετικά   |
| CMV Abs IgM                          | Αρνητικά |
| Parvovirus B19 Abs IgG               | Θετικά   |
| Parvovirus B19 Abs IgM               | Αρνητικά |
| Borrelia burgdorferi Abs IgG         | αρνητικα |
| Borrelia burgdorferi Abs IgM         | αρνητικα |
| RPR                                  | Αρνητικο |
| F.T.A                                | Αρνητικά |
| Cryptococcus neoformans Ag           | Αρνητικό |
| Brucella Abs IgG                     | Αρνητικά |
| Brucella Abs IgM                     | Αρνητικά |
| Brucella Abs IgA                     | Αρνητικά |
| Αντιδραση Wright                     | Αρνητική |
| Coxiella burnetti Abs IgG            | Αρνητικά |
| Coxiella burnetti Abs IgM            | Αρνητικά |
| Leishmania Abs                       | αρνητικα |
| Toxoplasma Abs IgG                   | Αρνητικά |
| Toxoplasma Abs IgM                   | Αρνητικά |
| Legionella Ag στα ούρα               | αρνητικο |
| Streptococcus pneumoniae Ag στα ούρα | αρνητικο |

# ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



## ΑΞΟΝΙΚΟΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΟΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ

ΜΕΛ

ΗΜΕΡ.ΕΞΕΤΑΣΗΣ 4/7/2019 07:00 πμ

ORDERID 428718519

ΑΡΙΘΜ.ΜΗΤΡΩΟΥ

ΗΛΙΚΙΑ 46 ετών

\* Όγκος Ούρων : mL

### CT ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

Έγινε έλεγχος του θώρακα και της κοιλιάς με αγγειογραφικό πρωτόκολλο.

Δεν αναγνωρίζεται σαφής εστία εθργγελίωσης στον θώρακα και στην κοιλιά.

Σημειώνεται η παρουσία μικρής ποσότητας συλλογών στην ελάσσονα πύελο και στους πρόσθιους παρασπονδιακούς χώρους, με ήπια εθρδιση των περιφερικών περιτονιών.

Δεν απεικονίσθηκαν αθρρωματικές αλλοιώσεις στη θωρακική αορτή και στα στεφανιαία αγγεία.

Απεικονίσθηκαν ήπιες αθρρωματικές αλλοιώσεις στην κοιλιακή αορτή και στις κοιλίες λαγόνες αρτηρίες.

Το εύρος της πνευμονικής αρτηρίας και των στελεχών κλάδων είναι εντός του φυσιολογικού.

Εκ του λοιπού ελέγχου:

Αναγνωρίζεται εμπεγνής θύμος αδένος.

Απεικονίσθηκαν παθολογικά διογκωμένοι λεμφοδένες (βρογχίασ διαμέτρου έως 1,3 εκ προσορτικά) στα ανατομικά διαμερίσματα του μεσοθωρακίου στις πύλες και στις μεσολαϊκές χώρες. Συνυπάρχουν πολλαπλά διογκωμένοι λεμφοδένες παρασπονδιακά, ηπατογαστρικά, στη ρίζα του μεσεντηρίου, λαγονίως και μηροβουβινικά.

Δεν απεικονίσθηκε περικαρδιακή ή υπεζωκοτική συλλογή.

Δεν απεικονίσθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα από το πνευμονικό παρέγχυμα, πλην ηωιδών στοιχείων.

Ηπατομεγαλία (Κ0 21 εκ), σπληνομεγαλία (Κ0 14 εκ) και επερωγνής ακαθάρωση του σπληνικού παρεγχύματος.

Αυξηση του εύρους της πυλαίας και της σπληνικής φλέβας εν ανάπτυξη παράπλευρου δεκτίου.

Από το πάγκρεας, το σπινερήδω και τους νεφρούς δεν απεικονίσθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Η χοληδόχος κύστη ελέγχεται σε σύσπαση.

Δεν απεικονίσθηκε διάταση των ενδο/έξω ηπατικών χοληφόρων.

Οίδημα υποδορίου ιστού

Μείωση του μεσοσπονδυλίου δισκου 05-11.

# ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ
- ΝΟΣΟΣ STILL-MAS
- ΗΛΗ (HIV, λέμφωμα, άλλο?)
- MULTICENTRIC CASTLEMAN DISEASE
- ΛΕΜΦΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ
- ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ HIV

# ΟΞΥ ΡΕΤΡΟΪΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- + : Συμβατή κλινική εικόνα
- - : παρατεταμένη διάρκεια συμπτωμάτων, σχετικά χαμηλό ιϊκό φορτίο
- Διάγνωση εξ' αποκλεισμού άλλων αιτίων

# TB ΚΑΙ HIV

- Συχνές εξωπνευμονικές εντοπίσεις (λεμφαδένες, ήπαρ, σπλήνας ,διάχυτη νόσος) κυρίως σε προχωρημένη ανοσοκαταστολή
- Πιο τυπική εικόνα επί CD4 > 350/μL
- AFB ευαισθησία 50-60%
- Χαμηλή ευαισθησία TST, IGRAs
- Καλλιέργειες αίματος-μυελού, OMB, βιοψία λεμφαδένα έχουν υψηλότερη απόδοση

# STILL'S DISEASE- DIAGNOSTIC CRITERIA (Yamaguchi)

---

- |                    |  |
|--------------------|--|
| Major criteria     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Fever <math>&gt;39^{\circ}\text{C}</math>, lasting 1 week or longer</li><li>• Arthralgia or arthritis, lasting 2 weeks or longer</li><li>• Typical rash</li><li>• Leukocytosis <math>&gt;10\,000/\text{mm}</math> with <math>&gt;80\%</math> polymorphonuclear cells</li></ul> |
| Minor criteria     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sore throat</li><li>• Recent development of significant lymphadenopathy</li><li>• Hepatomegaly or splenomegaly</li><li>• Abnormal liver function tests</li><li>• Negative tests for antinuclear antibody and rheumatoid factor (IgM)</li></ul>                                 |
| Exclusion criteria | <ul style="list-style-type: none"><li>• Infections</li><li>• Malignancies</li><li>• Other rheumatic diseases</li></ul>   |

Five or more criteria are required with 2 or more being major criteria for diagnosis of AOSD

---

Abbreviations: AOSD, adult-onset Still's disease; IgM, immunoglobulin M.

# Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (HLH) Διαγνωστικά κριτήρια

Five of the following eight findings:

- Fever  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- Splenomegaly
- Peripheral blood cytopenia, with at least two of the following: hemoglobin  $< 9 \text{ g/dL}$  (for infants  $< 4$  weeks, hemoglobin  $< 10 \text{ g/dL}$ ); platelets  $< 100,000/\text{microL}$ ; absolute neutrophil count  $< 1000/\text{microL}$
- Hypertriglyceridemia (fasting triglycerides  $> 265 \text{ mg/dL}$ ) and/or hypofibrinogenemia (fibrinogen  $< 150 \text{ mg/dL}$ )
- Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, lymph node, or liver
- Low or absent NK cell activity
- Ferritin  $> 500 \text{ ng/mL}$  (the author prefers to consider a ferritin  $> 3000 \text{ ng/mL}$  as more indicative of HLH [82])
- Elevated soluble CD25 (soluble IL-2 receptor alpha [sIL-2R]) two standard deviations above age-adjusted laboratory-specific norms
- 4/8 κριτήρια

# MULTICENTRIC CASTLEMAN DISEASE(MCD) – Λεμφοϋπερπλαστικά

- MCD: συμβατή κλινική εικόνα ,συνήθως Hb>8 g/dL, LDH και ηπατικά ένζυμα αυξημένα, απαραίτητη η διενέργεια βιοψίας λεμφαδένα για τη διάγνωση της
- Λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα(NH L,HL, λευχαιμία): συμβατή η κλινική εικόνα με εξαίρεση τη φυσιολογική LDH, απαιτείται OMB ή/και βιοψία λεμφαδένα
- Primary effusion lymphoma (PEL): απουσία ορογονίτιδας, αρθρικής προσβολής δεν συνάδει με διάγνωση



# Πορεία νόσου

- Επιμονή εμπύρετου , επιδείνωση κυτταροπενίας(αναιμίας χρήζουσας μεταγγίσεων και θρομβοπενίας)
- Αιμοδυναμικά σταθερός
- Διενέργεια ΟΜΒ
- Βιοψία βουβωνικού λεμφαδένα: μη διαγνωστικό υλικό
- Εκκρεμεί οστεομυελική βιοψία, προγραμματισμός για βιοψία άλλου λεμφαδένα
- Ολοκλήρωση αγωγής με φλουκοναζόλη για μυκητιασική στοματίτιδα
- Έναρξη ART (TDF/FTC/DTG) (10<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας)

Navios Panel Report: 1965

EVANGELISMOS GENERAL HOSPITAL  
 IMMUNOLOGY/HISTOCOMPATIBILITY-FLOW CYTOMETRY LAB  
 Director: TSIROGIANI ALEXANDRA

7/11/2019 11:17 AM Runtime Results  
 Sample ID1: [REDACTED]  
 Panel Name: CLL 8C Patient ID: [REDACTED] DOB: MEN

Panel Complete: Y Match: Y Navios SN: AN39147  
 LMD File Name(s): Navios v 1.3:  
 C:\Beckman Coulter User Data\Users\LPD\LMD\SAKKAS VASILIOS BM 23 22 19 5 79b 43 FMC 45 00007313 2019-07-11.LMD  
 C:\Beckman Coulter User Data\Users\LPD\LMD\SAKKAS VASILIOS BM 8k4l 19 5 38 200 20 3 45 00007314 2019-07-11.LMD  
 Collection Date: User ID: LPD  
 Analysis Date / Time: 11Jul2019 11:15 AM Tube ID: NoRead  
 Sex: ID#: Hematology Date /Time:  
 Physician: Hematology Instrument:  
 Sample Type: WBC: LY %:  
 Dilution Factor: RBC: MO %:  
 Harvest Volume: PLT: NE %:  
 Body Weight: EO %:  
 BA %:

- ΜΥΕΛΙΚΟ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ: (-)  
 ΓΙΑ ΛΕΙΣΜΑΝΙΑ,  
 ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ
- PCR Leishmania (-)
- ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΜΥΕΛΟΥ: (-)  
 ΓΙΑ ΚΟΙΝΑ, ΒΡΟΥΚΕΛΛΑ,  
 ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ

| Description              | Region         | Result | Cells/uL<br>CAL | Opt Stat 1 | Opt Stat 2 |
|--------------------------|----------------|--------|-----------------|------------|------------|
| CD19+ % on Lymphocytes   | CD19+          | 34.9%  |                 |            |            |
| CD19+ % on Cells         | B LYMPH        | 11.4%  |                 |            |            |
| CD200+ on CD19+ Cells    | K2             | 0.8%   |                 |            |            |
| CD5+ on CD19+ Cells      | O              | 1.6%   |                 |            |            |
| CD5+CD23+ on CD19+ Cells | I              | 0.5%   |                 |            |            |
| CD43+ on CD19+ Cells     | H              | 9.1%   |                 |            |            |
| FMC7+ on CD19+ Cells     | J              | 97.5%  |                 |            |            |
| CD5+CD19+ on CD19+ Cells | CD5+CD19+CELLS | 2.3%   |                 |            |            |
| CD22+ on CD19+ Cells     | M              | 92.7%  |                 |            |            |
| CD79b+ on CD19+ Cells    | N              | 98.9%  |                 |            |            |
| CD38+ on CD19+ Cells     | P2             | 99.4%  |                 |            |            |
| KAPPA+ on CD19+ Cells    | KAPPA+         | 99.8%  |                 |            |            |
| LAMBDA+ on CD19+ Cells   | LAMBDA+        | 0.2%   |                 |            |            |
| CD20+ on CD19+ Cells     | M              | 90.5%  |                 |            |            |
| CD10(+)% on CD19+ Cells  |                | 0.2%   |                 |            |            |

Ανοσοφαινότυπος μυελού σε ασθενή με ιστορικό HIV.

