

Ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή/ ανοσοανεπάρκεια: ιστολογική και ανοσοϊστοχημική μελέτη τριών περιπτώσεων

Ε. Αθανασίου¹, Σ. Μπαρμπάνης¹, Ι. Κωστόπουλος¹, Β. Καλούτση¹, Ε. Ζώης²,
Μ. Αγγελούδη³, Α. Μάλακα⁴, Κ. Παπαδημητρίου¹

Opportunistic infections in immunosupressed/immunodeficient patients: a histological and immunohistochemical study in three cases

Athanasίου Ε.¹, Barbanis Σ.¹, Kostopoulos Ι.¹, Kaloutsi Β.¹, Zois Ε.², Ageloudi Μ.³,
Malaka Α.⁴, Papadimitriou Κ.¹

¹Department of Pathology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki,

²Department of Pathology, General Hospital of Heraklion « Venizelion-Pananion» Creta,

³Department of Internal Medicine A, School of Medicine, Aristotle University of
Thessaloniki, ⁴Department of Pediatrics, School of Medicine, Aristotle University of

Thessaloniki.

The correct and early diagnosis of opportunistic infections is essential for proper treatment. These infections, which are caused by fungi, parasites, viruses and bacteria, are often difficult to diagnose, because of their rarity and lack of special diagnostic methods. In our present study we report three cases of opportunistic infections in two immunosupressed patients and one patient with immunodeficiency. The first two cases concern a patient with acute lymphoblastic leukemia under chemotherapy who developed mucormycosis of the skin and Kaposi's sarcoma and a patient with kidney transplantation who developed cryptococcosis of the skin during organ rejection. The third case, concerns a boy with T-cell immunodeficiency who developed infection caused by atypical mycobacteria. Differential diagnosis in these cases is very wide. The contribution of immunohistochemistry using antibodies against cryptococcus, mycobacteria and mucor, is emphasized. In our cases the histological, histochemical and mainly the immunohistochemical findings led to the

¹Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου «Βενιζέλιο-Πανάνειο» Κρήτης, ³Αιματολογικό Τμήμα Α' Παθολογικής Κλινικής, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ⁴Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Υποβλήθηκε: 1.12.2000

Εγκρίθηκε: 25.1.2001

correct and early diagnosis.

Key words: *Opportunistic Infections, Mucormycosis, Atypical Mycobacteria Cryptococcus, Immunohistochemistry.*

Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση των ευκαιριακών λοιμώξεων είναι ουσιώδης για την κατάλληλη αντιμετώπιση τους. Τα παθογόνα αίτια μπορεί να είναι μύκητες, παράσιτα, ιοί ή βακτηρίδια. Συχνά, η διάγνωση είναι δύσκολη, λόγω της σπανιότητας τους αλλά και της έλλειψης ειδικών διαγνωστικών μεθόδων.

Παρουσιάζουμε τρεις περιπτώσεις ασθενών με ανοσοκαστολή/ανοσοανεπάρκεια που εμφάνισαν ευκαιριακή λοίμωξη. Η πρώτη περίπτωση αφορούσε σε ασθενή που μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία εμφάνισε δερματική λοίμωξη από Mucorμύκητα και αργότερα σάρκωμα Kaposi. Στη δεύτερη περίπτωση, ο ασθενής είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και ενώ το μόσχευμα ήταν σε φάση απόρριψης, παρουσίασε δερματική λοίμωξη οφειλόμενη σε κρυπτόκοκκο. Η τρίτη περίπτωση αφορούσε σε ασθενή ο οποίος ανέπτυξε λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια σε έδαφος συγγενούς T-ανοσοανεπάρκειας. Η διαφορική διάγνωση στις περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα λοιμογόνων παραγόντων. Η συνεισφορά της ανοσοϊστοχημείας με τη χρήση ειδικών αντισωμάτων ήταν αποφασιστικής σημασίας. Στις παραπάνω περιγραφόμενες περιπτώσεις τα ιστολογικά, ιστοχημικά και κυρίως τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα οδήγησαν στην ορθή και έγκαιρη διάγνωση.

