

Sarcoma de Kaposi favorece o diagnóstico de doença de Castleman em paciente vivendo com HIV

Kaposi's sarcoma facilitates the diagnosis of Castleman's disease in a patient living with HIV



Fernando Oliveira e Silva^{1*}

César Cilento Ponce²

Rosely Antunes Patzina²

Edgar de Bortholi Santos³

¹ Centro Hospitalar Universitário de São João, Doenças Infeciosas - Porto - Portugal

² Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Patologia Clínica - São Paulo - Brasil

³ Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - Brasil



Submetido: 21 fevereiro 2023

Aceito: 17 março 2023

Publicado: 12 maio 2023

*Autor para correspondência:

Fernando Oliveira e Silva

E-mail: fernandofreitas_pt@hotmail.com / u014967@chs.j.minsaude.pt

DOI: 10.5935/2764-734X.e20230325-pt

RESUMO

O herpesvírus humano 8 (HHV-8) é um vírus com capacidade de causar doença em pacientes imunodeprimidos, particularmente em indivíduos coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Algumas destas manifestações, como a doença de Castleman, são pouco comuns e o diagnóstico pode ser difícil pela variedade de sintomas inespecíficos e pela existência de múltiplos diagnósticos diferenciais. Reportamos o caso de um paciente vivendo com HIV cujo diagnóstico de doença de Castleman multicêntrica foi favorecido pela existência concomitante de sarcoma de Kaposi no trato gastrointestinal, lembrando que ambas entidades estão diretamente relacionadas à infecção pelo HHV-8.

Descritores: Sarcoma de Kaposi; Herpesvirus humano 8; HIV; Hiperplasia do linfonodo gigante; Relato de caso.

ABSTRACT

Diseases caused by human herpesvirus 8 (HHV-8) can affect immunosuppressed patients, particularly those co-infected with the human immunodeficiency virus (HIV). Castleman disease is one such condition that is rare and challenging to diagnose, given its numerous nonspecific symptoms and multiple differential diagnoses.

This study reports a case of a patient living with HIV who was diagnosed with multicentric Castleman disease, wherein the diagnosis was facilitated by the concomitant presence of Kaposi sarcoma in the gastrointestinal tract, both of which are directly related to HHV-8 infection.

Headings: Kaposi sarcoma; Human Herpesvirus 8; HIV; Giant lymph node hyperplasia; Case report.

INTRODUÇÃO

O herpesvírus humano 8 (HHV-8), também chamado herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (SK), foi identificado em 1994 por técnicas de biologia molecular¹. É um vírus com potencial patológico em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com capacidade de causar outras doenças variadas além do SK¹, tais como o linfoma primário de cavidades² ou a doença de Castleman³.

Seja pelo fato destas manifestações serem pouco comuns ou por estarem em claro decréscimo epidemiológico, torna-se necessária a documentação de casos de infecção por este vírus, a fim de auxiliar os clínicos no reconhecimento e na abordagem destas entidades, especialmente no contexto da assistência aos pacientes imunodeprimidos.

RELATO DE CASO

Paciente com 28 anos de idade, do sexo masculino, cabeleireiro, praticante de sexo com homens, relata o início do quadro com aparecimento de adenomegalias cervicais e axilares associadas à sensação de febre não aferida.

No mês seguinte, por aconselhamento de uma das suas clientes, realizou um teste rápido para HIV, com resultado positivo. Após conhecimento do resultado, dirigiu-se a um serviço ambulatorial de assistência especializada, onde lhe foi prescrito tratamento antirretroviral (TARV) com tenofovir, lamivudina e dolutegravir.

Passado um mês, por manter o quadro sintomático, foi internado em hospital de referência para ser submetido à biópsia de linfonodo cervical. Nesta ocasião, imagens de tomografia computadorizada (TC) do tórax mostraram a presença de pequenos nódulos pulmonares (Figura 1) e linfonodos proeminentes mediastinais, hilares e axilares bilaterais (Figura 2), enquanto a TC do abdome mostrou hepatoesplenomegalia e a presença de linfonodomegalias retroperitoneais, periceais, mesentéricas e periesplênicas. O estudo histológico da biópsia do linfonodo cervical direito demonstrou proliferação linfóide folicular exuberante e moderada plasmocitose com pesquisas e culturas microbiológicas negativas, concluindo-se tratar de linfadenopatia associada ao HIV em fase de hiperplasia folicular (Figura 3). O paciente recebeu alta com manutenção dos antirretrovirais para seguimento em ambulatório.

