

«Γυναίκα 66 ετών με κοιλιακό άλγος και διαταραχές κενώσεων»

Διαφορική Διάγνωση

Ελένη Β. Γελαδάρη
Ειδικευόμενη Α' Παθολογικής Κλινικής
Διευθυντής: Ε. Κοκκινάκης
Δεκέμβριος 2015

Λίστα προβλημάτων...

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

- Κοιλιακό άλγος στο δεξιό πλάγιο της κοιλίας
- Διαταραχές κενώσεων
- Κρυπτογενής οργανωτική πνευμονία (COP), υπό αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη
- Παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, υπό αγωγή με δαμπιγκατράνη και φλεκαϊνίδη

Λίστα προβλημάτων...

...από τον εργαστηριακό έλεγχο

- Λευκοπενία – Λεμφοπενία
(WBCs=3.630, Lymph=19%)
- Ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία
(Hct 34.2%, Hgb 11mg/dL, MCV 82.6fL)
- Ήπια θρομβοπενία
(PLTs=136.000)

Λίστα προβλημάτων...

...από τον απεικονιστικό έλεγχο

- Παρά τη χοληδόχο κύστη εντερική έλিকা διατεταμένη με πάχυνση και οίδημα του τοιχώματος σε έκταση 11εκ., με ήπια θολερότητα του πέριξ λίπους

...από τον ενδοσκοπικό έλεγχο

- Στένωση του αυλού του παχέος εντέρου στο ύψος της σπληνικής καμπής

Αρχική υπόθεση...

Αν συσχετίσουμε το άλγος στη δεξιά κοιλιακή χώρα με τα εργαστηριακά και τα απεικονιστικά ευρήματα, θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι η παθολογία της ασθενούς **εντοπίζεται στο έντερο.**

Αρχική διαφορική διάγνωση

1. Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ)
2. Φυματίωση (TB)
3. Κακοήθεια
4. Αγγειίτιδες
5. Ισχαιμία μεσεντερίου
6. Λοίμωξη από *Legionella pneumophila*

ΙΦΝΕ

- Ηλικία **60 ετών** → Δικόρυφη κατανομή
- **Εβραϊκής** καταγωγής
- Αναιμία
- Συσχέτιση με **δτρχ ανοσοανεπάρκειας** (ένδεια IgA, IgG)
- Πάχυνση και οίδημα του τοιχώματος του εντέρου
- Στένωση του αυλού του παχέος εντέρου στο ύψος της σπληνικής καμπής με ήπια θολερότητα του πέριξ λίπους

- Πυρετός ή απώλεια ΣΒ
- Διαρροϊκές κενώσεις με πρόσμιξη αίματος ή βλέννης
- **Τεινεσμός**
- Συρίγγια, περιεδρικά αποστήματα
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις
- Εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά ενεργούς νόσου (CRP, ΤΚΕ, θρομβοκυττάρωση)
- **pANCA**, ↑CD4-T helper cells
- Α/α κοιλίας: τοξικό megacolon
- **Ψευδοπολύποδες και δτρχ της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, lymphoid aggregates**

TB – Τελική ειλεΐτιδα

- Κοιλιακό άλγος δεξιάς κοιλιακής χώρας
- Λεμφοπενία, lymph 19%
- Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος: **CD4+<200**

- Πυρετός, απώλεια ΣΒ, **νυχτερινές εφιδρώσεις**, λεμφαδενοπάθεια
- Ναυτία, μετεωρισμός, αιματοχεσία
- **Επώδυνη, ψηλαφητή μάζα** στην κλινική εξέταση
- Mantoux, Quantiferon
- Ενδοσκοπικά ευρήματα: έλκη και συρίγγια
- Δχ: **βιοψία** και **καλλιέργεια**
- Φυματιώδης περιτονίτιδα

Κακοήθεια

- Ηλικία
- Αναιμία
- Λεμφοπενία, lymph 19%
- Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος: **CD4+<200**
- Πάχυνση και οίδημα του τοιχώματος του εντέρου
- Στένωση του αυλού του παχέος εντέρου στο ύψος της σπληνικής καμπής με ήπια θολερότητα του πέριξ λίπους

