

Ασθενής με μαζική σπληνομεγαλία, παγκυτταροπενία και υπογαμμασφαιριναιμία

Χρήστος Νίχλος
Ειδικευόμενος Ιατρός
ΓΝΑ Ευαγγελισμός
Ε' Παθολογική Κλινική



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

25^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς Εταιρείες:



- Άντρας 40 ετών προσέρχεται στο ΤΕΠ λόγω επιδεινούμενου οιδήματος κάτω άκρων από μηνών.

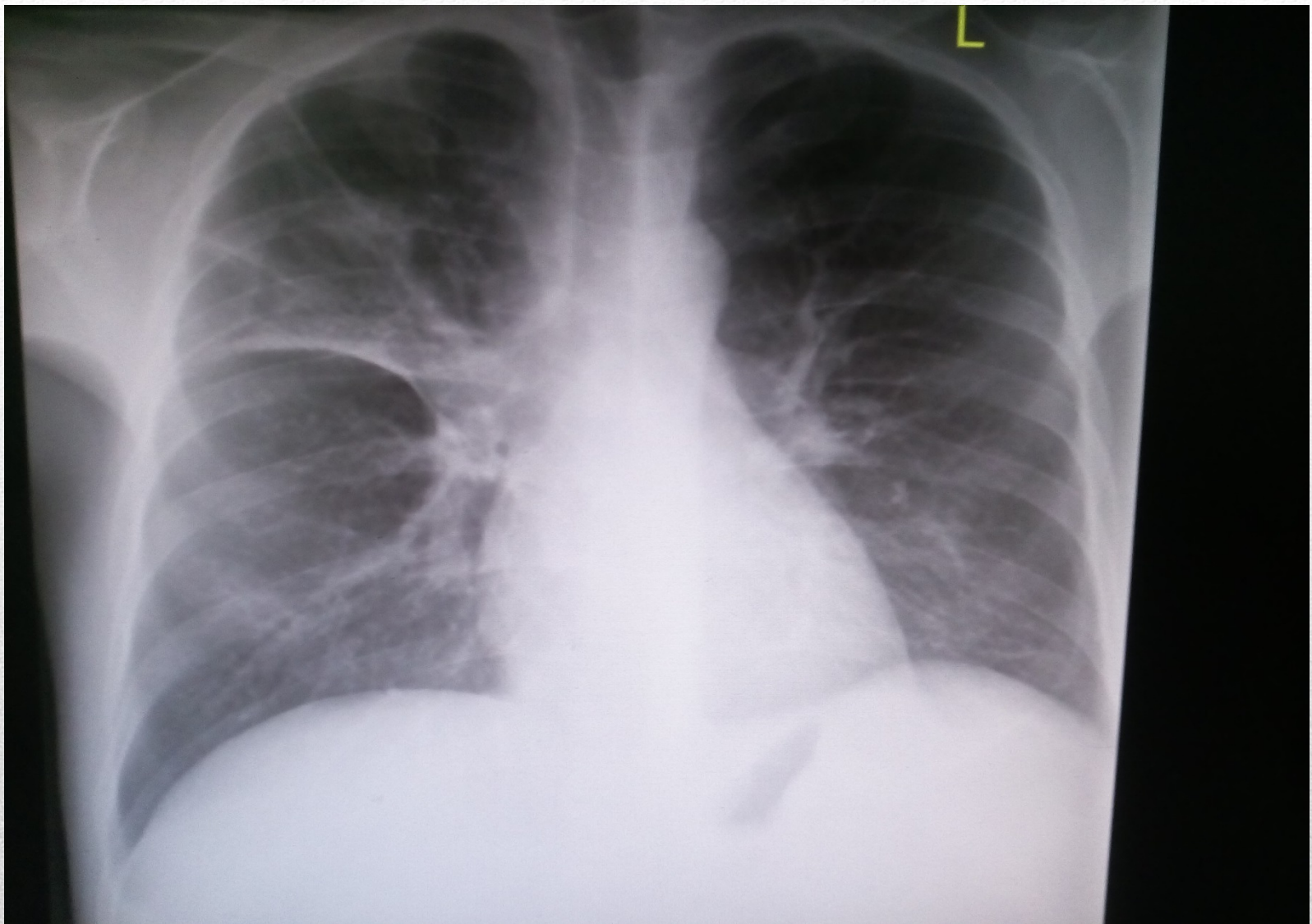


ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

- Χρήση εισπνεόμενων ναρκωτικών ουσιών από 20ετίας
 - Πολλαπλές νοσηλείες λόγω λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού από την παιδική ηλικία (6 τουλάχιστον αυτό το έτος)
 - Χρόνια HCV άνευ θεραπείας (γνωστή από 6ετίας), αναφερόμενη «κίρρωση» ήπατος
 - Ηπατομεγαλία, εξεσημασμένη σπληνομεγαλία
 - Δύο αναφερόμενα επεισόδια αντίδρασης κατά τη διάρκεια μετάγγισης παραγώγων αίματος
 - Ετεροζυγώτης β-θαλασσαιμίας
 - ΦΑ: Tavor
-

