

EXTRAMEDULÁRNÍ HEMATOPOEZA S DOMINUJÍCÍM POSTIŽENÍM LEDVIN

EXTRAMEDULLARY HEMATOPOIESIS WITH PREDOMINANT RENAL INVOLVEMENT

kazuistika

Hynek Mírka¹
Kristýna Ohlidalová¹
Jiří Ferda¹
Samuel Vokurka²
Miroslava Schützová²
Petr Mukenšabl³
František Fakan³
Petr Pužman⁴

¹Radiodiagnostická klinika LF UK a FN, Plzeň

²Hematoonkologické oddělení FN, Plzeň

³Šiklův patologicko-anatomický ústav LF UK a FN, Plzeň

⁴Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 12. 2006

Korespondenční adresa:

MUDr. Hynek Mírka
RDG klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: mirka@fnplzen.cz

SOUHRN

Mírka H, Ohlidalová K, Ferda J, Vokurka S, Schützová M, Mukenšabl P, Fakan F, Pužman P. Extramedulární hematopoeza s dominujícím postižením ledvin

Cíl. Extramedulární hematopoeza je kompenzatorní mechanismus provázející stavy spojené s insuficiencí krvetvorby. Nejčastěji vzniká u chronických anémií (např. talasémie) a při myelofibróze. Méně častý je její vznik při nádorové infiltraci kostní dřeně nebo jejím toxickém či radiačním poškození.

Metoda. Kazuistika demonstruje nálezy při vyšetření ultrasonografií a výpočetní tomografií u vzácného případu nemocné s myelofibrózou a extramedulární hematopoezou postihující ledviny. V diskuzi jsou navíc uvedeny projevy onemocnění na dalších orgánech a možné obrazy při vyšetření magnetickou rezonancí.

Závěr. Projevy extramedulární hematopoezy jsou nespecifické a mohou imitovat mnoho závažnějších onemocnění. Při vyšetření zobrazovacími metodami je na ni třeba pomyslet při výskytu nálezů diskutovaných ve sdělení ve spojitosti s chronickými anémiemi, nebo procesy destruujiícím kostní dřeň. K potvrzení diagnózy je nutné histologické vyšetření.

Klíčová slova: extramedulární hematopoeza, helikální výpočetní tomografie, myelofibróza, ultrasonografie.

SUMMARY

Mírka H, Ohlidalová K, Ferda J, Vokurka S, Schützová M, Mukenšabl P, Fakan F, Pužman P. Extramedullary hematopoiesis with predominant renal involvement

Aim. Extramedullary hematopoiesis is a compensatory mechanism associated with bone marrow insufficiency. Most commonly it can be observed in chronic anemias (e.g. thalassemia) and myelofibrosis. Less frequently it may occur in malignant infiltration and toxic or radiation damage to the bone marrow.

Method. Our case study demonstrates ultrasound and computed tomography findings in an unusual case of extramedullary hematopoiesis involving kidneys in a patient with myelofibrosis. Findings in other organs and magnetic resonance features of this rare condition are also discussed.

Conclusion. Imaging findings in extramedullary hematopoiesis are usually non-specific and may mimic more serious diseases. Ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance findings discussed in this paper in patients with chronic anemias or pathologic processes destructing bone marrow evoke suspicion of this condition but final diagnosis necessitates histologic verification.

Key words: extramedullary hematopoiesis, helical computed tomography, myelofibrosis, ultrasonography.