Στο παρόν δείγμα ανιχνεύεται μονοκλωνικός πληθυσμός Β λεμφοκυττάρων (κ ελαφρών αλύσεων), σε ποσοστό ~11% επί συνόλου κυττάρων, με τα εξής ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά: CD5(-), CD10(-), CD19(+), CD20(+), CD22(+), CD23(-), CD38(+), CD43(-), CD79b(+), CD200(-), FMC7(+).

# ΒΙΟΨΙΑ ΥΠΕΡΚΛΕΙΔΙΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
"Γ.Ν.Α. Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ  
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-  
ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ"  
Ν.Π.Δ.Δ. ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ 1881

ΑΙΜΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΑΣΗΜΙΝΑ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ  
ΥΨΗΛΑΝΤΟΥ 45-47 ΑΘΗΝΑ, 10676  
Τηλ. 213 2041542, FAX: 2132041696



Κλινικές Δοκιμές  
Αρ. Πρωτ. 1147

|                   |                   |                          |
|-------------------|-------------------|--------------------------|
| Αρ. Πρωτοκόλλου:  | Ημ/νία Παραλαβής: | 23/7/2019                |
| Όνομα Ασθενή:     | Ημ/νία Διάγνωσης: | 29/7/2019                |
| Πατρώνυμο:        | Νοσοκομείο:       | ΜΟΝΑΔΑ ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΣΕΩΝ |
| ΑΜΚΑ:             | Εντ. Ιατρός:      |                          |
| Ηλικία: 46ετών    | Αρ. Απόδειξης:    | ICDO:                    |
| Φύλο: Άρρεν       |                   |                          |
| Υλικό: ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ |                   |                          |

Άλλες Βιοψίες: 107213, 107357

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

### ΒΙΟΠΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

Βιοψία λεμφαδένα με τη μορφή φαιού, επιμήκους, ιστοτεμαχίου μήκους 0,8 εκ (FNB).

### ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- HIV+
- παρατενόμενο εμπύρετο
- λεμφαδενοπάθεια
- ηπατοσπληνομεγαλία
- αναμία, θρομβοπενία

### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

-Ανοσοιστοχημεία: CD20, CD79a, Pax5, CD30, CD15, CD138, Clg,MUM-1, LANA-1, CD23, CD3

### ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Κατά τη μικροσκοπική εκτίμηση το βιοπτικό υλικό αντιστοιχεί σε μικρό τμήμα λεμφαδενικού ιστού με επί μέρους ευρήματα:

- έντονη διαταραχή της αρχιτεκτονικής, λόγω της παρουσίας ιδιαίτερα αυξημένου πλασματοκυτταρικού πληθυσμού (CD138+, CD20-, MUM-1+), πολικλωνικού χαρακτήρα.
- σχετική διαμερισματοποίηση του λεμφικού παρεγχύματος (λόγω της πλασματοκυτταρικής παρουσίας) με παρουσία ποικίλου μεγέθους λεμφοζιδίων, τα βλαστικά κέντρα των οποίων, βρίσκονται, ως επί το πλείστον, σε φάση υποστροφής.
- αναγνώριση ελάχιστων, μεμονωμένων πλασμαβλαστικών στοιχείων στη ζώνη του μανδύα των λεμφοζιδίων, με παρουσία του ιού HHV-8 (LANA-1).
- μέτρια αυξημένη παρουσία μικρών κυρίως, και σπάνια μεγαλύτερου μεγέθους ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων με θετικότητα στο δείκτη CD30.

Τα παραπάνω ευρήματα ερμηνεύονται στα πλαίσια HHV-8+ συνδεδεμένης, πολικεντρικής νόσου Castlemann επί εδάφους ανοσοκαταστολής. Επισημαίνεται ο μικρός αριθμός πλασμαβλαστικών στοιχείων (ελάχιστα μεμονωμένα), έτσι ώστε στο συγκριμένο υλικό να μην τεκμηριώνεται εξέλιξη προς λέμφωμα από μεγάλα λεμφοκύτταρα επί HHV-8+ συνδεδεμένης πολικεντρικής νόσου Castlemann,

ΑΜΚΑ: 11127201199

Ηλικία: 46ετών

Φύλο: Άρρεν

Υλικό: ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ

Εντ. Ιατρός:

Αρ. Απόδειξης:

ICDO:

Άλλες Βιοψίες: 107213, 107357

εν τούτοις όμως η παρουσία γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο αυτό σε άλλη ανατομική εντόπιση.

# ΟΜΒ

Άλλες Βιοψίες: 107357, 107526

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

### ΒΙΟΠΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

Οστικός κύλινδρος μήκους 1,8 εκ,

### ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

-HIV+  
-διάγνωση HHV8+ πολυκεντρικής νόσου Castleman επί εδάφους ανοσοκαταστολής (βλέπε αντίστοιχες βιοψίες)

### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

-Ανοσοιστοχημεία: MPO, CD34, LAT-1, Glycophorin C, CD138, Clg, CD3, CD4, CD8, CD30, CD56, CD20, CD79a, LAN-1

-In situ υβριδισμός: EBER

### ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Κατά τη μικροσκοπική εκτίμηση πρόκειται για ιδιαίτερα κυτταροβριθή μυελό (F:C=0:100) με επί μέρους ευρήματα κατά σειρά διαγνωστικής αξιολόγησης:

- 1) διήθηση στα πλαίσια της νόσου: HHV8+ πολυκεντρική νόσος Castleman επί εδάφους ανοσοκαταστολής. Πιο συγκεκριμένα η διήθηση απαντά με τη μορφή ποικίλου μεγέθους αθροίσεων από μικρά B- και T- και ελάχιστα μεγάλα B-λεμφοκύτταρα με διαγνωστική παρουσία του ιού HHV8+ (LAN-1+) στα τελευταία από αυτά. Συνυπάρχει και ιδιαίτερα αυξημένη, 15-20%, T- λεμφοκυτταρική συνιστώσα με διάμεση/διάσπαρτη κατανομή.
- 2) στοιχεία αιμοφαγοκυττάρωσης.
- 3) μη ανίχνευση του ιού Epstein-Barr (in situ υβριδισμός-).
- 4) αξιόλογη υπερπλασία μυελικής και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και μέτριου βαθμού απώθηση ερυθράς σειράς, στα πλαίσια HIV-συνδεόμενης μυελοπάθειας.