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- ΑΠ: 100/50mmHg, SpO₂: 98% (FiO₂ 21%), 70bpm, απύρετος
 - S1S2: τόνοι ρυθμικοί, συστολικό φύσημα
 - ΑΨ: ομότιμο, φυσιολογικό, χωρίς πρόσθετους ήχους
 - Κοιλια: διατεταμένη, επικρουστική αμβλύτητα ΑΡ από το υποχόνδριο έως υποομφαλικά, εξεσημασμένη σπληνομεγαλία υπόσκληρης υφής
 - Δεν ψηλαφούνται περιφερικοί λεμφαδένες
 - Διάταση σφαγίτιδων, σοβαρό οίδημα κάτω άκρων με εντύπωμα άμφω, πληκτροδακτυλία, πλατύπνοια
 - ΗΚΓ: LBBB, ήπια παράταση QT
-



Εργαστηριακός έλεγχος

- Πανκυτταροπενία

WBC 1080, NEU 450, HCT 20.8, MCV 67.1, MCH 19.7

PLT 59000, Ferritin 6,9ng/ml, VitB12 1800pg/ml, Folic 2ng/ml

Κρυοσφαιρίνες (-), Coombs αμ./εμ. (-)

- Βιοχημικό: **σοβαρή υπογαμμασφαιριναιμία** (1.0g/dl)
με φυσιολογική λευκωματίνη (4g/dl)

- Πήξη: κφ

- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού:

πολύ χαμηλή τιμή γαμμα-σφαιρινών (1.6%)

IgG 122mg/dl, IgA <23.3mg/dl, IgM <18.6mg/dl, IgE <4.8mg/dl

IgG1 84mg/dl, IgG2 13mg/dl, IgG3 4.6mg/dl, IgG4 0.5mg/dl

- PCR για HCV-RNA (+) με 9.81x10000 copies, γονότυπος 3a

Απεικονιστικός έλεγχος

- Triplex φλεβών κάτω άκρων: κφ

- ECHO καρδιάς:

Αρ. κοιλία οριακών διαστάσεων με ήπια επηρεασμένη συστολική λειτουργία ($LEVF \geq 50\%$) χωρίς τμηματικές διαταραχές κινητικότητας, δε. κοιλότητες κφ, ήπια ανεπάρκεια μιτροειδούς, ελάχιστη ανεπάρκεια τριγλώχινο και αορτικής.

- CT-Thorax: Παρουσία πολλαπλών μικρής διαμέτρου λεμφαδένων μεσοθωρακίου και ΔΕ πύλης με συνοδούς **βρογχοπνευμονικές εστίες** άνω λοβού δε. και κάτω λοβού αρ. Ατροφία δε. πλάγιου θωρακικού τοιχώματος
 - CT-Abdomen: **Πολύ μεγάλη διόγκωση του σπληνός**, παρουσία πολλαπλών μικρής διαμέτρου παρααορτικών λεμφαδένων και **διάτασης σπληνοπυλαίου άξονα**. Πορσελανοειδής χοληδόχος κύστη, διάταση ενδοηπατικών φλεβών
 - Σε πολλαπλούς υπερήχους κοιλίας και triplex σπληνοπυλαίου άξονα: **διατεταμένη πυλαία φλέβα >2.5cm και οι κύριοι κλάδοι αυτής, διατεταμένη σπληνική φλέβα, αγγεία βατά , πυλαιοσυστημικές αναστομώσεις** (διάνοιξη δρεπανοειδούς συνδέσμου, διάταση αρ. γαστρικής φλέβας, σπληνονεφρικές αναστομώσεις). Εξεσημασμένη **σπληνομεγαλία~25cm**, με υποψία παρουσίας διάσπατων αλλοιώσεων μεγέθους ολίγων χιλιοστών
-



OCCAM'S
RAZOR

- **Ελαστογραφία ήπατος:**

Βαθμός ηπατικής ακαμψίας 7,5 kPa

- **Γαστροσκόπηση:**

Λευκωπές πλάκες οισοφάγου, δεν παρατηρούνται κιρσοί

- **Μυελόγραμμα:** Αντιδραστικός μυελός, χωρίς διήθηση από ξένο ιστό ή λεμφοϋπερπλαστική νόσο.

