

Hematopoyesis extramedular: ¿mecanismo compensador o síndrome clínico? Descripción de un caso y revisión bibliográfica

J. ROSADA, M. BINDI, M. PINELLI, C. PANDOLFO, G. CASSETTI,
M. CASTIGLIONI

Unità Operativa Medicina Interna IV^o - Ospedale Cisanello, Azienda Ospedaliera.
Universitaria Pisana, Italia

EXTRAMEDULLARY HEMATOPOIESIS: COMPENSATORY MECHANISM OR CLINIC SYNDROME? CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

RESUMEN

La hematopoyesis extramedular (HEM) es clásicamente considerada un mecanismo compensador en pacientes con anemia crónica. Hígado, bazo y ganglios linfáticos son frecuentemente implicados. Sin embargo la HEM puede también desarrollarse, de manera generalmente asintomática, en otras localizaciones como timo, riñón, retroperitoneo, área paravertebral del tórax, pulmón, intestino y otras. Raramente es sintomática (HEMS), presentándose con una gran variedad de cuadros clínicos con evolución a veces fatal. Esta forma es subvalorada y poco conocida. Su reconocimiento como entidad clínica permite un diagnóstico precoz evitando, cuando es posible, una evolución letal. Los autores describen un caso donde fueron encontradas células de la médula ósea en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con linfoma no Hodgkin (LNH).

PALABRAS CLAVE: Hematopoyesis extramedular. Líquido cefalorraquídeo. Linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT

Extramedullary hematopoiesis (EMH) is a compensatory mechanism occurring in patients with chronic anemia. Liver, spleen, and lymph nodes are frequently involved. However, EMH may also develop in several sites such as thymus, kidneys, retroperitoneum, paravertebral areas of the thorax, lungs, bowel and others. Rarely symptomatic, it often shows a variety of clinical features. This condition, frequently, may be fatal. A correct early diagnosis of EHM might avoid, if possible, a bad prognosis. The Authors report a case where bone marrow cells were identified in centrifuge cerebrospinal fluid of a patient suffering from non-Hodgkin lymphoma.

KEY WORDS: Extramedullary hematopoiesis. Cerebrospinal fluid. Non-Hodgkin lymphoma.

Rosada J, Bindi M, Pinelli M, Pandolfo C, Cassetti G, Castiglioni M. Hematopoyesis extramedular: ¿mecanismo compensador o síndrome clínico? Descripción de un caso y revisión bibliográfica. *An Med Interna (Madrid)* 2007; 24: 77-80.

INTRODUCCIÓN

La presencia de células hematopoyéticas progenitoras con localización extramedular es característica de la etapa de vida intra-uterina. Durante el segundo trimestre de gestación el hígado se convierte en la principal fuente productora de glóbulos rojos, aunque si una cierta cantidad de hematíes se produce aún en el bazo y en los ganglios linfáticos. A partir de los últimos meses de gestación y hasta los 5 años de edad, los eritrocitos, granulocitos y monocitos se producen exclusivamente en la médula ósea de casi todos los huesos. Después de los 20 años los componentes de las tres principales líneas hematopoyéticas se forman en el tejido medular de los huesos planos. También en estos huesos la hematopoyesis disminuye con el avanzar de la edad (1). Se describe un caso de HEM con localización meníngea y se revisa la literatura a propósito.

CASO APORTADO

Varón italiano de 64 años ingresa en marzo del 2005 por intensa cefalea, fiebre continua y pancitopenia. En la historia resulta padecer de LNH di tipo B grado II (Real) ya tratado con quimioterapia según el esquema CHOP-R y sucesivamente con altas dosis de ciclofosfamida con el objetivo de movilizar las células estaminales en previsión de autotrasplante, por otra parte, nunca efectuado. Una reciente TAC total body describía una remisión de la enfermedad linfomatosa mientras la biopsia osteomedular evidenció una mielodisplasia secundaria en ausencia de infiltración neoplásica.

A su ingreso en el hospital en la exploración física se aprecia fiebre de 39 °C, palidez cutaneomucosa y esplenomegalia, PA 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca 128 latidos por minuto. El resto de la exploración física inicial es compatible con la normalidad.