Λέξεις-κλειδιά: *Ευκαιριακές Λοιμώξεις, Mucorμύκητας, Άτυπη Μυκοβακτηρίωση, Κρυπτόκοκκος, Ανοσοϊστοχημεία.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Άτομα με επίκτητη ή συγγενή ανοσοανεπάρκεια αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα ασθενών, στους οποίους ο τύπος αλλά και η σοβαρότητα των ευκαιριακών λοιμώξεων ποικίλουν. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση των λοιμώξεων προϋποθέτει έγκαιρη και ορθή διάγνωση. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορεί να είναι μύκητες, παράσιτα, ιοί ή και βακτηρίδια και πολύ συχνά είναι δύσκολο να ταυτοποιηθούν με τις συνήθειες ή και άλλες ειδικές ιστοχημικές χρώσεις σε υλικό βιοψιών.

Ανοσοϊστοχημικά, η χρησιμοποίηση αντισωμάτων (μονοκλωνικών ή πολυκλωνικών) με ειδικότητα και ευαισθησία έναντι αντιγονικών δέσεων ορισμένων μικροοργανισμών φαίνεται να προσφέρει τα μέγιστα στην ορθή διάγνωση^{1,2}.

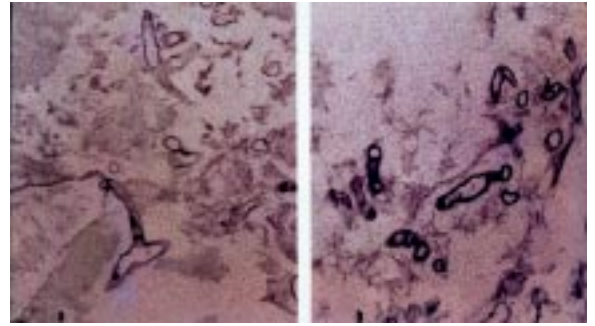
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Πρώτη περίπτωση: Γυναίκα ασθενής ηλικίας 75 ετών μετά από χορήγηση χημειοθερα-

πείας για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, εμφάνισε επώδυνη και οίδηματώδη λοίμωξη του δέρματος και του υποδόριου ιστού στην πύλη εισόδου του φλεβοκαθετήρα. Η βλάβη παρουσίασε εσχαροποίηση και γρήγορα επεκτάθηκε σε όλον σχεδόν τον βραχίονα, με πολλαπλά νεκρωτικά οζία και υποδόριες αναστομούμενες «στοές» οι οποίες έφθαναν έως την επιφάνεια της επιδερμίδας (εικόνα 1). Η ασθενής παρά τη δραματική κλινική εικόνα ήταν απύρετη και οι καλλιέργειες από την περιοχή της βλάβης αρνητικές. Χορηγήθηκε τυφλή αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία και λιποσωματική Αμφοτερικίνη Β (AMBIZOM σε δόση 5mg/kgt β.σ.) χωρίς αποτελέσματα και η βλάβη επεκτάθηκε ραγδαία σ' όλο το άνω άκρο. Σ' αυτή τη φάση η ασθενής αντιμετώπιζε το ενδεχόμενο του ακρωτηριασμού. Τότε διενεργήθηκε βιοψία δέρματος και αφού τέθηκε η διάγνωση της λοίμωξης από Mucorμύκητα, αντικαταστάθηκε η αντιμυκητιασική αγωγή με απλή Αμφοτερικίνη Β (FUGIZON σε δόση 1mg/kgt β.σ.) με δεσματική υποχώρηση του άλγους, του οιδήματος και της ερυθρότητας στον βραχίονα.



Εικόνα 1. Μυκορμυκητίασις δέρματος και υποδόριου αρ. άνω άκρου.



Εικόνα 2. a) *Mucor* (E-A x 400). b) Υφές μύκητα *Mucor* δετικές στην ανοσοϊστοχημική χρώση για anti-Rhizomucor (Mab-WSSA-RA-1 x 400)

Στο τέλος της εβδομάδας υποχώρησαν οι βλάβες και από το αντιβράχιο χωρίς χειρουργικό καθαρισμό. Δυο μήνες αργότερα, η αρχική νόσος υποτροπίασε. Επιπλέον η ασθενής εμφάνισε πολυεστιακό δερματικό σάρκωμα Kaposi, και μετά από σύντομο χρονικό διάστημα κατέληξε έπειτα από ραγδαία αιμορραγία του πεπτικού συστήματος.