OMB: μέτρια υπερπλαστικός μυελός, χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος:

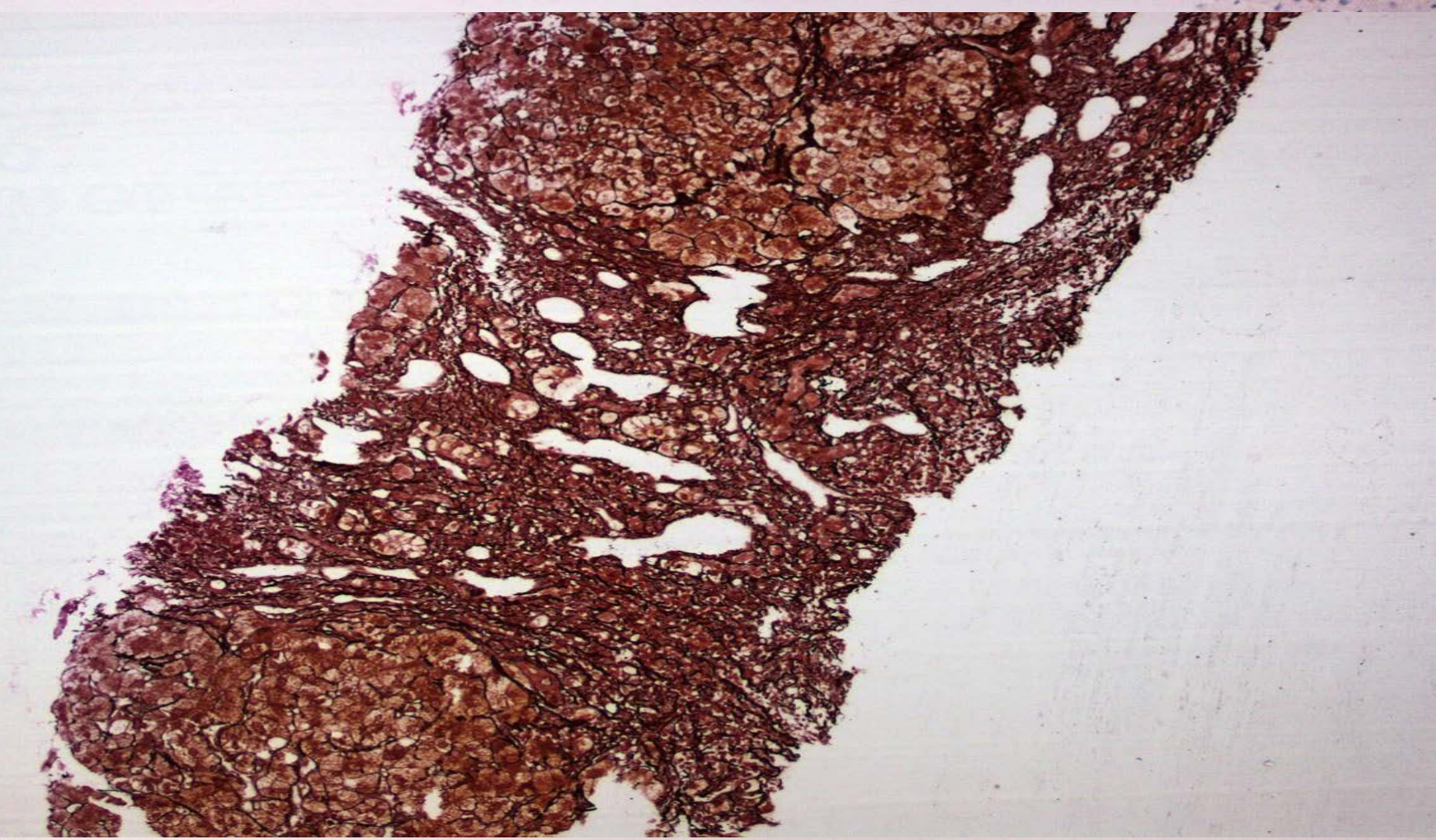
Μεγάλη ελάττωση του απόλυτου αριθμού των T-λεμφοκυττάρων και των υποπληθυσμών τους καθώς και των B και NK λεμφοκυττάρων χωρίς διαταραχές των ποσοστών τους. Υπερτερούν κατά πολύ τα μνημονικά των παρθένων CD4⁺ T λεμφοκυττάρων