Exploraciones complementarias. Los primeros análisis (Tabla I) muestran, entre otras cosas, pancitopenia con neutropenia de 830/ul. Se efectuaban exámenes virológicos (negativos) y hemocultivos seriados. Una TAC de cráneo no mostraba lesiones focales agudas ni signos de hipertensión cerebral. El paciente se trata con terapia de sostén, factores de crecimiento granulocitario, antimicóticos y antibióticos de amplio espectro de acción, con remisión del cuadro hematológico (Tabla I) y resolución de la fiebre. Por el persistir de la cefalea y la aparición sucesiva de signos meníngeos se efectuaba una punción lumbar diagnóstica. El análisis microscópico del LCR muestra un incremento del número total de células, constituidas por un gran número de neutrófilos, megacariocitos y células mieloides con maduración intermedia; cuadro representati-

TABLA I

Algunos exámenes hematológicos valor normal	Ingreso	10 días después
Ematocrito (vn. 40-54)	26,90%	38,4%
MCV (vn. 82-98)	76,9 fL	80 fL
MCH/MCHC(27-31/ 32-36)	26,9pg/34,9 g/dl	27pg/33,9 g/dl
Plaquetas (vn. 130-350)	44,0 x 10 ³ /ul	80 x 10 ³ /ul
GB (vn. 4,5-10.0)	1,11 x 10 ⁶ /ul	6,71 x 10 ⁶ /ul
PMN (40-74/ 1,9-8)	75%/0,83x10 ³ /ul	94,7%
Linfocitos (vn. 19-48)	2,7%	2,7%
Monocitos (vn. 3,4 -9)	1,9 %	1,9%
Eosinófilos(vn. 0,0-5,0)	0%	0%
Basófilos (vn. 0.0- 0.5)	0%	0,3%
Reticulocitos: (vn. 0,5-2,5)	1,8%	1,8%
Ferritina (vn. 26-306)	750 ug/ml	594 ug/ml
INR (vn.0,8-1,3)	1,48	1,48
Vitamina B ₁₂ (179-1162)	1.111 ug/L	-
Ácido fólico (vn. 2,7-34)	7 ng/ml	-
Bilirrubina t. (0,2-1,2)	1,3 mg/dl	1,3 mg/dl
Bilirrubina directa (0,1-0,4)	0,1 mg/dl	0,22 mg/dl
AST (vn. 5-45)	11 mg/dl	17 mg/dl
ALT (vn. 5-45)	15 mg/dl	17 mg/dl
F. alcalina (vn. 90-260)	90 U/L	155 U/L
LDH (vn. 230-460)	186 U/L	186 U/L
PCR (vn. 0-5)	25,9 mg/L	3,05 mg/L
Proteínas t. (vn. 6-8)	5,8 g/dl	5,9 g/dl/
Albúmina (vn. 3,7-5,3)	3,1 g/dl	3,8 g/dl
Creatinina (vn. 0,4-1,4)	0,80 mg/dl	0,7 mg/dl
Glicemia (vn. 60-110)	139 mg/dl	137 mg/dl
Na ⁺ (vn.136-146)	127 mEq/L	143 mEq/L
K ⁺ (vn. 3,5-5,1)	4 mEq/L	4,4 mEq/L
Ca (vn. 8,2-10,2)	7,1 mg/dl	8,4 mg/dl
Mg (vn 1,7-2,45)	2,4 mg/dl	2 mg/dl
pH arterioso (vn. 7,35-7,45)	7,44	7,47
PO ₂ (vn. 80-110)	86,6 mmHg	92,2 mmHg
PCO ₂ (vn. 35-45)	27,7 mmHg	36,5 mmHg
HCO ₃ (25)	19,1 mmol/l	26,2 mmol/l
SO ₂ en a _{ria}	96,7%	97,8%
Anticuerpos antifosfolípidos	negativos	-
Anti HIV 1-2	negativos	-
Antígenos virales LCR	negativos	negativos
Cultivos del LCR	negativos	negativos

vo de una población medular. El análisis citológico inmunohistoquímico se presentaba compatible con metaplasia mieloide: factor VIII y mieloperoxidasa positivos en los elementos morfológicamente compatibles. El análisis repetido del LCR en comparación con la sangre periférica y el hecho que ninguna raquicentesis fuera traumática o de difícil ejecución excluye la contaminación. Mientras tanto resulta positivo el hemocultivo a *Sterotrophomonas maltophilia* sensible al tratamiento antibiótico en acto. Dos semanas después del ingreso las condiciones neurológicas del paciente empeoran, entra en coma cerebral y fallece.

