

Polycytemie bij een patiënte met een uterusmyoom

Jolien P. de Boer, Gerjo Velders, Riena Aliredjo, Eduard Scheenjes en Thijs W.H. Flinsenberg

- ACHTERGROND** Het myomateus erythrocytosesyndroom (MES) wordt gekenmerkt door de combinatie van polycytemie, uterus myomatosus en een blijvende normalisatie van het aantal erythrocyten na hysterectomie.
- CASUS** Een 58-jarige postmenopauzale vrouw werd verwezen naar de gynaecoloog vanwege vaginaal bloedverlies, een toegenomen buikomvang en frequente mictie. Lichamelijk onderzoek toonde een uterus ter grootte van 24 weken amenorroeduur. Maligniteiten van het endometrium werden uitgesloten en echografie toonde een myoom. In overleg met patiënte werd een hysterectomie gepland. Preoperatief bleek haar hemoglobinewaarde verhoogd tot 14,2 mmol/l. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor polycythaemia vera of secundaire polycytemie, waarna de diagnose 'MES' werd gesteld. Na hysterectomie normaliseerde het Hb-gehalte zonder verdere interventie.
- CONCLUSIE** MES kent een redelijke incidentie en is toch onbekend. De pathofysiologie berust waarschijnlijk op ectopische productie van erytropoëetine (epo) door leiomyoomweefsel. Bij de combinatie polycytemie en een uterusmyoom moet aan dit syndroom gedacht worden, met name omdat de polycytemie normaliseert na hysterectomie.

Het myomateus erythrocytosesyndroom ('myomateus erythrocytosis syndrome'; MES) is relatief onbekend en wordt in de praktijk nogal eens over het hoofd gezien. Toch verdient het met een incidentie van 0,02-0,5% een plaats in de differentiaaldiagnose van polycytemie. Van MES is sprake bij patiënten met een combinatie van polycytemie en een uterusmyoom bij wie het aantal erythrocyten normaliseert na hysterectomie. De pathogenese van MES is niet geheel bekend, al lijkt ectopische productie van erytropoëetine (epo; zie info) door leiomyoomweefsel een rol te spelen. Wij beschrijven een patiënt met een asymptomatische polycytemie, die vanwege vaginaal bloedverlies en een myoom bij de gynaecoloog kwam. Nadat wij maligne oorzaken van ectopische epo-productie uitsloten, kon de diagnose 'MES' worden gesteld.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt, een 58-jarige postmenopauzale vrouw, werd naar de gynaecoloog verwezen nadat de huisarts bij echografie in de eerste lijn een myoom had geconstateerd. De echo was gemaakt omdat patiënte eenmalig een episode van helderrood vaginaal bloedverlies had gehad. Het bloedverlies was spontaan gestopt. Patiënte had in de afgelopen jaren bemerkt dat haar buikomvang toenam en ze had in toenemende mate last van een frequente mictie, zonder tekenen van cystitis. De uterus reikte tot iets boven de navel, vergelijkbaar met de

Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede.

Afd. Gynaecologie: drs. J.P. de Boer, anios gynaecologie;
dr. E. Scheenjes, gynaecoloog.

Afd. Interne Geneeskunde; dr. G. Velders, internist-hematoloog-oncoloog; dr. T.W.H. Flinsenberg, anios interne geneeskunde (thans: UMC Utrecht).

Afd. Pathologie: drs. R. Aliredjo, patholoog.

Contactpersoon: drs. J.P. de Boer (deboer.jolienp@gmail.com).

INFO

Erytropoëtime

Erytropoëtime (epo) is een essentieel hormoon in de erytropoëse, dat voornamelijk wordt geproduceerd in de nieren. Een klein deel wordt in de lever gemaakt. Alleen bij de foetus en de neonat is de contributie vanuit de lever dominant.

Epo heeft een korte halfwaardetijd van ongeveer 5 h en wordt nauw gereguleerd. Het bindt in het beenmerg aan de epo-receptoren en induceert daar een JAK2-gemedieerde signaleringsroute, die de ontwikkeling van erythrocyt-voorlopercellen stimuleert: de zogenoemde 'burst-forming unit erythroid' (BFU-E) en 'colony-forming unit erythroid' (CFU-E).