Η βιοψία από την περιοχική της πύλης εισόδου του φλεβοκαθετήρα έδειξε νεκρωτική φλεγμονή του δέρματος και του υποδόριου ιστού, με εστιακή κοκκιωματώδη αντίδραση. Ανευρέθησαν επίσης μικροοργανισμοί με μορφολογία μυκήτων επιμήκους σχήματος με λεπτά τοιχώματα και χωρίς ενδιάμεσα διαφραγμάτια (εικόνα 2a). Η διαφορική διάγνωση περιελάμβανε λοιμώξεις από ζυγομύκητες, ασπέργιλλο και ιστόπλασμα³. Η χαρακτηριστική μορφολογία των μυκήτων που αναδείχθηκε με τις χρώσεις E-A και ιστοχημικές (Gomori, Silver Methenamine) ήταν υπέρ του Ζυγομύκητα. Η δετικότητα στο μονοκλωνικό αντίσωμα Mab-WSSA-RA-1 anti-Rhizomucor, DAKO (εικόνα 2b), οδήγησε στη διάγνωση της λοίμωξης από Μυκορμύκητα ή κοινώς *Mucor*, ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των Ζυγομυκήτων

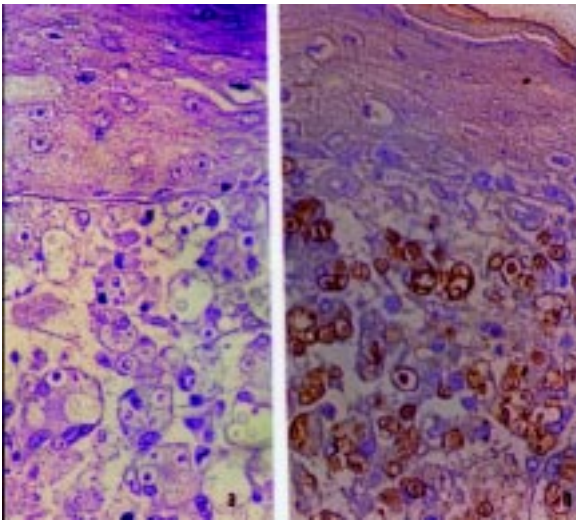
Δεύτερη περίπτωση: Γυναίκα ασθενής ηλικίας 50 ετών είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού από δεκαετίας. Τα τελευταία 4 χρόνια ελάμβανε συνδυασμένη θεραπεία με κυκλοσπορίνη και κορτικοειδή για την αντιμετώπιση της ενδεχόμενης απόρριψης του μοσχεύματος όταν και παρουσίασε υψηλό πυρετό και πολλαπλά δερματικά οζία στο πρόσωπο και στη γλουτιαία περιοχική. Η διάγνωση της λοίμωξης από κρυπτόκοκκο τέθηκε από τη βιοψία

δέρματος και οι βλάβες υποχώρησαν πλήρως μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων αντιμυκητιασικής αγωγής.

Η βιοψία δέρματος από τις περιοχές των βλαβών έδειξε εν τω βάθει διήθηση του χορίου και του υποδόριου ιστού από λεμφοκύτταρα πλασματοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα. Μικροοργανισμοί με μορφολογία μυκήτων εντοπίσθηκαν στο κυτταρόπλασμα των ιστιοκυττάρων καθώς και των γιγαντοκυττάρων (εικόνα 3a). Οι εν λόγω μικροοργανισμοί εμφάνιζαν στρογγυλό σχήμα και περιβάλλονταν από άλω η οποία ήταν ιδιαίτερα εμφανής στη χρώση Alcian blue, ενώ η «κομβίωση» ήταν ιδιαίτερα εμφανής στη χρώση Silver Methenamine. Η διαφορική διάγνωση περιελάμβανε λοίμωξη από κρυπτόκοκκο, βλαστομύκητα και ιστόπλασμα^{4,5}. Όλοι οι μύκητες παρουσίαζαν δετικότητα στην ανοσοϊστοχημική χρώση με το πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι του κρυπτοκόκκου (εικόνα 3b), επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση της δερματικής λοίμωξης από κρυπτόκοκκο που ήταν και περισσότερο πιθανή με βάση τα ιστολογικά ευρήματα.