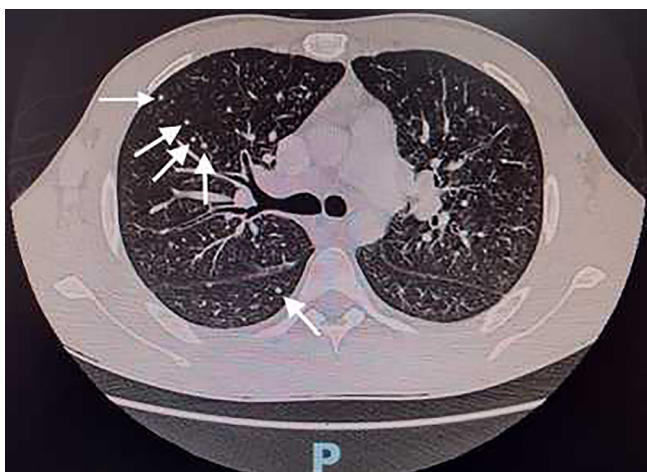


Figura 1. TC de tórax a demonstrar a presença de pequenos nódulos pulmonares dispersos (setas).

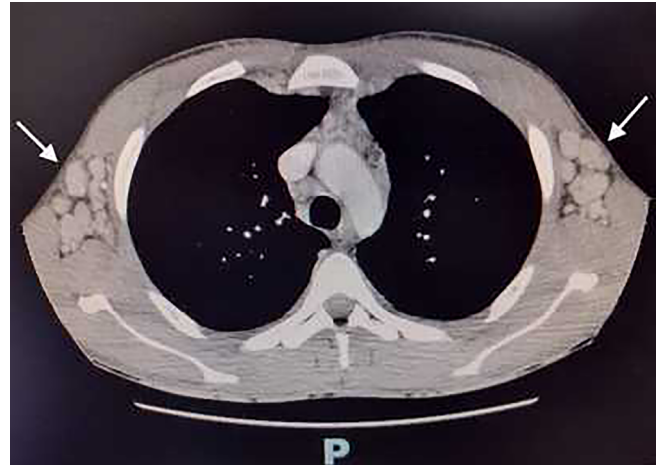


Figura 2. TC de tórax a demonstrar a presença de linfonodomegalias em ambas as axilas (setas) medindo até 2,6 centímetros no menor diâmetro.

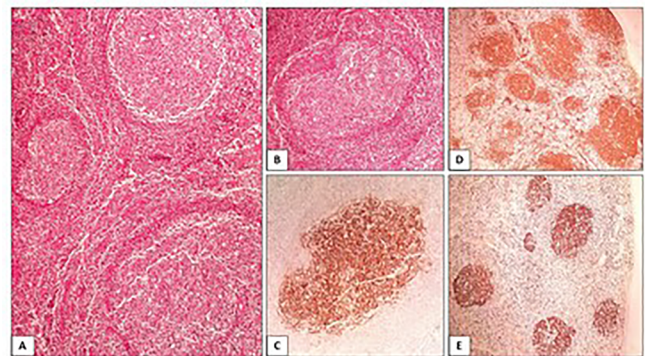


Figura 3. A. Linfadenopatia associada a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em fase de hiperplasia folicular explosiva (H&E, 100X); B. Folículo linfóide expandido assumindo característica "geográfica" e depleção da zona do manto (H&E, 100X); C. Células dendríticas centrofoliculares demarcando a expansão folicular (IHQ CD23, 100X); D. Zona cortical do linfonodo (IHQ CD20, 40X); E. Alto índice de proliferação celular nos centros germinativos hiperplásicos (IHQ Ki67, 40X). H&E: Coloração de hematoxilina e eosina; IHQ: Imuno-histoquímica.

Nas semanas seguintes, no entanto, voltou a procurar assistência médica várias vezes por manter a febre e as adenomegalias. Repetiu TCs de tórax e de abdome, as quais demonstraram a linfadenopatia em múltiplas localizações, tanto superficiais quanto profundas. Foi submetido ainda a uma broncoscopia para exclusão de doenças oportunistas nos pulmões, sendo uma laringite posterior crônica a única alteração endoscópica relatada, enquanto os exames microbiológicos do lavado broncoalveolar foram negativos e a biópsia transbrônquica inespecífica (antracose focal e área de fibrose). Nesta altura, verificou-se a carga viral do HIV como sendo de 733 cópias/ml e a contagem de linfócitos T-CD4 com 242 células/ μ L – persistia, assim, a ausência de um diagnóstico definitivo para o seu quadro sintomático.