# OMB

- Διήθηση στα πλαίσια **HHV8+** συνδεόμενης πολυκεντρικής νόσου Castleman επί εδάφους ανοσοκαταστολής
- Στοιχεία **αιμοφαγοκυττάρωσης**
- Μη ανίχνευση EBV
- Αξιόλογη υπερπλασία μυελικής και μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και μετρίου βαθμού απώθηση ερυθράς σειράς στα πλαίσια **HIV-συνδεόμενης μυελοπάθειας**



ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Ο "ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"  
ΤΜΗΜΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΜΕΛ)

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ **ΣΑΚΚΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**  
ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΜΕΛ  
ΗΜΕΡ. ΕΞΕΤΑΣΗΣ [REDACTED]  
Ολική παραλαβή εξετάσεων

ORDERID 126021019  
ΑΡΙΘΜ. ΜΗΤΡΩΟΥ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ

ΤΙΜΕΙ ΑΝΑΘΟΡΑΣ ΚΡΑΝΙΟΤΑΧΗ ΕΛΕΜΗ

|                         |                                |
|-------------------------|--------------------------------|
| PCR HHV8 (Πλάσμα)       |                                |
| PCR HHV8 (Πλάσμα)       | 1,4X10 <sup>7</sup> Copies /ml |
| PCR HHV8 (Λευκοκύτταρα) |                                |
| PCR HHV8 (Λευκοκύτταρα) | 1,5X10 <sup>7</sup> Copies /ml |

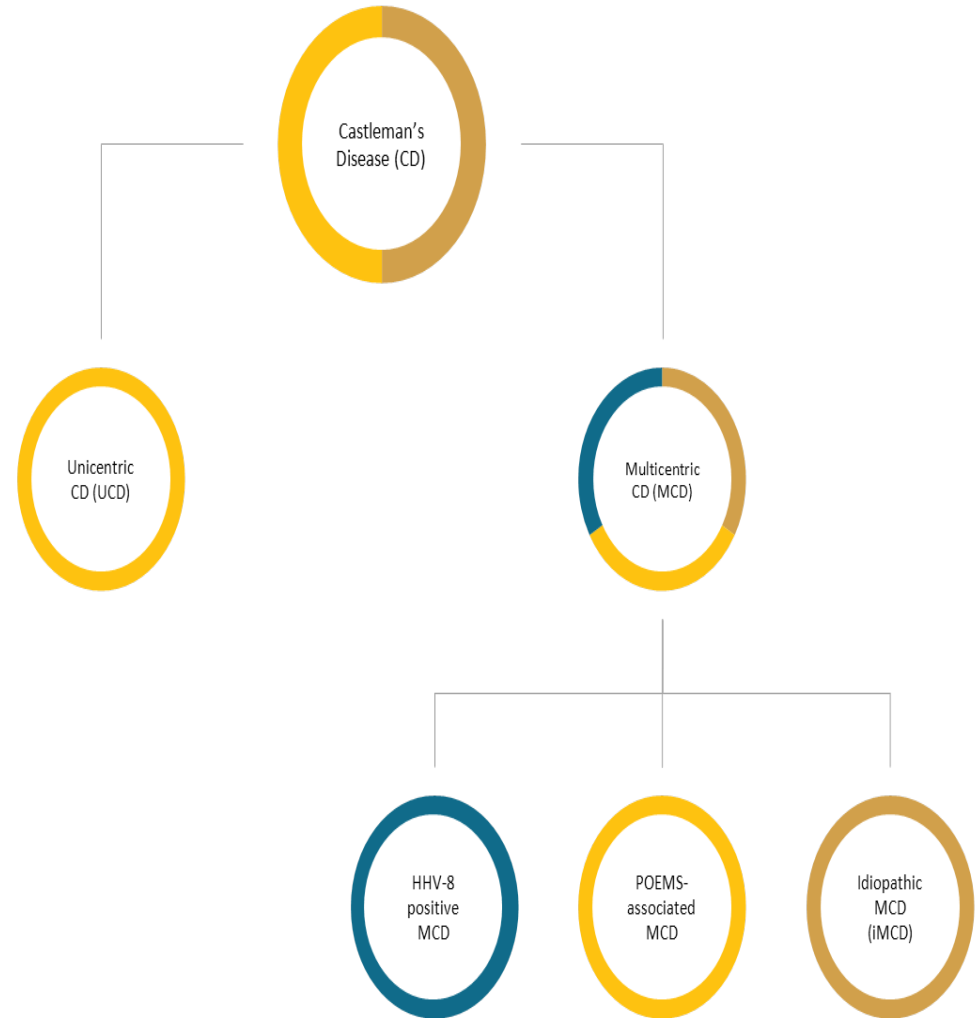
Ο/Η ΙΑΤΡΟΣ

**ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: πολυκεντρική νόσος Castleman HHV8 + με συνοδό αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο**

# The types of CD

- CD can be divided into two main pathological subtypes:

- **Unicentric CD (UCD)**, which has localised lymphadenopathy in one lymph node site. Usually successfully treated by surgical excision.
- **Multicentric CD (MCD)**, which has multifocal lymphadenopathy and plasma cell infiltration in the affected lymph nodes. Patients are more symptomatic than UCD sufferers.