- Απώλεια ΣΒ, λεμφαδενοπάθεια
- Ψηλαφητή μάζα
- Νεοδείκτες – NSE 24.06
- Mayer κοπράνων
- Ευρήματα από την ιστολογική εξέταση

Αγγειίτιδες (Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα / οζώδης πολυαρθρίτιδα / πορφύρα Henoch-Schoenlein)

- Ιστορικό κρυπτογενούς οργανωτικής πνευμονίας (COP)
- Αναιμία
- ↓C3 ↓C4
- ANA (+) 1/160

- Εμπύρετο, κακουχία, μυαλγίες
- Αιμορραγία από το ΓΕΣ
- Έμφρακτα εντέρου και διάτρηση
- ↑TKE, ↑WBCs, ↑PLTs
- pANCA
- HBsAg (+)
- Υπεργαμμασφαριναιμία
- Ιστοπαθολογικά ευρήματα συμβατά με αγγειίτιδα (βιοψία δέρματος-μυός-αγγείου)
- Ανευρύσματα αρτηριών του ΓΕΣ από αγγειογραφία επί απουσίας αθηροσκλήρωσης ή ινομυώδους δυσπλασίας

Ισχαιμία μεσεντερίου

- Κολπική μαρμαρυγή

- ΑΡ κάτω τεταρτημόριο - κάτω μεσεντέριος κλάδος
- Ναυτία, έμετοι, αιματοχεσία
- Διατεταμένη κοιλία, ↓ΕΗ, RT (+)
- Λευκοκυττάρωση, ↑CPK, ↑D-dimer
- Μεταβολική ή γαλακτική οξέωση
- Ενδοσκοπικά ευρήματα: περιγεγραμμένες νεκρώσεις του εντερικού βλεννογόνου - φλεγμαίνουσα περιοχή στο κατιόν κόλον και σπληνική καμπή
- Α/α κοιλίας: Thumb printing, pneumatosis intestinalis



Λοίμωξη από *Legionella pneumophila*

- Λεμφοπενία και διαταραχές κενώσεων

- Εκδηλώσεις από το αναπνευστικό
- ↓ΣΒ, εμπύρετο
- Υπονατριαιμία, ↑AST, ALT
- Ag *Legionella* στα ούρα, AIMK

καλλιέργεια και παρασιτολογική κοπράνων (-) για *Salmonella*, *Shigella*, *Isospora belli*, *Entamoeba histolytica*

τρανα για **Cl. Difficile toxin**: (-), χωρίς παρουσία ψευδομεμβρανών κατά την κολονοσκόπηση

Αρχική διαφορική διάγνωση

1. Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ)

2. Φυματίωση (TB)

3. Κακοήθεια (συμπαγούς οργάνου ή αιματολογική κακοήθεια)

4. Αγγειίτιδες

5. Ισχαιμία μεσεντερίου

6. Λοίμωξη από *Legionella pneumophila*

Διαταραχή κυτταρικής και χυμικής ανοσίας

- Λεμφοκύτταρα 19%
- CD4+ <200
- ↓ IgA, IgG
- ANA 1/160, Anti-ssDNA (+), Anti-histone Abs (+)
- ↓ C3, C4

Λεμφοπενία

1. Λοιμώδη αίτια
2. Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες
3. Ιατρογενή αίτια
4. Συστηματικά νοσήματα
5. Ιδιοπαθής CD4+ λεμφοπενία

Λοιμώδη αίτια

- Βακτήρια

Ερλιχίωση, Legionella pneumophilla, TB, Βρουκέλλωση, Τυφοειδής πυρετός

- Ιοί

HIV, SARS, Ιλαρά, Ηπατίτιδα

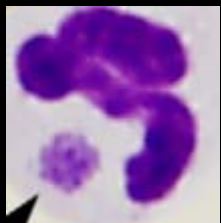
- Μύκητες

Ιστοπλάσμωση

- Παράσιτα

Ελονοσία

Ερλιχίωση



- Tickborne bite illness
- Πυρετός, κεφαλαλγία, μυαλγία
- Ναυτία, έμετοι, διάρροιες, εξάνθημα
- ↑↑ αμινοτρανσφεράσες
- Septic-shock like syndrome, ARDS, καρδιακή / νεφρική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, μηνιγγο-εγκεφαλίτιδα, αιμορραγία
- Morulae κατά την επισκόπηση PBS
- Serologies (+), PCR (+)
- Υπερκυτταρικός μυελός, μη τυροειδή κοκκιώματα