Τρίτη περίπτωση: Αγόρι ηλικίας 9 ετών με ιστορικό συγγενούς T- ανοσοανεπάρκειας με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και λεμφαδενίτιδα, παρουσίασε ηπατοσπληνικό σύνδρομο. Μετά τη διενέργεια σπληνεκτομής τεκμηριώθηκε η διάγνωση της λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια.

Οι τομές από τις βιοψίες του σπληνός και των λεμφαδένων της πύλης εμφάνισαν πολλαπλά ατελή κοκκίωματα με επιδηλιοειδή κύτταρα και ιστιοκύτταρα με στοιχεία πλημμελούς φαγοκυττάρωσης. Μικροοργανισμοί υπό μορ-



Εικόνα 3. a) Κρυπτόκοκκος (E-A x 400). b) Κρυπτόκοκκος δετικός στην ανοσοϊστοχημική χρώση για anti-cryptococcus neoformans (x 400)

φή «ραβδίων» βρέθηκαν στο κυτταρόπλασμα αυτών των κυτάρων και εμφάνιζαν δετικότητα στις ιστοχημικές χρώσεις PAS και Ziehl Neelsen. Τα μορφολογικά και ιστοχημικά ευρήματα εστίαζαν τη διαφορική διάγνωση μεταξύ μιας λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια, του συνδρόμου Rosai-Dorfmann (εκτεταμένη ιστοκυττάρωση των λεμφόκωλων) και της λε-

πρωματώδους λέπρας. Η δετικότητα στην ανοσοϊστοχημική χρώση για *Mycobacterium Bovis*, anti-BCG, έδωσε τη διάγνωση της λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια. Παράλληλα, χρησιμοποιήθηκαν ως δετικοί μάρτυρες πλακίδια με λοίμωξη από τυπικά μυκοβακτηρίδια, καθώς και ως αρνητικοί μάρτυρες πλακίδια με λεπρωματώδη λέπρα

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο κατάλογος των παθογόνων μικροοργανισμών που εμφανίζονται στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς είναι εκτενής και περιλαμβάνει βακτηρίδια, μύκητες, ιούς και πρωτόζωα (πίνακας 1)⁶.

Η πλειοψηφία των λοιμώξεων αυτών οφείλεται σε βακτηρίδια τα οποία είναι υπεύθυνα για το μεγάλο αριθμό θανάτων. Ουδετεροπενικοί ασθενείς έχουν τον υψηλότερο δείκτη κινδύνου νόσησης από σοβαρές λοιμώξεις και κυρίως από gram-αρνητικά βακτηρίδια⁶. Από την άλλη πλευρά ασθενείς με επηρεασμένη T-κυτταρική ανοσία είναι ευάλωτοι σε ευρύτερες και ποικίλλες ομάδες παθογόνων μικροοργανισμών (πίνακας 2)⁶.

Από την ομάδα των μυκήτων οι συχνότερες λοιμώξεις προκαλούνται από *Candida albicans*, *Ασπέργιλλο* και *Κρυπτόκοκκο neoformans*. Λιγότερο συχνές αλλά εξίσου σημαντικές είναι

Πίνακας 1. Λοιμώξεις σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

Βακτηρίδια	Μύκητες	Παράσιτα	Ιοί
Gram (-)	<i>Candida</i>	Πνευμοκύστη καρ.	HSV
Gram (+)	<i>Ασπέργιλλο</i>	Τοξόπλασμα	VZV
	<i>Κρυπτόκοκκος</i>	<i>Κρυπτοσπορίδιο</i>	CMV
	<i>Κοκκιδιοδομύκητας</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Epstein-Barr
	<i>Ιστόπλασμα</i>	<i>Giardia lamblia</i>	Ιός Ινφλουέντσας
	<i>Τριχόσπορος</i>		Ιός Παραϊνφλουέντσας
	<i>Ζυγομύκητας</i>		RSV
	<i>Fusarium</i>		Ρετροϊοί
	<i>Malassezia furfur</i>		Παρβοϊοί
	<i>Drechslera</i>		HIV-1

