

Cutane extramedullaire hematopoëse als gevolg van idiopathische myelofibrose

S. Curvers¹, S. Kerre², C. Bourgain³, V. Maertens⁴

¹ Arts assistent dermatologie, KU, Leuven

² Dermatoloog, Imelda ziekenhuis, Bonheiden

³ Patholoog, Imelda ziekenhuis, Bonheiden

⁴ Hematoloog, Imelda ziekenhuis, Bonheiden

Correspondentieadres:

Dr. S. Kerre

Imelda ziekenhuis

Dienst dermatologie

Imeldalaan 9

2820 Bonheiden

België

E-mail: stefan.kerre@imelda.be

Idiopathische myelofibrose behoort tot de groep van myeloproliferatieve aandoeningen waarbij geen aantoonbare oorzaak wordt gevonden. Op termijn kan deze aandoening aanleiding geven tot extramedullaire hematopoëse. Meestal doet extramedullaire hematopoëse zich voor in de lever, milt en lymfeklieren. Slechts zelden manifesteert het zich in de huid. In onderstaande casus wordt een blanke man beschreven met myelofibrose die na vijf jaar cutane noduli ontwikkelt op de ledematen. Histopathologisch onderzoek van de cutane noduli, samen met immunohistochemisch onderzoek, bevestigt de aanwezigheid van extramedullaire hematopoëse in de dermis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 70-jarige blanke man, gekend met myelofibrose en secundaire hepatosplenomegalie, consulteerde in februari 2013 de afdeling Dermatologie in verband met geïnfiltreerde cutane noduli op de armen en benen (figuur 1 en 2). De noduli werden sinds enkele weken opgemerkt en namen geleidelijk toe in volume. Hij had geen pijnklachten of lokale jeuk. In oktober 2007 werd naar aanleiding van anemie en een verhoogd LDH een mengvorm tussen myelodysplasie en (beperkte) myelofibrose op botboorbiopsie vastgesteld. De hematologische toestand bleef enkele jaren stabiel waarbij supportieve therapie in



Figuur 1. Drie cutane noduli proximaal aan de binnenzijde van de linkerarm.



Figuur 2. Erythematuze nodus rechteronderarm.

de vorm van bloedtransfusies en foliumzuursupplementen volstond.

In 2010 werd een nieuwe botboorbiopsie uitgevoerd in het kader van toename van de anemie en oplopend LDH. Deze toonde atypische megakaryocyten, immature elementen van de witte reeks, een toename van plasmacellen en een toename van reticulinevezels, wijzend op een evolutie naar myelofibrose. Er werd eveneens een JAK2-mutatie aangetoond. Thalidomide werd opgestart om verdere ontwikkeling tegen te gaan.

Histologisch onderzoek

Er werden huidbiopten genomen uit de betreffende cutane noduli waarbij histologisch onderzoek een diffuse infiltratie van cellen in de dermis tot hypodermis toonde (figuur 3). De cellen waren enerzijds compatibel met de rechtersoort van de witte reeks

en anderzijds compatibel met granulocyten. Blasten werden niet aangetoond. Her en der verspreid werden mastcellen herkend. Immunohistochemie was positief voor myeloperoxidase (MPO), wijzend op een myeloïde origine. Ook erytroïde precursoren werden geïdentificeerd in de huidinfiltraten na immunohistochemie voor glycoforine. Dit beeld kwam overeen met extramedullaire hematopoëse in de huid.

Laboratoriumonderzoek

Een recente bloedafname toonde: hemoglobine 7,8 g/dl (nl.8,5-11), hematocriet 23,6% (nl.40-52), rode bloedcellen $2,61 \times 10^6/\mu\text{L}$ (nl. 4,4-5,3), bloedplaatjes $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ (15-35), witte bloedcellen $3,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (nl.4-10) (0% neutrofielen (40-75%), 0% eosinofielen (0-6%), 0% basofielen (0-10%), 58% lymfocyten (21-50%), 28% monocyt (2-9%), 14% blasten (0-5%).

Diagnose

Cutane extramedullaire hematopoëse als gevolg van idiopathische myelofibrose.

