

Πλασμαβλαστικό λέμφωμα στα ούλα ως πρώτη εκδήλωση HIV λοίμωξης. Αναφορά περίπτωσης

Πάρις ΤΑΜΙΩΛΑΚΗΣ¹, Ελένη-Μαρίνα ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ², Κωνσταντίνος ΤΟΣΙΟΣ³,
Βασίλειος ΠΕΤΣΙΝΗΣ⁴, Αλεξάνδρα ΣΚΛΑΒΟΥΝΟΥ-ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΥ⁵

Εργαστήριο Στοματολογίας (Δ/ντρια: Καθηγήτρια Σκλαβούνου-Ανδρικοπούλου Αλεξάνδρα), Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής (Δ/ντής: Καθηγητής Παπαδογεωργάκης Νικόλαος)

Gingival plasmablastic lymphoma as the first manifestation of HIV infection. A case report

Paris TAMIOLOAKIS, Eleni-Marina KALOGIROU, Konstantinos TOSIOS,
Vasileios PETSINIS, Alexandra SKLAVOUNOU-ANDRIKOPOULOU

Department of Oral Pathology (Head: Professor Sklavounou-Andrikopoulou Alexandra), Department of Oral and Maxillofacial Surgery (Head: Professor Papadogeorgakis Nikolaos) Dental School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Ενδιαφέρουσα περίπτωση
Case report

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Το πλασμαβλαστικό λέμφωμα είναι μια σπάνια μορφή λεμφώματος, το οποίο εμφανίζεται συχνότερα σε HIV(+) άρρενες ασθενείς με συχνότερη θέση εμφάνισης τη στοματική κοιλότητα. Κλινικά εμφανίζεται συνήθεστερα στα ούλα, τη σκληρά υπερώα και το έδαφος του στόματος ως επώδυνη, ταχέως αναπτυσσόμενη διόγκωση η οποία πιθανώς είναι ελκωμένη και μπορεί να διηθήσει το υποκείμενο οστό. Σε αρκετές περιπτώσεις το πλασμαβλαστικό λέμφωμα μπορεί να αποτελέσει την πρώτη κλινική εκδήλωση της HIV λοίμωξης. Παρουσιάζεται περίπτωση πλασμαβλαστικού λεμφώματος στα ούλα, το οποίο αρχικά αντιμετωπίστηκε ως απόστημα οδοντικής αιτιολογίας και την αιτία για περαιτέρω διερεύνηση και διάγνωση HIV- λοίμωξης. Βλάβες στη στοματική κοιλότητα μπορεί να σχετίζονται με HIV- λοίμωξη. Ο Οδοντίατρος θα πρέπει να τις αναγνωρίζει και να κατευθύνει κατάλληλα τον ασθενή.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Πλασμαβλαστικό Λέμφωμα, HIV λοίμωξη

SUMMARY: Plasmablastic lymphoma is a rare type of lymphoma and occurs more frequently in the oral cavity of HIV(+) male patients. Clinically, it usually appears in the gingiva, hard palate and floor of the mouth, as a painful, rapidly expansive swelling which is often ulcerated and can infiltrate the subjacent bone. In many cases plasmablastic lymphoma is the first clinical manifestation of HIV infection.

We present a case of gingival plasmablastic lymphoma, which was initially treated as a dental abscess and was the reason for further investigation and confirmation of HIV infection.

Lesions in the oral cavity may correlate with HIV infection. Dentist must be able to recognize them and direct properly the patient.

KEY WORDS: Plasmablastic lymphoma, HIV infection

¹Μεταπτυχιακός Φοιτητής
Εργαστηρίου Στοματολογίας
Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

²Οδοντίατρος, MSc Στοματο-
λογίας Οδοντιατρική Σχολή
ΕΚΠΑ

³Επίκουρος Καθηγητής
Εργαστηρίου Στοματολογίας
Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

⁴Επίκουρος Καθηγητής
ΣΓΠΧ Οδοντιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ

⁵Καθηγήτρια, Διευθύντρια
Εργαστηρίου Στοματολογίας,
Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λεμφώματα συνιστούν περίπου το 5% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων της περιοχής κεφαλής-τραχήλου και το 75% είναι μη-Hodgkin λεμφώματα (Zapater και συν. 2010). Το πλασμαβλαστικό λέμφωμα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997 από τους Delecluse και συν. (Delecluse και συν. 1997) ως λέμφωμα που εμφανίζεται αποκλειστικά στη στοματική κοιλότητα HIV(+) ατόμων και έχει χαμηλό ποσοστό επιβίωσης. Στην πρόσφατη ταξινόμηση των όγκων του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) περιγράφεται ως χωριστός τύπος μη-Hodgkin λεμφώματος των ώριμων Β κυττάρων (Swerdlow και συν. 2016). Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Castillo και συν. (Castillo και συν. 2015) από το 1997 ως το 2014 έχουν αναφερθεί στην Αγγλόφωνη βιβλιογραφία 260 περιπτώσεις ενδοστοματικών πλασμαβλαστικών λεμφωμάτων. Έκτοτε έχουν δημοσιευτεί 18 επιπλέον ανάλογα περιστατικά.

Αν και αναπτύσσεται συχνότερα στη στοματική κοιλότητα HIV(+) ατόμων, μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε HIV(-) άτομα, όσο και εξωστοματικά (Castillo και συν. 2015). Οι ασθενείς είναι συχνότερα άντρες, στην 5η και 6η δεκαετία της ζωής, και η βλάβη εκδηλώνεται κυρίως στα ούλα, την σκληρή υπερώα και το έδαφος του στόματος ως ταχέως αναπτυσσόμενη διόγκωση, συχνά ελκωμένη, που διηθεί το υποκείμενο οστό (Tzankov και συν. 2005, Tsachouridou και συν. 2012, Castillo και συν. 2015). Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από μονόμορφη διήθηση από μεγάλα νεοπλασματικά κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα και κεντρικό ή έκκεντρο πυρήνα που είναι μεγάλος, στρογγυλός ή ωοειδής, και φυσαλιδώδης με εμφανή πυρήνια. Συχνά γύρω από τον πυρήνα παρατηρείται περιπυρηνική άλως. Αναγνωρίζονται, επιπλέον, μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα, αποπτωτικά σωματίδια, αυξημένος αριθμός μιτώσεων και μακροφάγα, τα οποία δίνουν εικόνα «έναστρου ουρανού» (Sarode και συν. 2010, Castillo και Reagan 2011, Choi και συν. 2014).

Παρουσιάζεται περίπτωση πλασμαβλαστικού λεμφώματος των ούλων ως πρώτη κλινική εκδήλωση HIV-λοίμωξης σε νεαρό άνδρα και ανασκοπούνται τα δεδομένα από τη σύγχρονη βιβλιογραφία για αυτή την ασυνήθη μορφή λεμφώματος.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άντρας 34 ετών παραπέμφθηκε από οδοντίατρο για διόγκωση στην περιοχή του #28, συνοδευόμενη από «ενόχληση», που έγινε αντιληπτή πριν από ένα μήνα μετά από αποτρύγωση. Ο οδοντίατρος χορήγησε αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ (625 mg, 3 φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες), σε συνδυασμό με νιμεσουλίδη και νιφλουμικό οξύ, χωρίς βελτίωση. Ο ασθενής ανέφερε, επίσης, συχνές «ουλίτιδες» με πόνο και αιμορραγία, και «κοπυράκια» στη γλώσσα που παρατήρησε πριν 3 μήνες και αντιμετώπισε με τοπική χρήση γέλης μικοναζόλης.

