

CASOS CLÍNICOS

Hematopoyesis extramedular cutánea en mielofibrosis idiopática: a propósito de un caso

F. Corella^a, M.A. Barnadas^a, R. Bordes^b, R. Curell^b, Í. Espinosa^b, C. Vergara^b y A. Alomar^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Resumen. La hematopoyesis extramedular cutánea es una manifestación infrecuente de los procesos mieloproliferativos crónicos, principalmente de la mielofibrosis crónica idiopática. En el adulto se manifiesta como máculas, pápulas, nódulos y úlceras en el tronco. La aparición suele darse poco después del diagnóstico y todavía es una cuestión debatida la posible relación entre la esplenectomía y la aparición de los focos de hematopoyesis extramedular. El diagnóstico se realiza mediante estudio histopatológico y la visualización de un infiltrado compuesto por diferentes combinaciones de precursores mieloides, eritroides y células megacariocíticas. El tratamiento es sintomático y el propio de la enfermedad de base. Aportamos un nuevo caso asociado a mielofibrosis crónica idiopática que a los 9 años del diagnóstico presentó focos de hematopoyesis extramedular cutánea. Dichas lesiones siguieron un curso progresivo, desarrollando posteriormente una leucemia mielóide aguda.

Palabras clave: hematopoyesis extramedular, mielofibrosis idiopática, precursores eritroides, mieloides y megacariocitos.

A CASE OF CUTANEOUS EXTRAMEDULLARY HEMATOPOIESIS ASSOCIATED WITH IDIOPATHIC MYELOFIBROSIS

Abstract. Cutaneous extramedullary hematopoiesis is a rare manifestation of chronic myeloproliferative processes, mainly chronic idiopathic myelofibrosis. In adults, it manifests as macules, papules, nodules, and ulcers on the trunk. The lesions usually appear soon after diagnosis and the possibility of a relationship between splenectomy and the appearance of extramedullary foci of hematopoiesis is still debated. Diagnosis is based on histopathology showing an infiltrate with different combinations of myeloid and erythroid cell precursors and megakaryocytes. Symptomatic treatment is provided alongside treatment of the underlying disease. We report a new case associated with chronic idiopathic myelofibrosis in which foci of cutaneous extramedullary hematopoiesis were observed 9 years after initial diagnosis. The lesions were progressive and the patient went on to develop acute myeloid leukemia.

Key words: extramedullary hematopoiesis, idiopathic myelofibrosis, erythroid precursors, myeloid precursors, megakaryocytes.

Introducción

La hematopoyesis extramedular cutánea (HEC) se define como la presencia de elementos hematopoyéticos fuera de la médula ósea. Este proceso ocurre de forma fisiológica en embriones de 8 a 45 cm¹, siendo rara su manifestación des-

pués de este período. Se han descrito casos en neonatos en el contexto de infecciones intrauterinas y desórdenes hematológicos². En adultos puede observarse asociado a síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos, es decir, a desórdenes en los que existe una hematopoyesis ineficaz o excesiva debido a la formación de un clon neoplásico derivado de una célula madre hematopoyética alterada³. Los procesos más frecuentemente asociados a la hematopoyesis extramedular cutánea son los síndromes mieloproliferativos crónicos, en concreto la mielofibrosis idiopática. De manera anecdótica se ha asociado a otras entidades como paquidermoperiostosis, pilomatrixomas, hemangiomas e incluso tras la inyección subcutánea de interleucina 3³. Se presenta el caso de una paciente, con antecedentes de mie-

Correspondencia:
Francisca Corella.
Departamento de Dermatología.
Hospital Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167.
08025 Barcelona. España.
fcorella@santpau.es

Aceptado el 6 de julio de 2007.



Figura 1. Nódulos eritemato-violáceos, indurados, en mama izquierda.



Figura 2. Nódulos eritemato-violáceos, indurados, en cuero cabelludo.

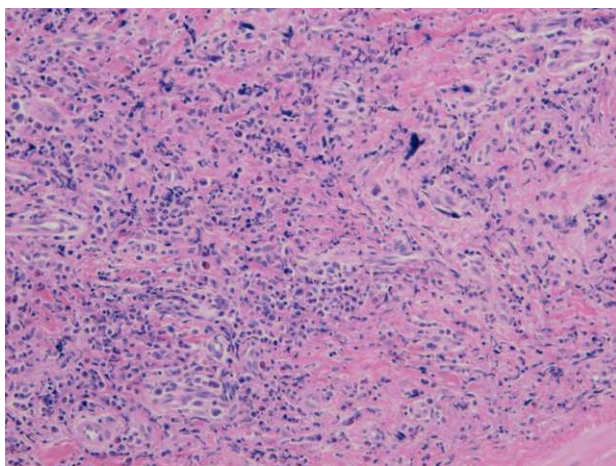


Figura 3. Hematoxilina-eosina $\times 200$: infiltrado compuesto por precursores mieloides y megacariocitos.

lofibrosis idiopática, que tras 9 años de evolución desarrolló lesiones cutáneas compatibles histológicamente con focos de hematopoyesis extramedular cutánea.