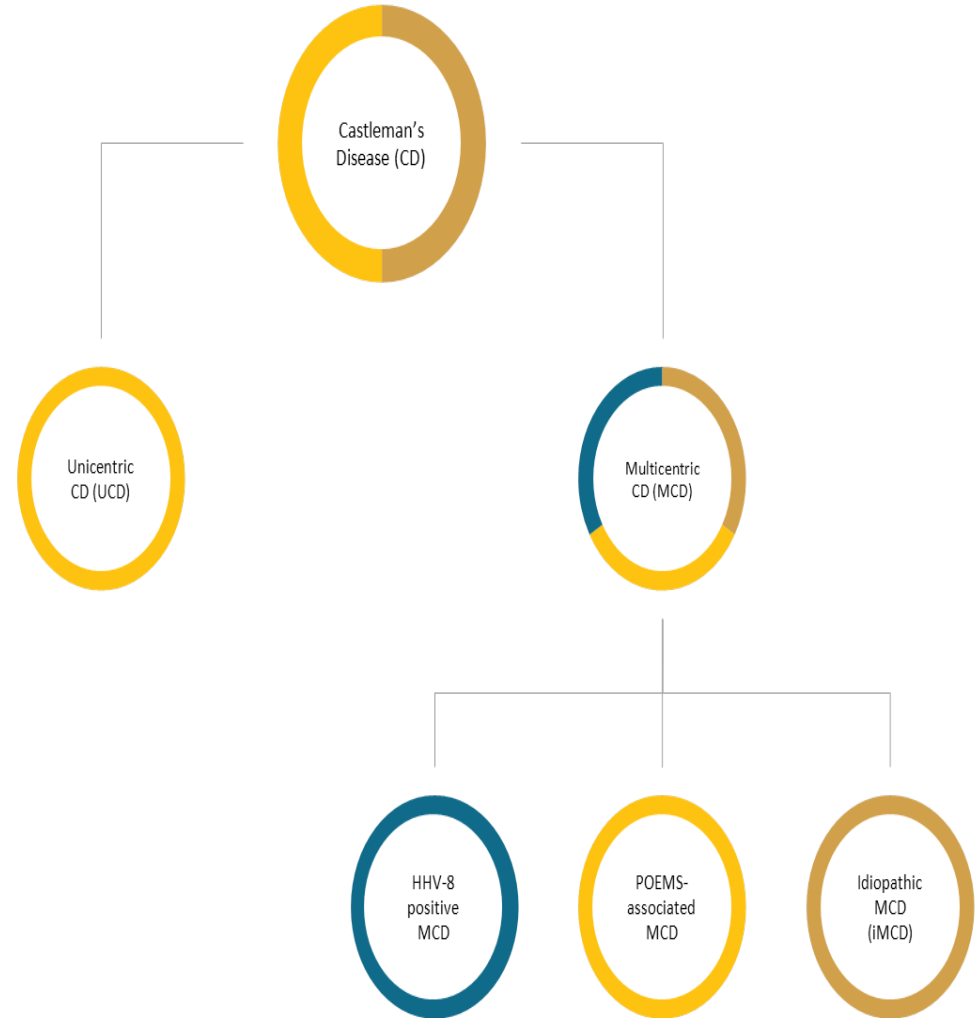


# The types of MCD

- **Multicentric CD (MCD) subsets**

are:

- HHV-8 positive MCD
- POEMS-associated MCD
  - Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M proteins and skin changes (POEMS) and HHV-8 negative MCD is caused by an underlying disorder involving monoclonal plasma cells.



1. Castleman Disease Collaborative Network: About Castleman Disease. Available at: [www.cdcn.org/about-castleman-disease](http://www.cdcn.org/about-castleman-disease). Accessed Aug 2019. 2. Fajgenbaum DC. *Blood* 2018; 132(22): 2323–2330. 3. Kaur H, et al. *Fed Pract* 2015; 32(Suppl 7): 41S–46S. 4. Wang HW, et al. *Semin Diagn Pathol* 2016; 33: 294–306



# HHV-8 associated MCCD

- ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ: 25 % των περιπτώσεων CD, η πλειονότητα αφορά οροθετικούς και λιγότερο άλλου είδους ανοσοκαταστολή
- 50-65% άνδρες
- Αιτιοπαθογένεια: HHV-8( λυτική φάση) με παραγωγή vIL -6
- ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ: Πυρετός, διάχυτη λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, πνευμονικές εκδηλώσεις, οιδήματα, ασκίτης, συνύπαρξη KS στο 70%
- ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ: αναιμία (σπάνια Hb < 8g/dl), θρομβοπενία ή θρομβοκυττάρωση, πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία και υπαλβουμιναιμία, αυξημένα LHD, TKE, CRP, (συσχέτιση με IL-6), παρουσία αυτοαντισωμάτων

# Castleman Disease Signs and Symptoms

CD is difficult to diagnose. Patients have a wide range of symptoms that are often initially misdiagnosed as other ailments.

**Flu-Like Symptoms**  
Experience fevers, night sweats, fatigue, and weight loss

**Lymph Node**  
Enlargement of lymph nodes in multiple regions is seen in MCD

**Kidney Dysfunction**

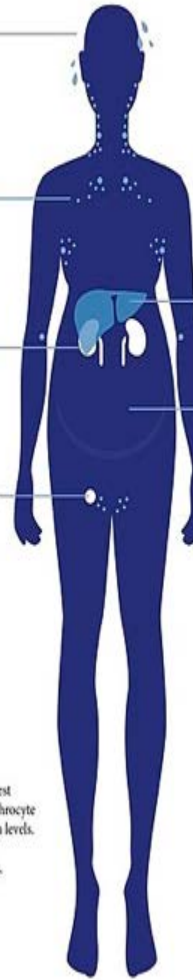
**Lymph Node**  
Enlargement of lymph nodes in only one region is seen in UCD

**Liver Dysfunction**

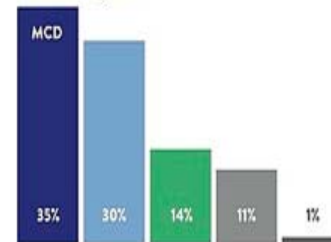
**Fluid Accumulation**  
Low albumin levels cause edema, pleural effusions, and ascites (fluid in belly)

## Other Symptoms

- Elevated C-reactive protein (the best marker of this disease) levels, erythrocyte sedimentation rate, and fibrinogen levels.
- Anemia.
- Very low platelets or high platelets.
- Hypergammaglobulinemia.