INTRODUCTION

Lymphomas represent approximately 5% of all malignant neoplasms of the head and neck area, with 75% of them being non-Hodgkin lymphomas (Zapater et al. 2010). Plasmablastic lymphoma was first described by Delecluse et al. in 1997 (Delecluse et al. 1997) as a lymphoma that occurs exclusively in the oral cavity of HIV(+) persons and has a low survival rate. In the latest World Health Organization's Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, plasmablastic lymphoma is classified as a subtype of mature B cells lymphoma (Swerdlow et al. 2016). According to the review of Castillo et al. (Castillo et al. 2015), in the English literature from 2007 to 2014, there have been reported 260 cases of oral plasmablastic lymphomas. Since then, an additional 18 cases have been published.

Although plasmablastic lymphoma occurs more frequently in the oral cavity of HIV(+) persons, it can also affect HIV(-) persons, and it may be found in extraoral sites (Castillo et al. 2015). It has a predilection for male patients, in the 5th to 6th decade of life and occurs more frequently in the gingiva, hard palate and floor of the mouth. Oral plasmablastic lymphoma present as a rapidly expansive swelling that is often ulcerated and can infiltrate the subjacent bone (Tzankov et al. 2005, Tsachouridou et al. 2012, Castillo et al. 2015). Microscopically, it is characterized by monomorphic proliferation of large neoplastic cells with abundant cytoplasm and a big round or oval, foamy, centrally or eccentrically located nuclei with prominent nucleoli. Occasionally a perinuclear halo can be observed. Small mature lymphocytes, apoptotic bodies, mitotic figures, and macrophages, which impart a "starry-sky" appearance are also recognized (Sarode et al. 2010, Castillo and Reagan 2011, Choi et al. 2014). A case of gingival plasmablastic lymphoma that was the first clinical manifestation of HIV infection in a young male patient is presented and a comprehensive literature review about this uncommon type of lymphoma is performed.

CASE REPORT

A 34-year old male patient was referred by his general dentist in order to evaluate a swelling in the region of the upper left third molar, accompanied by a "nasty sensation". The swelling presented a month ago, after periodontal treatment. The dentist subscribed amoxicillin-clavulanate potassium (625mg, t.i.d for 2 weeks) in combination with nimesulide and niflumic acid, without improvement. The patient also mentioned frequent "episodes of gingivitis" with pain and bleeding, as well as "pimples" on his tongue which were discovered three months ago and treated with topical use of miconazole gel. In his medical history cocaine use "in the past" was mentioned and in the latest blood test anemia was discovered.



Εικ. 1. Ακανόνιστη διόγκωση στην περιοχή των ούλων, αντίστοιχα των δοντιών #27-#28.

Fig. 1. Irregular swelling in the gingiva of teeth #27-#28.

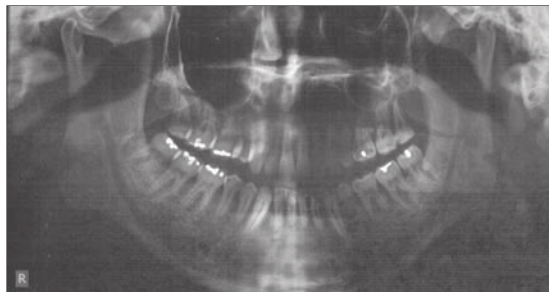


Εικ. 2. Επιπεδωμένες μεσοδόντιες θηλές στα ούλα, συμβατές με ελκονεκρωτική ουλίτιδα.
Fig. 2. Flattened interdental papillas, consistent with necrotizing ulcerative gingivitis.



Εικ. 3. Μικρές λευκές πλάκες στο δεξιό πλάγιο χείλος της γλώσσας, συμβατές με τριχωτή λευκοπλακία.

Fig. 3. Small white plaques on the right lateral tongue, consistent with hairy leukoplakia.



Εικ. 4. Καταστροφή οστού περιφερικά του οδόντος #28.

Fig. 4. Bone destruction around tooth #28.

Κατά τη λήψη του ιστορικού ανέφερε κατάχρηση κοκαΐνης «στο παρελθόν», καθώς και ότι σε πρόσφατη γενική αίματος διαπιστώθηκε αναιμία.

Κατά την κλινική εξέταση παρατηρήθηκε ακανόνιστη διόγκωση στην περιοχή των ούλων αντίστοιχα των δοντιών #27-#28 με ερυθρές περιοχές, ελκώσεις και νεκρωτικές εσχάρες. Είχε υπόσκληρη σύσταση, ήταν ελαφρώς επώδυνη κατά την ψηλάφηση, και άπω έδινε εικόνα «κρατήρα» με λευκό όχθο (Εικ. 1). Ο #28 είχε κινητικότητα βαθμού III. Παρατηρήθηκαν επίσης, πολλές επιπεδωμένες μεσοδόντιες θηλές στα ούλα (Εικ. 2) και μικρές λευκές πλάκες στο δεξιό πλάγιο χείλος της γλώσσας (Εικ. 3), ενώ από την εξωστοματική εξέταση προέκυψε ανώδυνη διόγκωση του αριστερού υπογνάθιου λεμφαδένα. Σε πανοραμική ακτινογραφία που είχε ο ασθενής διαπιστώθηκε έντονη φατιολυσία περιφερικά του #28 (Εικ. 4).

Ο συνδυασμός των βλαβών στα ούλα, που ήταν συμβατές με προηγούμενα ελκονεκρωτική ουλίτιδα, και στη γλώσσα που ήταν συμβατές με τριχωτή λευκοπλακία, συνηγορούσαν υπέρ πιθανής HIV-λοίμωξης. Με αυτό το δεδομένο η διόγκωση στα ούλα θεωρήθηκε συμβατή με λέμφωμα. Ο ασθενής αρνήθηκε κατηγορηματικά να υποβληθεί σε αιματολογικό έλεγχο και έλεγχο για HIV-λοίμωξη, όπως του υποδείχθηκε, και επέμεινε να αντιμετωπιστεί μόνον το «πρόβλημα» στα ούλα.

Με αυτά τα δεδομένα έγινε λήψη μερικής βιοψίας από την περιοχή της διόγκωσης με τοπική αναισθησία. Λόγω την υψηλής κλινικής υποψίας για HIV λοίμωξη, χορηγή-

On clinical examination, an irregular swelling was observed in the gingiva of teeth #27-#28, with red areas, ulcerations and necrotic areas. The swelling was indurated in consistency, mildly painful upon palpation, while distally it had a crater-like appearance with white margins (Fig. 1). Tooth #28 had grade III mobility. Numerous flattened gingiva interdental papillae were also noticed (Fig. 2) and small white plaques on the right lateral border of the tongue (Fig. 3). The extraoral examination revealed an indolent swelling of the left submandibular lymph node. The patient has brought a panoramic radiograph with him, in which bone destruction around tooth #28 was observed (Fig. 4).

Gingival lesions were consistent with prior ulcerative necrotizing gingivitis and the tongue lesions with hairy leukoplakia. The combination of those lesions was highly indicative of a diagnosis of HIV infection and, consequently, the gingival swelling was suspected to be a lymphoma. The patient rigorously refused to do blood test and screening for HIV infection as was proposed, and insisted on treating only the gingival lesion.