Caso clínico

Mujer de 55 años que consultó en noviembre de 2005 por la aparición de dos nódulos, uno en noviembre de 2004 en la región mamaria superior izquierda, y otro en octubre de 2005 en la región mamaria inferior. También refería la presencia de tres nódulos en el cuero cabelludo desde el 2002 por los que no había consultado previamente.

Entre sus antecedentes patológicos destacaba el diagnóstico de trombocitosis esencial en 1984 con posterior transformación a mielofibrosis idiopática en 1993. La paciente se mantuvo asintomática hasta que en 1998 desarrolló una esplenomegalia progresiva, requiriendo en 2001 una esplenectomía terapéutica y el inicio de tratamiento con hidroxiurea y posteriormente con anagrelide. Ambos fármacos se suspendieron por efectos secundarios y se mantuvo a la paciente con tratamiento sintomático y controles periódicos. En febrero de 2004 la enfermedad progresó y la biopsia de médula ósea mostró la transformación de la mielofibrosis idiopática a una leucemia mieloide aguda, por lo que se decidió iniciar tratamiento con 6-mercaptopurina.

A la exploración destacaba, en la región mamaria izquierda, la presencia de dos nódulos eritemato-violáceos, indurados, de 15 \times 15 mm (nódulo superior) y 10 \times 8 mm (nódulo inferior) (fig. 1). También se observaba presencia en cuero cabelludo de otros tres nódulos de similares características de 30, 20 y 10 mm de tamaño respectivamente. (fig. 2).

Se realizó una biopsia de una lesión de la mama y de otra del cuero cabelludo. En ambas lesiones el estudio anatomopatológico fue similar, con la presencia de un denso infiltrado en dermis reticular compuesto por células mieloides en diferentes estadios de maduración y por megacariocitos. Se practicó un estudio inmunohistoquímico, observándose positividad para la mieloperoxidasa y para el CD68. El número de células CD34 positivas no fue significativo. Estos hallazgos fueron compatibles con el nuestro de hematopoyesis extramedular cutánea (figs. 3, 4 y 5).

En una analítica reciente destacaba una hemoglobina de 90 g/l, plaquetas 165 $\times 10^9/l$ y leucocitos 8,48 $\times 10^9/l$ (5% blastos, 57% neutrófilos, 16% linfocitos, 1% eosinófilos y basófilos, 12% leucoblastos, 2% mielocitos y 2% metamielocitos).

Dada la lenta progresión de las lesiones y la falta de sintomatología acompañante se optó por una actitud expectante. Las lesiones han permanecido estables hasta el momento actual.

Discusión

La mielofibrosis idiopática se caracteriza por la proliferación de células endoteliales y fibroblastos en la médula

ósea⁴, lo cual provoca la disrupción de la barrera entre la médula ósea y la sangre periférica con la posterior migración y proliferación de células madre hematopoyéticas en otros órganos³.

La hematopoyesis extramedular en el contexto de una mielofibrosis idiopática fue descrita por primera vez por Hickling en 1937 citado por Kuo et al⁵. En la mayoría de casos reportados los focos de hematopoyesis extramedular se localizan en bazo e hígado. Otras localizaciones incluyen ganglios, retroperitoneo, columna vertebral, riñones, glándulas suprarrenales, tracto gastro-intestinal, pulmón y mamas. La afectación de la piel es rara y la de otros órganos como los testículos es excepcional⁶. El hecho de que se afecten más frecuentemente unos órganos que otros puede deberse a la predilección de las células madre hematopoyéticas por implantarse en órganos ya predispuestos a la hematopoyesis, como lo serían el bazo o el hígado. Recientemente se ha realizado una revisión de 510 casos de pacientes con hematopoyesis extramedular, observándose que en sólo 27 de los 510 casos los focos de hematopoyesis no eran hepatoesplénicos y que 18 de los 27 casos eran secundarios a mielofibrosis crónica idiopática de base⁷.

