

# Portale hypertensie ten gevolge van extramedullaire hematopoëse

Portal hypertension due to extramedullary hematopoiesis

A.F. Karim, J.M.L. Stouthard en M.B.L. Leys

## Samenvatting

In deze casus wordt een 76-jarige patiënt gepresenteerd met ascites, portale hypertensie en oesofagusvarices wat bleek te berusten op een extramedullaire hematopoëse in de lever als gevolg van primaire beenmergpathologie. Deze patiënt kreeg een jaar geleden de diagnose 'myelodysplastisch syndroom'. Bij revisie bleek het beenmerg duidelijke dysplastische kenmerken te vertonen, in combinatie met subtiele reticuline fibrose zonder prefibrotische fase. Het huidige beenmergonderzoek toonde een hypercellulair merg en toegenomen fibrose. Patiënt overleed helaas aan de gevolgen van sepsis. Een postmortaal afgenomen leverbiopt bevestigde het vermoeden op extramedullaire hematopoëse.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:189-92)

## Summary

In this case report a 76 year old male patient is described with ascites, portal hypertension and esophageal varices, appeared to be caused by extramedullary hematopoiesis in the liver due to primary bone marrow pathology. This patient was diagnosed with myelodysplastic syndrome a year ago. In revision the bone marrow showed dysplastic features in combination with subtle reticulin fibrosis without prefibrotic phase. The current bone marrow survey showed a hypercellular marrow and increased fibrosis. The patient died unfortunately due to sepsis. A post mortem conducted liver biopsy confirmed the suspicion of extramedullary hematopoiesis.

## Inleiding

Hematopoëse vindt in het beenmerg plaats. Bij volwassenen kan een ander orgaan de functie van het beenmerg overnemen als het beenmerg in de aanmaak van bloedcellen faalt. Dit wordt extramedullaire hematopoëse (EMH) genoemd. EMH kan voorkomen bij myeloproliferatieve aandoeningen zoals chronische myeloïde leukemie, myeloïde proliferatieve aandoeningen en myelofibrose, maar ook bij hemoglobinoopathiën, zoals thalassemie en sikkelcelanemie.<sup>1</sup>

In tegenstelling tot de foetus, waarbij EMH in de lever en milt fysiologisch is, kan bij volwassenen in deze organen de pathologische variant van EMH op-

treden.<sup>2</sup> EMH kan zich echter in alle organen voordoen. Er zijn onder andere gevallen bekend van EMH in het centrale zenuwstelsel, in de longen en de pleura, in het hart en het pericard, in de pancreas, in de nieren en de bijnieren, in de urethra, in de prostaat, in het peritoneum en in de huid.<sup>2-13</sup> Wij beschrijven een patiënt met een bijzondere klinische presentatie van EMH.

## Case report

Een 76-jarige patiënt presenteerde zich op de spoedeisende hulp in verband met zeurende buikpijn en

**Auteurs:** dhr. drs. A.F. Karim, aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus MC, mw. dr. J.M.L. Stouthard, internist-oncoloog, afdeling Interne Oncologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, mw. drs. M.B.L. Leys, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maasstad Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. A.F. Karim, aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus MC, 's Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, tel.nr.: 06 28 43 32 78, e-mailadres: a.karim@erasmusmc.nl  
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** ascites, extramedullaire hematopoëse, myeloproliferatieve neoplasmie, portale hypertensie

**Key words:** ascites, extramedullary hematopoiesis, myeloproliferative neoplasm, portal hypertension



**Figuur 1.** CT-scan met het beeld van zeer forse lever zonder focale afwijkingen en een zeer grote milt. Geen tekenen van cirrose. Op de afbeelding tevens een niercyste rechts zichtbaar.



**Figuur 2.** Beeld van oesofagusvarices graad 3 bij gastroscopie.

toename van de buikomvang in de laatste paar weken. Andere klachten had hij niet. Patiënt gebruikte geen alcohol en had nooit geelzucht gehad. Hij was niet in (verre) buitenland geweest. In 1996 maakte hij een TIA door. Sinds een jaar was hij bekend met diabetes mellitus type 2, waarvoor hij medicamenteus wordt behandeld met metformine. In 2010 was sprake van anemie en trombopenie, die na een beenmergonderzoek bleken te berusten op een myelodysplastisch syndroom type refractaire cypopenie met multilineage dysplasie (MDS-RCMD) zonder duidelijke blasten-toename en zonder cytogenetische afwijkingen, waardoor het beleid expectatief is.