ÚVOD

Extramedulární hematopoeza je kompenzatorní mechanismus provázející stavy spojené s insuficiencí krvetvorné kostní dřeně. Vzniká u nemocných s chronickými anémiemi (nejčastěji je popisována u talasémie), kdy krvetvorná kostní dřeň nestačí kompenzovat zvýšené nároky na produkci červených krvinek (1, 2). Příčinou jejího vzniku mohou být rovněž procesy, které kostní dřeň přímo destruuji. Nejčastěji je to myelofibróza, vzácněji nádorová infiltrace a toxické nebo radiační poškození (3–5). Infiltráty jsou obvykle mikroskopické. Makroskopické léze, které je možno detekovat pomocí zobrazovacích metod, jsou vzácnější (4). Typicky se extramedulární krvetvorná tkáň objevuje v játrech, slezině, uzlinách a paraspinnálních oblastech mediastina. Dalšími místy jejího výskytu jsou retroperitoneum,

tymus, ledviny, nadledviny, centrální nervový systém, gastrointestinální trakt, ovária, kůže, peritoneum, plíce a pleura (3, 6, 7). Kazuistika demonstruje vzácný případ nemocné s myelofibrózou a extramedulární hematopoezou postihující dominantně ledviny.

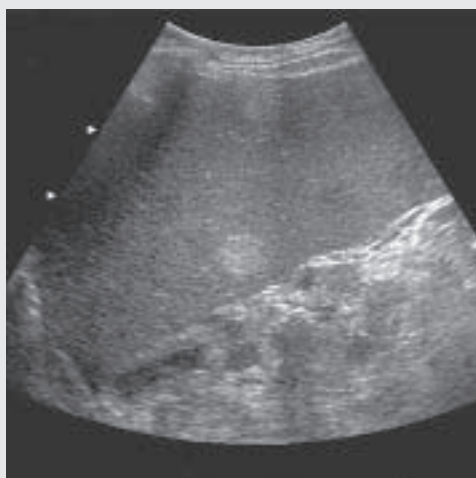
KAZUISTIKA

Třiasedmdesátiletá nemocná byla od května roku 2000 dispenzarizovaná na hematologickém oddělení pro blížící se neklasifikovatelné myeloproliferativní onemocnění s myelofibrózou. V anamnéze měla dále ischemickou chorobu srdeční, arteriální hypertenzi, diabetes mellitus 2. typu a chronickou renální insuficienci. Tři roky byla bez subjektivních obtíží. V roce 2003 došlo k rozvoji ascitu a lymfadenome-



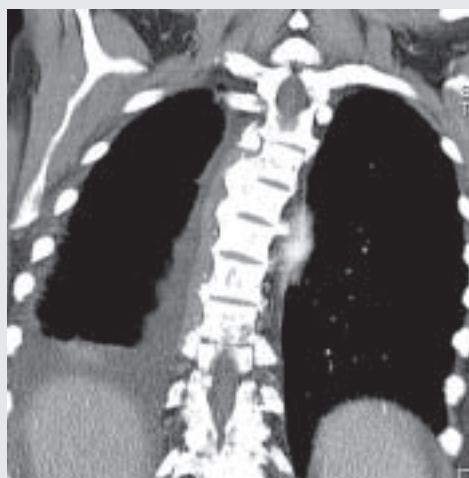
◀ Obr. 1

Obr. 3 ▶



◀ Obr. 2

Obr. 4 ▶



Obr. 1. Ultrasonografie – příčný řez levou ledvinou, sinus je vyplněný hyperechogenními hmotami vyklenujícími se navenek

Fig. 1. Ultrasonography – transverse image of the left kidney, sinus is filled with hyperechoic mass extending outwards.

Obr. 2. Ultrasonografie – sagitální řez slezinou, zvětšení orgánu se dvěma hyperechogenními ložisky

Fig. 2. Ultrasonography – sagittal image of the spleen. Splenomegaly with two hyperechoic lesions.

Obr. 3. Ultrasonografie – šikmý řez oblastí porta hepatis, zvětšené uzliny (šipky)

Fig. 3. Ultrasonography – oblique image of porta hepatis, enlarged lymph nodes (arrows).

