

## Kontrastverstärkter Ultraschall einer nodulären extramedullären Hämatopoese der Milz bei einem Patienten mit primärer Myelofibrose

## Contrast-Enhanced Ultrasound of Nodular Splenic Extramedullary Hematopoiesis in a Patient with Underlying Primary Myelofibrosis

### Einleitung

Die extramedulläre Hämatopoese (EMH) ist pathophysiologisch betrachtet eine kompensatorische Reaktion auf die ineffektive Erythropoese, wie sie unter Leukämie und bei myeloproliferativen Erkrankungen wie der Myelofibrose (MF) beobachtet wird. Die EMH besteht aus einer außerhalb des Knochenmarks stattfindenden, diffusen Proliferation der Erythrozyten-Vorläuferzellen in retikuloendothelialen Organen wie der Milz, der Leber und den Lymphknoten. Die noduläre EMH, eine morphologische Variante, findet man in der Milz selten. Diese Läsionen wurden schon früher im Ultraschall (US) als echoreich beschrieben, aber nur wenige Fälle weisen einen korrelierenden histopathologischen Befund auf. Der kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS) gilt als besonders wertvolle Methode für die im B-Mode-US nachgewiesenen nodulären Läsionen, da er eine Differenzierung zwischen Benignität und Malignität erlaubt (Görg C. Eur J of Radiology 2007; 64: 189–201). Allerdings gibt es bis jetzt nur 1 Fall von hyperechogenen Milzläsionen, die mit CEUS untersucht wurden und bei denen eine histopathologische Korrelation berichtet wurde (Huynh MQ et al. Ultraschall in Med 2009; 30: 297–299).

### Fallbericht

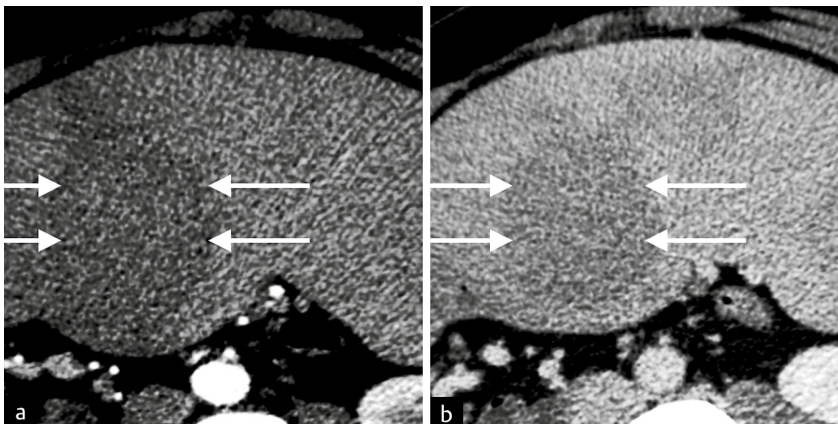
Ein 37-jähriger gesunder Mann ohne klinische Vorgeschichte wurde aufgrund von über 2 Tage fortdauernden Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Nachtschweiß von seinem Hausarzt

### Introduction

Extramedullary hematopoiesis (EMH) is a pathophysiological compensatory response due to insufficient erythropoiesis seen in leukemia and myeloproliferative diseases such as myelofibrosis (MF). It consists of diffuse proliferation of erythroid precursors outside the bone marrow in reticuloendothelial organs such as the spleen, liver and lymph nodes. Nodular EMH, a morphological variant, is rarely found in the spleen. These lesions have previously been reported as hyperechoic on ultrasound (US), but only a few cases presented a histopathological correlation. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is considered to be a particularly valuable tool for nodular lesions detected on B-mode US because of its ability to differentiate benign from malignant (Görg C. Eur J of Radiology 2007; 64: 189–201). However, to date only one case of hyperechoic splenic lesions studied with CEUS with histopathological correlation has been reported (Huynh MQ et al. Ultraschall in Med 2009; 30: 297–299).