## 5 Year Mortality Rate

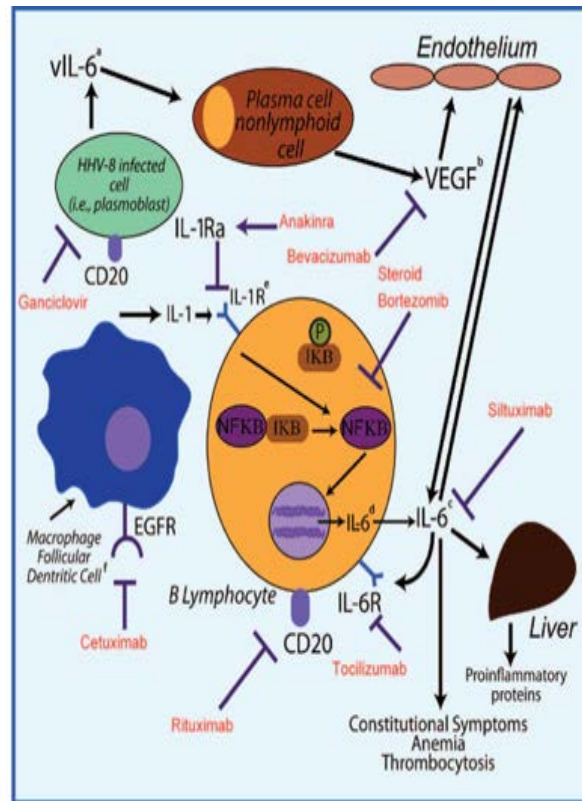


Multicentric CD: 35% | Non-Hodgkin Lymphoma: 30%  
Hodgkin Lymphoma: 14% | Breast Cancer: 11% | Prostate Cancer: 1%

# HHV8 associated Multicentric Castleman disease

## HIV associated MCCD

- 50-65% ενήλικες άνδρες
- Αυξημένη επίπτωση μετά την έναρξη της ART σε αντίθεση με μείωση επίπτωσης KS
- RFs :CD4>200, >33 years old, μη Καυκάσια φυλή



- Usually occurs after the 1st year of HAART (**highly active antiretroviral therapy**) in patients with undetectable HIV-viral load and normal CD4
- Elevations in vIL-6 coincided with the development of severe symptoms of inflammation
- Clinical course of HHV8-associated MCD in HIV infected patients is characterized by recurrent attacks with systemic symptoms, lymphadenopathy, splenomegaly, and cytopenia
- Inflammatory attacks associated with high HHV8-viral plasma load

# ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Απεικονιστικά ευρήματα: Σε ακτινογραφία θώρακος πνευμονικά διηθήματα, διεύρυνση μεσοθωρακίου, πλευριτικές συλλογές
- CT θώρακος – κοιλίας: λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου και υπερκλειδιων,μασχαλιαίων μεσεντερίων, παραορτικών,λαγόνιων και βουβωνικών λεμφαδένων
- PET CT SUVmax = 4,8

# Διαφοροδιάγνωση

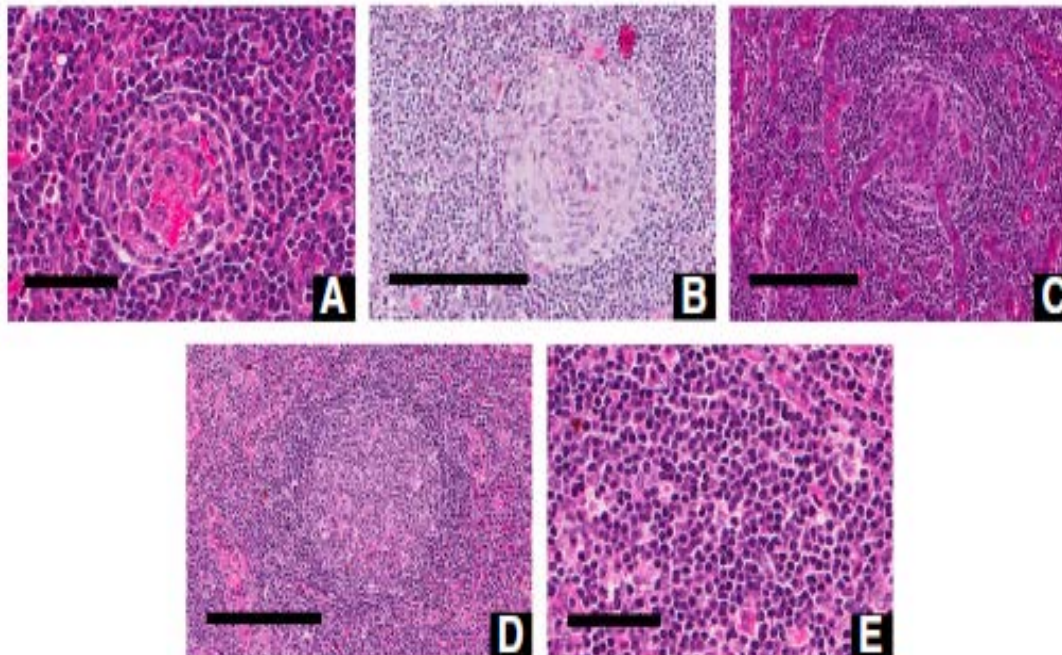
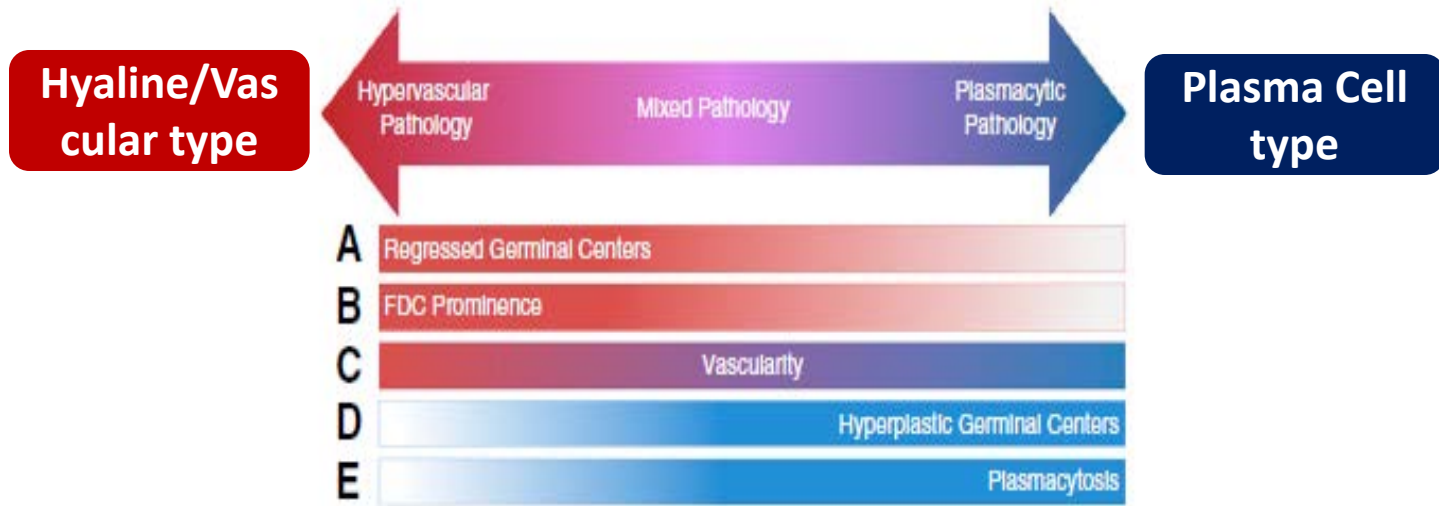
| Infections   | Autoimmune disease                      | Malignancies   |
|--|---|--|
| Human herpesvirus 8 (HHV-8) infection  | Systemic lupus erythematosus (SLA)      | Lymphoma (Hodgkin and non-Hodgkin)   |
| Infectious mononucleosis (IM, mono) or chronic active Epstein-Barr virus (EBV) | Rheumatoid arthritis (RA)               | Multiple myeloma   |
| Inflammation and adenopathy caused by uncontrolled infection                   | Adult-onset still disease               | Primary lymph node plasmacytoma  |
|  | Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)     | Follicular dendritic cell (FDC) sarcoma  |
|  | Autoimmune lymphoproliferative syndrome | POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-proteins, skin changes) syndrome* |