Obr. 4. Výpočetní tomografie, rekonstrukce hrudníku v koronární rovině – patologické masy v paravertebrálním prostoru vpravo, pravostranný fluidothorax

Fig. 4. Computed tomography, coronal reformatted image of the thorax – pathologic masses in the right paravertebral space, effusion in the right pleural cavity.

galie. Pacientka byla v listopadu přijata na lůžkové oddělení k přešetření a vyloučení maligního původu obtíží. V té době bylo kromě základních laboratorních vyšetření realizováno ultrasonografické vyšetření břicha, výpočetní tomografie (CT) hrudníku a břicha, trepanobiopsie z lopaty kosti kyčelní, excize uzliny z axily a cytologické vyšetření ascitu.

V laboratorním nálezu byly známky renální insuficience (urea – 15 mmol/l, kreatinin 166 μ mol/l, kalium 5,4 mmol/l), hyperurikémie (513 μ mol/l), anémie ($2,56 \cdot 10^{12}$ /l), leukocytózy ($23 \cdot 10^9$ /l) a trombocytopenie ($78 \cdot 10^9$ /l).

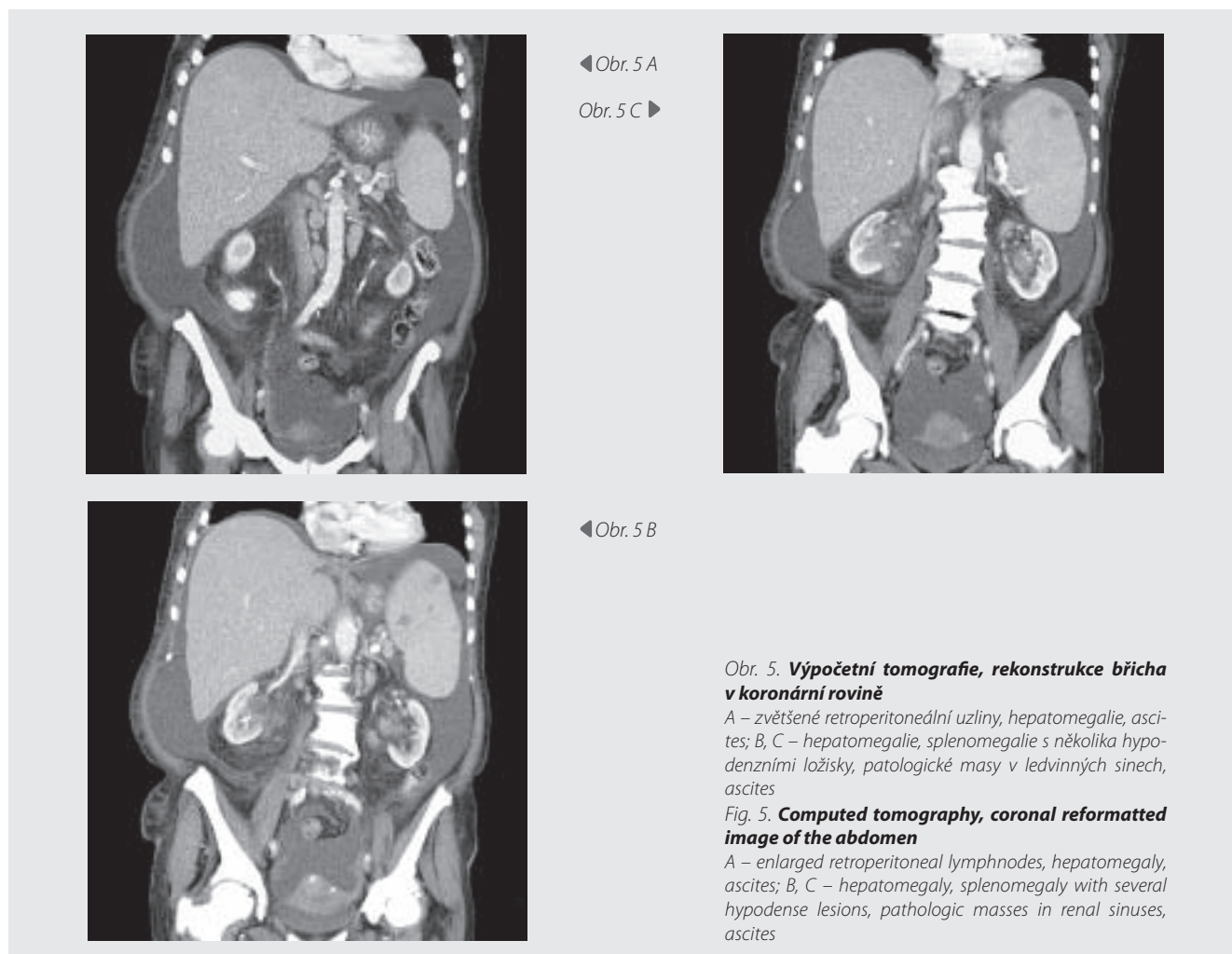
Ultrasonografické vyšetření (na přístroji GE Logiq 700 Expert series) zjistilo vyplnění obou ledvinových sínů homogenními hyperechogenními masami, bez známek infiltrace parenchymu a bez dilatace dutého systému (obr. 1). V kaličopánvičkovém systému pravé ledviny byla prokázána nevelká litiáza. Dále byla zjištěna hepatomegalie, splenomegalie s vícečetnými drobnými hyperechogenními ložisky (obr. 2), zvětšení retroperitoneálních uzlin (obr. 3) a větší množství ascitu. CT vyšetření (přístroj Siemens Somatom Sensation 16, 120 kV, 120 mAs, kolimace $16 \times 0,75$ mm, pitch 1,5, rot. perioda 0,5 s, s kontrastní látkou p.o. a i.v.) prokázalo v oblasti hrudníku oboustranný fluidothorax (větší vpravo) a nepřilíhající rozsáhlé homogenně enhancující měkkotkáňové masy v paravertebrálním prostoru vpravo (obr. 4).