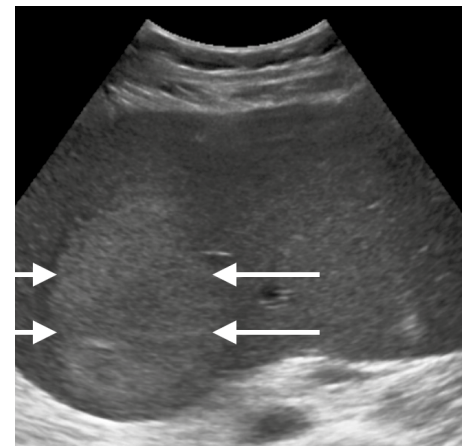
### Case Report

A 37-year-old male in good health with no previous medical history was referred by his family practitioner to our university hospital because of a two-day history of abdominal pain, diarrhea, nausea and nocturnal sweating. A contrast-enhanced computed tomography (CECT) scan with a native study was performed in our department and excluded inflammatory abdominal disease



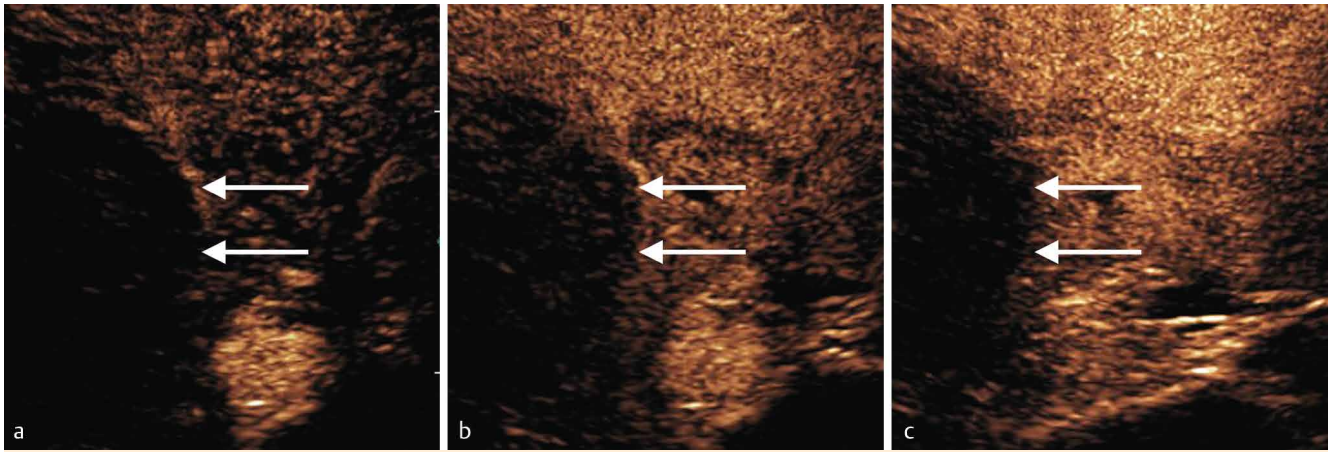
**Fig. 1** Contrast-enhanced computed tomography abdominal scan showed **a** hypodense splenic lesion in the arterial phase **a**. Contrast-enhanced computed tomography abdominal scan showed weak hypoenhancement of the splenic lesion in the portal phase **b**.

**Abb. 1** Die kontrastverstärkten computertomografischen Aufnahmen des Abdomens zeigen eine hypodense Milzläsion in der arteriellen Phase **a** und ein schwaches Hypoenhancement der Milzläsion in der portalen Phase **b**.



**Fig. 2** B-mode abdominal ultrasound showed a round, well-delineated, hyperechoic splenic lesion.

**Abb. 2** Das sonografische B-Bild des Abdomens zeigte eine runde, gut umrissene, echoreiche Milzläsion.



**Fig.3** Contrast-enhanced ultrasound of the splenic lesion revealed no enhancement in arterial phase **a**, followed by no enhancement in venous phase **b**, and late phase **c**.