DISCUSIÓN

La HEM en el adulto es infrecuente y en general considerada un mecanismo compensador en pacientes con anemia crónica. Esta condición puede presentarse en curso de hemoglobinopatías, anemias hemolíticas, leucemias, enfermedades mieloproliferativas, linfomas o asociada a una pancitopenia yatrogénica. Raramente acompañando anemias carenciales (2), precedendo la manifestación clínica de la enfermedad hematológica a la base (3) o en ausencia de alteración hematológica asociada (4). Bazo, hígado y ganglios linfáticos son frecuentemente implicados, más raramente pulmón, timo, riñón, aparato gastrointestinal y urinario, retroperitoneo, área paravertebral del tórax, SNC y otros. Como suele ser asintomática la mayor parte de las veces es un hallazgo post-mortem.

Cuando la HEM es sintomática (HEMS) no debería ser considerada un mecanismo compensador sino una verdadera entidad clínica que se presenta, según el órgano o aparato interesado, con una gran variedad de cuadros clínicos. Para facilitar la descripción de algunos de estos nosotros preferimos agruparlos en 6 tipos: a) la HEMS que complica el SNC y periférico, uno de los más frecuentes en esta rara patología, que puede presentarse como cefalea intratable (5-7), afectación cerebelar (8), afasia (7), hemiparesis (7), pérdida del control esfintérico (6,7), otros signos de compresión medular (9-12), una banal cialgia (13), un exoftalmo monolateral(7), una hemorragia subdural (14) o paraparesis-paraplejía (6,15); b) la HEMS torácica puede agredir los pulmones y la pleura dando lugar a fibrosis pulmonar (16), derrame pleurítico mono o bilateral (17-19), hemotórax (20,21) a veces fatales (22), se puede presentar como una masa mediastinal o intratorácica de difícil interpretación (23) o infiltrar el corazón presentándose como precordialgia, disnea cardiaca (24), tamponamiento (24-26) o masa intraatrial (27,28) (la afectación miocárdica en particular la asociación con IMA es al contrario discutible); c) en la HEMS abdominal es frecuente la infiltración peritoneal como ascitis severa (19), incluso refractaria (29) o como un tejido proliferante que determina, en esta última forma, problemas en el diagnóstico diferencial de la carcinomatosis o del mesotelioma peritoneal (30), cuando su localización es perirenal o retroperitoneal se asocia a cuadros de uropatía obstructiva, infiltración tubulointersticial y urolitiasis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis (31,32), insuficiencia renal aguda (33) o puede manifestarse, también aquí, como una masa de dudoso significado (34); d) en la presentación intestinal, además de las hemorragias (35), se reportan casos de estreñimiento importante (36), de oclusión o abdomen agudo quirúrgico (37); e) la HEMS cutánea, de peor pronóstico, puede presentarse sola o acompañando las otras formas (26,38) y es caracterizada por un cuadro heterogéneo:

nódulos, lesiones papulares rojo-violetas (38), eritema papular o difuso, lesiones ulceradas, placas eritematosas, ampollas (39,40); y f) otras localizaciones menos reportadas son tiroides (3,41) como un nódulo único o como bocio multinodular, suprarrenal (42), testículo (38), próstata (43), ovario (44), endometrio (45) y oído medio (46) (todos los tejidos, órganos o sistemas pueden ser interesados).

El tratamiento de la HEMS es muy discutido y no existe un acuerdo entre los diferentes autores. En los casos no fatales registrados algunos se resuelven espontáneamente (21), otros con un intenso régimen de transfusiones (11,12,15), con radioterapia (7,31), cirugía o con combinaciones (47,48) de estos tratamientos según la localización y la modalidad de presenta-

ción. La HEM es una patología infrecuente, poco conocida, con frecuencia de tipo compensador a una hemopoyesis medular alterada. En nuestro caso la infiltración meningocefálica de la HEM en vez de comportarse como un mecanismo compensador de la hematopoyesis por el daño medular postquemioterápico, desarrolló un cuadro sindrómico neurológico con evolución letal. Los cuadros clínicos de presentación son numerosos y con evoluciones diversas. El conocimiento de esta patología nos ayuda por un lado, a no disminuir la importancia de una sintomatología no precisa que si se diagnostica precozmente, puede ser tratada y por otro lado a evitar, cuando es posible, una evolución desfavorable.