- ηπατικά ένζυμα, ALB, INR,
ελαστογραφία, απουσία κηρσών και
ασκίτου,υπογαμμασφαιριναιμία
+ HCV, πυλαία υπέρταση

Διαγνωστικά προβλήματα

Υπογαμμασφαιριναιμία



Ελαφρά διαταραχή της αρχιτεκτονικής λόγω εναλλαγών περιοχών ηπατοδοκίδων με διατήρηση κολποειδών και ηπατικού παρεγχύματος, με αγγειοποίηση των κολποειδών και με δημιουργία εικόνας αναγεννητικών όζων. Σύμπτυξη των δικτυωτών ινών με δημιουργία εικόνας αρχόμενης ίνωσης. Διατήρηση των πυλαίων διαστημάτων.

Ηπατικό παρέγχυμα με ανοσομορφολογικά χαρακτηριστικά και ιστοχημικά ευρήματα συμβατά με τα παρατηρούμενα **σε οζώδη αναγεννητική υπερπλασία ήπατος.**



Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (common variable immunodeficiency-CVID)

- Ετερογενής ομάδα σπάνιων νοσημάτων ανοσοανεπάρκειας που χαρακτηρίζονται από υπογαμμασφαιριναιμία αγνώστου αιτιολογίας, με επακόλουθη αδυναμία παραγωγής αντισωμάτων.
- Φαινοτυπικές και λειτουργικές ανωμαλίες των συστημάτων τόσο της επίκτητης όσο και της φυσικής ανοσίας.
- Διαφοροποίηση στον αριθμό και την λειτουργία των CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων (κινητοποίηση/απόπτωση, κυταρροκίνες), B-κυττάρων (TLRs-, IFN- α -signaling) και των δενδριτικών κυττάρων
- Γενετική προδιάθεση (TACI κα), χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση/ανοσολογική απάντηση (μικροβίωμα;)



Primary and secondary causes of hypogammaglobulinemia to be distinguished from common variable immunodeficiency

Cause	Diagnosis (examples)
Primary immunodeficiencies	
Agammaglobulinemias	X-chromosomal agammaglobulinemia (BTK), rare AR forms
Class switch recombination deficiencies	X-chromosomal form: CD40L Autosomal recessive forms: CD40, AID, UNG
X-chromosome lymphoproliferative syndrome	SAP, XIAP deficiency
Combined immunodeficiency	Hypomorphic variants of severe combined immunodeficiencies Other forms of combined immunodeficiency (ORAI, STIM, DOCK8 a.o.)
Other defined primary immunodeficiencies	WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) syndrome DiGeorge syndrome
Chromosomal instability syndromes	Ataxia telangiectasia (ATM) Nijmegen breakage syndrome (NBS1) ICF (immunodeficiency, chromosomal instability, facial abnormalities) syndrome (DNMT3B)
Secondary cause	
Malignancy	Chronic lymphatic leukemia Immunodeficiency and thymoma (Good syndrome) Malignant lymphoma
Protein loss	Loss of immunoglobulins (for example, renal or gastrointestinal protein loss, severe burns, lymphangiectasis) Hyperkatabolism of immunoglobulins (for example, myotonic dystrophy types 1 and 2)
Drug induced	Anticonvulsants (carbamazepine, valproic acid, phenytoine) Sulfasalazine Gold salts Glucocorticoids Azathioprine D-Penicillamine Antimalarial agents (very rare) Methotrexate (very rare) Alkylating agents (cyclophosphamid, chlorambucil) Imatinib
Infectious	Congenital cytomegalovirus, rubella or <i>Toxoplasma gondii</i> infection, neonatal HIV infection Ebstein-Barr virus infection

Table 4 International Consensus Document (ICON) criteria for CVID (2015) [21]

A. Must meet all major criteria

- Hypogammaglobulinemia: serum IgG below 5 g/L for adults

No other causes of primary immunodeficiency

- Age at diagnosis >4 years

B. Clinical manifestations indicative of immunodeficiency (one or more criteria)

- Recurrent, severe or unusual infections
- Poor response to antibiotics
- Breakthrough bacterial infections in spite of prophylactic antibiotics
- Infections in spite of immunization with the appropriate vaccine
- Bronchiectasis and/or chronic sinus disease
- Inflammatory disorders or autoimmunity