\*MCD patients with POEMS are distinguished from iMCD because POEMS has a different natural history and therapeutic approach from iMCD

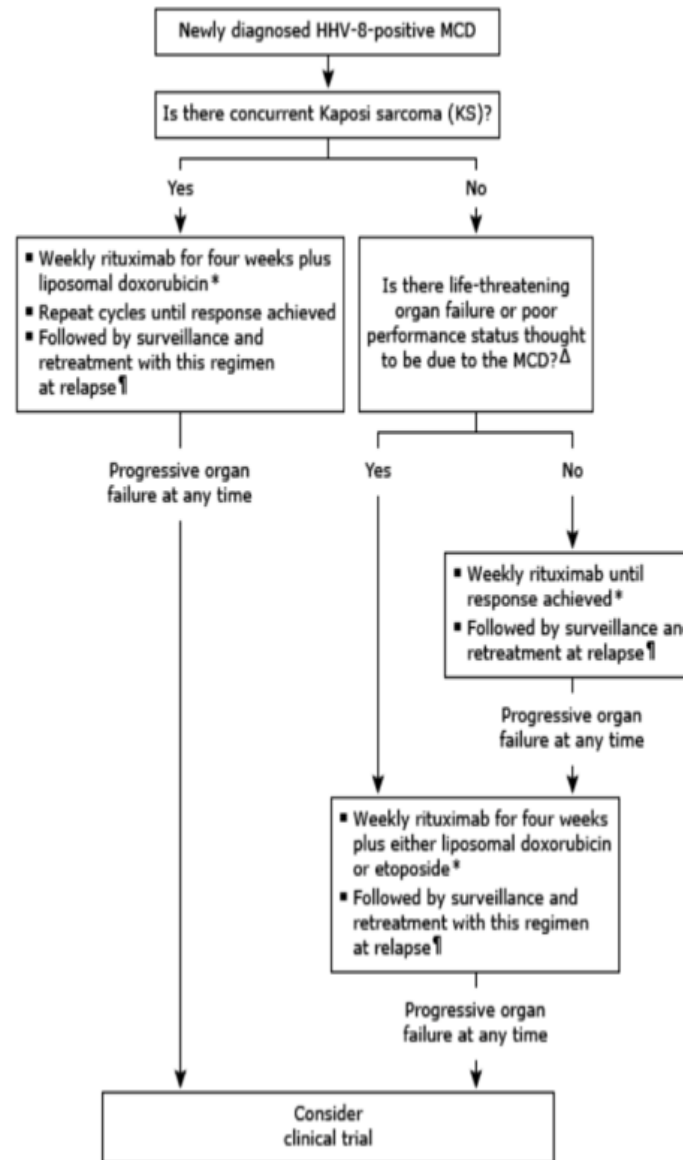
# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Gold standard:βιοψία πάσχοντος λεμφαδένα με ανεύρεση πλασμαβλαστών με ανοσοϊστοχημεία θετική για LANA-1(Latency Associated Nuclear Antigen), PCR HHV-8(+) DNA στον ορό
- Έλεγχος για HIV
- IL-6, VEGF ( συσχέτιση με ενεργότητα νόσου )

# Histopathologic features of Castleman Disease



## Initial management of HHV-8-positive multicentric Castleman disease



- Σε HIV (+): έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής σε όλες τις περιπτώσεις
- Αντιϊκή αγωγή έναντι του HHV8 (γανκυκλοβίρη) επί CD4 < 200/μl