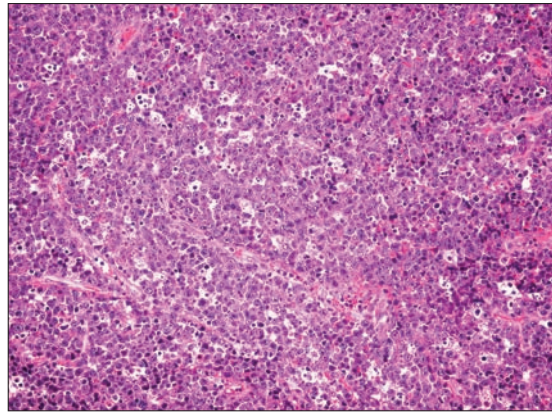
Under local anesthesia an incisional biopsy was performed on the swelling. Due to high clinical suspicion for HIV infection, the patient was medicated 2 grams of Amoxicillin per os one hour before the procedure. The tissue was fixed in 10% neutral buffered formalin and submitted for pathologic examination. Microscopic examination of paraffin sections stained with hematoxylin and eosin showed diffuse infiltration of large immunoblast

θηκε χημειοπροφύλαξη με 2 γραμμάρια αμοξικιλίνης μια ώρα πριν την επέμβαση. Ο ιστός μονιμοποιήθηκε σε ουδέτερη φορμόλη 10% και στάλθηκε για ιστολογική εξέταση. Η μικροσκοπική εξέταση τομών παραφίνης χρωσμένων με αιματοξυλίνη και ηωσίνη έδειξε διάχυτη ανάπτυξη μεγάλων κυττάρων του τύπου της ανοσοβλάστης ή πλασμαβλάστης (Εικ. 5), τα οποία εμφάνιζαν ανοσοϊστοχημικά εστιακή ανοσοέκφραση CD138 και πλήρη ανοσοέκφραση CD79 (Εικ. 6α), συνέκφραση κυτταροπλασματικής IgA και πυρηνικής MUM-1/IRF4 (Εικ. 6β), καθώς και EBV (ISH EBER+). Δεν παρατηρήθηκε έκφραση των CD20, PAX-5 και του ερπητοϊού HHV-8. Η τελική διάγνωση ήταν μη-Hodgkin λέμφωμα Β κυτταρικής προέλευσης, πλασμαβλαστικού τύπου στοματικής κοιλότητας.

Ακολούθησε ορολογικός έλεγχος που ήταν θετικός για HIV-λοίμωξη με αριθμό T4 λεμφοκυττάρων 370 κύτταρα/mm³. Ο ασθενής παραπέμφθηκε σε αιματολογική κλινική για παραπέρα έλεγχο και αντιμετώπιση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην περίπτωση που περιγράφεται η παρουσία στο στόμα σημείων συμβατών με προηγθείσα ελκονεκρωτική ουλίτιδα και τριχωτή λευκοπλακία, βλαβών ισχυρά σχετιζόμενων με τη HIV-λοίμωξη (EC-Clearinghouse 1993), έθεσαν την πιθανή διάγνωση λεμφώματος για τη διόγκωση στα ούλα, από την τεκμηρίωση της οποίας έγινε η τελική διάγνωση της HIV-λοίμωξης. Τα μη Hodgkin λεμφώματα, μαζί με την καντιντίαση, το σάρκωμα Kaposi, και τις άλλες περιοδοντικές νόσους (γραμμοειδές παρυφώδες ερύθημα και ελκονεκρωτική περιοδοντίτιδα) αποτελούν, επίσης, βλάβες ισχυρά σχετιζόμενες με την HIV λοίμωξη (EC-Clearinghouse 1993). Η συχνότητα εμφάνισης των στοματικών εκδηλώσεων της HIV-λοίμωξης στις διάφορες μελέτες ποικίλει ανάλογα με την προέλευση αλλά και μεταξύ ερευνών στην ίδια εθνική ομάδα (Patton και συν. 2002), καθώς επίσης και από το αν οι



Εικ. 5. Μικροσκοπική εικόνα. Διάχυτη ανάπτυξη μεγάλων κυττάρων του τύπου της ανοσοβλάστης ή πλασμαβλάστης (χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x200).

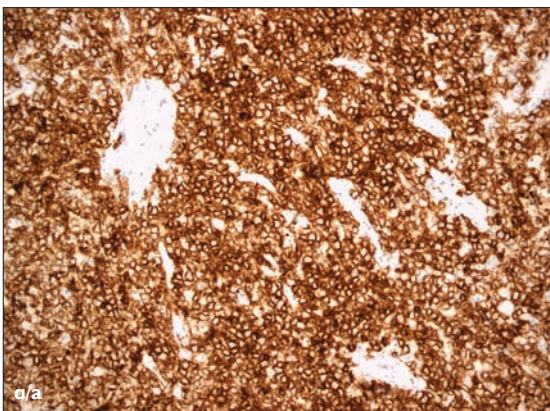
Fig. 5. Diffuse infiltration by large immunoblast or plasmablast like cells is observed (hematoxylin-eosin stain, original magnification x200).

or plasmablast like cells (Fig. 5) that were positive for CD79 (Fig. 6a) and focally for CD138. The cells also co-expressed IgA on their cytoplasm and MUM-1/IRF4 on the nucleus (Fig. 6b), as well as EBV (ISH EBER+). Cells were negative for CD20, PAX-5 and HHV-8. The final diagnosis was non-Hodgkin B- cell plasmablastic lymphoma of the oral cavity.

Serological test was then performed and confirmed the presence of HIV infection with T4 cell count of 370 cells/mm³. The patient was consequently referred to a specialized haematology clinic for further evaluation and management.

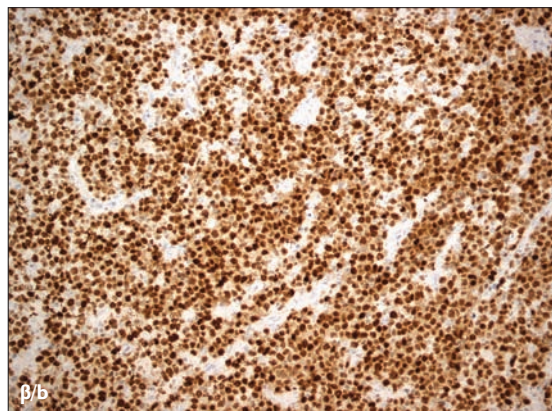
DISCUSSION

In the case presented herein the presence of signs consistent with prior ulcerative necrotic gingivitis and hairy leukoplakia, lesions strongly associated with HIV infection (EC-Clearinghouse 1993) directed the clinical diagnosis



Εικ. 6. Ανοσοϊστοχημική εικόνα. Θετική έκφραση των δεικτών (α) CD79 και (β) MUM-1/IRF4 (ανοσοϊστοχημική χρώση αβιδίνης-βιοτίνης, αρχική μεγέθυνση α) x200, β) x100)

Fig. 6. Immunohistochemical features. Positive expression for markers (a) CD79 and (b) MUM-1/IRF4 (abiding-biotin immunohistochemical stain, original magnification (a) x200, (b) x100).