Πίνακας 2. Λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς

Βακτηρίδια	Μύκητες	Παράσιτα	Ιοί
Λεγιονέλλα	<i>Κρυπτόκοκκος neoformans</i>	Πνευμοκύστη <i>carinii</i>	Ιός του απλού έρπητα
Νοκάρδια <i>asteroides</i>	<i>Ιστόπλασμα capsulatum</i>	Τοξόπλασμα <i>gondii</i>	Κυτταρομεγαλοϊός
Σαλμονέλλα	<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Κρυπτοσπορίδιο</i>	Epstein- Barr
	<i>Candida</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Herpes virus-G
			Εντεροϊοί

οι λοιμώξεις από *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* και Ζυγομύκητες. Η οικογένεια των Ζυγομυκήτων ή Entomophotales ή Mucorales περιλαμβάνει αρκετά στελέχη μυκήτων με τις επωνυμίες *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Aporhysomyces* και άλλα⁷. Αυτά τα είδη ανευρίσκονται στο περιβάλλον κυρίως στο χώμα, στις τροφές και στα σάπια λαχανικά προκαλώντας λοιμώξεις στον άνθρωπο που ονομάζονται Μυκομυκητιάσεις και εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικά στη διαδρομή άλλης νόσου. Είναι η τέταρτη, σε συχνότητα εμφάνισης, λοίμωξη σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση, οξεία λευχαιμία είτε σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ή κυτταροτοξική θεραπεία⁶. Τα σπορίδια εισπνέονται ή διαπερνούν την επιδερμίδα και εισέρχονται στην κυκλοφορία από επιμολυσμένους επιδέσμους ή φλεβοκαθετήρες ειδικά σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.

Ο κρυπτόκοκκος *neoformans* είναι ο τρίτος σε συχνότητα εμφάνισης μύκητας, ο οποίος προκαλεί ευκαιριακές λοιμώξεις ειδικά σε ασθενείς με επηρεασμένη κυτταρική ανοσία. Η κύρια πηγή προέλευσης του μύκητα είναι τα περιττώματα των περιστερών και συχνά ανευρίσκεται σε μολυσμένο χώμα. Πρωτοπαθείς λοιμώξεις από τον μύκητα μπορεί να διαδράμουν υποκλινικά χωρίς να απαιτείται νοσοκομειακή περίθαλψη. Εκτεταμένες λοιμώξεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, προκαλούνται συνήθως ως υποτροπές προηγούμενων λοιμώξεων. Και στις δύο περιπτώσεις η παρουσία σποριδίων ή υφών σε ιστολογικές τομές δέτουν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα για την ακριβή ταυτοποίηση του μύκητα.

Η συμβολή των ανοσοϊστοχημικών μεθόδων που χρησιμοποιούν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αυτών των παθογόνων μικροοργανισμών είναι ιδιαίτερα σημαντική. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από μία πρόσφατη μελέτη των Jensen και συνεργατών⁸ στην οποία επανεκτιμήθηκε η αρχική διάγνωση 34 μυκοτικών αλλοιώσεων από 23 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες νόσους χρησιμοποιώντας αυτή τη φορά μονοκλωνικά αντισώματα. Το αποτέλεσμα ήταν ότι περιπτώσεις Ζυγομύκωσης είχαν διαγνωσθεί ως Ασπεργίλλωση και το αντίθετο. Αυτό μπορεί να έχει δραματικές συνέπειες για την πορεία του ασθενούς και την εκλογή της κατάλληλης θεραπείας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες νόσους όπως στην πρώτη μας

περίπτωση, όπου η ασθενής αντιμετώπιζε τον κίνδυνο ακρωτηριασμού παρά την αντιμυκητιασική αγωγή που ελάμβανε. Όταν ετέθη η διάγνωση της Μυκομυκηττίασης και αντικαταστάθηκε η λιποσωμιακή Αμφοτερικίνη Β με απλή, η βελτίωση της κλινικής εικόνας ήταν δεαματική μέχρι πλήρους αποκαταστάσεως της βλάβης. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει πόσο χρήσιμη και αναγκαία είναι η ιστολογική εξέταση και η ανοσοϊστοχημεία, όταν μάλιστα άλλες εξετάσεις όπως οι καλλιέργειες από την περιοχή της βλάβης δεν αποκαλύπτουν τον μικροβιακό παράγοντα. Η ασθενής παρόλο ότι ξεπέρασε εντελώς τη μυκητίαση εμφάνισε μετά από δύο μήνες πολυεστιακό δερματικό σάρκωμα *Kaposi* το οποίο σχετίζεται άμεσα με λοίμωξη από τον ιό Human Herpes Virus 8 (HHV-8). Ο ιός αυτός προσβάλλει κυρίως ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες νόσους, ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνων και ασθενείς με επίκτητο σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας⁹⁻¹¹.