Decorridos quatro meses do início do quadro, o paciente voltou a ficar internado para estudo diante de um episódio de síncope, mantendo-se ainda as adenomegalias e a febre, agora associada a tremores. Com o intuito de excluir doença linfoproliferativa ou infecção oportunista, foi submetido à coleta de um mielograma no sétimo dia de internação, o qual evidenciou a presença de hemofagocitose – achado este que, juntamente com a febre, esplenomegalia, citopenias do sangue periférico, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia –, permitiu o diagnóstico de uma síndrome hemofagocítica segundo os critérios modificados do ensaio HLH-2004⁴. Foi iniciada corticoterapia com prednisona 40mg por dia, com desmame já na semana seguinte.

Nesta mesma internação, o paciente fez ainda um PETScan que demonstrou hipermetabolismo glicolítico em múltiplos linfonodos com conglomerados supra e infradiafragmáticos, nas tonsilas faríngea e palatina, bem como em áreas focais no estômago e em espessamento parietal do ceco, considerados de natureza indeterminada. No 12º dia de internação foi submetido a uma endoscopia digestiva alta, a qual identificou múltiplas lesões vinhasas (Figura 4) no esôfago, estômago e duodeno. As biópsias da mucosa gástrica e duodenal revelaram proliferação vascular atípica na lâmina própria e raras alterações citopáticas incaracterísticas em células endoteliais (Figura 5), tendo a imuno-histoquímica positivado para o antígeno do HHV-8. Esse perfil imuno-histoquímico integrado ao quadro endoscópico e histológico definiram o diagnóstico de SK gastrointestinal.

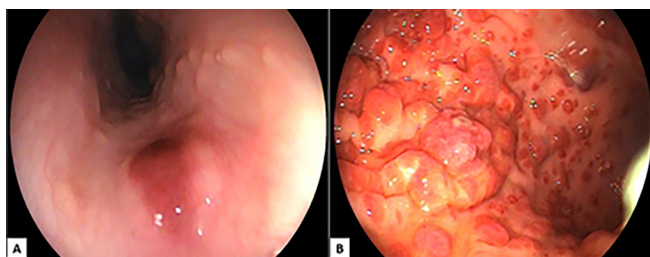


Figura 4. Endoscopia digestiva alta. A. Pequenas lesões vinhasas difusas compatíveis com sarcoma de Kaposi presentes no esôfago; B. Mucosa gástrica com edema e enantema difusos de leve intensidade e extensas lesões elevadas, vinhasas, difusas, confluentes em fundo e corpo gástricos, algumas com ulcerações em seu ápice recobertas por fibrina e hematina.

Com o objetivo de esclarecer a extensão da doença por HHV-8 e excluir outras condições sistêmicas concomitantes, decidiu-se então por realizar nova biópsia de um linfonodo periférico, cujo estudo histológico revelou involução da zona cortical e paracortical com intensa plasmocitose medular, caracterizando agora

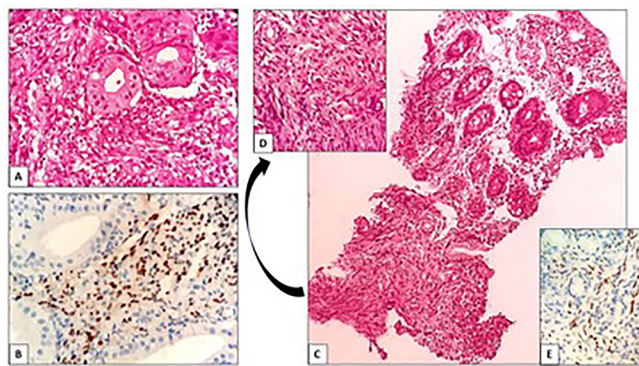


Figura 5. A. Neoplasia de células fusiformes delimitando lacunas vasculares, caracterizando o sarcoma de Kaposi em mucosa gástrica (H&E, aumento de 400X); B. Infecção por HHV-8 nas células neoplásicas no estômago (IHQ LANA-1, 400X); C. Mucosa duodenal com sarcoma de Kaposi na profundidade (H&E, 200X); D. Área de sarcoma de Kaposi no detalhe (H&E, 400X); E. Infecção por HHV-8 nas células neoplásicas no duodeno (IHQ LANA-1, 400X). H&E: Coloração de hematoxilina e eosina; IHQ: Imuno-histoquímica.

uma linfadenite associada ao HIV em fase de involução folicular (Figura 6). O painel imuno-histoquímico desta biópsia, entretanto, demonstrou positividade para o HHV-8, fazendo com que o quadro histológico e clínico definisse o diagnóstico de doença de Castleman.