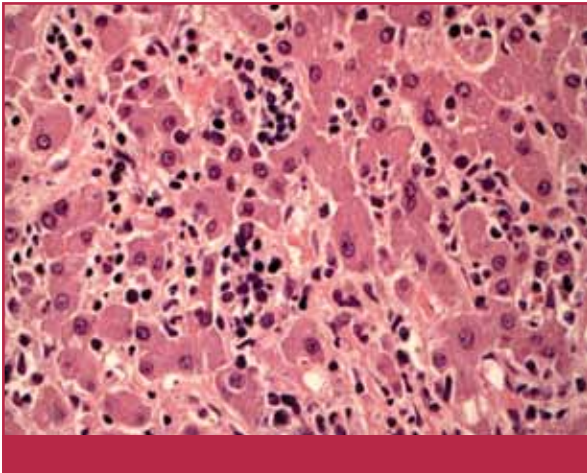
Bij het lichamelijk onderzoek was deze patiënt niet acuut ziek, hemodynamisch stabiel en had geen koorts. Bij onderzoek van het abdomen zagen we een fors bolle en gespannen buik. Bij percussie was er duidelijke 'shifting dullness'. Patiënt gaf geen druk- of loslaatpijn aan. De lever en milt waren evident vergroot. Bij rectaal toucher waren geen bijzonderheden en ook verder lichamelijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op.

Het laboratoriumonderzoek toonde een normocytair anemie (hemoglobine van 6,9 mmol/l, 'mean corpuscular volume' van 94 fl), een leukocytose ( $40 \times 10^9/l$  met segmenten  $21,96 \times 10^9/l$ , basofielen  $3,19 \times 10^9/l$  en monocytën  $5,59 \times 10^9/l$ ) en een milde trombopenie ( $120 \times 10^9/l$ ). In het perifeer bloedbeeld

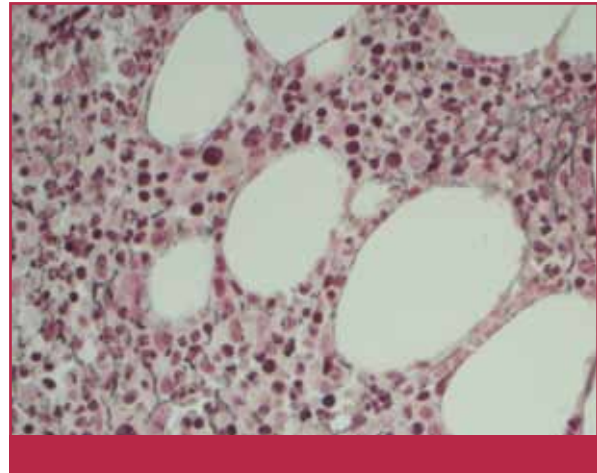
was verder sprake van 4,0% blasten, 1% normoblasten, 'teardrop'-cellen positief, anisocytose positief, macrocyten positief en reuzentrombo's positief. Daarnaast was er sprake van een nierfunctiestoornis (creatinine 228  $\mu\text{mol/l}$ ) welke tot een maand geleden niet aanwezig was. Totaalbilirubine bedroeg 20  $\mu\text{mol/l}$  (eerder 15  $\mu\text{mol/l}$ ), gammaglutamyltransferase was 65 U/l en alkalische fosfatase was 227 U/l met normale transaminases. Lactaatdehydrogenase (LDH) was verhoogd (646 U/l). Protrombinetijd was 1,1 en geactiveerde protrombinetijd was 31.

### Aanvullend onderzoek

Echografie van de buik na ascitesdrainage liet hepatomegalie van minimaal 17 cm en splenomegalie tot een maximale craniocaudale lengte van ongeveer 18 cm zien. Op een eerdere echografie van de buik een jaar geleden was geen hepatomegalie en geen ascites te zien, wel meerdere steentjes in de galblaas zonder uitgezette galwegen, splenomegalie (met een maximale craniocaudale diameter van ruim 17 cm). Bij deze recente echografie van de buik waren geen tekenen van cirrose te zien en was de flow in de vena portae en levervenen normaal. Aanvullend werd CT-onderzoek van thorax en abdomen verricht, waarin behalve hepatomegalie en splenomegalie geen andere afwijkingen werden gevonden, met name geen evidente cirrotische kenmerken (zie *Figuur 1*).