ασθενείς λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (HAART) ή όχι (Patton και συν. 2013). Γενικά, σε ασθενείς που δε λαμβάνουν HAART οι συχνότερες εκδηλώσεις της HIV-λοίμωξης στη στοματική κοιλότητα είναι η καντιντίαση και η τριχωτή λευκοπλακία (Patton και συν. 2002). Το πλασμαβλαστικό λέμφωμα είναι η πρώτη εκδήλωση της HIV-λοίμωξης στο 7% των ασθενών (Castillo και συν. 2015).

Το πλασμαβλαστικό λέμφωμα συνιστά περίπου το 2% των σχετιζόμενων με τον HIV λεμφωμάτων (Carbone 2002) και αποτελεί το συνηθέστερο μη-Hodgkin λέμφωμα στην στοματορρινική περιοχή (Kane και συν. 2009). Μπορεί να εμφανιστεί και σε ανοσοκατασταλμένα HIV(-) άτομα, κυρίως ασθενείς με μεταμόσχευση (Castillo και συν. 2015) ή άτομα τρίτης ηλικίας (Liu και συν. 2012), ή ανοσοεπαρκή (Scheper και συν. 2005, Rao και συν. 2010). Έχουν, επίσης, περιγραφεί περιπτώσεις πλασμαβλαστικού λεμφώματος σε έδαφος προϋπάρχουσας λεμφικής ή αυτοάνοσης νόσου (Castillo και συν. 2015). Σύμφωνα με τη πλέον πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Castillo και συν. (Castillo και συν. 2015) 63% των πλασμαβλαστικών λεμφωμάτων εμφανίστηκε σε HIV(+) άτομα και 28% σε HIV(-) άτομα.

Η ακριβής επίπτωση του πλασμαβλαστικού λεμφώματος δεν είναι γνωστή (Castillo και συν. 2015). Στη βιβλιογραφική βάση PubMed από το 1997 ως το 2016 είναι καταχωρημένες 548 μελέτες σχετικές με το πλασμαβλαστικό λέμφωμα, από τις οποίες 268 έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία 5 χρόνια. Η κατακόρυφη αύξηση των δημοσιεύσεων αντανακλά είτε την αύξηση της γνώσης για τη συγκεκριμένη οντότητα (Castillo και συν. 2015), είτε πραγματική αύξηση του επιπέδου της νόσου (Riedel και συν. 2008, Sarode και συν. 2010).

Το 78% των HIV(+) ασθενών με πλασμαβλαστικό λέμφωμα είναι άνδρες, συγκριτικά με το 66% των HIV(-) ασθενών (Castillo και συν. 2015). Οι λόγοι της προτίμησης στους άνδρες δεν είναι σαφείς, ενώ για τα πλασμαβλαστικά λεμφώματα σε HIV(+) ασθενείς έχει υποστηριχθεί πως οφείλεται στο μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών στο σύνολο HIV(+) ατόμων (Riedel και συν. 2008). Η μέση ηλικία εμφάνισης στους HIV(+) ασθενείς είναι τα 42 χρόνια και στους HIV(-) τα 55 χρόνια, ενώ είναι σπάνιο σε παιδιά (Castillo και συν. 2015). Η στοματική κοιλότητα είναι η συχνότερη θέση εμφάνισης του πλασμαβλαστικού λεμφώματος σε HIV(+) και HIV(-) ασθενείς, με ποσοστό 48% και 40%, αντίστοιχα, και ακολουθούν σε συχνότητα το γαστρεντερικό σύστημα, οι λεμφαδένες και το δέρμα (Castillo και συν. 2015). Συχνότερες ενδοστοματικές θέσεις εντόπισης είναι τα ούλα, η σκληρά υπερώα και το έδαφος του στόματος (Sarode και συν. 2010). Στα HIV(-) άτομα εμφανίζεται συχνότερα στην κάτω γνάθο, ενώ στα HIV(+) άτομα δε φαίνεται να υπάρχει προτίμηση (Sarode και συν. 2010). Η προτίμηση της νόσου για τη στοματική κοιλότητα, ιδιαίτερα για τα ούλα, δεν είναι κατανοητή (Sarode και συν.

of the gingival swelling to a lymphoma, and its confirmation set the final diagnosis of HIV infection. Non-Hodgkin lymphomas, candidiasis, Kaposi's sarcoma and the other periodontal lesions (linear gingival erythema and ulcerative necrotic periodontitis) are also strongly associated with HIV infection (EC-Clearinghouse 1993). The prevalence of oral manifestations of HIV infection varies among studies according to the ethnicity (Patton et al. 2002), although studies have also reported different results in the same ethnic groups (Patton et al. 2002), as well as by the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) or not (Patton et al. 2013). In patients who are not subjected to HAART, candidiasis and hairy leukoplakia are the most common oral manifestations of HIV infection (Patton et al. 2002). Plasmablastic lymphoma is the presenting clinical manifestation of HIV infection in 7% of patients (Castillo et al. 2015).

The incidence of plasmablastic lymphoma is estimated to approximately 2% of all HIV-related lymphomas (Carbone 2002) and it is also the most frequent non-Hodgkin lymphoma involving the orosinonasal region (Kane et al. 2009). Plasmablastic lymphoma can also occur in HIV(-) persons who have some sort of immunosuppression, mostly in the context of solid organ transplantation (Castillo et al. 2015), in elderly patients (Liu et al. 2012) or even in otherwise immunocompetent patients (Scheper et al. 2005, Rao et al. 2010). Plasmablastic lymphoma can also arise on preexisting lymphoproliferative or autoimmune disorders (Castillo et al. 2015). According to Castillo et al., 63% of all plasmablastic lymphomas arose in HIV(+) persons, whereas 28% in HIV(-) persons (Castillo et al. 2015).

The actual incidence of plasmablastic lymphoma is unknown (Castillo et al. 2015). In the PubMed database, 548 studies about plasmablastic lymphoma are registered from 1997 to 2016, 268 of them during the last 5 years. This increase in published studies could reflect either an increasing awareness for this entity (Castillo et al. 2015) or a true increase of its incidence (Riedel et al. 2008, Sarode et al. 2010).

Male patients comprise 78% and 66% of HIV(+) and HIV(-) patients with plasmablastic lymphoma, respectively (Castillo et al. 2015). The reason for the over-representation of male patients with plasmablastic lymphoma is not clear, but for the HIV(+) patients, this can be attributed to the over-representation of HIV infection in men compared to women (Riedel et al. 2008). The median age at presentation is 42 years in HIV(+) patients and 55 years in HIV(-) patients, whereas it is rare in children (Castillo et al. 2015). The oral cavity is the most common site of occurrence of plasmablastic lymphoma in both HIV(+) (48% of cases) and HIV(-) patients (40% of cases), followed by the gastrointestinal tract, the lymph nodes and the skin (Castillo et al. 2015). The most common intraoral sites of involvement are the

2010, Castillo και συν. 2015). Έχει υποστηριχθεί ότι τα πλασμαβλαστικά λεμφώματα του στόματος αποτελούν ξεχωριστή κλινικοπαθολογική οντότητα από τα εξωστοματικά (Hansra και συν. 2010), αλλά αυτή η θεωρία έχει απορριφθεί (Qing και συν. 2011). Δεν έχει βρεθεί διαφορά στην ηλικία και στο φύλο των ασθενών ανάμεσα στα ενδοστοματικά και εξωστοματικά πλασμαβλαστικά λεμφώματα (Rafaniello Raviele και συν. 2009), ούτε στη φυλετική ή εθνική προέλευση των ασθενών (Castillo και Reagan 2011).