Ondanks dat epo verantwoordelijk is voor erytropoëse en daarmee het Hb-gehalte binnen de referentiewaarden houdt, is de hoogte van het Hb niet de stimulus voor de epo-productie. Het feedbackmechanisme is afhankelijk van de weefselzuurstofdruk (pO_2), die wordt gemeten in de niercortex.¹³

De perioperatieve foto's zijn gemaakt door Ernst-Jan Brouwer (medisch fotograaf, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede).

grootte bij een amenorroëduur van circa 24 weken.

In haar voorgeschiedenis had patiënte 2 ongecompliceerde zwangerschappen en zij had ruim 25 jaar eerder een myoom-enucleatie ondergaan. Zij had een blanco pulmonale en cardiale voorgeschiedenis en rookte niet. Wel gebruikte zij psychofarmaca: bupropion en risperidon.

Met pipelle-diagnostiek sloten wij aandoeningen aan het endometrium uit als oorzaak van het bloedverlies. Het echoscopisch beeld paste het meest bij een ongecompliceerd myoom.

Wij vroegen patiënte enkele weken later terug te komen om nogmaals een echo te laten maken. Bij dit herhaalde echografisch onderzoek bleek de zwelling niet gegroeid, waarop wij een sarcoom onwaarschijnlijk achtten.

Gezien de mictieklachten door mechanische druk van het myoom op de blaas en de toegenomen buikomvang, werd in overleg met patiënte een abdominale uterusextirpatie gepland en preoperatief bloedonderzoek verricht (tabel 1).

De laborant stelde daarop de dienstdoende internist op de hoogte van een fors afwijkend Hb-gehalte (14,2 mmol/l). De arts besloot patiënte op te nemen voor aanvullende analyse en behandeling, mede omdat het risico op hemodynamische consequenties op dat moment reëel werd geacht. Patiënte had geen klachten; met name had zij geen cardiale of pulmonale klachten en geen pijnlijke, rode en warme ledematen door erytromelalgie. Bij het lichamelijk onderzoek werden naast de zwelling in de onderbuik geen afwijkingen gevonden. Er was geen sprake van dehydratie.

Vervolgens werd aanvullend onderzoek ingezet, gericht op polycythaemia vera (PV) en secundaire polycytemie.¹ Een JAK2-mutatie kon niet worden aangetoond. Haar epo-spiegel was met 11 mU/ml binnen de referentiewaarden, wat het meest past bij een secundaire polycytemie (specificiteit voor de diagnose van PV: 97%; positief voorspellende waarde: 97,8%).² Een echografie van het abdomen toonde geen aanwijzingen voor een niercelcarcinoom of hepatocellulair carcinoom (tumoren die samenhangen met een verhoogde epo-productie). Tenslotte werd de diagnose 'myomateus erythrocytosesyndroom (MES)' overwogen.

Patiënte werd enkele keren adergelaten volgens de richtlijn (hematologiegroningen.nl/protocollen, zoek op 'polycytemie') (zie tabel 1). Hiervoor werd gekozen omdat erythrocytose bij polycythaemia vera een verhoogd risico op trombose geeft en aangenomen wordt dat dit voor andere oorzaken van erythrocytose ook geldt.³ Over deze

TABEL Laboratoriumwaarden gedurende opname en follow-up van patiënte met uterusmyomen en polycytemie.

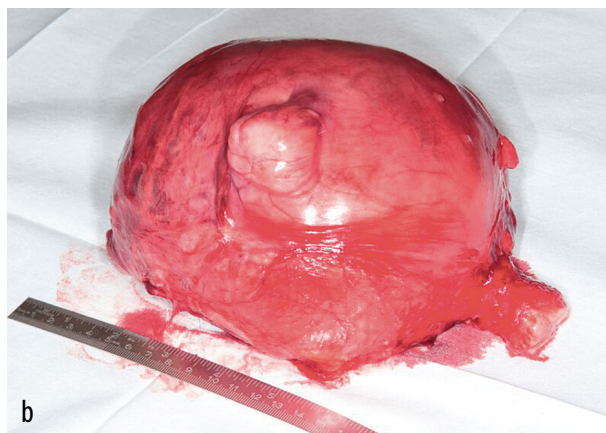
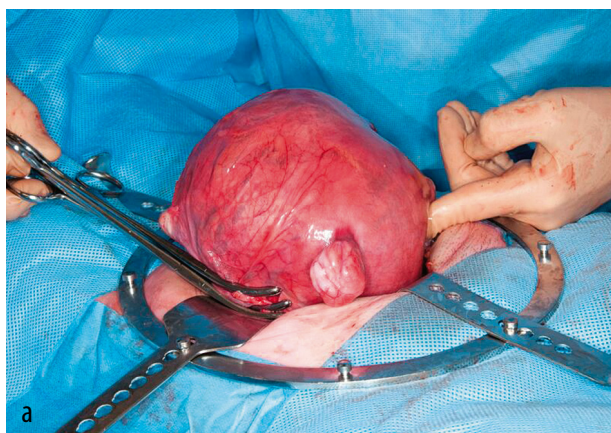
	dag 1*	dag 5†	dag 22‡	dag 60§	dag 150§	referentiewaarde
Hb	14,2	12,9	9,2	8,8	8,8	7,5 – 10,0 mmol/l
Ht	0,68	0,61	0,45	0,41		0,36 – 0,46
MCV	85	84	83	80		80 – 100 fl
leukocyten	6,4	7,8		7,4		4 – 11 x 10 ⁹ /l
trombocyten	161	181		221		150 – 400 x 10 ⁹ /l
creatinine	91	82		75		50 – 90 µmol/l
erytropoëtime	11				8	4 – 29 mU/ml