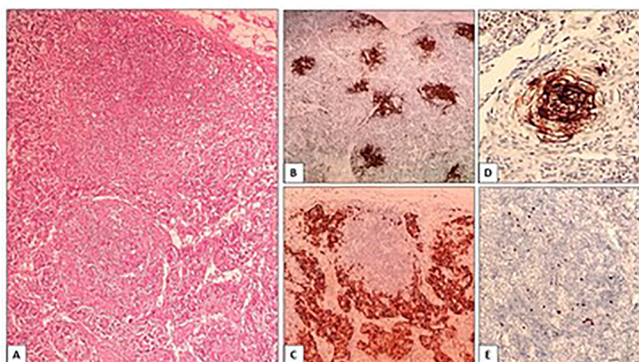


Figura 6. A. Doença de Castleman com característica de involução folicular (H&E, 100X); B. Involução dos folículos linfoides e da zona cortical do linfonodo (IHQ CD20, 40X); C. Denso infiltrado de plasmócitos estendendo-se da medula até o córtex superficial do linfonodo (IHQ CD138, 40X); D. Células dendríticas centrofoliculares caracterizando a involução folicular (IHQ CD23, 200X); E. Infecção de linfócitos B e plasmócitos pelo herpes vírus 8 humano (HHV-8) demonstrado pelo antígeno nuclear 1 associado à latência (IHQ LANA-1, 100X). H&E: Coloração de hematoxilina e eosina; IHQ: Imuno-histoquímica.

O paciente recebeu tratamento quimioterápico com doxorubicina lipossomal, tendo apresentado dor abdominal aguda e intensa com distensão gasosa no primeiro dia, todavia controlada com analgesia e laxantes, sem alterações significativas na TC de abdome realizada em caráter de urgência. As adenomegalias cervicais e axilares involuíram de maneira evidente e rápida após a quimioterapia, assim como a febre logo cessou, tendo

o paciente recebido alta hospitalar cinco dias depois (no 19º dia de internação) para seguimento e continuação do tratamento em regime de “hospital dia”.

DISCUSSÃO

A soroprevalência do HHV-8 é variável entre os vários continentes, tendendo a ser alta na América do Sul: há regiões urbanas com registro de prevalência superior a 15%⁵, enquanto em certas comunidades de índios nativos do Brasil, ela é superior a 50%⁶. O modo de transmissão do HHV-8 não está totalmente esclarecido, mas a via sexual é das mais descritas, principalmente em homens que fazem sexo com homens⁷. A transmissão vertical e a transmissão por saliva, contudo, devem ser consideradas como possíveis, tendo-se em conta o padrão sorológico presente em vários agregados familiares⁸.

A infecção primária associada ao HHV-8 não representa uma síndrome clínica bem estabelecida, sendo que a maioria das infecções são assintomáticas e sequer são reconhecidas; mas já foi relatado no passado um exantema maculopapular febril em crianças imunocompetentes⁹.

O SK é uma neoplasia diretamente relacionada ao HHV-8 e pode ser classificado em quatro tipos consoante à epidemiologia: clássico, endêmico, epidêmico e iatrogênico¹⁰. O tipo epidêmico corresponde ao SK que acomete pacientes infectados pelo HIV, tendo o risco da doença diminuído marcadamente com a disponibilização universal da TARV¹¹.

Embora o SK possa afetar qualquer parte do corpo, manifesta-se mais classicamente na forma mucocutânea e/ou visceral¹⁰. No caso presentemente descrito, não houve envolvimento cutâneo do SK, apenas doença gastrointestinal: apresentação inicial atípica que, consequentemente, levou a um atraso no diagnóstico. De fato, a forma visceral frequentemente apresenta-se sem sintomas¹⁰. Os locais mais afetados são o trato gastrointestinal e o sistema respiratório, lembrando que na broncoscopia inicial do nosso paciente não foram visualizadas as habituais lesões violáceas endobrônquicas características.