Bibliografía

- Guyton AC, Hall JE. Globuli rossi, anemia e policitemia. In: EdiSES s.r.l., editors. *Fisiologia Medica*. 9th ed. Città di Castello (PG): Sograte s.r.l.; 1999, p. 431-43.
- Fielding JR, Owens M, Naimark A. Intrathoracic extramedullary hematopoiesis secondary to B12 and folate deficiency: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr*. 1991; 15: 308-10.
- Leoni F, Fabbri R, et al. Extramedullary haematopoiesis in the thyroid multinodular goitre preceding clinical evidence of agnogenic myeloid metaplasia. *Histopathology* 1996; 28: 559-61.
- Bickhardt J, Schheithauer J, Matthiessen W. (Extramedullary hematopoiesis—a differential diagnosis of intrathoracic paravertebral tumors) *Pneumologie* 2004; 58: 660-5.
- Avvildiz O, Muftuoglu E, et al. Intracranial meningeal extramedullary hematopoiesis inducing serious headache in a patient with idiopathic myelofibrosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 28-9.
- Tan TC, Tsao J, Cheung FC. Extramedullary haemopoiesis in thalassaemia intermedia presenting as paraplegia. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 721-5.
- Landolfi R, et al. Meningeal hematopoiesis causino exophthalmus and hemiparesis in myelofibrosis: effect of radiotherapy. A case report. *Cancer* 1988; 62: 2346-9.
- Chishti MK, Bannister CM. Foci of extramedullary haemopoiesis in a cerebellar haemangioblastoma. *Br J Neurosurg* 1992; 6:157-62.
- Mutijima E, Hmissa S, Ziadi S, et al. (Cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis in a patient with beta-thalassaemia). *Rev Med Liege* 2005; 60: 41-4.
- Aliberti B, Patrikiou A, Terentiou A, Frangatou S, Papadimitriou A. Spinal cord compression due to extramedullary haematopoiesis in two patients with thalassaemia: Complete regression with blood transfusion therapy. *J Neurol* 2001; 248: 18-22.
- Lee AC, Chiu W, et al. Hypertransfusion for spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 89-94.
- Stahl SM, Ellinger G, Baringer JR. Progressive myelopathy due to extramedullary hematopoiesis: Case report and review of the literature. *Ann Neurol* 1979; 5: 485-9.
- Carazo ER, Herrera RO, de Fuentes TM, Rull JP, et al. Presacral extramedullary haematopoiesis with involvement of the sciatic nerve. *Eur Radiol* 1999; 9: 1404-6.
- Brown JA, et al. Subdural hemorrhage secondary to extramedullary hematopoiesis in postpolycythemic myeloid metaplasia. *Neurosurgery* 1984; 14: 588-91.
- Singounas EG, et al. Paraplegia in a pregnant thalassaemic woman due to extramedullary hematopoiesis: Successful management with transfusions. *Surg Neurol* 1991; 36: 210-5.
- Asakura S, Colby TV. Agnogenic myeloid metaplasia with extramedullary hematopoiesis and fibrosis in the lung. Report of two cases. *Chest* 1994; 105: 1866-8.
- Ibaba J, Kassapidis S, et al. Bilateral pleural effusions in a beta-thalassaemia intermedia patient with posterior mediastinal extramedullary hematopoietic masses. *Hemoglobin* 1999; 23: 249-53.
- Taher A, et al. Extramedullary hematopoiesis in patient with beta-thalassaemia intermedia manifesting as symptomatic pleural effusion. *Hemoglobin* 2001; 25: 363-8.
- Oren I, Goldman A, Haddad N, Azzam Z, et al. Ascites and pleural effusion secondary to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci* 1999; 318: 286-8.
- Xiros N, Economopoulos T, et al. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with hereditary spherocytosis. *Ann Hematol* 2001; 80: 38-40.
- Chu KA, Lai RS, et al. Intrathoracic extramedullary haematopoiesis complicated by massive haemothorax in alpha-thalassaemia. *Thorax* 1999; 54: 466-8.
- Chute DJ, Fowler DR. Fatal hemothorax due to rupture of an intrathoracic extramedullary hematopoietic nodule. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25: 74-7.
- Castelli R, Grazia dei G, Karini M, Cappellini MD. Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci* 2004; 328: 299-308.
- Mani S, Duffy TP. Pericardial tamponade in chronic myelomonocytic leukemia. *Chest* 1995; 107: 1184.
- Imam TH, Doll DC. Acute cardiac tamponade associated with pericardial extramedullary hematopoiesis in agnogenic myeloid metaplasia. *Acta Haematol* 1997; 98: 42-3.
- Shih LY, Lin FC, Kuo TT. Cutaneous and pericardial extramedullary hematopoiesis with cardiac tamponade in chronic myeloid leukemia. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 693-7.
- Freeman RK, Bethel KJ, et al. Extramedullary hematopoiesis presenting as an intraatrial mass in a patient with chronic myelogenous leukaemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 552-4.
- Burke AP, Virmani R. Cardiac myxoma. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 671-80.
- Jacobs P, Wood L, Robson S. Refractory ascites in the chronic myeloproliferative syndrome: A case report. *Am J Hematol* 1991; 37: 128-9.
- Scott WW Jr, Fishman EK. Extramedullary hematopoiesis mimicking the appearance of carcinomatosis or peritoneal mesothelioma: Computed tomography demonstration. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 82-3.
- Intragumtornchai T, Kasantikul V, et al. Obstructive uropathy due to extramedullary haematopoiesis in beta thalassaemia/haemoglobin E. *Postgrad Med J* 1993; 69: 75-7.
- Liu TT, Chen JB, Chen WJ, et al. Idiopathic myelofibrosis associated with renal extramedullary hematopoiesis and nephrotic syndrome: Case report. *Chang Gung Med J* 2000; 23: 169-74.
- Holt SG, Field P, Carmichael P, et al. Extramedullary haematopoiesis in the renal parenchyma as a cause of acute renal failure in myelofibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1438-40.
- Sharma AK. Tumefactive extramedullary hematopoiesis of the kidney in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 795-6.
- Schreibman D, et al. Small intestinal myeloid metaplasia. *Jama* 1988; 259: 2580-2.

