

Prikaz slučaja – Case Report
<https://doi.org/10.46793/PP250131017S>

LEUKEMOIDNA REAKCIJA KAO POSLEDICA INFEKCIJE EPSTEIN-BARR VIRUSOM LEUKEMOID REACTION AS A CONSEQUENCE OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

Jasmina Škorić, Jelena Mandić

Dom zdravlja „Dr Simo Milošević“, Beograd, Srbija

ORCID iD: Jasmina Škorić
Jelena Mandić

<https://orcid.org/0009-0009-8342-8654>
<https://orcid.org/0009-0004-9635-2453>

Sažetak **Uvod:** Leukemoidna reakcija je povećanje broja leukocita preko 30.000/ μ L sa povećanjem mladih ćelija, karakteristična za infektivne i maligne bolesti. Epstein-Barr virus je karakterističan po svom citopatogenom efektu na B limfocite. Uzročnik je infektivne mononukleoze i dovodi se u vezu sa nastankom Hočkinove bolesti, Non Hočkinovog limfoma i nazofaringealnog karcinoma. Nije česta pojava da infekcija Epstein-Barr virusom izazove povišen broj leukocita, što zahteva detaljnu dijagnostiku kako bi se diferencirala infektivna mononukleoza od leukemije.
Prikaz slučaja: U radu je prikazan slučaj obolele trogodišnje devojčice koja je od tegoba imala povišenu telesnu temperaturu 38.5°C koja je trajala tri dana pre nego što je urađena analiza krvne slike u kojoj se detektuju leukociti od 53.000/ μ L sa dominacijom limfocita i monocita. Nakon pregleda pedijatra utvrđuje se i obostrano povećanje limfnih čvorova vrata do 1 cm u prečniku. Ostali nalaz po sistemima uredan. U bolničkim uslovima urađen periferni razmaz krvi, punkcija koštane srži, kao i serologija na Epstein-Barr virus, te je zaključeno da se radi o infektivnoj mononukleozu.
Zaključak: Iako je retka pojava visokog broja leukocita usled Epstein-Barr virusa, uvek treba isključiti leukemiju, naročito ako su ostali fizikalni nalazi oskudni.
Ključne reči: Leukemoidna reakcija, Epstein-Barr virus, infektivna mononukleoza

Summary **Introduction:** A leukemoid reaction is defined as an increase in white blood cell count exceeding 30,000/ μ L, with a predominance of immature cells, commonly seen in infectious and malignant conditions. Epstein-Barr virus (EBV) is known for its cytopathogenic effect on B lymphocytes and is the causative agent of infectious mononucleosis. It has also been associated with the development of Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, and nasopharyngeal carcinoma. Although it is rare, EBV infection can cause a significant elevation in white blood cells, necessitating comprehensive diagnostic workup to differentiate infectious mononucleosis from leukemia.
Case Presentation: This report describes a case of a 3-year-old girl presenting with a 3-day history of fever (38.5°C) followed by laboratory findings of leukocytosis (53,000/ μ L), with a predominance of lymphocytes and monocytes. On physical examination, bilateral cervical lymphadenopathy up to 1 cm in diameter was noted. No other abnormal findings were observed on systemic examination. In the hospital, peripheral blood smear, bone marrow aspiration, and EBV serology were performed, leading to the diagnosis of infectious mononucleosis.
Conclusion: While a markedly elevated white blood cell count due to EBV infection is rare, leukemia must always be ruled out, especially in the absence of significant physical findings.
Keywords: Leukemoid reaction, Epstein-Barr virus, Infectious mononucleosis

UVOD

Leukemoidna reakcija kao posledica infekcije Epstein-Barr virusom (EBV) često se javlja u kontekstu nespecifičnih simptoma, koji mogu biti povezani sa različitim infektivnim uzročnicima. Početak bolesti obeležava febrilnost, upala faringnealne sluznice, prisustvo fibrinskih naslaga i eksudata na krajnicima, kao i uvećanje cervikalnih limfnih čvorova. Ovi simptomi mogu biti karakteristični za širok spektar infekcija, uključujući virusne, bakterijske i gljivične etiologije. Ipak, važno je da se pacijenti sa produženim ili izrazito izraženim tegobama pažljivo prate i podvrgnu dodatnim dijagnostičkim ispitivanjima kako bi se isključile ozbiljnije bolesti. U većini slučajeva, ovakvi simptomi ukazuju na infektivnu mononukleozu (1).