# Πρόγνωση

- Κυμαινομένη (ήπιες μορφές έως κεραυνοβόλο πορεία)
- Κίνδυνος εξέλιξης σε λέμφωμα, σάρκωμα Kaposi
- Η θεραπεία με Rituximab μειώνει την πιθανότητα εξέλιξης σε λέμφωμα

# HHV-8 RELATED DISORDERS

- Σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρήνωσης σε ανοσοεπαρκή παιδιά και εφήβους
- MCCD
- Kaposi Sarcoma
- Primary Effusion Lymphoma(PEL)
- KICS (KAPOSI SARCOMA ASSOCIATED HERPESVIRUS INFLAMMATORY CYTOKINE SYNDROME)
- Λιγότερο τεκμηριωμένες συσχετίσεις:κοινή πέμφιγα, σαρκοείδωση, πολλαπλούν μυέλωμα,σαρκοείδωση, ΣΔ επιρρεπής σε κέτωση

# KICS (KAPOSI SARCOMA ASSOCIATED HERPESVIRUS INFLAMMATORY CYTOKINE SYNDROME)



## Clinical manifestations of Kaposi sarcoma herpesvirus lytic activation: multicentric Castleman disease (KSHV–MCD) and the KSHV inflammatory cytokine syndrome

**Mark N. Polizzotto, Thomas S. Uldrick, Duosha Hu and Robert Yarchoan\***

*HIV/AIDS Malignancy Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA*

**Edited by:**

*Keiji Ueda, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan*

**Reviewed by:**

*Keiji Ueda, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan*

*Cristian Apetrei, University of Pittsburgh School of Medicine, USA*

*Ronit Sarid, Bar Ilan University, Israel*

**\*Correspondence:**

*Robert Yarchoan, HIV/AIDS Malignancy Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Room 6N106, Building 10, Bethesda, MD 20892-1868, USA.  
e-mail: robert.yarchoan@mail.nih.gov*

Soon after the discovery of Kaposi sarcoma (KS)-associated herpesvirus (KSHV), it was appreciated that this virus was associated with most cases of multicentric Castleman disease (MCD) arising in patients infected with human immunodeficiency virus. It has subsequently been recognized that KSHV–MCD is a distinct entity from other forms of MCD. Like MCD that is unrelated to KSHV, the clinical presentation of KSHV–MCD is dominated by systemic inflammatory symptoms including fevers, cachexia, and laboratory abnormalities including cytopenias, hypoalbuminemia, hyponatremia, and elevated C-reactive protein. Pathologically KSHV–MCD is characterized by polyclonal, IgM-lambda restricted plasmacytoid cells in the intrafollicular areas of affected lymph nodes. A portion of these cells are infected with KSHV and a sizable subset of these cells express KSHV lytic genes including a viral homolog of interleukin-6 (vIL-6). Patients with KSHV–MCD generally have elevated KSHV viral loads in their peripheral blood. Production of vIL-6 and induction of human (h) IL-6 both contribute to symptoms, perhaps in combination with overproduction of IL-10 and other cytokines. Until recently, the prognosis of patients with KSHV–MCD was poor. Recent therapeutic advances targeting KSHV-infected B cells with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab and utilizing KSHV enzymes to target KSHV-infected cells have

# KICS (KAPOSI SARCOMA ASSOCIATED HERPESVIRUS INFLAMMATORY CYTOKINE SYNDROME)

Table 2 | Proposed working case definition of KSHV inflammatory cytokine syndrome.

| <b>1. CLINICAL MANIFESTATIONS*</b>   |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>a. Symptoms</b>   | <b>b. Laboratory abnormalities</b>   |
| Fever  | Anemia                               |
| Fatigue  | Thrombocytopenia                     |
| Edema  | Hypoalbuminemia                      |
| Cachexia   | Hyponatremia                         |
| Respiratory symptoms (including cough, dyspnea, airway hyperreactivity)                              | <b>c. Radiographic abnormalities</b> |
| Gastrointestinal disturbance (including nausea, anorexia, abdominal discomfort, altered bowel habit) | Lymphadenopathy                      |
| Arthralgia and myalgia   | Splenomegaly                         |
| Altered mental state   | Hepatomegaly                         |
| Neuropathy with or without pain  | Body cavity effusions                |
| <b>2. EVIDENCE OF SYSTEMIC INFLAMMATION</b>  |                                      |
| Elevated C-reactive protein ( $\geq 3$ g/dL)   |                                      |
| <b>3. EVIDENCE OF KSHV LYTIC ACTIVITY</b>  |                                      |
| Elevated KSHV viral load in peripheral blood mononuclear cells ( $\geq 100$ copies/ $10^6$ cells)    |                                      |
| <b>4. NO EVIDENCE OF KSHV-ASSOCIATED MULTICENTRIC CASTLEMAN DISEASE</b>                              |                                      |
| Exclusion of MCD requires pathologic assessment lymph node, bone marrow, or spleen                   |                                      |

*The working case definition of KICS requires the presence of at least two clinical manifestations drawn from at least two categories (1a, b, and c), together with each of the criteria in 2, 3, and 4. Clinical manifestations for the working definition are drawn from the initial case series and from findings commonly seen in KSHV-MCD.*

# Πορεία Νόσου

- Έναρξη αγωγής με Rituximab – Etoposide (25<sup>η</sup> μέρα νοσηλείας) κατόπιν αιματολογικής εκτίμησης

Ραγδαία επιδείνωση ασθενούς 1 ώρα μετά την χορήγηση Rituximab: Πτώση επιπέδου συνείδησης, ανθεκτική καταπληξία, υποξία, διασωλήνωση → θάνατος εντός 12 ωρών

?

- Tumor Lysis Syndrome(TLS)- ARDS
- Cytokine Storm(CRS) μετά θεραπεία με βιολογικό παράγοντα
- Αναφυλακτική αντίδραση
- Κεραυνοβόλος σηπτική καταπληξία - capillary leak syndrome
- IRIS(προυπαρχουσα CD ή unmasking σε λανθάνουσα κατάσταση)
- Ραγδαία μετατροπή σε PEL/high-grade NHL/KICS



- ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