Κλινικά εμφανίζεται συνήθως ως επώδυνη, ταχέως αναπτυσσόμενη διόγκωση η οποία πιθανώς είναι ελκωμένη και μπορεί να διηθήσει το υποκείμενο οστόν (Sarode και συν. 2010, Tsachouridou και συν. 2012). Μπορεί να συνυπάρχουν τυπικά συμπτώματα Β λεμφώματος, όπως πυρετός, νυκτερινή εφίδρωση και ακούσια απώλεια βάρους, χωρίς κανένα από αυτά να είναι ειδικό για το πλασμαβλαστικό λέμφωμα (Sarode και συν. 2010). Μπορεί επίσης να εκδηλωθεί ως καθυστερημένη επούλωση μετεξακτικού φαντιού (Lee και συν. 2006), κινητικότητα ή και απώλεια δοντιών (Porter και συν. 1999, Desai και συν. 2007) και πόνος που μοιάζει με οδοντοφατνιακό απόστημα (Riedel και συν. 2008). Η εικόνα αυτή είναι μη-ειδική, μιμείται πολλά νοσήματα και οι πιθανές διαγνώσεις περιλαμβάνουν ευρύ φάσμα οντοτήτων, όπως οδοντογενείς λοιμώξεις, πυογόνο κοκκίωμα, περιφερικό γιγαντοκυτταρικό κοκκίωμα, σάρκωμα Kaposi, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, αδενοκαρκινώματα, και άλλα κακοήγη νεοπλασμάτων του αιματολεμφικού ιστού (Desai και συν. 2007, Rao και συν. 2010, Tsachouridou και συν. 2012, Da Cruz Perez και συν. 2015). Στην παρούσα περίπτωση, η βλάβη στο αρχικό της στάδιο θεωρήθηκε ότι ήταν περιοδοντικής φύσεως και χορηγήθηκε αντιβίωση για την αντιμετώπισή της, η οποία, δεν είχε κανένα αποτέλεσμα. Ανοσοϊστοχημικά (Riedel και συν. 2008, Castillo και Reagan 2011, Yan και συν. 2014, Castillo και συν. 2015) στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τα κύτταρα στο πλασμαβλαστικό λέμφωμα είναι θετικά στους δείκτες CD138 (90% των περιπτώσεων), IRF-4/MUM-1 (ρυθμιστικός παράγοντας ιντερφερόνης 4/ογκογονίδιο πολλαπλού μυελώματος 1) (100% των περιπτώσεων) και σε μικρότερο ποσοστό στους δείκτες CD38 και VS38c. Δεν εκφράζονται οι δείκτες των Β κυττάρων CD19, CD20 και PAX-5, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με ελαφρά θετικότητα στο δείκτη CD45. Επιπλέον, ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού MIB-1/Ki-67 είναι αυξημένος. Κατά τους Montes-Moreno και συν. (Montes-Moreno και συν. 2010) αρνητική χρώση ή ασθενής για PAX-5 και CD20, σε συνδυασμό με θετική χρώση για τις πρωτεΐνες PRDMI/BLIMP1 και XBPI συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης πλασμαβλαστικού λεμφώματος. Οι Kane και συν. θεωρούν ως τα ελάχιστα διαγνωστικά ευρήματα για τη νόσο (α) την παρουσία ταχέως αυξανόμενης διόγκωσης κατά προτίμηση στο στοματικό βλεννογόνο που (β) έχει κύτταρα με πλασμαβλαστική μορφολογία, όχι όμως νε-

gingiva, hard palate and floor of the mouth (Sarode et al. 2010). In HIV(-) patients it has a higher predilection for the mandible, whereas in HIV(+) patients it appears with the same frequency in both jaws (Sarode et al. 2010). The reason for the preference of plasmablastic lymphoma for the oral tissues, in particular for the gingiva, has yet to be explained (Sarode et al. 2010, Castillo et al. 2015). It has been claimed that oral and extraoral plasmablastic lymphomas represent two distinct clinicopathologic entities (Hansra et al. 2010), but this theory has been rejected (Qing et al. 2011). There is no difference in age and gender of patients with oral and extraoral plasmablastic lymphoma, as well as in their race and ethnic origin (Castillo and Reagan 2011).

Clinically, it usually appears as a painful, rapidly expansive swelling that is often ulcerated and can infiltrate underlying bone (Sarode et al. 2010, Tsachouridou et al. 2012). Patient can have typical B symptoms of lymphoma like fever, night sweat and unintentional weight loss, none of which is quite specific for plasmablastic lymphoma (Sarode et al. 2010). It can also manifest as delayed healing of extraction site (Lee et al. 2006), mobility or/and early loss of teeth (Porter et al. 1999, Desai et al. 2007) and toothache mimicking dental abscess (Riedel et al. 2008). Its clinical appearance is non-specific and imitates many lesions of the oral cavity such as odontogenic infections, pyogenic granuloma, peripheral giant cell granuloma, Kaposi sarcoma, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and other hematolymphoid malignancies (Desai et al. 2007, Rao et al. 2010, Tsachouridou et al. 2012, Da Cruz Perez et al. 2015). In the present case, the lesion was originally thought to be of periodontic origin, therefore antibiotics were prescribed to treat it, without result. Immunohistochemically (Riedel et al. 2008, Castillo and Reagan 2011, Yan et al. 2014, Castillo et al. 2015), in the majority of cases, the cells of plasmablastic lymphoma are positive for CD138 (90% of cases), IRF-4/MUM-1 (interferon regulatory factor 4/Multiple myeloma oncogene 1) (100% of cases) and at lower rates for CD38 and VS38c. B-cell markers CD19, CD20 and PAX-5 are not expressed; however cases slightly positive for CD45 have been reported. The proliferative marker MIB-1/Ki-67 is also highly expressed. According to Montes-Moreno et al. (Montes-Moreno et al. 2010), negative or weak staining for PAX5 and CD20, coupled with positive staining for PRDMI/BLIMP1 and XBPI reliably identifies cases of plasmablastic lymphoma. Kane et al. proposed the following minimal criteria for the diagnosis of plasmablastic lymphoma: a) rapidly growing lesion with predilection for the oral mucosa, b) cells with plasmablastic morphology with lack of neoplastic plasma cells and c) cells with CD20 negativity and positivity for CD138, CD38 and/or IRF-4/MUM-1, along with a proliferation rate based on Ki-67 expression of >60% and positivity for EBV's DNA (EBER) (Kane et al. 2009).

οπλασματικά πλασματοκύτταρα και (γ) τα κύτταρα είναι αρνητικά στο CD20 και θετικά στα CD138, CD38 ή/και IRF-4/MUM-1, μαζί με Ki-67>60% και DNA του EBV (EBER) (Kane και συν. 2009).

Η ιστολογική διαφορική διάγνωση γίνεται από χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα, κακώθες μελάνωμα, ή άλλα νεοπλάσματα του λεμφικού ιστού (Sarode και συν. 2010). Η παρουσία νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων είναι διαγνωστική σπάνιας μορφής πλασματοκυττώματος με πλασμαβλαστικό στοιχείο (Kane και συν. 2009), και όχι πλασμαβλαστικού λεμφώματος με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση, όπως έχει υποστηριχθεί (Colomo και συν. 2004).