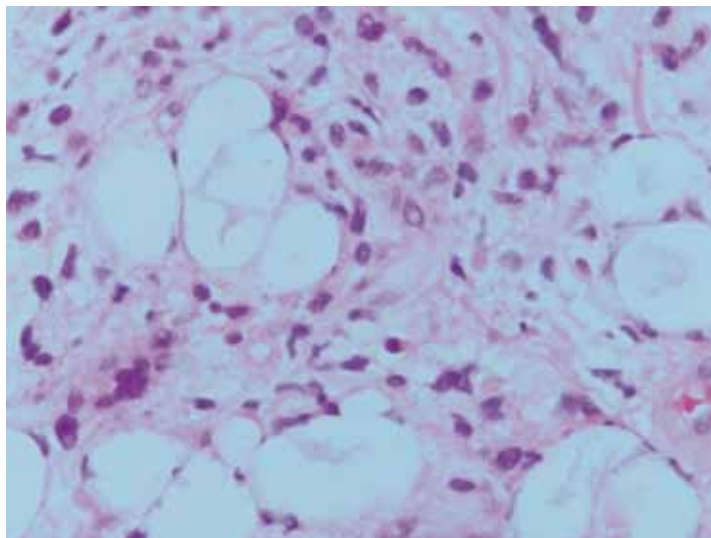
Therapie en verloop

Een supportief beleid met inbegrip van bloedtransfusies werd aangehouden.

In maart 2013 evolueerde de myelofibrose naar acute myeloïde leukemie, waaraan de patiënt overleed.

DISCUSSIE

Cutane extramedullaire hematopoëse is een zeldzaam pathologisch fenomeen: momenteel zijn in de literatuur zo'n dertigtal casussen beschreven.¹⁻⁷ Het kan zich manifesteren in de vorm van roosrode tot blauwe noduli, papels, bullae of ulcera.^{5,8-10} Predilectieplaatsen bij volwassenen zijn thorax en abdomen, bij kinderen hoofd en nek.⁸ In de meeste gevallen is er sprake van meer dan tien letsels, hoewel er casussen beschreven zijn met meer dan vijftig. De diameter is meestal tussen de 0,5 en 5 cm, maar kan groter zijn dan 10 cm.⁸ Er is tot nog toe geen verband aangetoond tussen de graad van myelofibrose en de uitgebreidheid van de cutane letsels.⁸ Extramedullaire hematopoëse is een aanwijzing voor een snellere evolutie van de myelofibrose; zo is ook cutane extramedullaire hematopoëse geassocieerd met progressie van de ziekte en nefaste prognose.³ Cutane hematopoëse komt het meeste voor in associatie met idiopathische myelofibrose, maar het is ook beschreven secundair aan de andere myeloproliferatieve aandoeningen namelijk polycythemia vera en essentiële trombocytose.^{2,5} Myeloproliferatieve aandoeningen worden veroorzaakt door een beschadiging van de multipotente hematopoïetische stamcellen waardoor afwijkingen in de drie mergreeksen ontstaan.¹¹ De myeloproliferatieve aandoeningen kunnen in elkaar overgaan en er kunnen ook meerdere overlappingssyndromen bestaan.¹¹ Myelofibrose wordt gekenmerkt door een progressieve beenmergfibrose leidend tot extramedullaire hematopoëse in



Figuur 3. Diffuse infiltratiedermis en hypodermis door cellen witte lijn zonder duidelijke blasten.

vooral lever en milt met secundair hepatosplenomegalie en een leuco-erythroblastaire bloedformule. Uiteindelijk leidt de aandoening tot pancytopenie.¹¹ De gemiddelde overleving bedraagt vijf jaar.¹¹ Draggers van de JAK2-mutatie zouden een kortere overleving hebben.¹¹ Het mechanisme van myelofibrose is nog steeds onbekend. Sommige studies wijzen in de richting van platelet-derived growth factor (PDGF). PDGF wordt aangemaakt door megakaryocyten en speelt een rol in de beenmergfibrose.^{1,5,7} Ook verhoogde titers van TGF- β zouden het proces van myelofibrose kunnen versnellen.^{6,7} Idiopathische myelofibrose evolueert in 8% tot 20% naar acute leukemie.^{5,8,11} De diagnose van extramedullaire hematopoëse wordt gesteld op basis van histopathologisch onderzoek van de huid samen met immunohistochemisch onderzoek. Het laatstgenoemde onderzoek kan de verschillende componenten identificeren. De letsels worden gekarakteriseerd door een polymorf dermaal infiltraat, vaak samengesteld uit voorlopers van zowel de erytroïde als myeloïde reeks en megakaryocyten⁸, maar er zijn ook casussen beschreven waarbij de cutane infiltraten histologisch alleen myeloïde cellen bevatten.^{1,4,5} Voor de differentiële diagnose dient men leukemische huidinfiltraten uit te sluiten, aangezien myelofibrose kan transformeren naar acute leukemie in een laat stadium.^{4,8,10} Dermatologisch consult met huidbiopten is dan ook hiervoor vooral van belang. Behandeling louter alleen omwille van cutane extramedullaire hematopoëse is zelden noodzakelijk maar wordt aanbevolen wanneer de cutane letsels symptomatisch worden of omdat ze wijzen op progressie met mogelijke complicaties van de onderliggende aandoening. Er zijn reeds gevallen beschreven waarbij de cutane noduli reageerden op behandeling van de onderliggende ziekte met hydroxyurea of interferon alfa, hoewel er ook gevallen zijn waarbij deze behandelingen faalden.⁸ Matig succes werd behaald met radiotherapie.¹