V oblasti břicha byl nález ve shodě s ultrazvukovým vyšetřením. Byly zjištěny hypodenzní patologické masy v obou ledvinových síních, nefrolitiáza vpravo, hepatomegalie, sple-

nomegalie s vícečetnými drobnými hypodenzními ložisky, zvětšené retroperitoneální uzliny a ascites (obr. 5a–5c). Zachtýčený skelet byl difuzně sklerotický (obr. 6). Na základě obou výše uvedených vyšetření bylo vysloveno podezření na extramedulární hematopoezu při myelofibróze. V diferenciálně diagnostické rozvaze byla ještě zvažována možnost generalizace maligního nádorového onemocnění.

Histologický nález v kostní dřeni odpovídal primárnímu myeloproliferativnímu onemocnění s myelofibrózou. Připomínal chronickou myeloidní leukémii, nebyly však zjištěny chromozomální aberace. V uzlině byla prokázána extramedulární granulopoeza. Cytologie ascitu zjistila přítomnost erytrocytů a lymfocytů. Při žádném z těchto vyšetření nebyly nalezeny maligní elementy, což podporovalo souvislost sonografických a CT nálezů s výše uvedeným hematologickým onemocněním. Nemocná byla v dobrém stavu propuštěna do domácího ošetřování se symptomatickou terapií.

K další hospitalizaci přišla v říjnu 2004. Důvodem bylo výrazné zhoršení celkového stavu a progresse fluidothoraxu a ascitu. V laboratorním nálezu progredovaly známky renální insuficience (urea 22,7 mmol/s, kreatinin – 300 μ mol/l, kalium – 5,9 mmol/l). Hladina kyseliny močové byla nižší než při poslední hospitalizaci (333 μ mol/l). Kromě hladiny trombocytů byly lepší i hodnoty krevního obrazu (erytrocyty – $3,2 \cdot 10^{12}$ /l, leukocyty – $6,6 \cdot 10^9$ /l, trombocyty – $64 \cdot 10^9$ /l). Při kontrolním ultrazvukovém a CT vyšetření bylo zjištěno zvětšení již známého postižení ledvin a sleziny, vý-