La afectación de la piel es infrecuente y se ha estimado una prevalencia del 0,4% de los casos⁸. Se cree que la esplenectomía podría actuar como un factor predisponente en la siembra de focos de hematopoyesis extramedular en la piel, bien sea a través del arrastre mecánico presente durante el acto quirúrgico^{8,9}, bien mediante la expansión de estos focos de hematopoyesis del bazo a otros órganos, como el hígado o la piel¹⁰. La relación entre la esplenectomía y la hematopoyesis en la piel sigue estando en discusión, ya que si bien hay casos descritos, en la mayoría o no existía el antecedente de esplenectomía previa^{1-3,6,11}, o el período entre ésta y la aparición del foco de hematopoyesis en la piel era demasiado prolongado^{12,13}. Las lesiones cutáneas pueden manifestarse de forma muy variada, como máculas, pápulas, nódulos e incluso como úlceras⁵. Hay casos descritos de lesiones cutáneas tipo angioma¹⁴ y otros con formación de ampollas y hemorragias¹⁰. La localización más frecuente en el adulto es el tórax y el abdomen y en el niño la cabeza y el cuello². En la mayoría de casos descritos las lesiones suelen ser múltiples, en número superior a 10^{9,11-13,15}, habiéndose reportado casos aislados con más de 50 lesiones¹. El diámetro oscila entre 0,5 cm y 5 cm^{9,10,12-13}, aunque se ha descrito algún caso con un tamaño superior a 10 cm⁸. No se ha encontrado relación entre el grado de fibrosis de la médula ósea y la extensión de las lesiones cutáneas de hematopoyesis extramedular¹⁵.

En la mayoría de los casos las lesiones suelen aparecer en el intervalo de un año tras el diagnóstico de la mielofibrosis, aunque se ha publicado algún caso aislado en el que las lesiones de la piel han aparecido hasta 8 años después¹⁴, o en el que la enfermedad ha comenzado junto a las lesiones cutáneas^{10,16}.

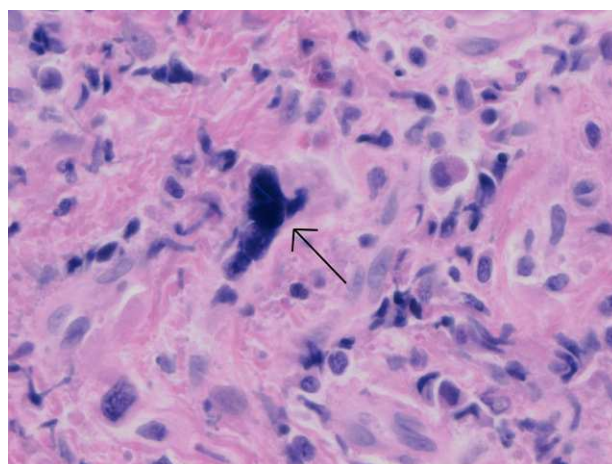


Figura 4. Hematoxilina-eosina $\times 400$: detalle de un megacariocito (flecha negra).

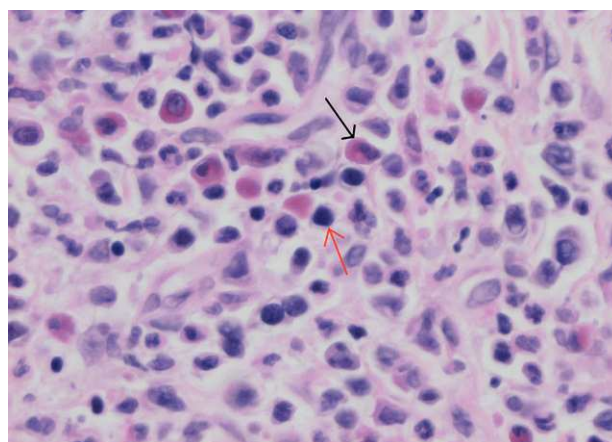


Figura 5. Hematoxilina-eosina $\times 400$: detalle de los precusores mieloides (flecha roja) y eosinófilos (flecha negra).

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado dérmico de aspecto polimorfo, compuesto por una combinación de precusores mieloides, eritroides y megacariocitos¹³. En una revisión de casos de hematopoyesis extramedular cutánea, realizada por Mizoguchi et al¹⁰, encontraron que en un número elevado de casos sólo existían precusores de dos o de una serie hematopoyética. En los niños con frecuencia existe un predominio de los precusores eritroides, y los megacariocitos suelen estar ausentes, mientras que en los adultos suelen predominar los megacariocitos². Sólo la mitad de los casos con hematopoyesis extramedular cutánea en adultos muestran precusores eritroides en la biopsia². A través de estudios inmunohistoquímicos se han observado reacciones positivas para mieloperoxidasa (serie mieloides) y para el factor de von Willebrand (serie megacariocítica). La mayoría de células precursoras mieloides eran únicamente positivas para mieloperoxidasa, confirmando su estirpe granulocítica. Sólo en una minoría de células se

observó positividad para el CD68, el cual es expresado tanto en células granulocíticas maduras e inmaduras como en monocitos y macrófagos¹⁶. En un caso publicado por Kwon et al se observó un gran número de precursores eosinofílicos, siendo su significado desconocido hasta el momento¹¹.