* Dag van opname.

† Na 3x aderlaten (totaal 1200 ml).

‡ Na 7x aderlaten (totaal 2800 ml), dag van de operatie.

§ Na controles, zonder verdere aderlatingen.



FIGUUR Foto's van de baarmoeder van de patiënte met een uterusmyoom en polycytemie (a) tijdens en (b) na de uterusextirpatie. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

indicatie is discussie mogelijk gezien goed bewijs ontbreekt.

Zo'n 3 weken na haar opname werd een uterusextirpatie verricht (figuur 1). Bij pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat werd een leiomyoom van 14 cm geïdentificeerd met daarnaast een 3-tal myomen variërend in grootte van 0,5 tot 5 cm. Pathologisch onderzoek naar epo-producerende cellen was niet mogelijk. Wel had patiënte 2 en 5 maanden na de operatie zonder aanvullende interventies een niet-afwijkende Hb-waarde en epo-concentratie. Daarmee voldeed ze aan de criteria voor MES.

BESCHOUWING

Myomen komen met name bij premenopauzale vrouwen veel voor. De prevalentie is 20-40%.⁴ Onze patiënte had daarnaast een polycytemie. Door die combinatie dachten wij differentiaaldiagnostisch aan een myomateus erythrocytosesyndroom. Van dit syndroom is sprake wanneer aan 3 criteria wordt voldaan. Er moet sprake zijn van een verhoogde hemoglobinewaarde, een uterus myomatosus en de hemoglobinewaarde moet normaliseren na een hysterectomie. Het syndroom werd voor het eerst beschreven in 1953 en sindsdien zijn ongeveer 40 patiënten in de literatuur vermeld. De incidentie bij premenopauzale vrouwen is waarschijnlijk 0,02-0,5%.⁵ De pathofysiologie is niet geheel opgehelderd, maar er zijn wel meerdere theorieën over.

ECTOPISCHE HORMOONPRODUCTIE

De meest aannemelijke theorie gaat uit van ectopische hormoonproductie. Er zijn meerdere aanwijzingen dat

uteriene myomen epo produceren.^{5,6} Een onderzoek bij 1 patiënt toonde met radio-immunoassay epo aan in het cytoplasma van myoomcellen. De epo-concentratie in het myoomextract was verhoogd vergeleken met die bij 8 controlepatiënten: (480 IE/l).⁷ Later werd met PCR epo-mRNA in leiomyoomweefsel aangetoond.^{8,9} In 2003 volgde ook immunohistologische epo-kleuring in myoomcellen van patiënten met MES.¹⁰ De kwaliteit van de bestaande studies is echter matig.

De gedachte dat leiomyomen epo produceren en daarmee verantwoordelijk zijn voor MES lijkt aannemelijk, maar er zijn kanttekeningen. Niet alle beschreven patiënten hadden een aantoonbaar verhoogde epo-spiegel. Daarnaast werd ook epo-mRNA gevonden in leiomyoomweefsel van patiënten zonder polycytemie.⁶ Samenvattend lijkt in ieder geval een deel van de leiomyomen in staat om epo te produceren, maar leidt dit slechts bij een aantal patiënten tot polycytemie.