BESLUIT

Cutane extramedullaire hematopoëse is zeldzaam en komt meestal voor in associatie met idiopathische myelofibrose. Klinisch kan het zich voordoen in de vorm van noduli, papels, bullae of ulcera. De diagnose kan gesteld worden met behulp van een biopsie uit de cutane infiltraten. Bij de differentiële diagnose dient men steeds leukemische huidinfiltraten uit te sluiten door middel van een huidbiopsie.

LITERATUUR

1. Fraga G, Caughron S. Cutaneous myelofibrosis with JAK2 V617F mutation: metastasis, not merely extramedullary hematopoiesis! *Am J Dermatopathol* 2010;32:727-30.
2. Collie A, Uchin J, Bergfeld W, Billings S. Cutaneous intravascular extramedullary hematopoiesis in a patient with post-polycythemia vera myelofibrosis. *J Cutan Pathol* 2013;40:615-20.
3. Fernandez Acenero M, Borbujo J, Villanueva C, Penalver J. Extramedullary hematopoiesis in an adult. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:62-3.
4. Revenga F, Hörndler C, Aguilar C, Paricio J. Cutaneous extramedullary hematopoiesis. *Int J Dermatol* 2000;39:957-8.
5. Miyata T, Masuzawa M, Katsuoka K, Higashihara M. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with idiopathic myelofibrosis. *J Dermatol* 2008;35:456-61.
6. Kawakami T, Kimura S, Kato M, Mizoguchi M, Soma Y. Transforming growth factor- β overexpression in cutaneous extramedullary hematopoiesis of a patient with myelodysplastic syndrome associated with myelofibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:703-6.
7. Haniffa M, Wilkins B, Blasdale C, Simpson N. Cutaneous extramedullary hemopoiesis in chronic myeloproliferative and myelodysplastic disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:28-31.
8. Corella F, Barnadas M, Bordes R, et al. A case of cutaneous extramedullary hematopoiesis associated with idiopathic myelofibrosis. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:297-300.
9. Rogalski C, Paasch U, Friedrich T, Haustein U, Sticherling M. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in idiopathic myelofibrosis. *Int J Dermatol* 2002;41:883-4.
10. Mizoguchi M, Kawa Y, Minami T, Nakayama H, Mizoguchi H. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in myelofibrosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:351-5.
11. Boogaerts M. Aandoeningen van de hematopoïetische stamcel: In: *Klinische hematologie*. Tielt: Lannoo, 2010:78-84.

SAMENVATTING

Idiopathische myelofibrose wordt gekenmerkt door een klonale proliferatie van incompetente stamcellen waarbij secundair fibrose van het beenmerg en extramedullaire hematopoëse optreedt. Meestal manifesteert de hematopoëse buiten het beenmerg zich in de lever, milt of lymfeklieren. In zeldzame gevallen kan het zich ook in de huid voordoen. Cutane extramedullaire hematopoëse wordt in de literatuur het meest beschreven in associatie met idiopathische myelofibrose. In dit artikel wordt een 70-jarige blanke man beschreven met geïnfiltrateerde cutane noduli op de onderste en bovenste ledematen. Histopathologisch en immunohistochemisch onderzoek bevestigt de diagnose van extramedullaire hematopoëse in de dermis.

TREFWOORDEN

extramedullaire hematopoëse – idiopathische myelofibrose – myeloproliferatieve aandoeningen

SUMMARY

Idiopathic myelofibrosis is characterized by a clonal proliferation of defective marrow stem cells and secondary bone marrow fibrosis. As a result of bone marrow dysfunction, hematopoietic elements can present outside the bone marrow. Foci of extramedullary hematopoiesis are found in the liver, spleen or lymph nodes. Rarely, extramedullary hematopoiesis occurs in the skin. Cutaneous extramedullary hematopoiesis is most commonly seen in idiopathic myelofibrosis. We report a case of a 70-year-old Caucasian man with infiltrated cutaneous nodules on his arms and legs. Histopathology and immunohistochemistry confirmed the diagnosis of extramedullary hematopoiesis in the dermis.

KEYWORDS

extramedullary hematopoiesis – idiopathic myelofibrosis – myeloproliferative disorder