Sempre que possível, o diagnóstico de SK deve ser confirmado por biópsia. A presença de células fusiformes, atipia celular, depósitos de hemossiderina e processos de neovascularização com infiltrado inflamatório perivascular são achados histológicos típicos¹⁰.

A doença de Castleman, por sua vez, foi originalmente descrita em 1956¹². É uma doença linfoproliferativa rara e pode distinguir-se em unicêntrica (DCU) quando envolve apenas uma única região corporal, ou multicêntrica (DCM) quando envolve múltiplas regiões corporais. A DCU

não está associada ao HHV-8, enquanto a DCM pode ser causada pelo HHV-8 ou ter etiologia desconhecida (denominada nestes casos como idiopática). Nos pacientes infectados pelo HIV, o HHV-8 está quase sempre na origem da DCM³.

A DCM propriamente dita foi descrita em 1978¹³. É uma doença sistêmica que se apresenta com linfadenopatia generalizada e sintomas inespecíficos como febre, fadiga, perda de peso, eventualmente sintomas respiratórios e sudorese noturna, com uma história média de cerca de três meses prévios à data do diagnóstico¹⁴. Além da linfadenopatia, a hepatoesplenomegalia e o edema periférico também são achados característicos ao exame físico. Os exames laboratoriais podem demonstrar citopenias (anemia e trombocitopenia), hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia e aumento da proteína C reativa (PCR)^{14,15}. Na radiologia pulmonar, é típica a observação de um padrão reticular e/ou micronodular¹⁶.

Devido à natureza inespecífica de todas estas manifestações, vários diagnósticos diferenciais de DCM devem ser considerados, nomeadamente linfomas, doenças autoimunes e até infecções bacterianas ou virais¹⁵.

O caso aqui descrito envolve um paciente que cumpre vários dos critérios clínicos de DCM, nomeadamente uma evolução prolongada de meses com linfadenopatia generalizada febril, hepatoesplenomegalia, citopenias do sangue periférico, além do padrão nodular na TC de tórax. O atraso no diagnóstico da DCM é comum, principalmente nos pacientes com AIDS mais avançada, quando patologias oportunistas são consideradas em primeiro lugar pela sua maior frequência, tais como tuberculose ou linfomas.

O diagnóstico da DCM é clínico-patológico, pelo que uma biópsia é necessária. Os casos associados ao HHV-8 apresentam histopatologia com arquitetura nodal preservada, plasmocitose e hipervascularidade na região interfolicular, aumento do número de plasmoblastos na zona do manto de folículos de células B e imuno-histoquímica positiva para HHV-8¹⁷.

O SK e a DCM podem ocorrer isoladamente, mas tendo ambos como etiologia o HHV-8, a sua concomitância é comum especialmente nas pessoas que vivem com HIV – podem inclusive ocorrer, embora mais raramente, em conjunto com o linfoma primário de cavidades¹⁸.

Esta possível coexistência das várias entidades acarreta desafios importantes na prática clínica, pois suas apresentações são semelhantes, com múltiplos sinais e sintomas que podem confundir o estudo diagnóstico e levar a orientações terapêuticas inadequadas: o tratamento do

SK depende da severidade e do estadiamento da doença, podendo ser local (injeção tópica de quimioterápicos, laser, crioterapia, irradiação) ou sistêmico (à base de antraciclinas lipossomais ou paclitaxel)¹⁰. Sabe-se ainda que, no paciente infectado pelo HIV, a TARV tem papel fundamental no tratamento do SK, visto que a recuperação imunológica pode levar, por si só, à regressão das lesões. O tratamento da DCM, por outro lado, baseia-se num esquema com rituximab, isolado ou em combinação com outras drogas¹⁴. Nos casos de SK e DCM concomitantes, a estratégia terapêutica de associar rituximab à doxorrubicina lipossomal parece ser a melhor opção, com taxas de resposta clínica próximas a 90%¹⁹.