Επίσης είναι γνωστό ότι λοιμώξεις που προκαλούνται από άτυπα μυκοβακτηρίδια έχουν ποικίλη ιστολογική εμφάνιση η οποία μπορεί να κυμαίνεται από το τυπικό κοκκίωμα με τυροειδή νέκρωση, μέχρι μια διάχυτη αλλοίωση που προσομοιάζει με λεπρωματώδη λέπρα. Οι οξεάντοχες ιστοχημικές χρώσεις δεν μπορούν να λύσουν το πρόβλημα της διαφορικής διάγνωσης, η χρήση όμως του anti-BCG μονοκλωνικού αντισώματος βοηθά στη σωστή διάγνωση.

Αν και ο αριθμός των περιστατικών είναι μικρός θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα αντισώματα που χρησιμοποιήσαμε εμφάνισαν ικανοποιητική ειδικότητα και ευαισθησία βασιζόμενοι και στη βελτίωση της κλινικής εικόνας που παρουσίασαν και οι τρεις ασθενείς μετά τη διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία.

Τελικά, πιστεύουμε ότι σε επιλεγμένες περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων με ευρύ φάσμα διαφορικής διάγνωσης, η εφαρμογή ανοσοϊστοχημικών μεθόδων με αντισώματα έναντι συγκεκριμένων μικροοργανισμών μπορεί να βοηθήσει αποφασιστικά στη σωστή και έγκαιρη διάγνωση, ιδιαίτερα στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jensen H, Aalbaek B. Enzyme immunohisto-

- chemistry with mono-and polyclonal antibodies in the diagnosis of systemic bovine mycoses. *APMIS* 101:505-516, 1993.
2. Fukuzawa M, Inaba H, Hayama M, et al. Improved detection of medically important fungi by immunoperoxidase staining with polyclonal antibodies. *Virch Arch* 427:407-414, 1995.
 3. Jensen H. Systemic bovine aspergillosis and zygomycosis in Denmark with reference to pathogenesis, pathology and diagnosis. *APMIS* 102:5-48, 1994.
 4. Shikanai-Yasuda M, Duarte M, Nunes D et al. Paracoccidioidomycosis in a renal transplant recipient. *J Med Vet Mycol* 33:411-414, 1995.
 5. Kovacs J, Kovacs A, Polis M et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Medicine* 103:533-539, 1985.
 6. Rubin M, Walsh T, Piggo P. Clinical approach to infections in the compromised host. In: Hoffman R, Benz E (eds) *Hematology basic principles and practice*. Churchill-Livingstone, New York, 1991:1063-1114.
 7. Chandler F, Watts JC. Fungal Diseases. In: Damjanov I, Linder J (eds) *Anderson's Pathology*. Mosby, St Louis, 1996:974-975.
 8. Jensen H, Salonen J, Ekfors T. The use of immunohistochemistry to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of systemic mycoses in patients with hematological malignancies. *J Pathol* 181:100-105, 1997.
 9. Huang Y, Cockerell C, Friedman-Kien A et al. Localization of human herpes-like virus type 8 in vascular endothelial cells and perivascular spindle-shaped cells of Kaposi's sarcoma lesions by in situ hybridization. *Am J Pathol* 148:1741-1748, 1996.
 10. Alkan S, Karcher D, Ortiz A et al. Human Herpesvirus-8/Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in organ transplant patients with immunosuppression. *Br J Hematol* 96:412-414, 1997.
 11. Gessain A, Briere J, Angelin-Duclos C, et al. Human herpes virus 8 (Kaposi's sarcoma herpes virus) and malignant lymphoproliferations in France; a molecular study of 250 cases including two AIDS-associated body cavity bared lymphomas. *Leukemia* 11:266-272, 1997.

Corresponding Author:

Professor Constantine Papadimitriou
Department of Pathology, School of Medicine,
Aristotle University of Thessaloniki
54006 Thessaloniki
Greece
Tel. 031 999204
Fax. 031 999229