**Abb.3** Der kontrastverstärkte Ultraschall der Milzläsion zeigte keine Kontrastaufnahme in der arteriellen Phase **a**, gefolgt von fehlender Kontrastaufnahme in der venösen Phase **b** und der Spätphase **c**.

in unser Universitätskrankenhaus überwiesen. Eine kontrastverstärkte Computertomografie (CECT) wurde in unserer Abteilung im Rahmen der Untersuchung durchgeführt und führte zum Ausschluss von entzündlichen Baucherkrankungen und eines akuten Aortensyndroms. Allerdings wurde eine vergrößerte Milz mit einem Ausmaß von  $33 \times 21 \times 11$  cm nachgewiesen sowie eine runde, gut umrissene Raumforderung von  $6 \times 5 \times 5$  cm in der inferior-medialen Milzregion. Diese war bei 72 HU spontan hypodens und zeigte eine schwache homogene Kontrastaufnahme bei 84 HU in der portalen Phase (◉ **Abb.1a, b**).

Daraufhin wurde zur Abklärung der Splenomegalie und der zuvor erwähnten Raumforderung ein abdominaler Ultraschall (US) durchgeführt. Die runde, gut umrissene Raumforderung im Inneren der Milz wurde bestätigt und erschien im B-Bild homogen und echoreich (◉ **Abb.2**). Die kontrastverstärkte Sonografie wurde daraufhin mit injizierten Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen (SonoVue®, Bracco, Milan, IT) durchgeführt. Zu Beginn während der arteriellen Phase erschien die Raumforderung echoarm, gefolgt von einem weiterhin homogenen echoarmen Bild in der venösen Phase und Spätphase (◉ **Abb.3a–c**).

Das Gesamtblutbild und die biochemischen Blutparameter ergaben eine Linksverschiebung ohne Leukozytose und einen LDH-Wert von 588 U/l. Im peripheren Blutausschrieb wurden Dacryozyten und Megakaryozyten nachgewiesen. Wegen des Verdachts auf eine hämatologische Erkrankung wurde eine Knochenmarksbioptie veranlasst, die morphologische Anomalien zeigte sowie einen Anstieg der Granulozyten-Vorläuferzellen und der Megakaryozyten zusammen mit einer retikulären Fibrose 3. Grads. Somit konnte die Diagnose primäre MF gestellt werden, die schließlich durch das Vorliegen einer JAK2 V617F-Mutation belegt wurde. Die intramedulläre Blastenzahl befand sich im Normalbereich. Da die Bildcharakteristika einer Milzläsion noch nicht festgelegt waren, wurde eine US-gestützte Vollschnittbiopsie (Biopince™ 18G, Angiotech, Stenløse, DK) durchgeführt.

Diese wies lose Anhäufungen von großen atypischen Megakaryozyten mit hyperchromatischen und irregulären Kernen unterschiedlichster Größe auf, die durch den immunhistochemischen Nachweis von Factor VIII bestätigt wurden. Darüber hinaus wur-

and acute aortic syndrome. However, an enlarged spleen, measuring  $33 \times 21 \times 11$  cm, was detected along with a round, well-delineated splenic mass measuring  $6 \times 5 \times 5$  cm in the inferior-medial splenic region and was spontaneously hypodense at 72 HU with weak homogenous enhancement at 84 HU in the portal phase (◉ **Fig.1a, b**).

Subsequently, abdominal ultrasound (US) was performed to further characterize the splenomegaly and the aforementioned mass. The round, well-delineated intrasplenic mass was confirmed and appeared homogenous and hyperechoic on B-mode (◉ **Fig.2**). Contrast-enhanced ultrasound was then performed using injected sulfur hexafluoride microbubbles (SonoVue®, Bracco, Milan, Italy). Initially, during the arterial phase, the mass appeared hypoechoic, followed by a continued homogenous hypoechoic appearance in the venous and late phases (◉ **Fig.3a–c**).