36. Solomon D, Goodman H, Jacobs P. Case report: rectal stenosis due to extramedullary haemopoiesis-radiological features. *Clin Radiol* 1994; 49: 726-8.
37. Payan HM, et al. Acute surgical abdomen and myelofibrosis. *Mod Pathol* 1989; 2: 270-2.
38. Ruberto E, Paz R, et al. (Idiopathic myelofibrosis with extramedullary hematopoiesis foci in the skin and testicles. Report of a case) *Sangre (Barc)* 1995; 40: 157-60.
39. Loewy G, Mathew A, Distenfeld A. Skin manifestation of agnogenic myeloid metaplasia. *Am J Hematol* 1994; 45: 167-70.
40. Patel BM, Su WP, Perniciaro C, Gertz MA. Cutaneous extramedullary hematopoiesis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32 (5 Pt 1): 805-7.
41. Lazzi S, Als C, Laissue J, et al. Extensive extramedullary hematopoiesis in a thyroid nodule. *Mod Pathol* 1996; 9: 1062-5.
42. Calhoun SK, Bergman K, et al. Extramedullary hematopoiesis in achil with hereditary spherocytosis: An uncommon cause of an adrenal mass. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 879-81.
43. Ruberto E, Paz R, et al. (Idiopathic myelofibrosis with extramedullary hematopoiesis foci in the skin and testicles. Report of a case) *Sangre (Barc)* 1995; 40: 157-60.
44. Humphrey PA, Vollmer RT. Extramedullary hematopoiesis in the prostate. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 486-90.
45. Huang CW, Hsueh S, Chang MY. Agnogenic myeloid mataplasia in an ovarian steroid cell tumor with virilization: A case report. *J Reprod Med* 2004; 49: 765-8.
46. Sirgi KE, Swanson PE, Gersell DJ. Extramedullary hematopoiesis in the endometrium. Report of four cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 643-6.
47. Applebaum EL, Frankel A. Extramedullary hematopoiesis of the middle ear. *Am J Otolaryngol* 1989; 10: 287-90.
48. Ohta Y, Nagashima K, et al. Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis associated with polycythemia vera—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42: 40-3.
49. Martínez-Rodrigo MA, Saldana D, et al. (Spinal cord compression secondary to epidural extramedullary hematopoiesis in thalassemia: A clinical case and review of literature) *Rev Neurol* 1998; 27: 998-1004.