Βρουκέλλωση

- Brucella genus (gram – coccobacillus)
- Ιστορικό: κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων
- Εμπύρετο, δύσοσμη εφίδρωση, ηπατοσπληνομεγαλία, μυοσκελετικά άλγη, λεμφαδενοπάθεια
- Μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, πνευμονία, ηπατίτιδα, διάρροιες, αρθρίτιδα, οστεομυελίτις
- Serologies, AIMK

Τυφοειδής Πυρετός (Enteric fever)

εμπύρετο >75% + κοιλιακό άλγος 30-40%

- Gram – bacilli; **S. typhi, S. paratyphi**
- Ιστορικό: **ταξίδι** σε ενδημική χώρα, συσχέτιση με λοίμωξη από H.pylori
- Παρατεινόμενο εμπύρετο (>4 weeks), **εξάνθημα ροδάνθης**, “coated tongue” ηπατοσπληνομεγαλία, **βραδυκαρδία, Guillain-Barre syndrome**
- ↓ WBCs, ↓ PMNs, ↑ AST, ALT, CPK
- Ιστολογικά: ευμεγέθεις **Peyer's patches** και μεσεντέριοι λεμφαδένες → αιμορραγία πεπτικού και διάτρηση
- Καλλιέργειες αίματος και κοπράνων (+), Widal test (+) / ΟΣΒ - rose spots biopsy

HIV?

- CD4+<200
- ELISA ασθενώς (+)

- **Western Blot**
- Παρασιτολογική κοπράνων (Cryptosporidium)
- CMV IgG, IgM

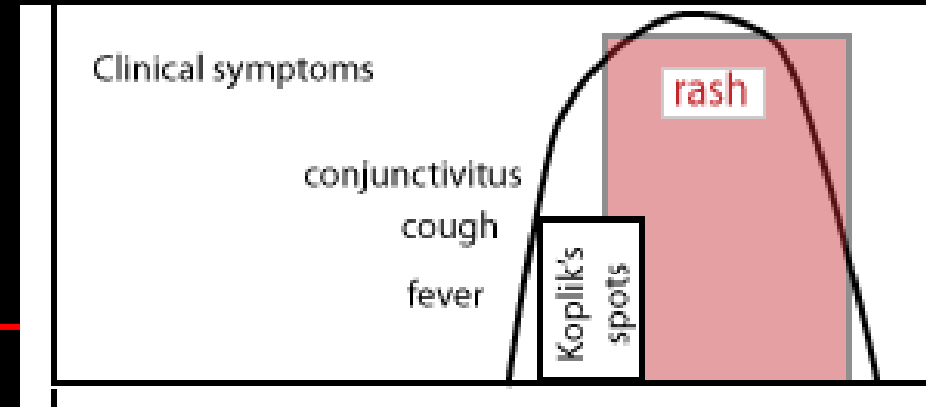
Το αρνητικό αποτέλεσμα για τη Western Blot αποκλείει τη διάγνωση HIV

SARS

- **Coronavirus**
- Ταξίδι σε Κίνα, Hong Kong και Taiwan
- Εμπύρετο
- Μιμείται influenza
- Εξελίσσεται σε **πνευμονία** και **ARDS**
- Δχ: SARS-CoV antibodies / PCR +

Ιλαρά

- Πυρετός, επιπεφυκίτιδα και εξάνθημα (<κυτταρική ανοσία)
- **Koplik spots**
- Ανίχνευση IgM abs έναντι του ιού



Ηπατίτιδα

HCV

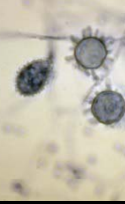
Yonkers, Nicole L., et al. "Reduced naive CD4 T cell numbers and impaired induction of CD27 in response to T cell receptor stimulation reflect a state of immune activation in chronic hepatitis C virus infection." Journal of Infectious Diseases 2011;203:635-645.

κοολική ηπατίτις

Young GP et. al, "Lymphopenia and lymphocyte transformation in alcoholics", Experientia. 1979 Feb 15;35(2):268-9

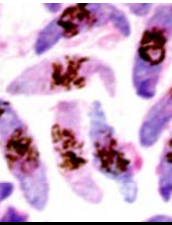
τοάνοση ηπατίτις

Czaja, Albert J. "Challenges in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis." Canadian Journal of Gastroenterology 27.9 (2013): 531.



