

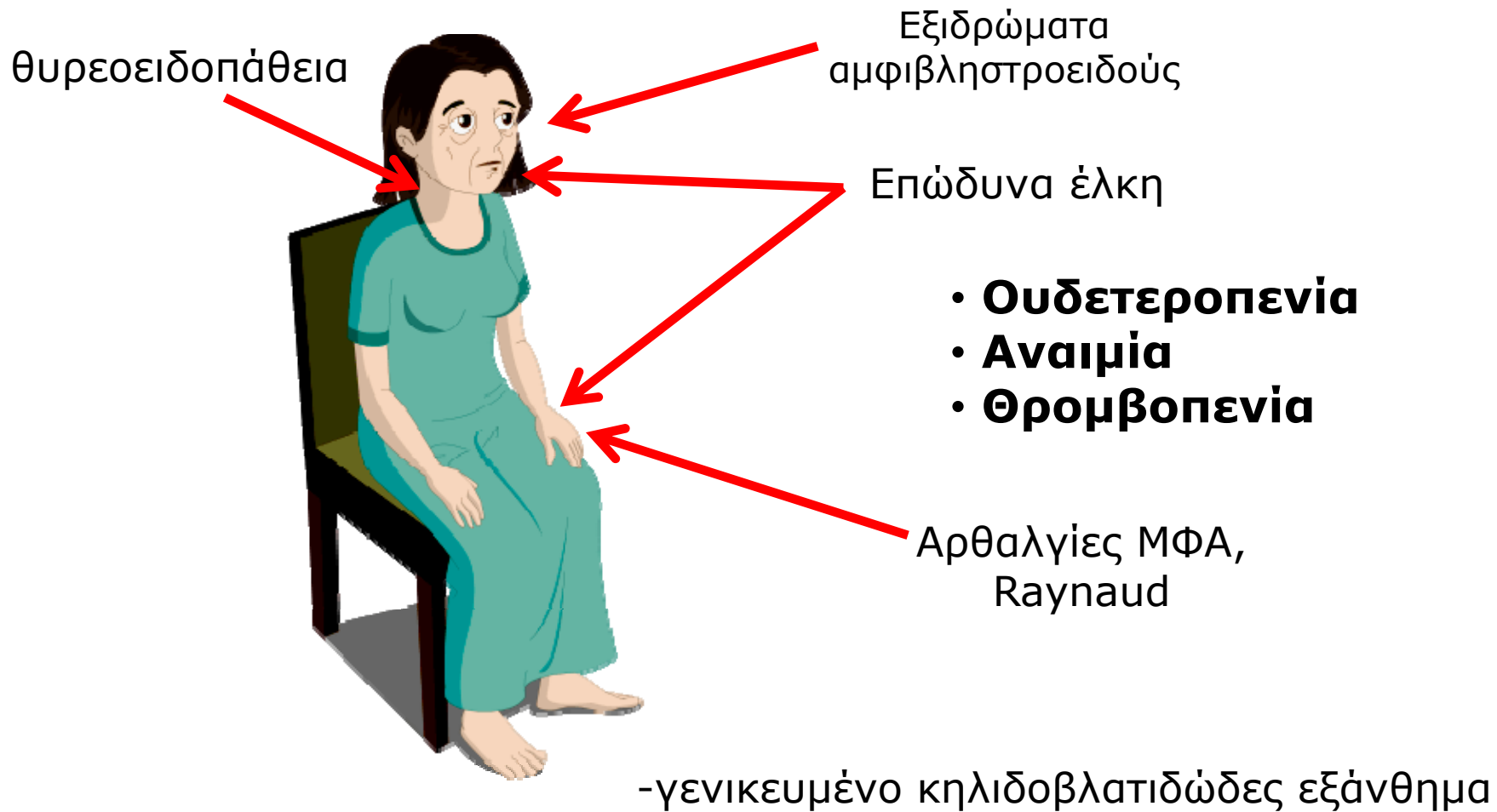
Διαφορική διάγνωση



Jan Steen - Physician and a Woman Patient

**Χολής Αλέξανδρος, ειδικευόμενος Ε΄ Παθολογικής Κλινικής,
Διευθυντής: Καθηγητής Αθανάσιος Σκουτέλης
ΓΝΑ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»**