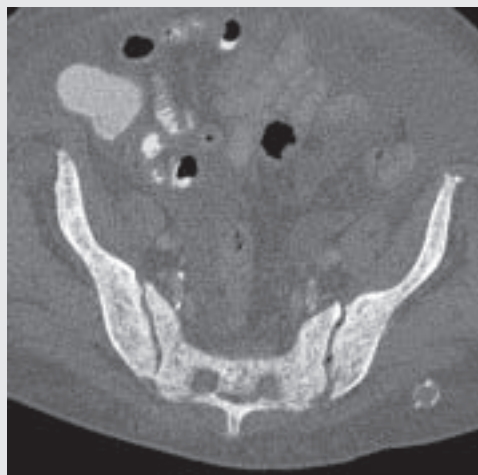


Obr. 5. Výpočetní tomografie, rekonstrukce břicha v koronární rovině

A – zvětšené retroperitoneální uzliny, hepatomegalie, ascites; B, C – hepatomegalie, splenomegalie s několika hypodenzními ložisky, patologické masy v ledvinových síních, ascites

Fig. 5. Computed tomography, coronal reformatted image of the abdomen

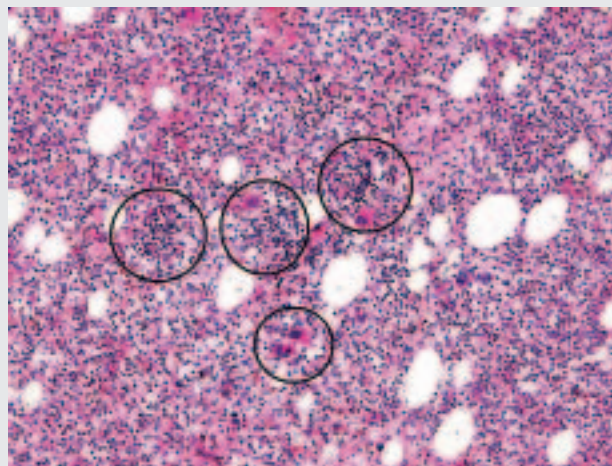
A – enlarged retroperitoneal lymphnodes, hepatomegaly, ascites; B, C – hepatomegaly, splenomegaly with several hypodense lesions, pathologic masses in renal sinuses, ascites



Obr. 6. Výpočetní tomografie, axiální řez v oblasti pánve – difuzní skleróza skeletu
Fig. 6. Computed tomography, axial image of the pelvis – diffuse osteosclerosis.

◀ Obr. 6

Obr. 7 ▶



Obr. 7. Histologický preparát z peripelvickeho tuku ledviny – leukemická infiltrace s ložisky extramedulární hematopoezy obsahujícími elementy všech krevních řad (v kroužcích)
Fig. 7. Histologic section of peripelvic renal fat – leukemic infiltration with foci of extramedullary hematopoiesis containing elements of all hematopoietic lines (circles)

potků v pleurálních dutinách a ascitu. Postižení uzlin retroperitonea, paravertebrálních měkkých tkání dolní hrudní páteře a skeletu bylo stacionární. Při evakuaci fluidothoraxu došlo k rozvoji pneumothoraxu, který si vynutil drenáž pohrudniční dutiny. Jako komplikace se přidala rozsáhlá pravostranná bronchopneumonie. Nemocná byla proto přeložena k další léčbě na kliniku tuberkulózy a respiračních nemocí. Další plánovaná invazivní diagnostika nebyla pro špatný celkový stav možná. Nemocná po 4 týdnech hospitalizace zemřela.