Além do SK, da DCM e do linfoma primário de cavidades, existe uma quarta entidade associada ao HHV-8, denominada síndrome de citocinas inflamatórias (KICS)²⁰. A KICS também inclui sintomas como febre, fadiga, edema, neuropatia, sintomas respiratórios e gastrointestinais, porém com maior gravidade que frequentemente requer cuidados intensivos para ventilação mecânica ou terapia de substituição renal²¹. Dentre os achados laboratoriais, anemia e trombocitopenia também são comuns, assim como a presença de hipoalbuminemia e a elevação da proteína C-reativa (PCR). A resposta inflamatória sistêmica da KICS faz com que vários sintomas e exames laboratoriais sejam semelhantes à DCM, mas algumas características típicas da DCM, como a esplenomegalia e a linfadenopatia disseminada, não estão presentes na KICS. O diagnóstico de KICS, além da associação ao HHV-8, exige a exclusão histopatológica da DCM.

Por último, merece comentário mais um fator confundidor observado na evolução clínica do paciente aqui relatado: a síndrome hemofagocítica. Além de poder ser desencadeada por infecções (principalmente as virais²²), as suas manifestações clínicas também acarretam sinais, sintomas e alterações nos exames auxiliares, que frequentemente desviam o foco diagnóstico da verdadeira etiologia de base.

CONCLUSÃO

O diagnóstico das doenças relacionadas com o HHV-8 pode ser desafiador, considerando as variadas manifestações possíveis, os múltiplos diagnósticos diferenciais e o fato de várias entidades poderem ocorrer simultaneamente, particularmente num paciente vivendo com HIV.

Sendo assim, esse caso nos ensina que a presença de linfadenopatia febril num paciente com SK deve motivar a investigação de DCM. No sentido contrário, vale lembrar

que casos de DCM merecem sempre a procura e a confirmação de SK associado, visto que em mais de 50% dos pacientes com DCM, as duas patologias coexistem¹⁸.

A reflexão relativa à coinfeção do HHV-8 e do HIV nos alerta para estes possíveis agravos de tal forma que, mesmo na era pós-TARV, a definição diagnóstica se faz fundamental e estratégica para o tratamento preciso e, consequente, melhor prognóstico para os pacientes.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994 Dez;266(5192):1865-9.
2. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based
3. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*. 1995 Ago;86(4):1276-80.
4. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011 Out;118(15):4041-52.
5. Freitas RB, Freitas MR, Linhares AC. Prevalence of human herpesvirus 8 antibodies in the population of Belém, Pará, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2002 Dez;44(6):309-13.
6. Biggar RJ, Whitby D, Marshall V, Linhares AC, Black F. Human herpesvirus 8 in Brazilian Amerindians: a hyperendemic population with a new subtype. *J Infect Dis*. 2000 Mai;181(5):1562-8.
7. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med*. 1998 Abr;338(14):948-54.
8. Plancoulaine S, Abel L, Van Beveren M, Tregouet DA, Joubert M, Tortevoe P, et al. Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet*. 2000 Set/Out;356(9235):1062-5.
9. Andreoni M, Sarmati L, Nicastri E, El Sawaf G, El Zalabani M, Uccella I, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA*. 2002 Mar;287(10):1295-3000.

10. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2002 Mai;2(5):281-92.
11. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006 Ago;20(12):1645-54.
12. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956 Jul;9(4):822-30.
13. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol*. 1978 Jan;69(1):86-90.
14. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, Merchant S, Lee B, Gazzard B, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol*. 2011 Jun;29(18):2481-6.
15. Collins LS, Fowler A, Tong CY, Ruiter A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection. *Int J STD AIDS*. 2006 Jan;17(1):19-24;quiz:5.
16. Guihot A, Couderc LJ, Rivaud E, Galicier L, Bossi P, Oksenhendler E, et al. Thoracic radiographic and CT findings of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *J Thorac Imaging*. 2007 Mai;22(2):207-11.
17. Dupin N, Diss TL, Kellam P, Tulliez M, Du MQ, Sicard D, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2000 Feb;95(4):1406-12.
18. Ramaswami R, Lurain K, Polizzotto MN, Ekwede I, Waldon K, Steinberg SM, et al. Characteristics and outcomes of KSHV-associated multicentric Castleman disease with or without other KSHV diseases. *Blood Adv*. 2021 Mar;5(6):1660-70.
19. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V, Whitby D, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2014 Dez;124(24):3544-52.
20. Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, Aleman K, Wyvill KM, Marshall V, et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis*. 2010 Ago;51(3):350-8.
21. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, Aleman K, Marshall V, Wang V, et al. Clinical features and outcomes of patients with symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated inflammation: prospective characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). *Clin Infect Dis*. 2016 Mar;62(6):730-8.
22. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jan;16(Supl 1):S82-S9.