Γυναίκα, 52 ετών, με εμπύρετο και παγκυτταροπενία



Επίκτητα αίτια παγκυτταροπενίας

- Bone marrow infiltration/replacement
 - Malignant
 - Acute leukemias
 - Chronic leukemias/myeloproliferative neoplasms (MPN)
 - Myelodysplastic syndromes (MDS)
 - Multiple myeloma
 - Metastatic cancer
 - Non-malignant
 - Myelofibrosis
 - Infectious (eg, fungal, tuberculous)
 - Storage diseases
- Bone marrow failure
 - Immune destruction/suppression
 - Aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
 - Medications[¶]
 - Cytotoxic drugs
 - Idiosyncratic reactions to medications
 - Large granular lymphocyte leukemia
 - Autoimmune disorders (eg, systemic lupus erythematosus [SLE], rheumatoid arthritis [RA], sarcoidosis)
 - Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
 - Nutritional
 - Megaloblastic (vitamin B12, folate)
 - Excessive alcohol
 - Other (eg, copper deficiency, zinc toxicity)
 - Malnutrition/anorexia nervosa with gelatinous degeneration
 - Marrow suppression
 - Viral infection (eg, HIV, hepatitis, Epstein-Barr virus [EBV])
 - Ineffective hematopoiesis (eg, MDS, nutritional)
- Destruction/sequestration/redistribution
 - Consumption
 - Disseminated intravascular coagulation
 - Splenomegaly
 - Portal hypertension/cirrhosis
 - Infections (eg, EBV)
 - Autoimmune disorders (eg, SLE, RA/Felty syndrome)
 - Malignancies (eg, lymphomas, MPN)
 - Myelofibrosis with myeloid metaplasia
 - Storage diseases (eg, Gaucher)

Παθήσεις μυελού

- Bone marrow infiltration/replacement
 - Malignant
 - Acute leukemias
 - Chronic leukemias/myeloproliferative neoplasms (MPN)
 - Myelodysplastic syndromes (MDS)
 - Multiple myeloma
 - Metastatic cancer
 - Non-malignant
 - Myelofibrosis
 - Infectious (eg, fungal, tuberculous)
 - Storage diseases

Λεμφαδενοπάθεια: (-)

Ηπατοσπληνομεγαλία: (-)

Επίχρισμα περιφερικού: χωρίς βλάστες

Μυελόγραμμα: άωρα ουδετερόφιλα, ερυθροβλάστες με δυσερυθροποιητικές αλλοιώσεις, παρουσία λεμφοπλασμακυττοειδών και πλασματοκυττάρων, **απουσία** **μεγακαρυοκυττάρων**, **παρουσία** **αιμοφαγοκυτταρικής δραστηριότητας**

OMB: υποπλαστικός μυελός, ευρήματα συμβατά με **απλαστική αναιμία**

Mantoux: (-)

Επίκτητα αίτια παγκυτταροπενίας

■ Bone marrow infiltration/replacement

• Malignant

- Acute leukemias
- Chronic leukemias/myeloproliferative neoplasms (MPN)
- Myelodysplastic syndromes (MDS)
- Multiple myeloma
- Metastatic cancer

• Non-malignant

- Myelofibrosis
- Infectious (eg, fungal, tuberculous)
- Storage diseases

■ Bone marrow failure

• Immune destruction/suppression

- Aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Medications[¶]
 - Cytotoxic drugs
 - Idiosyncratic reactions to medications
- Large granular lymphocyte leukemia
- Autoimmune disorders (eg, systemic lupus erythematosus [SLE], rheumatoid arthritis [RA], sarcoidosis)
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

• Nutritional

- Megaloblastic (vitamin B12, folate)
- Excessive alcohol
- Other (eg, copper deficiency, zinc toxicity)
- Malnutrition/anorexia nervosa with gelatinous degeneration

• Marrow suppression

- Viral infection (eg, HIV, hepatitis, Epstein-Barr virus [EBV])

• Ineffective hematopoiesis (eg, MDS, nutritional)