Ιστοπλάσµωση (Histoplasma capsulatum)

- Ηλικία
 - Χρήση κορτικοειδών
 - CD4+ <200
- Ενδημεί στη Β. Αμερική (Ohio and Mississippi river valleys) – περιπτώματα νυχτερίδων
 - Β-συμπτωματολογία
 - Προσβολή αναπνευστικού – πυλαίοι και μεσοθωρακικοί LMFNs
 - Αρθραλγία, αρθρίτιδα, ΕΝ, περικαρδίτιδα
 - PDH: διηθήματα πνευμονικού παρεγχύματος, έλκη ΓΕΣ
πολυοργανική ανεπάρκεια
 - Καλλιέργειες αίματος για μύκητες, BAL, antigen assays, βιοψία από προσβεβλημένα όργανα, PBS



Ελονοσία (*Plasmodium falciparum*, *ovale*, *vivax*)

- Ορθοχρωμη, ορθοκυτταρική **αναιμία**
 - Ήπια **θρομβοπενία**
- Πρόσφατο **ταξίδι** σε **τροπικές** χώρες
 - Εμπύρετο, κεφαλαλγία, μυαλγίες, εφίδρωση
 - **Σπληνομεγαλία**
 - ↑ ΤΚΕ, ↑ CRP, ↓ ΑΤΙΙΙ, **υπεργαμμασφαιριναιμία**
 - Παράσιτα (**>5%**) → υπογλυκαιμία, γαλακτική οξέωση, νεφρική ανεπάρκεια, ARDS, διαταραχές της πηκτικότητας
 - Παρουσία παρασίτου σε **επίχρισμα περιφερικού αίματος** (οξύ πυρετικό κύμα)

Συγγενείς Ανοσοανεπάρκειες

Severe combined immunodeficiency

- Απουσία **T**- λεμφοκυττάρων, συμπτωματολογία από τους πρώτους μήνες της ζωής
- Οικογενειακό ιστορικό
- Στοματική μυκητίαση, διάρροιες, διάμεση πνευμονία (<Pneumocystis jiroveci), διαταραχή της ανάπτυξης
- Δυσπλασία των οστών, νευρολογικά ελλείμματα (adenosine deaminase deficiency)
- Α/α θώρακος: **absence of thymic shadow**

Συγγενείς Ανοσοανεπάρκειες

Κοινή ποικίλλη ανοσοανεπάρκεια (CVID)

- Mutations in: **ICOS** gene
- Χαμηλά επίπεδα υποτάξεων ανοσοσφαιρινών, ($\downarrow$ IgG, IgA, IgM) φυσιολογικό **#BLC#**
- Ενήλικες **2^η-4^η δεκαετία** / Οικογενειακό Ιχ (+) στο 10%
- Λοιμώξεις **ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού**, σπληνομεγαλία, κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις, **κολίτις**, αυτοάνοσα νοσήματα, **λεμφώματα**

Συγγενείς Ανοσοανεπάρκειες

Wiskott-Aldrich Syndrome – mutations in the WASP gene

- Προσβολή T- λεμφοκυττάρων, δενδριτικών κυττάρων και αιμοπεταλίων
- Επαναλαμβανόμενες βακτηριακές λοιμώξεις, έκζεμα και αιμορραγικές εκδηλώσεις
- Αυτοάνοσες εκδηλώσεις: πανκυτταροπενία, σπειραματονεφρίτιδα, αγγειίτιδα δέρματος, erythema nodosum, αρθρίτιδα
- Λέμφωμα (<EBV, HHV-8)
- Isolated “X-linked” thrombocytopenia → Αυτοάνοσο νόσημα ή λέμφωμα
- ↓ CD 8 T(+), ↓ IgM levels, ↓ μέγεθος αιμοπεταλίων
- Δχ: intracellular immunofluorescence analysis of WAS protein expression in blood cells

Ιατρογενή Αίτια

1. **Ανοσοκατασταλικά?** Γλυκοκορτικοειδή, alemtuzumab, rituximab, antilymphocyte globulin

Η ασθενής ελάμβανε αγωγή με **μεθυλπρεδνιζολόνη** λόγω του ιστορικού της COP

2. Χημειοθεραπεία: Vinblastine, Fludarabine, Idarubicin, etc..
3. Ακτινοθεραπεία

Pecherstorfer M, Jilch R et al., "Effect of First Treatment with Aminobisphosphonates Pamidronate and Ibandronate on Circulating Lymphocyte Subpopulations", J Bone Miner Res. 2000 Jan;15(1):147-54.

