

«Άνδρας 36 ετών με έκδηλη ηπατομεγαλία και λευκοκυττάρωση»

Διαφορική Διάγνωση



**ΕΛΕΝΗ Β. ΓΕΛΑΔΑΡΗ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ε. ΚΟΚΚΙΝΑΚΗΣ
ΜΑΪΟΣ 2017**

Λίστα προβλημάτων...



...από τη λήψη του Ιστορικού και τη Φυσική Εξέταση

- Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης – Κάπνισμα (18 pack years)
- Ανώδυνη ηπατομεγαλία
- Πληκτροδακτυλία

Λίστα προβλημάτων...



...από τον εργαστηριακό έλεγχο

- Λευκοκυττάρωση
(WBCs=29.790 – 45.000, Neutro=89.1%)
- Ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία
(Hct 29.2%, Hgb 9.6mg/dL, MCV 95.7fL)
- Διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας (χολόσταση)
(AST 40mg/dL, ALT 19mg/dL, ALP 199 IU/L, γGT 771IU/L)
- Υποαλβουμιναιμία (Alb 2.8g/dL)

Λίστα προβλημάτων...



...από τον απεικονιστικό έλεγχο

- **Διόγκωση και ανομοιογένεια ήπατος.** Υπόπυκνες αλλοιώσεις στο σπληνικό παρέγχυμα, που θα μπορούσαν να αφορούν σε έμφρακτα.
- Μικρή **ασκιτική συλλογή** κυρίως περιηπατικά και περιχολοκυστικά.
- Πάχυνση τοιχώματος χοληδόχου κύστης.
- **Παράπλευρο φλεβικό δίκτυο με επανασηραγγοποίηση της ομφαλικής φλέβας.**
- Μικροί αριστεροί γαστρικοί, παραορτικοί και αορτοκοιλιακοί λεμφαδένες στο επίπεδο των νεφρών.

Αρχική υπόθεση...