C. Supportive laboratory evidence (three or more criteria)

- Concomitant deficiency or reduction of serum IgA (<0.8 g/L) and/or IgM (<0.4 g/L)
- Presence of B cells but reduced memory B cell subsets and/or increased CD21^{low} subsets by flow cytometry
- IgG3 deficiency (<0.2 g/L)
- Impaired vaccine responses compared to age-matched controls
- Transient responses to vaccines compared to age-matched controls
- Absent isohemagglutinins (if not blood group AB)
- Serological support for autoimmunity in section B
- Sequence variations of genes predisposing to CVID

D. Presence of any one of relatively specific histological markers of CVID (not required for diagnosis but presence increases diagnostic certainty)

- Lymphoid interstitial pneumonitis
- Granuloma
- Nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver
- Nodular lymphoid hyperplasia of the gut
- Absence of plasma cells on gut biopsy

Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (common variable immunodeficiency-CVID)

- **Λοιμώξεις:** αναπνευστικό (Strep. pneumoniae, H.influenzae, Staph. aureus, M. catharralis) , πεπτικό (Giardia lamblia, Salmonella, Campylobacter, H. pylori), H. zoster, αρθρώσεις (Μυκόπλασμα)
 - **Κοκκιωματώδης νόσος:** πνεύμονας, λεμφαδένες, σπλήνας, ήπαρ, δέρμα, μυελός, ΓΕΣ, ΚΝΣ, νεφροί
 - **Αυτοανοσία:** θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, ουδετεροπενία, σύνδρομο Evans, ΓΕΣ, ήπαρ, PBC,ατροφική γαστρίτιδα/κακοήθης αναιμία, PA, ΣΕΛ,θυρεοειδοπάθειες, ψωρίαση, αλλοπεκία, anti-IgA, antiphospholipid, anticardiolipin, MS...
 - **Λεμφοειδής υπερπλασία:** λεμφοειδής διάμεση πνευμονίτιδα, οζώδης λεμφοειδής υπερπλασία ΛΕ, σπλήνας, οζώδης αναγεννητική υπερπλασία, λεμφαδενοπάθεια
 - **Νεοπλασίες:** λέμφωμα, λευχαιμία, ca-στομάχου
-

Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (common variable immunodeficiency-CVID)

- **Λοιμώξεις:** αναπνευστικό (Strep. pneumoniae, H.influenzae, Staph. aureus, M. catharralis) , πεπτικό (Giardia lamblia, Salmonella, Campylobacter, H. pylori), H. zoster, αρθρώσεις (Μυκόπλασμα)
 - **Κοκκιωματώδης νόσος:** πνεύμονας, λεμφαδένες, σπλήνας, ήπαρ, δέρμα, μυελός, ΓΕΣ, ΚΝΣ, νεφροί
 - **Αυτοανοσία:** θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, ουδετεροπενία, σύνδρομο Evans, ΓΕΣ, ήπαρ, PBC, ατροφική γαστρίτιδα/κακοήθης αναιμία, ΡΑ, ΣΕΛ, θυρεοειδοπάθειες, ψωρίαση, αλλοπεκία, anti-IgA, antiphospholipid, anticardiolipin, MS...
 - **Λεμφοειδής υπερπλασία:** λεμφοειδής διάμεση πνευμονίτιδα, οζώδης λεμφοειδής υπερπλασία ΛΕ, σπλήνας, οζώδης αναγεννητική υπερπλασία, λεμφαδενοπάθεια
 - **Νεοπλασίες:** λέμφωμα, λευχαιμία, ca-στομάχου
-

Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια

Σπληνομεγαλία

Πανκυτταροπενία

Πυλαία υπέρταση

Οξώδης αναγεννητική
υπερπλασία ήπατος

CVID και ήπαρ

- Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία, μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση
 - Αυτοάνοση ηπατίτιδα συσχετιζόμενη με CVID
 - Κοκκιωματώδης νόσος ήπατος
 - Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
 - Κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια
-

Μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση (NCPH) λόγω οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας ήπατος

- Ενδοηπατική προκολποειδική πυλαία υπέρταση, απουσία κίρρωσης
 - Ίνωση/στένωση/θρόμβωση των μικρότερων πυλαίων φλεβικών διακλαδώσεων
 - Σκλήρυνση πυλαίας φλέβας και/ή πυλαία αγγειομάτωση, περικολποειδική ίνωση, διάταση κολποειδών (Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία, μερική οζώδης μετατροπή, ηπατοπυλαία σκλήρυνση, ατελής διαφραγματιδική κίρρωση= **αποφρακτική πυλαία φλεβοπάθεια**)
 - Συσχέτιση με βλάβη ενδοθηλίου κολποειδών λόγω φλεγμονώδων παραγόντων και θρομβοφιλικής προδιάθεσης, γενετικοί παράγοντες
-

TABLE 1 Differences in Presentation Between Cirrhotic and Noncirrhotic Portal Hypertension.