Η παθογένεση του πλασμαβλαστικού λεμφώματος δεν έχει κατανοηθεί. Ο ανοσοφαινότυπος των κυττάρων του ταυτίζεται με αυτόν των πλασματοκυττάρων, αλλά γονιδιακά είναι περισσότερο όμοια με τα κύτταρα του διάχυτου Β λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα (Chang και συν. 2007). Συνεπώς, τα κύτταρα στο πλασμαβλαστικό λέμφωμα είναι τελικώς διαφοροποιημένα Β κύτταρα που έχουν παραμείνει στο στάδιο μετατροπής από ανοσοβλάστη σε πλασματοκύτταρο, αυτό του πλασμαβλάστη. Ο ιός Epstein Bar (EBV) έχει ανευρεθεί στο 66% των ασθενών με πλασμαβλαστικό λέμφωμα με το ποσοστό του να είναι μεγαλύτερο στους HIV(+) ασθενείς (75%) συγκριτικά με τα HIV(-) άτομα (50%) (Castillo και συν. 2010a, Castillo και συν. 2011). Επιπλέον, αναδιατάξεις στο γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα MYC κυρίως με το γονίδιο της βαριάς αλυσού της ανοσοσφαιρίνης (IgH) (Valera και συν. 2010, Boy και συν. 2011, Castillo και συν. 2015) αναγνωρίζονται στο 57% των ασθενών με πλασμαβλαστικό λέμφωμα με το ποσοστό να είναι πάλι υψηλότερο σε HIV(+) άτομα (78%), συγκριτικά με τα HIV(-) (44%) (Castillo και συν. 2015). Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις όπου δεν αναγνωρίζεται EBV και δεν υπάρχουν αναδιατάξεις του MYC. Τέλος, δεν υπάρχει σχέση με τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8 (HHV-8), ο οποίος σχετίζεται με το σάρκωμα Kaposi (Ferrazzo και συν. 2007, Rafaniello και συν. 2009).

Η πρόγνωση των ασθενών με πλασμαβλαστικό λέμφωμα είναι κακή, ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας (Castillo και συν. 2015). Ο μέσος χρόνος συνολικής επιβίωσης με θεραπεία σε HIV(+) άτομα είναι 10-15 μήνες (Castillo και συν. 2008, Morscio και συν. 2014), σε HIV(-) 9-11 μήνες (Castillo και συν. 2011, Morscio και συν. 2014) και σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση 7 μήνες (Morscio και συν. 2014). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης μειώνεται σημαντικά αν δεν γίνει θεραπεία στους 3-4 μήνες (Castillo και συν. 2010a). Οι κύριοι παράγοντες που σχετίζονται με τη πρόγνωση του ασθενούς είναι το προχωρημένο κλινικό στάδιο του λεμφώματος κατά Ann Arbor, η κακή κατάσταση απόδοσης κατά ECOG και η παρουσία αναδιάταξης του γονιδίου MYC (Castillo και συν. 2012). Περισσότερο από το 65% των HIV(+) ασθενών έχει πλασμαβλαστικό λέμφωμα

The histological differential diagnosis of plasmablastic lymphoma includes poorly differentiated carcinoma, malignant melanoma and other types of malignant neoplasms of lymphoid tissue (Sarode et al. 2010). The presence of neoplastic plasma cells represents a rare plasmacytoma with plasmablastic component (Kane et al. 2009) and not plasmablastic lymphoma with plasmacytic differentiation as described by some authors in the literature (Colomo et al. 2004).

The pathogenesis of plasmablastic lymphoma is not well understood. The immunophenotype of cells is the same with the one of plasma cells, but their genetic profile is much more common to cells of diffuse large B-cell lymphoma (Chang et al. 2007). Thus, the cells of plasmablastic lymphoma are terminally differentiated B cells, in a transitional state from immunoblast to plasma cell, that of plasmablast. EBV was discovered in 66% of patients with plasmablastic lymphoma, and was more commonly seen in HIV(+) patients (75%) compared to HIV(-) patients (50%) (Castillo et al. 2010a, Castillo et al. 2011). In addition, rearrangement of the gene of transcriptional factor MYC, mostly with the immunoglobulin heavy chain gene (IgH) (Valera et al. 2010, Boy et al. 2011, Castillo et al. 2015) is found in 57% of patients with plasmablastic lymphoma, and like EBV, is more common in HIV(+) patients (78%) than HIV(-) patients (44%) (Castillo et al. 2015). However, there are cases where EBV can't be identified and there are no MYC rearrangements. Finally, Human Herpesvirus-8 (HHV-8) that is related to Kaposi sarcoma, is not associated with plasmablastic lymphoma (Ferrazzo et al. 2007, Rafaniello et al. 2009).

The prognosis of patients with plasmablastic lymphoma is poor regardless of the kind of treatment (Castillo et al. 2015). The median overall survival in patients who have received treatment is 10-15 months in HIV(+) patients (Castillo et al. 2008, Morscio et al. 2014), 9-11 months in HIV(-) patients (Castillo et al. 2011, Morscio et al. 2014) and 7 months in posttransplant patients (Morscio et al. 2014). The median overall survival in patients who have not received any kind of treatment, decreases to 3-4 months (Castillo et al. 2010a). The main factors related to prognosis are an advanced clinical stage of lymphoma according to the Ann Arbor staging system, poor ECOG performance status and presence of MYC gene rearrangement (Castillo et al. 2012). More than 65% of HIV(+) patients have stage III or IV plasmablastic lymphoma upon diagnosis whereas the percentage drops in HIV(-) patients to 25%. It seems that patients who fully correspond to their treatment have better prognosis (Castillo et al. 2010b, Castillo et al. 2012).

There is no standard of care for the treatment of plasmablastic lymphoma. The main treatment is chemotherapy (Castillo et al. 2010b), whereas radiotherapy has been used in few patients (Castillo et al. 2015). 77% of patients respond to chemotherapy, and that response is

σταδίου III ή IV κατά Ann Arbor κατά τη διάγνωση, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους HIV(-) ήταν 25%. Φαίνεται ότι οι HIV(+) ασθενείς με πλασμαβλαστικό λέμφωμα που ανταποκρίνονται πλήρως στη θεραπεία έχουν καλύτερη πρόγνωση (Castillo και συν. 2010b, Castillo και συν. 2012).