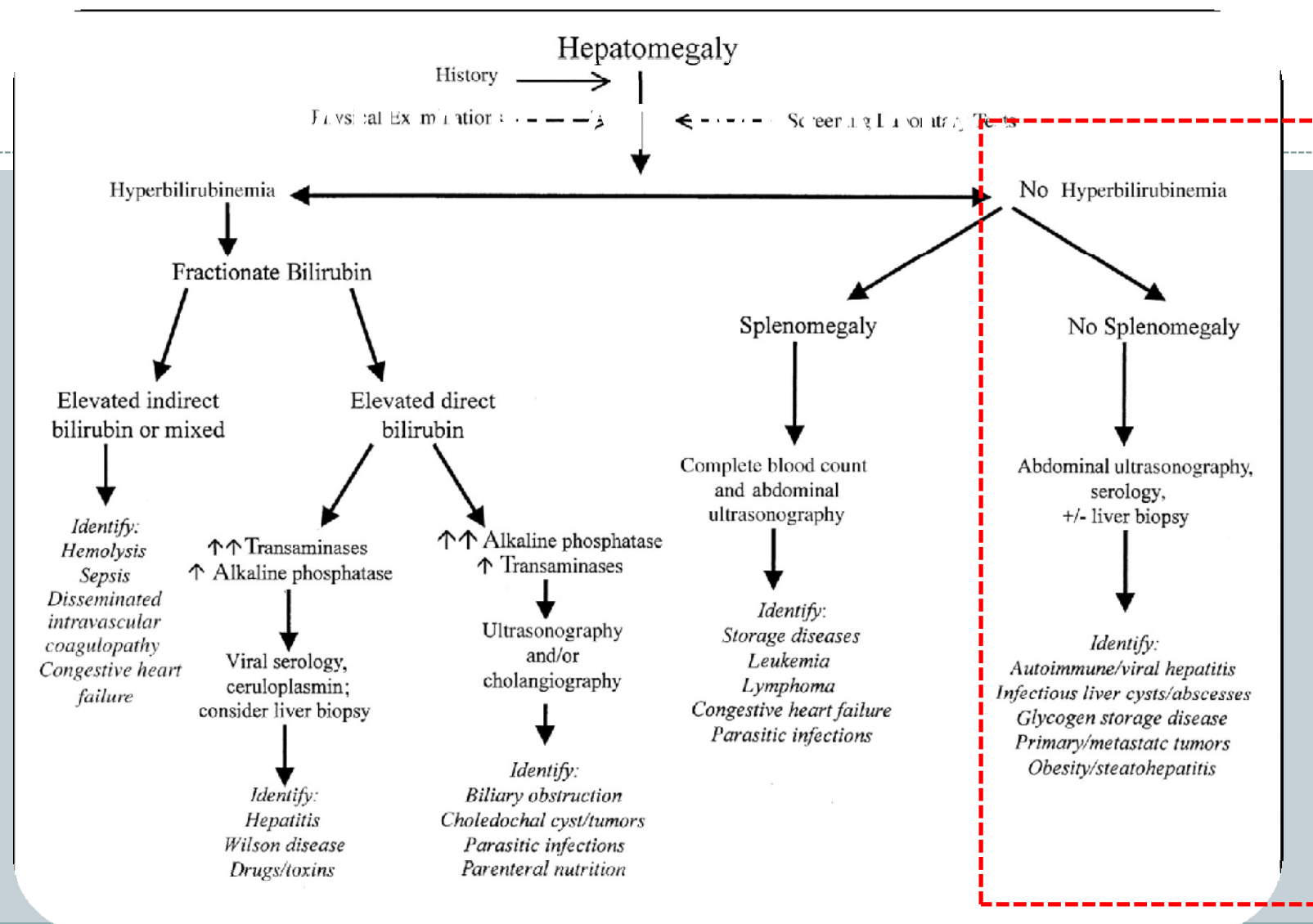


Αν συσχετίσουμε την ανώδυνη ηπατομεγαλία με τα απεικονιστικά ευρήματα και την λευκοκυττάρωση, θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι η παθολογία του ασθενούς εντοπίζεται **στο ήπαρ**. Διηθητική νόσος;

Αρχική διαφορική διάγνωση



ΗΠΑΤΟΜΕΓΑΛΙΑ – ΔΤΡΧ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ –
ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ



ΑΙΤΙΑ ΗΠΑΤΟΜΕΓΑΛΙΑΣ



- ❑ Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: (διάταση φλεβών του τραχήλου και οιδήματα κάτω άκρων, χωρίς διόγκωση σπληνός – μαλακό επώδυνο, ομαλό)
- ❑ Οξεία φλεγμονή: Ηπατίτιδα, χολαγγειίτιδα (πυρετός, ίκτερος και μικρή διόγκωση του σπληνός – επώδυνο, υπόσκληρο, ομαλό)
- ❑ Απόστημα: αμοιβαδικό ή σηπτικό (Υψηλός πυρετός, χωρίς διόγκωση του σπληνός – επώδυνο, υπόσκληρο, ανώμαλο)

Επώδυνο ήπαρ

Walker, W. Allan, and Richard K. Mathis. "Hepatomegaly: An approach to differential diagnosis." Pediatric Clinics of North America 22.4 (1975): 929-942.

ΑΙΤΙΑ ΗΠΑΤΟΜΕΓΑΛΙΑΣ



- ❑ Υδατίζ κύστη (Χωρίς διόγκωση του σπληνός – ομαλό, λείο, ανώδυνο)
- ❑ Όγκοι ήπατος και ΓΕΣ (ηπάτωμα, μεταστατικό καρκίνωμα) (συνυπάρχει ίκτερος και ασκίτης. Δεν υπάρχει συνήθως σπληνομεγαλία – συμπαγές, ανώμαλο και ανώδυνο)
- ❑ Κίρρωση του ήπατος (ασκίτης, σπληνομεγαλία και επίφλεβο – ανώμαλο, υπόσκληρο, ανώδυνο)

Ανώδυνο ήπαρ

Walker, W. Allan, and Richard K. Mathis. "Hepatomegaly: An approach to differential diagnosis." Pediatric Clinics of North America 22.4 (1975): 929-942.