	Cirrhotic Portal Hypertension	NCPH
Age at Presentation	Adults	Children and adults
Diagnostic Features		
Splenomegaly	+	+++
Pancytopenia	+	+++
Liver enzymes	Usually elevated	Normal/mildly elevated
Synthetic markers	Gradual worsening with disease progression	Normal in most until end-stage disease in some
HVPG	Usually high	Usually normal or slightly elevated, can be high
Clinical Presentation		
Gastroesophageal bleeding	Late presentation of disease	Common first presentation of disease
Ascites	Common in late stages	Uncommon
Encephalopathy	Common in late stages	Uncommon
Liver failure	Common in late stages	Uncommon, appears in certain forms

Pre-hepatic**FHVP normal, RAP normal, WHVP normal, HVPG normal, PVP high, ISP high**

Extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO)

Portal vein thrombosis

Splenic vein thrombosis

Splanchnic arteriovenous fistula

Massive splenomegaly

Infiltrative diseases-Lymphoma, myeloproliferative disorders

Storage diseases-Gaucher's disease

Hepatic**FHVP normal, RAP normal, WHVP high, HVPG normal or high, PVP high, ISP high*****Pre-sinusoidal**

Developmental abnormalities

Adult polycystic disease

Hereditary hemorrhagic disease

Arteriovenous fistulas

Congenital hepatic fibrosis

Biliary diseases

Primary biliary cirrhosis

Sclerosing cholangitis

Autoimmune cholangiopathy

Toxic-Vinyl chloride

Neoplastic occlusion of portal vein

Lymphoma

Epithelioid hemangioendothelioma

Epithelial malignancies

Chronic lymphocytic leukemia

Granulomatous lesions

Schistosomiasis

Mineral oil granuloma

Sarcoidosis

Hepatoportal sclerosis

Peliosis hepatitis

Partial nodular transformation

Noncirrhotic portal fibrosis (NCPF)/

Idiopathic portal hypertension (IPH)

Sinusoidal

Sinusoidal fibrosis

Alcoholic hepatitis

Drugs (methotrexate, amiodarone)

Toxins (vinyl chloride, copper)

Metabolic (NASH, Gaucher's disease)

Inflammatory (viral hepatitis, Q fever,

healed cytomegalovirus, secondary

syphilis)

Sinusoidal collapse

Acute necro-inflammatory diseases

Sinusoidal defenestration

Alcoholic liver disease (early phase)

Sinusoidal infiltration

Mastocytosis

Agnogenic myeloid metaplasia

Gaucher's disease

Amyloidosis

Sinusoidal compression

By enlarged Kupffer cells (Gaucher's

disease, visceral Leishmaniasis)

By enlarged fat-laden hepatocytes

(Alcoholic hepatitis, AFLP)

Post-sinusoidal

Venoocclusive disease

Hepatic irradiation

Toxins-Pyrrolizidine alkaloids

Drugs-Gemtuzumab, ozogamicin,

actinomycin D, dacarbazine, cytosine

arabioside, mithramycin, 6-thioguanine,

azathioprine, busulfan plus

cyclophosphamide

Phleboscclerosis of hepatic veins

Alcoholic liver disease

Chronic radiation injury

Hypervitaminosis A

E-ferol injury

Primary vascular malignancies

Epithelioid hemangioendothelioma

Angiosarcoma

Granulomatous phlebitis

Sarcoidosis

Mycobacterium species

Lipogranulomas

Mineral oil granuloma

Hepatic vein outflow tract obstruction
(HVOTO, Budd-Chiari syndrome)-Idiopathic,
prothrombotic states**Post-hepatic****FHVP high, RAP normal or high, WHVP high, HVPG normal or high, PVP high, ISP high****

Inferior vena cava obstruction-web, thrombosis, tumour, enlarged caudate lobe

Constrictive pericarditis

Tricuspid regurgitation

Severe right-sided heart failure

Restrictive cardiomyopathy

1) Clinical signs of portal hypertension
(any one of the following**)

Splenomegaly/hypersplenism

Esophageal varices

Ascites (non-malignant)