Pitevni nález prokázal blastický zvrstvení myeloproliferačního onemocnění typu idiopatické myelofibrózy v akutní myeloidní leukémii. Bezprostřední příčinou smrti byla katarálně hnisavá bronchopneumonie pravé plic. V infiltrátech v parapelvickeho tuku ledviny byla kromě leukemické infiltrace prokázána i ložiska extramedulární hematopoezy obsahující buňky všech tří krevních řad (obr. 7). Další popisované nálezy (infiltrace paravertebrálních prostor a ložiska ve slezině) nebyly, co se týká možnosti extramedulární hematopoezy, blíže histologicky verifikovány. Vzhledem k současnému výskytu s postižením ledvin je pravděpodobné, že byly stejné etiologie.

DISKUZE

Mimodřeňová lokalizace krvetvorby je charakteristická pro fetální období. Postnatálně se krevní elementy tvoří výhradně v kostní dřeni. Následkem onemocnění, které způsobí insuficienci kostní dřene, dochází podle současných teorií k hematogennímu šíření multipotentních kmenových buněk do extramedulárních tkání a orgánů. Vznikají infiltráty tvořené krvetvornou tkání, ve které může docházet k fibrotizaci nebo tukové konverzi (8, 9). Vznik paravertebrálních infiltrátů v mediastinu a retroperitoneu je vysvětlován přímou migrací kmenových buněk pod periost obratlů. Vzácněji mohou masy krvetvorné tkáně zasahovat i do páteřního kanálu, kde způsobují útlak míchy a míšních kořenů (10).

Infiltrace extramedulární hematopoezou může být difuzní nebo ložisková. Při difuzním postižení je při vyšetření zobrazovacími metodami zjišťováno zvětšení postiženého orgánu. Ložiskové léze mají různý charakter v závislosti na obsahu krvetvorné tkáně, vaziva a tuku. Při ultrasonografickém vyšetření jsou aktivní léze spíše hypoechogenní. Echogenita inaktivních ložisek se zvyšuje v závislosti na tukové nebo vazivové přeměně. Mohou napodobovat celou řadu nádorových onemocnění (4, 11). Při dopplerovském vyšetření nejsou zjišťovány známky patologické vaskularizace. Infiltráty obklopují cévy, ale nechovají se vůči nim infiltrativně a nezpůsobují trombózu (4). V nativním CT obraze jsou ložiska hypodenzní. Po aplikaci kontrastní látky se aktivní léze vysycují. Enhancement může mít homogenní i nehomogenní charakter. V tukově změněných ložiscích se objevují záporné denzity (6, 12). Při vyšetření magnetickou rezonancí je pro aktivní léze typický nízký signál v T1 i T2 vážených obrazech (to je dáno přítomností derivátů hemoglobinu obsahujících železo). V periférii je hyperintenzní lem. Pokud dochází k tukové konverzi, signál se v T1 i T2 vážených obrazech zvyšuje. Chování po aplikaci kontrastní látky je obdobné jako při CT vyšetření (9, 12).

Postižení ledvin patří mezi vzácné projevy tohoto onemocnění. Nejčastěji se infiltráty vyskytují v oblasti sinu, kde se krvetvorná tkáň nachází i ve fetálním období. Méně obvyklé je postižení peri- a pararenálních oblastí a ložiska uložená přímo v ledvině parenchymu. Onemocnění může napodobovat nádory nebo parapelvicke cysty. Při oboustranném útlaku dutého systému vede k ledviněmu selhání (1, 13–15).

V případě demonstrované pacientky nás na možnost extramedulární hematopoezy upozornil nález difuzní sklerózy kostní dřene současně s typickým (i když jen diskretním) postižením paraspinálních oblastí zadního mediastinu a skutečnost, že postižení ledvin bylo oboustranně symetrické, bez známek infiltrativního chování. Nálezy na játrech, slezině a lymfatických uzlinách, stejně jako pleurální výpotek a ascites, byly zcela nespecifické a mohly být způsobeny řadou dalších onemocnění.