El diagnóstico diferencial principal se debe realizar con la leucemia cutis, ya que en un 8% de los casos se ha descrito una evolución de la mielofibrosis crónica idiopática a una leucemia mieloide aguda^{9,17}. En el caso que nos ocupa existía, en el momento de las biopsias, una leucemia mieloide aguda establecida. Cabría pensar si el infiltrado cutáneo no es en realidad una infiltración leucémica. La larga evolución previa de las lesiones y las características histológicas del infiltrado no apoyan este diagnóstico. En un infiltrado leucémico esperaríamos mayor monomorfismo y densidad celular, así como un mayor número de células CD34.

Se han descrito casos de fallecimiento por transformación leucémica de la enfermedad¹⁵, sobre todo en los que se encontraban megacariocitos atípicos⁵.

Se recomienda el tratamiento de los focos de hematopoyesis extramedular cutánea si las lesiones cutáneas son sintomáticas o por su localización o extensión, o en casos en los que la enfermedad de base requiera tratamiento sistémico. Se han publicado respuestas de las lesiones cutáneas tras el tratamiento de la enfermedad de base con hidroxiurea^{8,15} y con interferón alfa¹⁶, aunque en ambas modalidades existen fracasos terapéuticos¹³. Se han publicado casos de lesiones cutáneas tratadas con haz de electrones con buena respuesta clínica^{5,8}.

En nuestro caso queremos destacar la aparición de focos de hematopoyesis extramedular cutánea 9 años tras el diagnóstico de la mielofibrosis idiopática, y el desarrollo de nuevos focos después de la transformación leucémica de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Puig L, Pilar García M, de Moragas JM, Matías Guiu X, Moreno A, Cadafalch J. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with acute myelofibrosis. *Arch Dermatol*. 1988;124:329-31.
2. Fernández Acenero MJ, Borbujo J, Villanueva C, Penalver J. Extramedullary hematopoiesis in an adult. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:62-3.
3. Haniffa MA, Wilkins BS, Blasdale C, Simpson NB. Cutaneous extramedullary hemopoiesis in chronic myeloproliferative and myelodysplastic disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:S28-31.
4. Wolf BC, Neiman RS. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: pathophysiologic implications of the correlation between bone marrow changes and progression of splenomegaly. *Blood*. 1985;65:803-9.
5. Kuo T. Cutaneous extramedullary hematopoiesis presenting as leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:592-6.
6. Ruberto E, Espinola R, Brusco J, Bacchiocchi M, Zoppi J, Paz R. [Idiopathic myelofibrosis with extramedullary hematopoiesis foci in the skin and testicles. Report of a case]. *Sangre (Barc)*. 1995;40:157-60.
7. Koch CA, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1223-33.
8. Hocking WG, Lazar GS, Lipsett JA, Busuttill RW. Cutaneous extramedullary hematopoiesis following splenectomy for idiopathic myelofibrosis. *Am J Med*. 1984;76:956-8.
9. Revenga F, Horndler C, Aguilar C, Paricio J. Cutaneous extramedullary hematopoiesis. *Int J Dermatol*. 2000;39:957-8.
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. Kwon KS, Lee JB, Jang HS, Chung TA, Oh CK. A case of cutaneous extramedullary hematopoiesis in myelofibrosis with a preponderance of eosinophilic precursor cells. *J Dermatol*. 1999;26:379-84.
12. Patel BM, Su WP, Perniciaro C, Gertz MA. Cutaneous extramedullary hematopoiesis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:805-7.
13. Hoss DM, McNutt NS. Cutaneous myelofibrosis. *J Cutan Pathol*. 1992;19:221-5.
14. Pagerols X, Curc N, Marti JM, Vives P. Cutaneous extramedullary haematopoiesis associated with blast crisis in myelofibrosis. *Clin Exp Dermatol*. 1998;23:296-7.
15. Schofield JK, Shun JL, Cerio R, Grice K. Cutaneous extramedullary hematopoiesis with a preponderance of atypical megakaryocytes in myelofibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:334-7.
16. Lane JE, Walker AN, Kulharya A, Marzec T. Cutaneous sclerosing extramedullary hematopoietic tumor in chronic myelogenous leukemia. *J Cutan Pathol*. 2002;29:608-12.
17. Ribera JM, Bladé J, Feliu E, Palo J, Mascaró JM, Rozman C. [Idiopathic myelofibrosis with cutaneous myeloid metaplasia]. *Sangre (Barc)*. 1984;29:478-80.