■ Destruction/sequestration/redistribution

• Consumption

- Disseminated intravascular coagulation

• Splenomegaly

- Portal hypertension/cirrhosis
- Infections (eg, EBV)
- Autoimmune disorders (eg, SLE, RA/Felty syndrome)
- Malignancies (eg, lymphomas, MPN)
- Myelofibrosis with myeloid metaplasia
- Storage diseases (eg, Gaucher)

Περιφερική καταστροφή

- ~~Destruction/sequestration/redistribution~~
 - ~~Consumption~~
 - ~~Disseminated intravascular coagulation~~
 - ~~Splenomegaly~~
 - ~~Portal hypertension/cirrhosis~~
 - ~~Infections (eg, EBV)~~
 - ~~Autoimmune disorders (eg, SLE, RA/Felty syndrome)~~
 - ~~Malignancies (eg, lymphomas, MPN)~~
 - ~~Myelofibrosis with myeloid metaplasia~~
 - ~~Storage diseases (eg, Gaucher)~~

σπληνομεγαλία: (-)

Σχιστοκύτταρα: 0-2

χωρίς παράταση INR, aPTT,
Pt, Fib αυξημένα επίπεδα, αιμορραγικές
εκδηλώσεις ή θρομβώσεις ή τέλος σαφή
αιτιολογικό παράγοντα

Επίκτητα αίτια παγκυτταροπενίας

■ Bone marrow infiltration/replacement

• Malignant

- Acute leukemias
- Chronic leukemias/myeloproliferative neoplasms (MPN)
- Myelodysplastic syndromes (MDS)
- Multiple myeloma
- Metastatic cancer

• Non-malignant

- Myelofibrosis
- Infectious (eg, fungal, tuberculous)
- Storage diseases

■ Destruction/sequestration/redistribution

• Consumption

- Disseminated intravascular coagulation

• Splenomegaly

- Portal hypertension/cirrhosis
- Infections (eg, EBV)
- Autoimmune disorders (eg, SLE, RA/Felty syndrome)
- Malignancies (eg, lymphomas, MPN)
- Myelofibrosis with myeloid metaplasia
- Storage diseases (eg, Gaucher)

■ Bone marrow failure

• Immune destruction/suppression

- Aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Medications[¶]
 - Cytotoxic drugs
 - Idiosyncratic reactions to medications
- Large granular lymphocyte leukemia
- Autoimmune disorders (eg, systemic lupus erythematosus [SLE], rheumatoid arthritis [RA], sarcoidosis)
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

• Nutritional

- Megaloblastic (vitamin B12, folate)
- Excessive alcohol
- Other (eg, copper deficiency, zinc toxicity)
- Malnutrition/anorexia nervosa with gelatinous degeneration

• Marrow suppression

- Viral infection (eg, HIV, hepatitis, Epstein-Barr virus [EBV])

• Ineffective hematopoiesis (eg, MDS, nutritional)

Ανεπάρκεια μυελού

- Bone marrow failure
 - Immune destruction/suppression
 - Aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
 - Medications[¶]
 - Cytotoxic drugs
 - Idiosyncratic reactions to medications
 - Large granular lymphocyte leukemia
 - Autoimmune disorders (eg, systemic lupus erythematosus [SLE], rheumatoid arthritis [RA], sarcoidosis)
 - Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
 - Nutritional
 - Megaloblastic (vitamin B12, folate)
 - Excessive alcohol
 - Other (eg, copper deficiency, zinc toxicity)
 - Malnutrition/anorexia nervosa with gelatinous degeneration
 - Marrow suppression
 - Viral infection (eg, HIV, hepatitis, Epstein-Barr virus [EBV])
 - Ineffective hematopoiesis (eg, MDS, nutritional)

Πυρετός ?