Léčba spočívá v náhradě insuficientní krvetvorby transfuzemi. To je ovšem spojeno s rizikem vzniku hemosiderózy. Další možností je ozáření postižených oblastí nebo v případě expanzivního chování resekční léčba (10). Samotné postižení extramedulární hematopoiezou není smrtelné. Fatální průběh je obvykle způsoben progresí základního onemocnění, nebo komplikacemi. Stejně tomu bylo v demonstrovaném případě, kdy došlo k úmrtí na infekční komplikaci akutní myeloidní leukémie vzniklé blastickým zvratem myeloproliferačního onemocnění.

ZÁVĚR

Projevy extramedulární hematopoiezy jsou nespecifické a mohou imitovat mnoho závažnějších onemocnění. Pro diagnostiku je rozhodující histologický nálezn. Při vyšetření zobrazovacími metodami je na toto onemocnění třeba pomyslet při výskytu výše uvedených obrazů ve spojitosti s chronickými anémiemi nebo procesy destrujícími kostní dřeň. Demonstrované postižení ledvin patří mezi vzácné nálezy.

LITERATURA

1. Schnuelle P, Waldherr R, Lehmann KJ, Woenckhaus J, Back W, Niemir Z, van der Woude FJ. Idiopathic myelofibrosis with extramedullary hematopoiesis in the kidneys. *Clin Nephrol* 1999; 52(4): 256–262.
2. Tunaci M, Tunaci A, Engin G, Ozkorkmaz B, Dincol G, Acunas G, Acunas B, et al. Imaging features of thalassemia. *Eur Radiol* 1999; 9(9): 1804–1809.
3. Guermazi A, De Kerviler E, Cazals-Hatem D, Zagdanski AM, Frija J. Imaging findings in patients with myelofibrosis. *Eur Radiol* 1999; 9(7): 1366–1375.
4. Aytac S, Fitoz S, Akyar S, Atasoy C, Ereku S. Focal intrahepatic extramedullary hematopoiesis: color Doppler US and CT findings. *Abdom Imaging* 1999; 24(4): 366–368.
5. Coyne JD. Extramedullary haemopoiesis. *J Clin Pathol* 2005; 58(4): 448.
6. Kwak HS, Lee JM. CT findings of extramedullary hematopoiesis in the thorax, liver and kidneys, in a patient with idiopathic myelofibrosis. *J Korean Med Sci* 2000; 15(4): 460–462.
7. Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MD. Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci* 2004; 328(5): 299–303.
8. Gupta P, Naran A, Auh YH, Chung JS. Focal Intrahepatic Extramedullary Hematopoiesis Presenting as Fatty Lesions. *AJR* 2004; 182(4): 1031–1032.
9. Pauček B, Indrák K, Heřman M, Roček V. Tuková konverze ložisek extramedulární hematopoiezy. *Čes Radiol* 2002; 56(6): 335–338.
10. Peker P, Elebüsoy M, Akkol Ü, Bezurcüoğlu H. Paraplegia Due to Extramedullary Hematopoiesis in the Thalassemia Intermedia. *Turk J Med Sci* 2003; 33: 341–344.
11. Shawker TH, Hill M, Hill S, Garra B. Ultrasound appearance of extramedullary hematopoiesis. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1987; 6(6): 283–290.
12. Lee KJ, Boswell WD. Extramedullary hematopoiesis. *Applied Radiology Online* 2005; 34(10): nestr. (<http://www.appliedradiology.com/>)
13. Gibbins J, Pankhurst T, Murray J, McCafferty I, Baiden-Amissah K, Shafeek S, Lipkin GW. Extramedullary haematopoiesis in the kidney: a case report and review of literature. *Clin Lab Haem* 2005; 27(6): 391–394.
14. La Fianza A, Torretta L, Spinazzola A. Extramedullary hematopoiesis in chronic myelofibrosis encasing the pelvicaleal system and perirenal spaces: CT findings. *Urol Int* 2005; 75(3): 281–284.
15. Pamuk ON, Pamuk GE, Altiparmak MR, Sonsuz A, Solakoglu S, Kilicaslan I. Nephrotic syndrome associated with agnogenic myeloid metaplasia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(3): 661–663.