ΑΙΤΙΑ ΗΠΑΤΟΜΕΓΑΛΙΑΣ



- ❑ Νόσοι του αίματος; μυελοσκλήρυνση, λευχαιμίες (οξείες και ΧΜΛ), λεμφώματα (αναιμία και σπληνομεγαλία – σκληρό ανώδυνο και ομαλό)
- ❑ Μεταβολικές παθήσεις (αμυλοείδωση, λιποειδώσεις, αιμοχρωμάτωση, ηπατοφακοειδική εκφύλιση, γαλακτοζαιμία, αλκοολική ηπατοπάθεια)

Ανώδυνο ήπαρ

Walker, W. Allan, and Richard K. Mathis. "Hepatomegaly: An approach to differential diagnosis." Pediatric Clinics of North America 22.4 (1975): 929-942.

Συνοψίζοντας...



1. Όγκοι ήπατος και ΓΕΣ



AFP (-), Γαστροσκόπηση (-), **Βιοψία ήπατος;**

2. Κίρρωση του ήπατος



Απουσία κισμών, Χωρίς ευρήματα πυλαίας γαστροπάθειας, **Επανασηρραγγοποίηση ομφαλικής φλέβας, ασκитική συλλογή SAAG > 1.1, Βιοψία ήπατος;**

3. Αιματολογικά νοσήματα



Απουσία σπληνομεγαλίας, απουσία δακρυοκυττάρων, απουσία ερήμωσης μυελού, απουσία προμυελοκυττάρων, bcr-abl (-), B-Sx (-), λεμφαδενοπάθεια (-), **απουσία διήθησης μυελού**

4. Μεταβολικές παθήσεις



Απουσία προσβολής άλλων οργάνων, Fe ↓, Ferritin ↓, απουσία ΝΛ συμπτωματολογίας, **λήψη αλκοόλ, AST/ALT > 2/1, βιοψία ήπατος;**

Walker, W. Allan, and Richard K. Mathis. "Hepatomegaly: An approach to differential diagnosis." Pediatric Clinics of North America 22.4 (1975): 929-942.

ΗΠΑΤΙΚΗ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

- ☐ AST/ALT > 2/1
- ☐ ↑ ALP, γGT
- ☐ TBIL κφ
- ☐ Χωρίς παράταση των χρόνων πήξης

* Σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά ευρήματα και την απουσία σπληνομεγαλίας κατευθυνόμαστε προς:

1. Αυτοάνοση/ιογενής ηπατίτιδα
2. Νόσοι αποθήκευσης του γλυκογόνου
3. Πρωτοπαθείς/Μεταστατικοί όγκοι
4. Στεατοηπατίτιδα

- ➡ ANA, antidsDNA, SMA, AMA, LKM (-), HBsAg, antiHCV (-)
- ➡ Απουσία μυοπάθειας, υπερουριχαιμίας, καρδιακής και νεφρικής προσβολής, γαλακτικής οξέωσης, δtrχ της ανάπτυξης
- ➡ CTs (-), Νεοδείκτες **NSE 21.24**, CA 125 111.6, **Βιοψία ήπατος**
- ➡ **AST/ALT>2/1**, κατάχρηση αλκοόλ, βιοψία ήπατος;

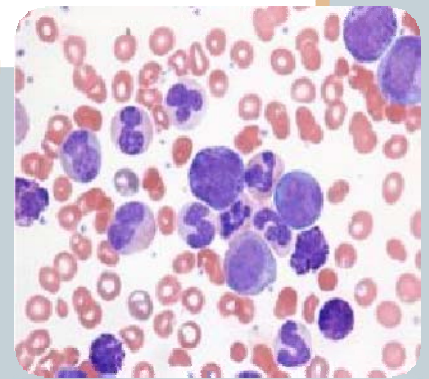
Walker, W. Allan, and Richard K. Mathis. "Hepatomegaly: An approach to differential diagnosis." *Pediatric Clinics of North America* 22.4 (1975): 929-942.

ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ



Καθώς η λευκοκυττάρωση αποτελεί μια φυσιολογική αντίδραση του μυελού των οστών σε κάποια λοίμωξη ή φλεγμονή, η λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο και αριστερή στροφή, μπορεί να παριστά μια **πρωτογενή δτρχ του μυελού των οστών, όπως πχ. οξεία ή χρόνια λευχαιμία ή μυελοϋπερπλαστική νόσο.**

Cerny, Jan, and Alan G. Rosmarin. "Why does my patient have leukocytosis?." *Hematology/oncology clinics of North America* 26.2 (2012): 303-319.



ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ - κφ ΜΟ



❑ **Λοιμώδη αίτια:**

Brucella, R. Conorii, C. Burnetti, Leishmania, Toxoplasma, Cl. difficile toxin (-)

ΑΙΜΚ, ΟΥΡΚ για κοινά και β-Koch (-), κ/α ασκίτικου υγρού (-)

❑ **Φλεγμονή:**

Ιστική νέκρωση, έγκαυμα, ηλεκτροπληξία, αρθρίτιδα, θερμοπληξία, δήγμα φιδιού

❑ **Καταστάσεις έντονου stress:**

Εξαντλητική άσκηση, σπασμοί, αναισθησία

❑ **Φάρμακα:**

Κορτικοειδή, λίθιο, β-αγωνιστές, CSF

❑ **Κάπνισμα:**

Το πιο συχνό αίτιο ήπιας ουδετεροφιλίας

❑ **Μετά- σπληνεκτομή**

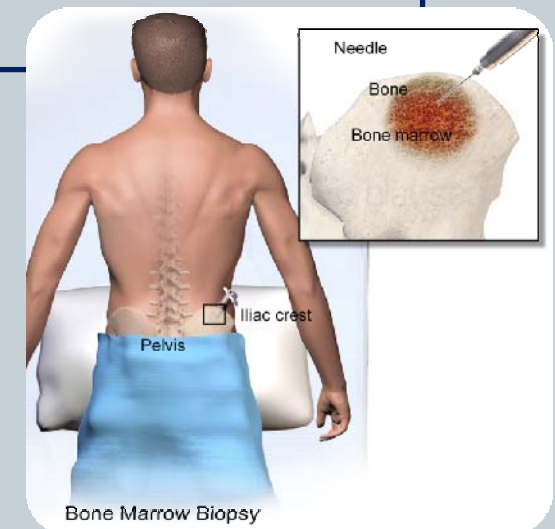
❑ **Αιμολυτική αναιμία**

❑ **Κακοήθεια από συμπαγείς όγκους**

Cerny, Jan, and Alan G. Rosmarin. "Why does my patient have leukocytosis?." Hematology/oncology clinics of North America 26.2 (2012): 303-319.

Οστεομυελική Βιοψία και Μυελόγραμμα

- ❑ «Τέθηκε θέμα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ αντιδραστικού αιμοποιητικού μυελού σε άλλο νόσημα και μυελοϋπερπλαστικού νεοπλάσματος αταξινόμητου τύπου σε ανοσοϊστοπαθολογικό επίπεδο».



ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ - παθολογικός ΜΟ (άωρα κοκκιοκύτταρα)



❑ Οξεία λευχαιμία



Απουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα

❑ Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα

1. Αληθής πολυκυτταραιμία
2. Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση
3. Μυελοϊνωση
4. Χρόνια μυελογενής λευχαιμία



Απουσία σπληνομεγαλίας, απουσία προμυελοκυττάρων, bcr-abl (-). Η στροφή προς τα αριστερά είναι έντονη και αποτελείται από όλα τα στάδια ωρίμανσης της κοκκιώδους σειράς

Bain, Barbara J. "Diagnosis from the blood smear." New England Journal of Medicine 353.5 (2005): 498-507.