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση του πλασμαβλαστικού λεμφώματος. Η κύρια θεραπεία είναι η χημειοθεραπεία (Castillo και συν. 2010b), ενώ ακτινοθεραπεία έχει εφαρμοστεί σε λίγους ασθενείς (Castillo και συν. 2015). Το 77% των ασθενών ανταποκρίνεται στη χημειοθεραπεία, το 46% πλήρως (Castillo και συν. 2010b). Σε περισσότερους από τις μισές δημοσιευμένες περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί το χημειοθεραπευτικό σχήμα CHOP (κυκλοφωσφamide, δοξορουμικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη) ή σχήματα που μοιάζουν με αυτό. Λόγω όμως μειωμένης ανταπόκρισης των ασθενών και μειωμένων ποσοστών επιβίωσης συστήθηκαν πιο επιθετικά σχήματα όπως τα EPOCH, HyperCVAD και CODOX-M/IVAC, αλλά δε βρέθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ του σχήματος CHOP και των πιο έντονων, οι οποίες, ωστόσο, έχουν εφαρμοστεί μόλις στο ¼ των δημοσιευμένων περιπτώσεων (Castillo και συν. 2010b). Δύο μελέτες μετα-ανάλυσης βρήκαν ότι το σχήμα EPOCH υπερτερεί του CHOP στην αντιμετώπιση HIV-σχετιζόμενων λεμφωμάτων (Barta και συν. 2012, Barta και συν. 2013). Τα HIV(+) άτομα πρέπει να αρχίσουν να λαμβάνουν και συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή (cART), καθώς έχει φανεί ότι αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης (Castillo και συν. 2010b), πιθανώς λόγω της βελτίωσης της ανοσολογικής κατάστασης του οργανισμού (Castillo και Reagan 2011, Igawa και συν. 2015). Έχουν αναφερθεί δυο περιπτώσεις υποστροφής πλασμαβλαστικού λεμφώματος μετά την έναρξη της cART (Nasta και συν. 2007, Armstrong και συν. 2007) και ένα περιστατικό υποστροφής χωρίς χημειοθεραπεία σε HIV(-) ασθενή μετά τη μείωση της δόσης της μεθοτρεξάτης που λάμβανε για αντιμετώπιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Garcia-Noblejas και συν. 2013). Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς με ελπιδοφόρα αποτελέσματα αν και χρειάζονται περισσότερες κλινικές μελέτες (Liu και συν. 2011, Cattaneo και συν. 2015). Έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες, αλλά η συμπεριφορά τους περιορίζεται σε δημοσιεύσεις μεμονωμένων περιστατικών (Castillo και Reagan 2011, Castillo και συν. 2015).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Βλάβες στη στοματική κοιλότητα μπορούν να αποτελέσουν την πρώτη κλινική εκδήλωση συστηματικού νοσήματος.
- Ο οδοντίατρος θα πρέπει να γνωρίζει ποιες βλάβες σχετίζονται ισχυρά με την HIV λοίμωξη, να είναι ικανός να τις αναγνωρίσει και να κατευθύνει κατάλληλα τον ασθενή.

complete in 46% of them (Castillo et al. 2010b). More than half of the cases reported have been treated with CHOP regimen (cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, prednisone) or CHOP-like regimens. Due to disappointing response and survival rates, more intensive regimens have been recommended such as EPOCH, HyperCVAD and CODOX-M/IVAC. However, these regimens have not been shown to be more efficient than CHOP although only a quarter of patients reported within the literature have been treated with them (Castillo et al. 2010b). Two meta-analysis studies identified a survival benefit of using EPOCH over CHOP in patients with HIV-associated lymphoma (Barta et al. 2012, Barta et al. 2013). HIV(+) patients should also initiate combination antiretroviral therapy (cART), because it improves survival rates (Castillo et al. 2010b), probably due to improvement of the immune condition of the patient (Castillo and Reagan 2011, Igawa et al. 2015). Spontaneous regression of plasmablastic lymphoma after initiation of cART was noted in two case reports of HIV(+) patients (Nasta et al. 2007, Armstrong et al. 2007), as well as regression of plasmablastic lymphoma after decreasing the dose of methotrexate in a HIV(-) patient with rheumatoid arthritis (Garcia-Noblejas et al. 2013). Stem cell transplantation has been tested in patients with positive results although more clinical trials are needed (Liu et al. 2011, Cattaneo et al. 2015). Novel agents have also been used, but their efficacy is limited to case reports (Castillo and Reagan 2011, Castillo et al. 2015).

CONCLUSIONS

- Lesions in the oral cavity may be the first clinical manifestation of a systematic disease.
- The dentist should know the lesions strongly associated with HIV infection, be able to recognize them, and direct the patient for proper management.
- The clinical differential diagnosis of plasmablastic lymphoma includes common inflammatory lesions of the oral cavity and diagnosis is based on biopsy and histopathological examination.
- Due to poor prognosis of patients with plasmablastic lymphoma and its common occurrence in the oral cavity, the dentist has a crucial role in its diagnosis, as well as the diagnosis of HIV-infection.

- Η κλινική διαφορική διάγνωση του πλασμαβλαστικού λεμφώματος περιλαμβάνει συνήθεις βλάβες της στοματικής κοιλότητας φλεγμονώδους αιτιολογίας, και για τη διάγνωση είναι απαραίτητη η βιοψία και ιστοπαθολογική εξέταση.
- Λόγω της κακής πρόγνωσης των ασθενών με πλασμαβλαστικό λέμφωμα και της υψηλής συχνότητας εμφάνισής του στη στοματική κοιλότητα, ο ρόλος του οδοντιάτρου στην έγκαιρη διάγνωση του λεμφώματος, αλλά και της HIV-λοίμωξης είναι καθοριστικός.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