Συστηματικά νοσήματα

1. Αυτοάνοσα νοσήματα
2. Λέμφωμα
3. Κακοήθεια
4. Σαρκοείδωση
5. Νεφρική Ανεπάρκεια
6. Απλαστική αναιμία – MDS
7. Cushing's disease

Αυτοάνοσα Νοσήματα

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Λευκοπενία

ANA (+) 1/160

↓C3, C4

SLICC[†] Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria)
OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA

Clinical Criteria

1. Acute Cutaneous Lupus*
2. Chronic Cutaneous Lupus*
3. Oral or nasal ulcers *
4. Non-scarring alopecia
5. Arthritis *
6. Serositis *
7. Renal *
8. Neurologic *
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia *
11. Thrombocytopenia ($<100,000/\text{mm}^3$)

Immunologic Criteria

1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid Ab *
5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)

[†]SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

* See notes for criteria details

Λέμφωμα

- Λεμφοπενία
- Συμπτωματολογία από το **ΠΕΠΤΙΚΟ**
- Δτρχ της χυμικής ανοσίας
(ένδεια IgG, IgA)

- Β-συμπτωματολογία
- Απώλεια ΣΒ
- Ιστολογική εξέταση

Cardona, Diana M., Amanda Layne, and Anand S. Lagoo. "Lymphomas of the gastrointestinal tract-Pathophysiology, pathology, and differential diagnosis." Indian Journal of Pathology and Microbiology 55.1 (2012): 1.

Σαρκοείδωση

- Μαύρη φυλή
- Εμπύρετο, κακουχία, ↓ΣΒ
- Οζώδες ερύθημα, ραγοειδίτιδα
- Μυοκαρδιοπάθεια, block
- Α/α θώρακος: **πυλαία λεμφαδενοπάθεια** – πνευμονικά διηθήματα
- ↑ SACE, Ca⁺⁺ ορού και ούρων
- **Μη τυροειδή κοκκιώματα**

Νεφρική Ανεπάρκεια

- **Ur, Cr**
- TPU 24ώρου
- US NOK
- **Κύριος μηχανισμός: induction of apoptosis of CD4+ T cells**

Απλαστική Αναιμία - MDS

- Επισκόπηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος
- Μυελόγραμμα
- Οστεομυελική βιοψία

Cushing's Syndrome

Η ασθενής ελάμβανε πρεδνιζολόνη

- Υπερκορτιζολαιμία
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Κλινική εικόνα συμβατή με Cushing

Ιδιοπαθής CD4+ λεμφοπενία

- Απόλυτος αριθμός CD4+ λεμφοκυττάρων $< 300/\mu\text{L}$
- HIV (-)
- HTLV 1 (-)
- HTLV 2(-)
- **Διάγνωση εξ'αποκλεισμού:** λοιμώδη νοσήματα, φάρμακα, κακοήθη ή αυτοάνοσα νοσήματα

Zonios, Dimitrios I., et al. "Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors." Blood 112.2 (2008): 287-294.

Λεμφοπενία

1. Λοιμώδη αίτια
2. Συγγενείς ανοσοανεπάρκειες
3. Ιατρογενή αίτια
4. Συστηματικά νοσήματα
5. Ιδιοπαθής CD4+ λεμφοπενία

Φαρμακευτικός Λύκος?

- Πρόσφατη έναρξη αγωγής με **φλεκαϊνίδη** λόγω της πρωτοδιαγνωσθείσας κολπικής μαρμαρυγής.

Vasoo, S. "Drug-induced lupus: an update." Lupus 2006;15:757-761.

- Έγινε απόσυρση του φαρμάκου?

Συμπέρασμα?



When
you hear
hoof beats,
think
horses,
not
zebra's.

1. Αιματολογική κακοήθεια

2. Κακοήθεια συμπαγούς οργάνου

3. ΙΦΝΕ