Ανεπάρκεια μυελού

- Bone marrow failure
 - Immune destruction/suppression
 - Aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
 - Medications[¶]
 - Cytotoxic drugs
 - Idiosyncratic reactions to medications
 - Large granular lymphocyte leukemia
 - Autoimmune disorders (eg, systemic lupus erythematosus [SLE], rheumatoid arthritis [RA], sarcoidosis)
 - Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
 - Nutritional
 - Megaloblastic (vitamin B12, folate)
 - Excessive alcohol
 - Other (eg, copper deficiency, zinc toxicity)
 - Malnutrition/anorexia nervosa with gelatinous degeneration
 - Marrow suppression
 - Viral infection (eg, HIV, hepatitis, Epstein-Barr virus [EBV])
 - Ineffective hematopoiesis (eg, MDS, nutritional)

Λοιμώδη αίτια καταστολής μυελού

- Marrow suppression
 - Viral infection (eg, HIV, hepatitis, Epstein-Barr virus [EBV])

Απουσία συμπτωμάτων από ΓΕΣ

Αρνητικό επιδημιολογικό ιστορικό

Mantoux: (-), OMB: (-)

Αρνητικό επιδημιολογικό ιστορικό

Χωρίς σπληνομεγαλία

Χωρίς σπληνομεγαλία,
Κλινική εικόνα μη συμβατή

BACTERIAL INFECTION

Typhoid fever
Shigella enteritis
Brucellosis
Tularemia
Tuberculosis

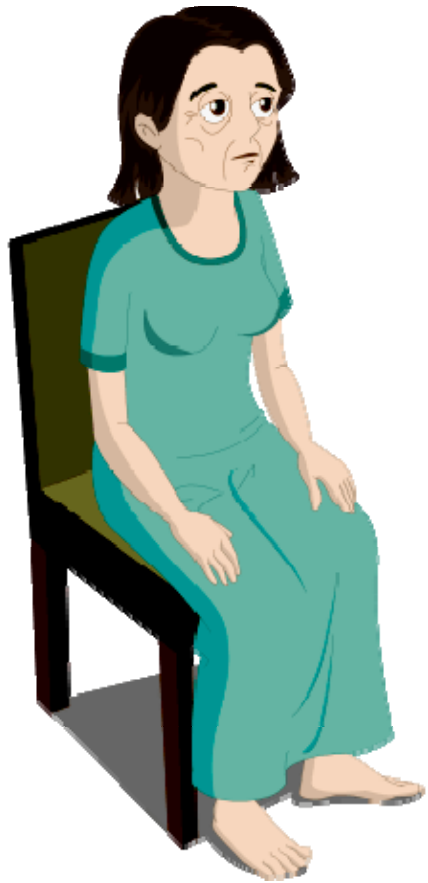
RICKETTSIAL INFECTION

Rickettsialpox
Human granulocytic anaplasmosis
Rocky Mountain spotted fever

PARASITIC INFESTATION

Kala azar
Malaria

Σήψη



1. αρνητικές καλλιέργειες αίματος,
2. qSOFA=0,
3. χωρίς ανταπόκριση σε αντιβιοτικά ευρέος φάσματος)

Ανεπάρκεια μυελού

- Bone marrow failure
 - Immune destruction/suppression
 - Aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
 - Medications[¶]
 - Cytotoxic drugs
 - Idiosyncratic reactions to medications
 - ~~○ Large granular lymphocyte leukemia~~
 - Autoimmune disorders (eg, systemic lupus erythematosus [SLE], rheumatoid arthritis [RA], sarcoidosis)
 - Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
 - Nutritional
 - Megaloblastic (vitamin B12, folate)
 - Excessive alcohol
 - Other (eg, copper deficiency, zinc toxicity)
 - Malnutrition/anorexia nervosa with gelatinous degeneration
 - Marrow suppression
 - Viral infection (eg, HIV, hepatitis, Epstein-Barr virus [EBV])
 - Ineffective hematopoiesis (eg, MDS, nutritional)

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (HLH)

- Απειλητικό για τη ζωή του ασθενούς σύνδρομο που προκύπτει από υπέρμετρη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος
- Δευτεροπαθές σε 1) Λοιμώξεις, 2)Λεμφώματα, 3)Νοσήματα συνδετικού ιστού, σπανιότερα σε 4)Συμπαγείς όγκους
- Χαρακτηριστικά ευρήματα αποτελούν:
 1. Πυρετός (~93%)
 2. Ηπατοσπληνομεγαλία (~95%!)
 3. Ηπατίτιδα (50-90%)
 4. Αυξημένη τιμή φερριτίνης, τριγλυκεριδίων, LDH (85%)
 5. Πενία δύο σειρών ή παγκυτταροπενία
 6. Αιμοφαγοκυτταρική δραστηριότητα στον μυελό
 7. Συμπτώματα από το ΚΝΣ