Hevig menstrueel bloedverlies, een veel voorkomend symptoom van uterusmyomen, zou kunnen verklaren dat de polycytemie niet wordt opgemerkt. Hierbij maskeert het bloedverlies de overtollige aanmaak van erythrocyten. Mogelijk is er daardoor sprake van onderrapportage. Deze veronderstelling wordt nog eens ondersteund door de observatie dat de locatie van de myomen bij vrouwen met MES relevant lijkt. Vrouwen met MES hebben vaker subsereuze myomen, waarbij minder bloedverlies optreedt, in tegenstelling tot bij submuceuze of intramurale myomen.¹¹

ANDERE THEORIEËN

Andere theorieën gaan uit van intra-uteriene shunting waarna niet-geoxygeneerd bloed het beenmerg stimu-

LEERPUNTEN

- **Hoewel het myomateus erythrocytosesyndroom (MES) relatief vaak voorkomt, is de aandoening vrij onbekend.**
- **MES ontstaat waarschijnlijk doordat de myoomcellen epo produceren, al zijn er ook andere theorieën over de pathologie.**
- **Bij een vrouw met een combinatie van polycytemie en een uterusmyoom moet het myomateus erythrocytosesyndroom in de differentiaaldiagnose staan.**
- **Na het verwijderen van de baarmoeder bij een vrouw met MES verdwijnt de polycytemie.**

leert tot erythrocytenproductie. De myoomgrootte en -locatie zouden hierbij mogelijk een rol spelen. Ook restrictie van de longfunctie bij extreme myoomgrootte of lokale hypoxie door de grootte van een myoom waardoor druk ontstaat op de niercortex, zou een toegenomen epo-productie tot gevolg kunnen hebben.⁵ MES komt echter ook voor bij patiënten met kleine myomen, terwijl een forse shunting nodig is om hypoxie te bewerkstelligen. Bovenstaande theorieën zijn naar onze mening onvoldoende pathofysiologisch verklarend voor het ontstaan van MES.

Ten slotte lijkt er een relatie te bestaan tussen MES en zwangerschap. Myomen geïsoleerd uit uterus van zwangeren, brengen meer epo en epo-receptor tot expressie dan myomen van niet-zwangeren.⁶ Mogelijk komt dit doordat de groei van myomen wordt gestimuleerd door een hogere oestrogeenwaarde tijdens de zwangerschap.¹²

CONCLUSIE

Het myomateus erythrocytosesyndroom komt redelijk vaak voor, maar is toch vrij onbekend. Aan de aandoening ligt waarschijnlijk een ectopische epo-productie ten grondslag. Bij patiënten met een combinatie van polycytemie en een uterusmyoom moet aan dit syndroom gedacht worden; na hysterectomie verdwijnt de polycytemie en is de diagnose zeker.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 februari 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1161

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1161**

LITERATUUR

- 1 De Heer K, Silbermann MH, Koene HR, Biemond BJ, Muller HP, van Oers MH. Systematische diagnostiek van erythrocytose. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:1770-6.
- 2 Mossuz P, Girodon F, Donnard M, et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica.* 2004;89:1194-8.
- 3 Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109:5104-11.
- 4 Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril.* 2016;9:424-35.
- 5 LevGur M, Levie MD. The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. *Obstet Gynecol.* 1995;86:1026-30.
- 6 Pollio F, Staibano S, Mansueto G, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor system in a large uterine myoma of a patient with myomatous erythrocytosis syndrome: possible relationship with the pathogenesis of unusual tumor size. *Hum Pathol.* 2005;36:120-7.
- 7 Yoshida M, Koshiyama M, Fujii H, Konishi M. Erythrocytosis and a fibroid. *Lancet.* 1999;354:216.
- 8 Kohama T, Shinohara K, Takahura M, Inoue M. Large uterine myoma with erythropoietin messenger RNA and erythrocytosis. *Obstet Gynecol.* 2000;96:826-8.
- 9 Suzuki M, Takamizawa S, Nomaguchi K, et al. Erythropoietin synthesis by tumour tissues in a patient with uterine myoma and erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2001;113:49-51.
- 10 Yokoyama Y, Shinohara A, Hirokawa M, Maeda N. Erythrocytosis due to an erythropoietin-producing large uterine leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;56:179-83.
- 11 Menzies D. Fibromyomata and polycythemia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1961;68:505-9.
- 12 Cesen-Cummings K, Copland JA, Barrett JC, Walker CL, Davis BJ. Pregnancy, parturition, and prostaglandins: defining uterine leiomyomas. *Environ Health Perspect.* 2000;108(s5):817-20.
- 13 Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol.* 2007;78:183-205.