The complete blood count and biochemical blood analysis showed a left-shift without leukocytosis and LDH at 588 U/l. A peripheral blood smear revealed the presence of dacryocytes and megakaryocytes. Faced with a possible hematological disease, a bone marrow biopsy was performed, demonstrating morphological anomalies and an increase in the number of granulocyte precursors and megakaryocytes along with grade-three reticular fibrosis, thus establishing the diagnosis of primary MF, which was eventually corroborated by positivity for a JAK2 V617F mutation. The intramedullary blast cell count was in the normal range.

Since the imaging features of a splenic lesion were undetermined, a US-guided full core biopsy (Biopince™ 18G, Angiotech, Stenløse, Denmark) was performed. It revealed loose clusters of large atypical megakaryocytes with hyperchromatic and irregular nuclei of various sizes confirmed by factor VIII positivity using immunohistochemistry. Moreover, other hematopoietic precursors of erythocytic and granulocytic lineages were detected without any visible blast cells (◉ **Fig.4a–e**). Splenic EMH was confirmed in the context of an underlying MF.

Ruxolitinib, a Janus Kinase inhibitor for subtype JAK2, was initiated immediately and the patient was discharged from the hospital after a decrease in abdominal pain. A follow-up at six months

den andere hämatopoetische Vorläuferzellen der Erythrozyten- und Granulozyten-Blutzelllinien ohne sichtbare Blasten nachgewiesen (◻ **Abb. 4a–e**).

Die EMH der Milz wurde bei zugrunde liegender MF bestätigt. Sofort wurde eine Therapie mit Ruxolitinib, einem Januskinase-Inhibitor für den Subtyp JAK2, begonnen und der Patient wurde nach Abklingen der Bauchschmerzen aus dem Krankenhaus entlassen. Die Folgeuntersuchung 6 Monate später zeigte ein sehr gutes klinisches Ansprechen sowie eine Reduktion der Gesamtgröße der Milz von 33 auf 18 cm.

## Diskussion

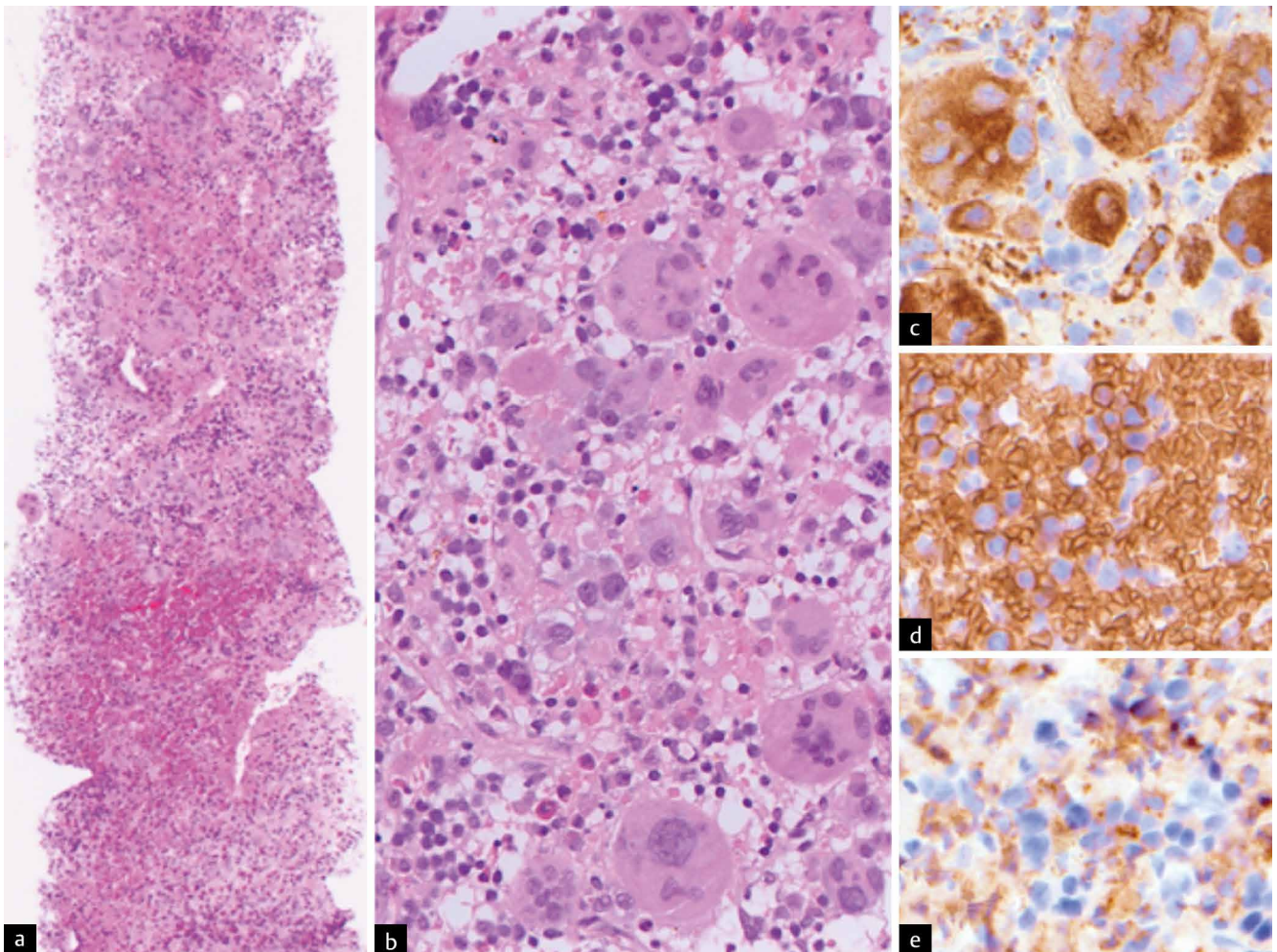
Bei der radiologischen Untersuchung der MF erscheint die EMH der Milz typischerweise als diffuse Infiltration (Singer A et al. *Abdominal Imaging* 2009; 29: 710–712). Die fokalen Milzläsionen bei MF sind jedoch schwieriger einer spezifischen Patholo-