**Figuur 3.** Leverbiopst met het beeld van extramedullaire hematopoëse.



**Figuur 5.** Revisie oude beenmerg met het beeld van dysplastische kenmerken en subtiële reticuline fibrose.

Een diagnostische punctie van het ascitesvocht toonde een transsudaat (albumine 3 g/l, glucose 6,7 mmol/l, LDH 32 U/l) waarin  $0,2 \times 10^9/l$  leukocyten. Er werden geen maligne cellen gevonden en de aanvullende kweken bleven negatief.

Op verdenking van portale hypertensie werd aanvullend een gastroscopie verricht, waarbij het beeld van oesofagusvarices graad 3 (volgens Paquet-classificatie) te zien was (zie *Figuur 2*).

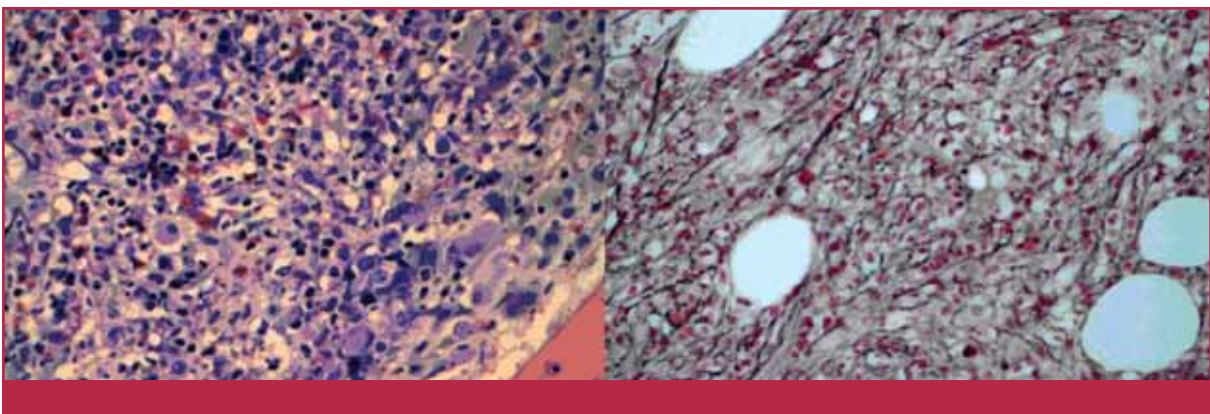
### Decursus

Patiënt onderging een ontlastende ascitesdrainage met albuminesuppletie. Onder de verdenking van EMH werd hernieuwd beenmergonderzoek ingezet. Enkele dagen nadien werd hij weer opgenomen vanwege een septisch beeld bij pneumonie. Ondanks behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur, genta-

micine, vochtsuppletie met NaCl 0,9% en zuurstoftherapie knapte patiënt niet op en overleed aan de gevolgen van sepsis.

Een postmortaal afgenomen leverbiopst toonde extramedullaire hematopoëse. Er werden geen cirrotische kenmerken beschreven (zie *Figuur 3*). Het beenmergbiopst toonde hypercellulair merg met toegenomen fibrose en dysplasie in 3 differentiatielijnen met daarbij kenmerken van een myeloproliferatieve neoplasmie, het best te beschrijven als myelodysplastisch syndroom/myeloproliferatieve neoplasmie (MDS/MPN), 'unclassifiable', zonder aanwijzingen voor transformatie (zie *Figuur 4*). Bij cytogenetisch onderzoek was er nu sprake van trisomie 8.

Gezien deze ontwikkeling werd collega Budel, patholoog, verzocht om revisie van het eerste crista biopst. In dit biopst uit 2010 (zie *Figuur 5*) werden duidelijke dysplastische kenmerken gevonden, in combinatie



**Figuur 4.** Beenmergbiopst met hypercellulair merg en toegenomen fibrose.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Denk bij de diagnostiek van ascites en portale hypertensie aan extramedullaire hematopoëse in de lever als gevolg van een primaire beenmergaandoening.

met subtiele reticuline fibrose, zeker geen prefibrotische fase of 'early phase progressive massive fibrose'.