- Armstrong R, Bradrick J, Liu YC. Spontaneous regression of an HIV-associated plasmablastic lymphoma in the oral cavity: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 65:1361-4, 2007.
- Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 118:3977-83, 2012.
- Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, Kaplan LD, Ribera JM, Spina M, Tirelli U, Weiss R, Galicier L, Boue F, Wilson WH, Wyen C, Oriol A, Navaro JT, Dunleavy K, Little RF, Ratner L, Garcia O, Morgades M, Remick SC, Noy A, Sparano JA. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 122:3251-62, 2013.
- Boy SC, Van Heerden MB, Babb C, Van Heerden WF, Willem P. Dominant genetic aberrations and coexistent EBV infection in HIV-related oral plasmablastic lymphomas. *Oral Oncol* 47:883-7, 2011.
- Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Hum Pathol* 33:392-404, 2002.
- Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol* 83:804-9, 2008.
- Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, Colvin G, Butera JN. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 51:2047-53, 2010a.
- Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, Colvin G, Butera JN. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma. *Oncologist* 15:293-9, 2010b.
- Castillo JJ, Reagan JL. Plasmablastic lymphoma: a systematic review. *Scientific World Journal* 11:687-96, 2011.
- Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, Colvin GA, Butera JN. HIV-negative plasmablastic lymphoma: not in the mouth. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 11:185-9, 2011.
- Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, Bibas M, Bower M, Chen W, Díez-Martín JL, Liu JJ, Miranda RN, Montoto S, Nanaji NM, Navarro JT, Seegmiller AC, Vose JM. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 118:5270-7, 2012.
- Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 125:2323-30, 2015.
- Cattaneo C, RE A, Ungar M, Peli A, Casarì S, Castelnovo F, Fisogni S, Lonardi S, Pellegrini V, Petullà M, Facchetti F, Rossi G. Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center's experience. *Leuk Lymphoma* 56:267-9, 2015.
- Chang CC, Zhou X, Taylor JJ, Huang WT, Ren X, MonZON F, Feng Y, Rao PH, Lu XY, Fabio F, Hilsenbeck S, Creighton CJ, Jaffe ES, Lau CC. Genomic profiling of plasmablastic lymphoma using array comparative genomic hybridization (aCGH): revealing significant overlapping genomic lesions with diffuse large B-cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 12:247, 2009.
- Choi SY, Cho YA, Hong SD, Lee JI, Hong SP, Yoon HJ. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in a human immunodeficiency virus-negative patient: a case report with literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117:115-20, 2014.
- Colomo L, Loong F, Rives S, Pittaluga S, Martínez A, López-Z-Guillermo A, Ojanguren J, Romagosa V, Jaffe ES, Campo E. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 28:736-47, 2004.
- Da Cruz Perez DE, Copete MA, Silva RN, Santos-Silva AR, Vargas PA, Lopes MA. Clinical pathologic conference case 2: gingival ulcer in a 34-year-old man. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 119:274-9, 2015.
- Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, Huhn D, Schmidt-Westhausen A, Reichart PA, Gross U, Stein H. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 89:1413-20, 1997.
- Desal RS, Vanaki SS, Puranik RS, Giraddi G, Pujari RV. Plasmablastic lymphoma presenting as a gingival growth in a previously undiagnosed HIV-positive patient: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 65:1358-61, 2007.
- EC-Clearinghouse. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. *J Oral Pathol Med* 22:289-91, 1993.
- Ferrazzo KL, Mesquita RA, Aburad AT, Nunes FD, DE Sousa SO. EBV detection in HIV-related oral plasmablastic lymphoma. *Oral Dis* 13:564-9, 2007.
- García-Noblejas A, Velasco A, Cannata-Ortiz J, Arranz R. Spontaneous regression of immunodeficiency associated plasmablastic lymphoma related to methotrexate after decrease of dosage. *Med Clin (Barc)* 140:569-70, 2013.
- Hansa D, Montague N, Stefanovic A, Akunyili I, Harzand A, Natkunam Y, DE LA Ossa M, Byrne GE, Lossos IS. Oral and extraoral plasmablastic lymphoma: similarities and differences in clinicopathologic characteristics. *Am J Clin Pathol* 134:710-9, 2010.
- Igawa T, Sato Y, Kawai H, Kondo E, Takeuchi M, Miyata-Takata T, Takata K, Yoshino T. Spontaneous regression of plasmablastic lymphoma in an elderly human immunodeficiency virus (HIV)-negative patient. *Diagn Pathol* 10:183, 2015.
- Kane S, Khurana A, Parulkar G, Shet T, Prabhash K, Nair R, Gujral S. Minimum diagnostic criteria for plasmablastic lymphoma of oral/sinonasal region encountered in a tertiary cancer hospital of a developing country. *J Oral Pathol Med* 38:138-44, 2009.

- Lee OJ, Kim KW, Lee GK. Epstein-Barr virus and human immunodeficiency virus-negative oral plasmablastic lymphoma. *J Oral Pathol Med* 35:382-4, 2006.
- Liu F, Asano N, Tatamatsu A, Oyama T, Kitamura K, Suzuki K, Yamamoto K, Sakamoto N, Taniwaki M, Kinoshita T, Nakamura S. Plasmablastic lymphoma of the elderly: a clinicopathological comparison with age-related Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder. *Histopathology* 61:1183-97, 2012.
- Liu JJ, Zhang L, Ayala E, Field T, Ochoa-Bayona JL, Perez L, Bello CM, Chervenick PA, Bruno S, Cultrera JL, Baz RC, Kharfan-Dabaja MA, Raychaudhuri J, Sotomayor EM, Sokol L. Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: a single institutional experience and literature review. *Leuk Res* 35:1571-7, 2011.
- Montes-Moreno S, Gonzalez-Medina AR, Rodriguez-Pinilla SM, Maestre L, Sanchez-Verde L, Roncador G, Mollejo M, Garcia JF, Menarguez J, Montalbán C, Ruiz-Marcellan MC, Conde E, Piris MA. Aggressive large B-cell lymphoma with plasma cell differentiation: immunohistochemical characterization of plasmablastic lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with partial plasmablastic phenotype. *Haematologica* 95:1342-9, 2010.
- Morscio J, Dierickx D, Nijs J, Verhoef G, Bittoun E, Vanoeteren X, Wlodarska I, Sagaert X, Tousseyn T. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol* 38:875-86, 2014.
- Nasta SD, Carrum GM, Shahab I, Hanania NA, Udden MM. Regression of a plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. *Leuk Lymphoma* 43:423-6, 2002.
- Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, Nittayananta W, Shiboski CH, Mbuguye TL. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis* 8:98-109, 2002.
- Patton LL, Ramirez-AmaDOR V, Anaya-Saavedra G, Nittayananta W, Carrozzo M, Ranganathan K. Urban legends series: oral manifestations of HIV infection. *Oral Dis* 19:533-50, 2013.
- Porter SR, Diz Dios P, Kumar N, Stock C, Barrett AWW, Scully C. Oral plasmablastic lymphoma in previously undiagnosed HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87:730-4, 1999.
- Qing X, Sun N, French SW, Yue C, Montague N, Lossos IS. Oral and extraoral plasmablastic lymphoma: similarities and differences in clinicopathologic characteristics. *Am J Clin Pathol* 135:977-8, 2011.
- Rafaniello Raviello P, Pruneri G, maiorano E. Plasmablastic lymphoma: a review. *Oral Dis* 15:38-45, 2009.
- Rao DD, Aggarwal N, Anehosur V, Doddihal H, Shiraganvi M, Gopalkrishnan K. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in immunocompetent patients: report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39:1036-9, 2010.
- Riedel DJ, Gonzalez-Cuyar LF, Zhao XF, Redfield RR, Gilliam BL. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet Infect Dis* 8:261-7, 2008.
- Sarode SC, Sarode GS, Patil A. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a review. *Oral Oncol* 46:146-53, 2010.
- Scheper MA, Nikitakis NG, Fernandes R, Gocke CD, Ord RA, Sauk JJ. Oral plasmablastic lymphoma in an HIV-negative patient: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100:198-206, 2005.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:2375-90, 2016.
- Tsachouridou O, Christoforidou A, Metallidis S, Papaioannou M, Kollaras P, Kolokotronis A, Chrysanthidis T, Pilalas D, Markou K. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity, a B cell-derived lymphoma associated with HIV infection: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269:1713-9, 2012.
- Tzankov A, Brunhuber T, Gschwendtner A, Brunner A. Incidental oral plasmablastic lymphoma with aberrant expression of CD4 in an elderly HIV-negative patient: how a gingival polyp can cause confusion. *Histopathology* 46:348-50, 2005.
- Valera A, Balagué O, Colomo L, Martínez A, Delabie J, Tadesse-Heath L, Jaffe ES, Campo E. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol* 34:1686-94, 2010.
- Yan M, Dong Z, Zhao F, Chauncey T, Deauna-Limayo D, Wang-Rodriguez J, Liu D, Wang HY, Pilz R. CD20-positive plasmablastic lymphoma with excellent response to bortezomib combined with rituximab. *Eur J Haematol* 93:77-80, 2014.
- Zapater E, Bagán JV, Carbonell F, Basterra J. Malignant lymphoma of the head and neck. *Oral Dis* 16:119-28, 2010.

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Ταμιωλάκης Πάρης

Αμυκλών 41 Λαμπρινή,

111 42 Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: 6947550504

e-mail: ptamiolakis@hotmail.com

Address:

Tamiolakis Paris

41 Amyclon Street, Lamprini,

111 42, Athens, Greece

Tel: 0030 6947550504

e-mail: ptamiolakis@hotmail.com