showed favorable clinical improvement and a reduction in the overall spleen size from 33 cm to 18 cm.

## Discussion

In the radiological work-up of MF, splenic EMH typically appears as a diffuse infiltration (Singer A et al. *Abdominal Imaging* 2009; 29: 710–712). Focal splenic lesions in MF, however, are more challenging to attribute to a specific pathology.

Abdominal B-mode allows the characterization of focal lesions based on echogenicity. Unfortunately, many focal splenic lesions such as cysts, metastases, abscesses, hematomas, hemangioma and infarctions may appear as both hyper- and hypoechoic (Benter T et al. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1281–1293). Enhancing features on CEUS, specifically iso- or hypoechoic, show promise in the characterization of the nature of focal splenic lesions. Malignant lesions appear hypoenhancing with rapid washout,



**Fig. 4** Splenic needle biopsy. At low-power magnification, there is effacement of the normal splenic architecture by clusters of megakaryocytes admixed with mononuclear cells **a**. At higher magnification, numerous large atypical megakaryocytes form loose clusters (hematoxylin and eosin, original magnification  $\times 50$ ) **b**. Immunoperoxidase stains with antibodies against factor VIII **c**, glycophorin **d**, and myeloperoxidase stain the megakaryocytes, red blood cells and nucleated erythroid precursors, and maturing granulocytes, respectively (immunoperoxidase, original magnification  $\times 200$ ) **e**.

**Abb. 4** Nadelbiopsie der Milz. In geringer Vergrößerung zeigt sich die Auslöschung der Milzarchitektur durch Anhäufungen von Megakaryozyten, denen mononukleäre Zellen beigemischt sind **a**. Bei stärkerer Vergrößerung bilden zahlreiche atypische Megakaryozyten lose Haufen (Hämatoxylin und Eosin, Originalvergrößerung  $\times 50$ ) **b**. Immunperoxidase-Färbung mit Antikörpern gegen **c** Faktor VIII, **d** Glycophorin und **e** Myeloperoxidase-Färbung der Megakaryozyten, roten Blutkörperchen und kernhaltigen Erythrozyten-Vorläufern, sowie der reifenden Granulozyten (Immunperoxidase, Originalvergrößerung  $\times 200$ ).