Minimally increased hepatic venous pressure gradient

Portovenous collaterals

2) Exclusion of cirrhosis on liver biopsy

3) Exclusion of chronic liver disease causing cirrhosis or non-cirrhotic portal hypertension†

Chronic viral hepatitis B/C

Non-alcoholic steatohepatitis/alcoholic steatohepatitis

Autoimmune hepatitis

Hereditary hemochromatosis

Wilson's disease

Primary biliary cirrhosis

4) Exclusion of conditions causing non-cirrhotic portal hypertension

Congenital liver fibrosis

Sarcoidosis

Schistosomiasis

5) Patent portal and hepatic veins (doppler ultrasound or computed tomography scanning)

HCV vs NCPH

- NRH και NCPH συχνά σε ασθενείς με CVID
 - Ελαστογραφία αρνητική, βιοψία
 - Εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία
 - Πιθανή συνέργεια
-

CVID

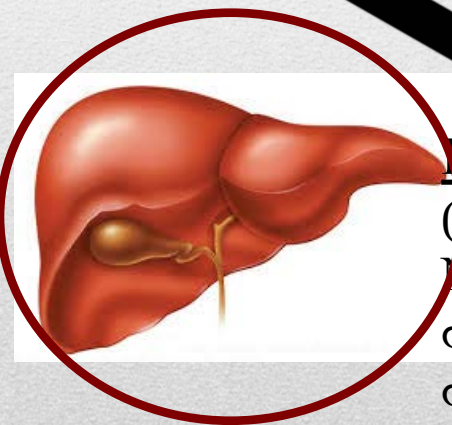
HCV

NCPH

NCPH

Κοκκιωματώδης νόσος

Λεμφοϋπερπλασία



ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

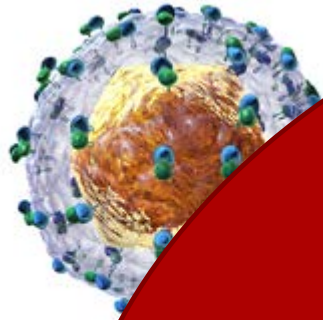
(Αυξημένη παραγωγή
NO και ET-1, διάταση
σπληνικών αγγείων
σπληνομεγαλία)



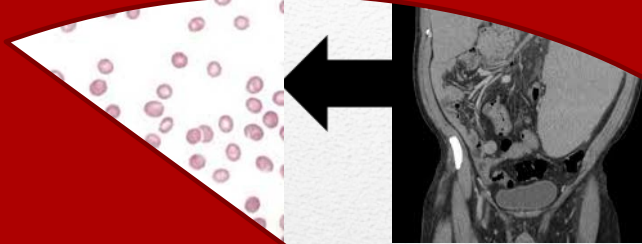
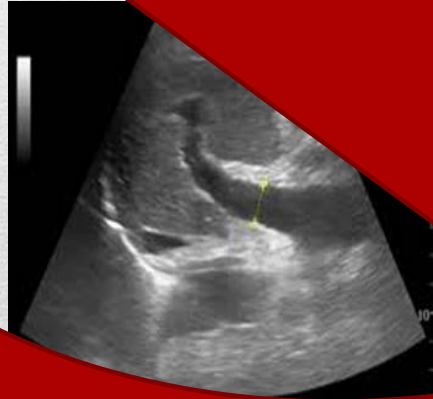
ΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΙΑ

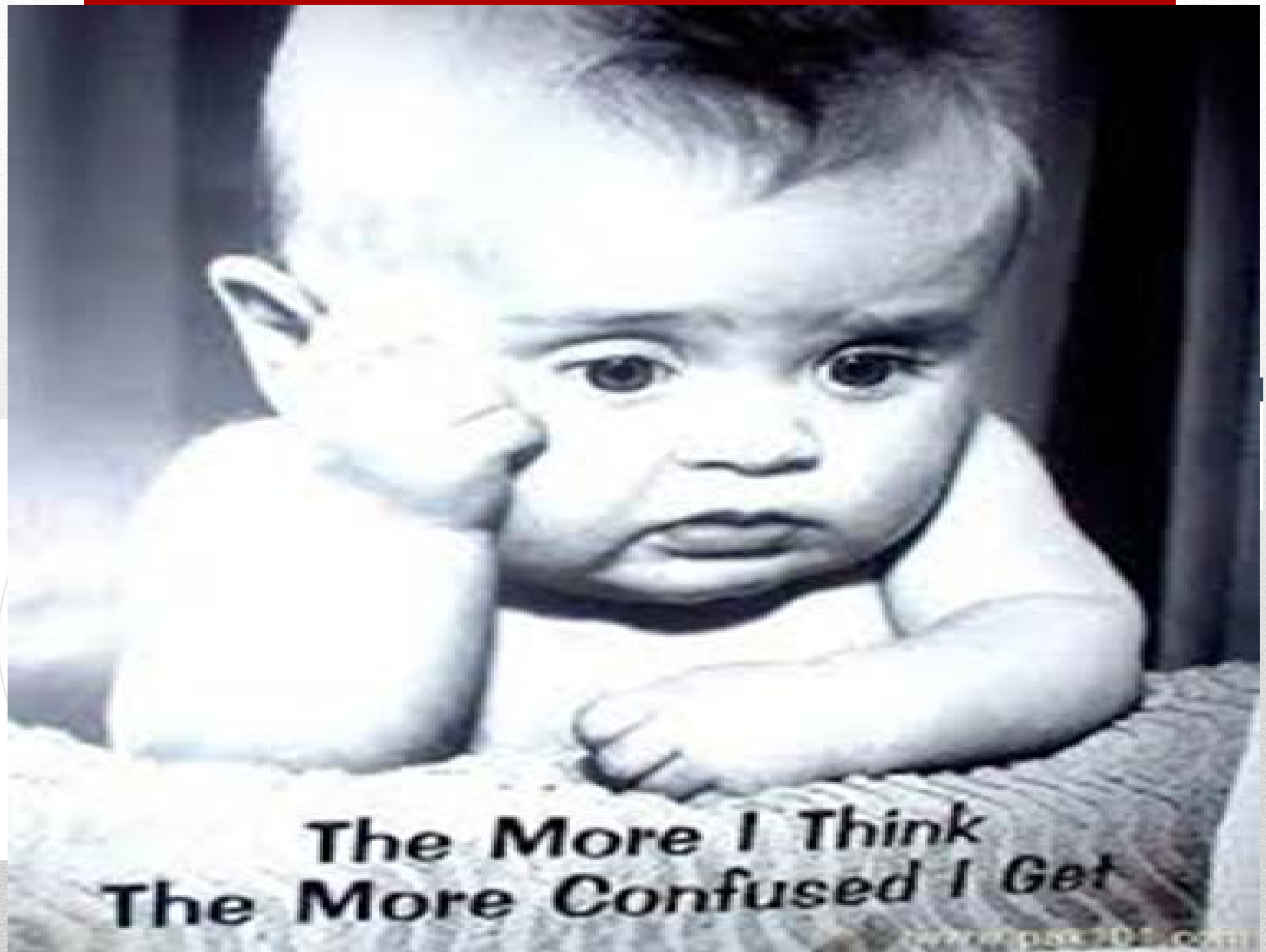
(Αύξηση πυλαίας
φλεβικής επαναφοράς,
Πυλαία υπέρταση)





Hep





**The More I Think
The More Confused I Get**

Θεραπευτική προσέγγιση

- GCS-F, εμβολιασμός
 - Χορήγηση **iv IG** χωρίς ή με περιορισμένη ποσότητα IgA
 - Προγραμματισμός **σπληνεκτομής**
 - TIPPS? Σπληνονεφρική αναστόμωση?
 - Διασύνδεση με ηπατολογικό ιατρείο προς θεραπεία HCV
 - Σε ανάγκη μετάγγισης: μόνο πεπλυμένα σκευάσματα χωρίς πρόσμειξη IgA, τιτλοποίηση **ADAMTS13** πριν τη χορήγηση αιμοπεταλίων
 - Περαιτέρω διερεύνηση πνευμονοπάθειας
-

Take home messages...

- Η κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια είναι η πιο συχνή πρωτοπαθής συμπτωματική ανοσοανεπάρκεια και μπορεί να έχει πολύ διαφορετικές εκδηλώσεις
- Σε ασθενείς με κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια και ενδείξεις πυλαίας υπέρτασης χωρίς σαφή αιτιολογία, πάντα να τίθεται η υποψία μη κirrωτικής πυλαίας υπέρτασης.
- Η μη κirrωτική πυλαία υπέρταση συνδέεται με πολυάριθμες ακόμη παθήσεις και αποτελεί ένα κατά πολύ υποδιαγνωσμένο αίτιο πυλαίας υπέρτασης.
- “If you hear hoofbeats, think horses, not zebras.”



**Ευχαριστώ
για την
προσοχή σας**