### Discussie

Bij deze patiënt was er sprake van portale hypertensie bij hepatosplenomegalie als gevolg van extramedullaire hematopoëse, op basis van MDS/MPN. Een onderzoek naar *JAK2*-mutatie was helaas niet gedaan en *BCR-ABL* was ook niet onderzocht. *JAK2*-mutatie is een van de 3 'major' criteria voor het stellen van de diagnose 'myelofibrose' (voorgestelde diagnostische WHO-criteria). Deze patiënt voldeed wel aan de criteria voor reticuline fibrose, en alle 4 'minor' criteria (leuko-erythroblastose, verhoogd LDH, anemie, palpabele milt en trombopenie). Verder waren morfologisch geen aanwijzingen voor polycythemia vera, chronische myeloïde leukemie of andere myeloproliferatieve ziekten. Het lijkt aannemelijk dat deze patiënt een voorfase doormaakte waarbij dysplastische kenmerken meer op de voorgrond stonden, terwijl de latere ontwikkeling meer de kliniek van myelofibrose toont. Bij het tweede cytogenetisch onderzoek werd een trisomie 8 vastgesteld, ook een uiting van verandering in histopathologie, hoewel deze amplificatie zowel bij MDS als bij myelofibrose kan voorkomen en bij MDS prognostisch ongunstiger is dan een normaal karyotype.<sup>14</sup>

De portale hypertensie was waarschijnlijk het gevolg van intrahepatische obstructie bij EMH en/of door toename van de druk in de splanchnische circulatie bij splenomegalie.

### Conclusie

Extramedullaire hematopoëse, ten gevolge van een primaire beenmergaandoening, kan leiden tot portale hypertensie en zich aldus presenteren met ascites en oesofagusvarices.

### Referenties

1. M. Sanei Taheri, Birang Sh, Shahnazi M, et al. Large splenic mass of extramedullary hematopoiesis. *Iran J Radiol* 2005;2:99-101.
2. Cody A, Koch MPA, Chin-Yang Li, et al. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1223-33.
3. Cameron WR, Ronnert M, Brun A. Extramedullary hematopoiesis of CNS in postpolycythemic myeloid metaplasia [letter]. *N Engl J Med* 1981;305:765.
4. Imataki O, Ohnishi H, Kushida Y, et al. Pulmonary extramedullary haematopoiesis after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2008;85:1510-2.
5. Hill DA, Swanson PE. Myocardial extramedullary hematopoiesis: a clinicopathologic study. *Mod Pathol* 2000;13:779-87.
6. Crider S, Kroszer-Hamati A, Krishnan K. Isolated pancreatic extramedullary hematopoiesis. *Acta Haematol* 1998;99:38-40.
7. Gibbins J, Pankhurst T, Murray J, et al. Extramedullary haematopoiesis in the kidney: a case report and review of literature. *Clin Lab Haematol* 2005;27:391-4.
8. Salemm M, Rodella R, Fisogni S, et al. Nodular extramedullary hematopoiesis involving the adrenal gland. An uncommon cause of adrenal 'incidentaloma'. *Pathologica* 2011;103:46-9.
9. Balogh K, O'Hara CJ. Myeloid metaplasia masquerading as a urethral caruncle. *J Urol* 1986;135:789-90.
10. Humphrey PA, Vollmer RT. Extramedullary hematopoiesis in the prostate. *Am J Surg Pathol* 1991;15:486-90.
11. Kim SJ, Lee Y, Kim SH, et al. Extramedullary peritoneal hematopoiesis combined with tuberculosis in a patient with primary myelofibrosis. *Med Oncol* 2009;26:238-41.
12. Miyata T, Masuzawa M, Katsuoka K, et al. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with idiopathic myelofibrosis. *J Dermatol* 2008;35:456-61.
13. Georgiades CS, Neyman EG, Francis IR, et al. Typical and atypical presentations of extramedullary hemopoiesis. *Am J Roentgenol* 2002;179:1239-43.
14. Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29:504-15.

Ontvangen 8 oktober 2012, geaccepteerd 12 februari 2013.