Κριτήρια HLH

Table 2. HLH-2004 diagnostic criteria

The diagnosis of HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled:

1. A molecular diagnosis consistent with HLH is made.
2. Diagnostic criteria for HLH are fulfilled (5 of the 8 criteria below):*

Fever

Splenomegaly

Cytopenias (affecting ≥ 2 -3 lineages in the peripheral blood):

hemoglobin < 90 g/L (in infants < 4 weeks of age,

hemoglobin < 100 g/L), platelets $< 100 \times 10^9$ /L,

neutrophils $< 1.0 \times 10^9$ /L

Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia: fasting

triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (ie, ≥ 265 mg/dL), fibrinogen ≤ 1.5 g/L

Hemophagocytosis in BM, spleen, or lymph nodes

Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)

Ferritin ≥ 500 μ g/L

Soluble CD25 (ie, sIL2r) ≥ 2400 U/mL†

*Supportive criteria include neurologic symptoms, cerebrospinal fluid pleocytosis, conjugated hyperbilirubinemia and transaminitis, hypoalbuminemia, hyponatremia, elevated D-dimers, and lactate dehydrogenase (see text for details). The absence of hemophagocytosis in the BM does not exclude a diagnosis of HLH.

†New data show normal variation by age. Level should be compared with age-related norms.

(Adapted with permission from Henter et al²⁰.)

OMB: απλαστική αναιμία

Ανεπάρκεια μυελού

- Bone marrow failure
 - Immune destruction/suppression
 - Aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
 - Medications[¶]
 - Cytotoxic drugs
 - Idiosyncratic reactions to medications
 - ~~◦ Large granular lymphocyte leukemia~~
 - Autoimmune disorders (eg, systemic lupus erythematosus [SLE], rheumatoid arthritis [RA], sarcoidosis)
 - ~~◦ Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)~~
 - Nutritional
 - Megaloblastic (vitamin B12, folate)
 - Excessive alcohol
 - Other (eg, copper deficiency, zinc toxicity)
 - Malnutrition/anorexia nervosa with gelatinous degeneration
 - Marrow suppression
 - Viral infection (eg, HIV, hepatitis, Epstein-Barr virus [EBV])
 - Ineffective hematopoiesis (eg, MDS, nutritional)

Απλαστική αναιμία

- Ιδιοπαθής ΑΑ
- PNH
- Κυτταροτοξική θεραπεία και ακτινοβολία
- Ιογενείς λοιμώξεις
- Φάρμακα (αντι-επιληπτικά, χλωραμφενικόλη, σουλφοναμίδες, **αντιθυρεοειδικά**, NSAIDS)
- Τοξικά χημικά (π.χ. βενζένιο)
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- GVHD
- Θύμωμα

Απλαστική αναιμία

- Ιδιοπαθής ΑΑ
- PNH
- Κυτταροτοξική θεραπεία και ακτινοβολία
- Ιογενείς λοιμώξεις
- Φάρμακα (αντι-επιληπτικά, σουλφοναμίδες, αντιθυρεοειδικά, NSAIDS)
- Τοξικά χημικά (π.χ. βενζένιο)
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- GVHD
- Θύμωμα

PNH

Χαρακτηριστικές εκδηλώσεις:

- Αιμολυτική αναιμία
- Θρομβοεμβολική νόσος
- Ανεπάρκεια του μυελού
- Πρωινή αιμοσφαιρινουρία

**Απουσία ευρημάτων
αιμόλυσης ή
θρομβώσεων**

* Ο πυρετός απουσιάζει εκτός και εάν
υπάρχει εκτεταμένη θρόμβωση

Απλαστική αναιμία

- Ιδιοπαθής ΑΑ
- PNH
- Κυτταροτοξική θεραπεία και ακτινοβολία
- Ιογενείς λοιμώξεις
- Φάρμακα (αντι-επιληπτικά, σουλφοναμίδες, αντιθυρεοειδικά, NSAIDS)
- Τοξικά χημικά (π.χ. βενζένιο)
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- GVHD
- Θύμωμα