Ευρήματα συνηγορητικά υπέρ αιματολογικής κακοήθειας στα πλαίσια λευκοκυττάρωσης

- ❑ Αιμορραγική διάθεση, αδυναμία-καταβολή, υψηλός πυρετός, ανοσοκαταστολή, νυχτερινοί ιδρώτες, ακούσια απώλεια ΣΒ
- ❑ Λεμφαδενοπάθεια, πετέχειες, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία
- ❑ ↓ RBC, ↓ ή ↑ PLTs, λεμφοκυττάρωση στο PBS, άωρες μορφές, παραμονή αυξημένου αριθμού WBCs μετά την αρχική θεραπεία (>20.000 ή >30.000 WBCs)

Συμπέρασμα?



1. Αλκοολική ηπατοπάθεια



AST/ ALT>2/1, κατάχρηση αλκοόλ, βιοψία ήπατος;

2. Οξεία πολυμορφοπυρηνική
μορφή λευχαιμίας

3. Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Λευχαιμοειδής αντίδραση σε αλκοολικό ασθενή;



- Juturi, Jaya Vanish, Tamara Hopkins, and Mehdi Farhangi. "*Severe leukocytosis with neutrophilia (leukemoid reaction) in alcoholic steatohepatitis.*" The American journal of gastroenterology 1998;93:1013-1013.
- Chabbra, Puneet, et al. "*Leukemoid reaction in a patient with severe alcoholic hepatitis: A case report and review of literature.*" Medical Journal of Dr. DY Patil University 2016;9:101.
- Morales, Angel M., Luis A. Hashimoto, and David Mokhtee. "*Alcoholic hepatitis with leukemoid reaction after surgery.*" Journal of gastrointestinal surgery 2006;10:83-85.

Λευχαιμοειδής αντίδραση - Σχόλια



- Σαν λευχαιμοειδής αντίδραση ορίζεται η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων $> 30.000/\mu\text{L}$ η οποία παράγεται από κφ μυελό των οστών σε απάντηση οξείας φλεγμονής.
- Αν και δεν είναι νεοπλασματική δτρχ η λευχαιμοειδής αντίδραση σε μεγάλο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Sakka, Vissaria, et al. "An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction." European journal of internal medicine 17.6 (2006): 394-398.

Λευχαιμοειδής αντίδραση - Σχόλια



- ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ – ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΕΛΟΓΡΑΜΜΑ

1. Στη λευχαιμοειδή αντίδραση, ο αριθμός των μυελοβλαστών στο μυελόγραμμα δεν υπερβαίνει συνήθως το 50-60% του συνολικού αριθμού των κυττάρων, ενώ στην οξεία λευχαιμία, οι βλάστες κυριαρχούν στο μυελόγραμμα.
2. Στην οξεία λευχαιμία η μορφολογία τους αλλάζει με εμφάνιση μυελοβλαστών και παραμυελοβλαστών.
3. Στην οξεία λευχαιμία, στο μυελόγραμμα και περιφερικό αίμα εμφανίζεται το λευχαιμικό χάσμα.
4. Στην οξεία λευχαιμία, ↓ RBCs και PLTs είναι σημαντική.
5. **ALP** επί λευχαιμοειδούς αντίδρασης **αυξάνεται**, επί οξείας λευχαιμίας ↓ ή ελλείπει.

Sakka, Vissaria, et al. "An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction." European journal of internal medicine 17.6 (2006): 394-398.

Χαρακτηριστικά υπέρ λευχαιμοειδούς αντίδρασης



- ❑ Τοξική κοκκίωση (μορφολογική διαταραχή των πολυμορφοπυρήνων)
- ❑ Υψηλό LAP score
- ❑ Παρουσία φανερού αιτίου της ουδετεροφιλίας

Sakka, Vissaria, et al. "An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction." European journal of internal medicine 17.6 (2006): 394-398.

Σχόλιο



- ❑ Αν και στην οξεία αλκοολική ηπατίτιδα παρατηρείται λευχαιμοειδής αντίδραση, υπάρχει ατυπία στο περιστατικό, λόγω του ότι τα WBCs δεν ακολούθησαν την αναμενόμενη πτωτική πορεία μετά το πέρας της οξείας φάσης...

WHY DID THE CHICKEN CROSS THE ROAD?



Ευχαριστώ