gie zuzuordnen. Der abdominale B-Mode-Ultraschall erlaubt die Charakterisierung der fokalen Läsionen mittels Echogenität. Leider stellen sich viele fokale Milzläsionen wie Zysten, Metastasen, Abszesse, Hämatoeme, Hämangiome und Infarzierungen sowohl echoreich als auch echoarm dar (Benter T et al. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1281–1293). Die Kontrastaufnahmen im CEUS, insbesondere wenn diese iso- oder hypoechogen waren, erweisen sich vielversprechend bei der Charakterisierung der Art der fokalen Milzläsionen. Maligne Läsionen zeigen eine Hypoenhancement mit schnellem Washout, während sich gutartige Läsionen mit Iso- oder Hyperenhancement und mit langsamen Washout darstellen. Allerdings zeigen fokale Milzläsionen mit hyperechogenem Bild unterschiedliche Grade der Kontrastaufnahme und somit ist der Einsatz von CEUS bei ihrer Charakterisierung begrenzt (Stang A et al. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 582–592).

Bei unserem Patienten waren die Merkmale der CEUS-Kontrastaufnahme der hyperechogenen Milzläsion anders, als bei einer Arbeit die zuvor in dieser Zeitschrift publiziert wurde und die ein nahezu isoechogenes Bild in den arteriellen und venösen Phasen beschrieb (Huynh MQ et al. *Ultraschall in Med* 2009; 30: 297–299). Wir berichten über die fehlende Kontrastaufnahme in der arteriellen Phase, die sich in den venösen und der späten Phasen fortsetzte und die kontinuierlich relativ echoarm in Bezug auf das Milzparenchym blieb. Darüber hinaus entspricht die fehlende Kontrastaufnahme, die mit einer verminderten Vaskularisierung im Vergleich zum umgebenden Milzparenchym zusammenhängt, den Befunden unseres initialen CECT. Da die nodulären echoreichen Läsionen bei MF so selten sind und Biopsien nur sehr zögerlich durchgeführt werden, führt dies zu einer Unterdiagnostizierung der meisten Läsionen und deshalb sind diese in der Literatur nicht erwähnt. Bei unserem Patienten war die US-gestützte Vollschnittbiopsie unter anderem wegen der fehlenden Thrombozytopenie und der hämatologischen Störungen gerechtfertigt. Deshalb möchten wir betonen, dass die Läsion – ganz im Gegensatz zum zuvor beschriebenen Fall – sowohl in der CECT als auch im CEUS während der gesamten vaskulären Untersuchung keinerlei Kontrastaufnahme zeigte.

whereas benign lesions appear iso- or hyperenhancing with slow washout. However, focal splenic lesions with a hyperechoic appearance show varied enhancement levels and thus CEUS has limited applicability for their characterization (Stang A et al. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 582–592).

The CEUS enhancement characteristics of the hyperechoic splenic lesion seen in our patient was observed to be different from a report previously published in this journal, which described a nearly isoechoic appearance in the arterial and venous phases (Huynh MQ et al. *Ultraschall in Med* 2009; 30: 297–299). We report no enhancement in the arterial phase extending into the venous and late phases, which constantly remained relatively hypoechoic with respect to the splenic parenchyma. Moreover, the lack of enhancement, related to a reduced vascularization compared to the surrounding splenic parenchyma, corresponds with the results of our initial CECT.

Because of the rarity of nodular hyperechoic lesions in MF coupled with a hesitation to perform biopsy, most lesions remain undiagnosed and thus unreported in the literature. In our patient, a US-guided core biopsy was warranted in part because of the absence of thrombocytopenia and hematological disorders. Therefore, we would like to point out that in both CECT and CEUS the lesion did not show any enhancement during the whole vascular study in contradiction with the previous reported case.

*S.D. Hajdu, L. de Leval, J.Y. Meuwly, Lausanne, Switzerland*