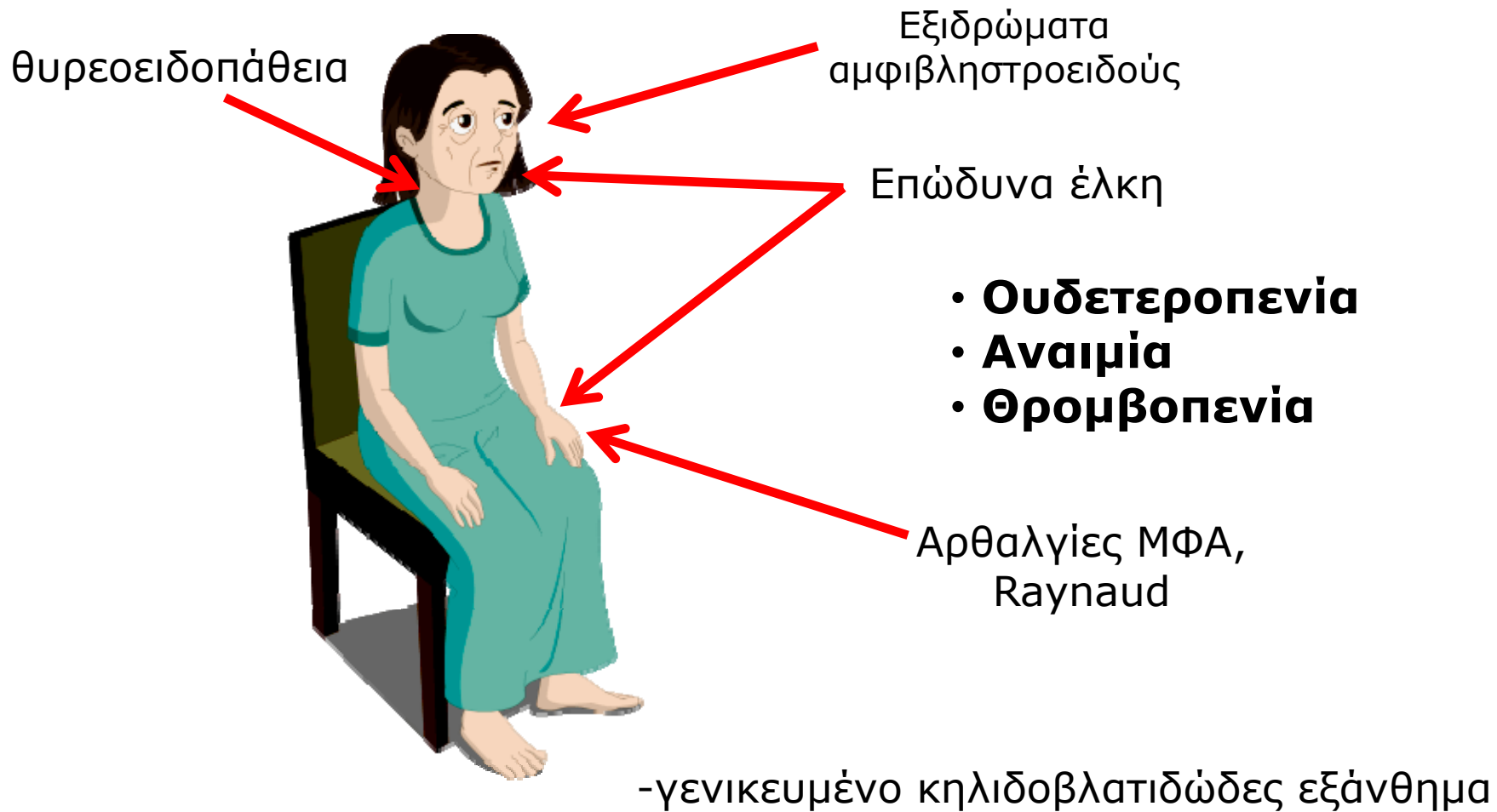
Θύμωμα

- Σπάνιο αίτιο ανοσολογικώς διαμεσολαβούμενης απλαστικής αναιμίας
- Χωρίς συμπτώματα στο 50% των ασθενών
- Συμπτώματα σχετιζόμενα με την πίεση παρακείμενων δομών (π.χ. βήχας, δύσπνοια, δυσκαταποσία), μυασθένειας Gravis
- Πυρετός, απώλεια βάρους και νυχτερινές εφιδρώσεις

Απλαστική αναιμία

- Ιδιοπαθής ΑΑ
- PNH
- Κυτταροτοξική θεραπεία και ακτινοβολία
- Ιογενείς λοιμώξεις
- Φάρμακα (αντι-επιληπτικά, σουλφοναμίδες, αντιθυρεοειδικά, NSAIDS)
- Τοξικά χημικά (π.χ. βενζένιο)
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- GVHD
- Θύμωμα

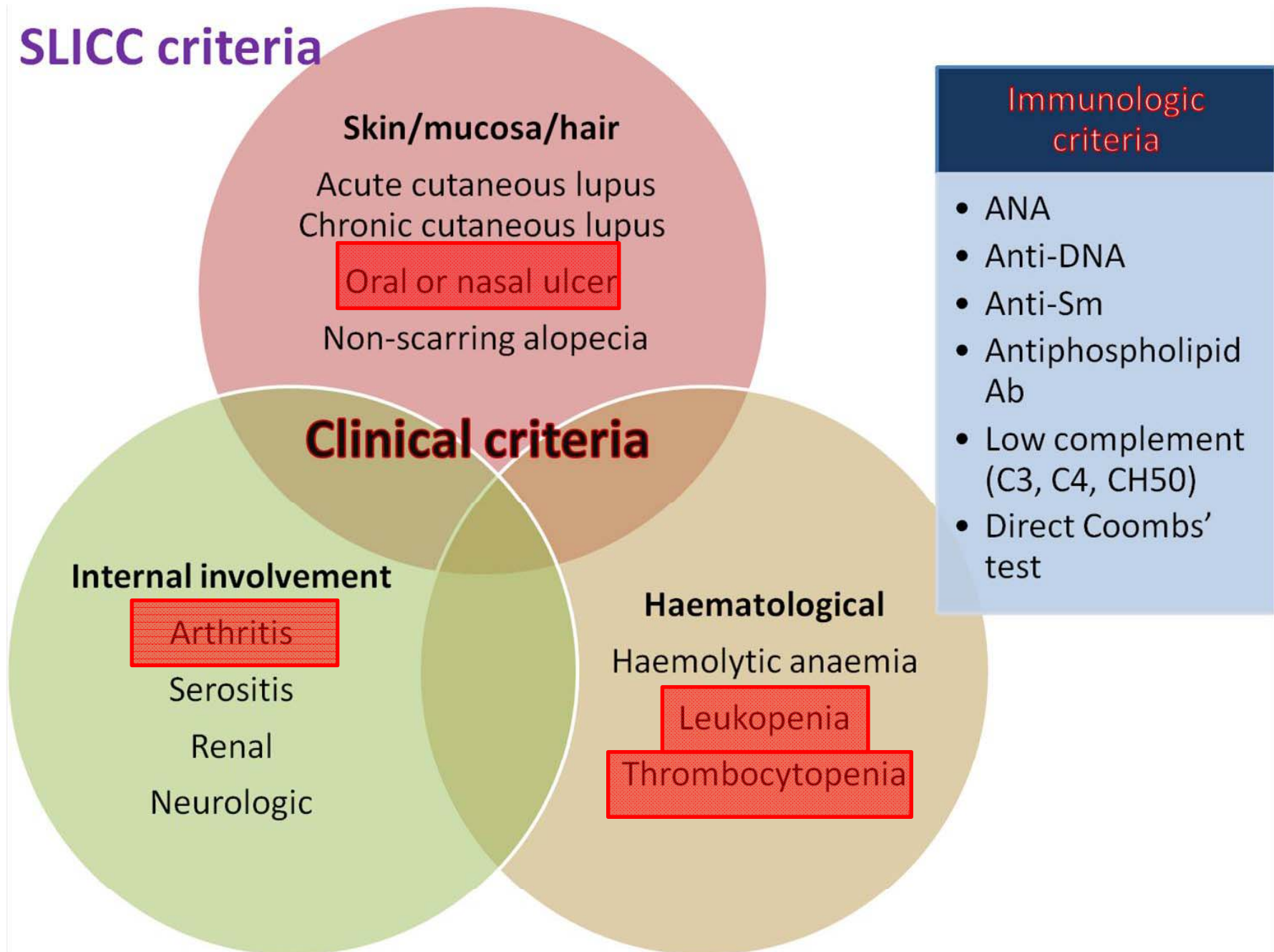
Γυναίκα, 52 ετών, με εμπύρετο και παγκυτταροπενία



Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

- Παρουσία ελκών στοματικής κοιλότητας αλλά και γεννητικών οργάνων
- Αρθραλγίες
- Αιματολογικές διαταραχές
- Φαινόμενο Raynaud
- Εξιδρώματα αμφιβληστροειδούς
- Θυρεοειδοπάθεια (?)

SLICC criteria



Μεθιμαζόλη;

Απλαστική αναιμία +

1. Αντιθυρεοειδικό αρθριτιδικό σύνδρομο (AAS)
2. Φαρμακογενής λύκος (DILE)
3. ANCA-associated vasculitis (AAV)

Αντιθυρεοειδικό αρθριτικό σύνδρομο

- Σύνδρομο με πυρετό, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, εξάνθημα και μυαλγίες
- Απουσία αυτο-αντισωμάτων (π.χ. ANA, ANCA)
- Υποχώρηση εντός εβδομάδων με την διακοπή της αγωγής ή και την λήψη στεροειδών ή NSAIDS

Αγγειίτιδα (AAV)

- Συνηθέστερος εκλυτικός παράγοντας η προπυλθειουρακίλη
- Πρώτες εκδηλώσεις ο πυρετός και οι αρθραλγίες
- Παρουσία MPO-ANCA στην πλειονότητα των ασθενών
- Εκδηλώσεις από το δέρμα (συνήθως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα), τους νεφρούς και τους πνεύμονες σε παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου
- Υποχώρηση των φαινομένων με τη διακοπή του φαρμάκου ή και τη χορήγηση στεροειδών σε βαρύτερες περιπτώσεις

Φαρμακευτικός λύκος (DILE)

<i>Characteristics</i>	<i>DILE</i>	<i>SLE</i>
Age of onset	Older	Child-bearing years
Female : male	1:1	9:1
Clinical course	Remits with drug cessation	Chronic, relapsing
Symptom severity	Generally mild	Mild to severe
Major organ involvement	Rare	Common
Cutaneous involvement	Purpura, erythema nodosum SCLE	Malar, discoid rash, photosensitivity, oral ulcers
Serologic features	ANA (homogenous) Anti-histone (up to 95%) Anti-dsDNA (<5%)	ANA (homogenous, speckled) Anti-histone(up to 50%) Anti-dsDNA (50–70%)

Απλαστική αναιμία

- Ιδιοπαθής ΑΑ
- PNH
- Κυτταροτοξική θεραπεία και ακτινοβολία
- Ιογενείς λοιμώξεις
- Φάρμακα (αντι-επιληπτικά, σουλφοναμίδες, αντιθυρεοειδικά, NSAIDS)
- Τοξικά χημικά (π.χ. βενζένιο)
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- GVHD
- Θύμωμα

Επομένως...

- Εικόνα οφειλόμενη στην λήψη μεθιμαζόλης?
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος?

- 1. ANA**
- 2. Anti-dsDNA**
- 3. Anti- Sm**
- 4. Anti- Histone**
- 5. ANCA**
- 6. CH50, C3, C4**
- 7. Coombs**
- 8. Antiphospholipid Abs**



The Village's Physician, 1880, Sándor Bihari , Brukenthal National Museum, Sibiu, Romania

Ευχαριστώ...