Infektivnu mononukleozu prouzrokuje EBV koji spada u grupu herpes virusa i inficira najmanje 90% populacije. Karakteriše se povišenom temperaturom, bolom u grlu, uvećanim limfnim čvorovima na vratu (2,3). U krvnoj slici beležimo

umerenu leukocitozu sa dominacijom limfocita i monocita, povišene vrednosti transaminaza, a definitivnu dijagnozu potvrđujemo nalazom povišenih vrednosti specifičnih antitela (4). Zbog citopatogenog efekta na B limfocite, dešava se da kao posledica primarne infekcije ovim virusom dodje do pojave leukemoidne reakcije, ali i hroničnog hepatitisa, limfoma i nazofaringealnog karcinoma (1).

Među najčešće maligne bolesti kod dece spada akutna limfoblastna leukemija koja se može ispoljiti kao hiperleukocitoza koja podrazumeva broj leukocita preko 50.000/ mm^3 . Ujedno to je i najređa forma akutno limfoblastne leukemije jer svega 15% obolele dece ima leukocitozu u momentu uspostavljanja dijagnoze (5). Takođe, polovina obolele dece ima normocitno normohromnu anemiju i trombocitopeniju (6). Najčešće u kliničkoj slici dominira povišena temperatura, a u polovini slučajeva obolele dece može biti prisutan bol u kostima, jednostrano uvećan limfni čvor na vratu, krvarenje iz desni i hepatosplenomegalija (7).

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo slučaj trogodišnje devojčice sa povišenom temperaturom preko 38,5°C u trajanju od 4 dana, odbijanjem hrane i tečnosti i malaksalošću.

Dve nedelje pre toga roditelji su primetili uvećane limfne čvorove na vratu, koji su se spontano povukli.

Četvrtog dana bolesti urađena je analiza krvne slike koja pokazuje leukocitozu 55.000/mm³ kada su se po savetu pedijatra javili u dežurnu pedijatrijsku ustanovu.

Na prijemu devojčica urednog fizikalnog nalaza osim bezbolno obostrano uvećanih submandibularnih limfnih čvorova prečnika do 1 cm. Takođe se uočava palpatorna splenomegalija do 1 cm ispod levog rebarnog luka.

Na prijemu urađene su laboratorijske analize, hemogram: Le 55,5 x 10⁹/L (ly 63%, mo 14,3%, gr 22,7 %), Er 4,58 x 10¹²/L, Hgb 121 g/L, MCV 79,9, HCT 34,3, Tr 199 x 10⁹/L, biohemijske analize: AST 178 ALT 409 (IJ), direktni bilirubin 4,1 μmol/L, mokraćna kiselina 353 mmol/L

Ca 2,55 mmol/L alkalna fosfataza 588 IU/L, gama GT 194 U/L, LDH 808 U/L, CRP 5,6 mg/L, kao i markeri hemostaze: PT(s): 12,1, PT(%) 86%, INR:1,10, fibrinogen 4,2 g/L, APTT: 27, D dimer lateks:1.727 ng/mL, ATIII: 133 %.

Osim povišenih broja leukocita sa dominacijom limfocita i povišenih vrednosti transaminaza, sve ostale laboratorijske analize bile su uredne.

Učinjena su i dopunska ispitivanja: radiografija srca i pluća: ne uočavaju se patološki nalazi na srcu i plućima.

Učinjen je ultrazvučni pregled mekih tkiva vrata: Obostrano sa lateralne strane vrata, ispred i iza sternokleidomastoidea, uočava se veći broj uvećanih limfnih nodusa od kojih je najveći sa desne strane retroaurikularno 26x12 mm. Sa leve strane, najveći limfni čvorovi 29x14 mm. Žlezde su lako nehomogene strukture, očuvane sinusne vaskularizacije.

Učinjen je ultrazvuk abdomena i male karlice: Jetra je lako uvećana, homogena eho strukture, bez fokalnih promena, KK dijametra 97 mm. Solitarna LGL u hilusu jetre 16 mm. Žučna kesa je pravilnog položaja i oblika, ispunjena bistrim sadržajem. Pankreas je normalne veličine, homogen, pankreatični duktus uredne širine. Slezina je uvećana, KK dijametra 100 mm, homogena eho strukture. Bubrezi su pravilnog položaja, oblika i normalne veličine, bez dilatacije pijelokaliksnog sistema, očuvanog parenhima. Mokraćna bešika je ispunjena bistrim urinom, glatkog zida. Nema prisustva ascita. Crevne vijuge meteoristične. Nema signifikantno uvećanih limfnih čvorova. U ingvinumu se ne uočavaju patološki izmenjeni limfni čvorovi.

Izvedena je punkcija koštane srži i analizom mijelograma i citološkim nalazom zaključuje se da je koštana srz normocelularna, celularnost IV (granulocitna loza 62%, limfoidna loza 23%, crvena loza 15% i megakariociti prisutni) i da pojedini limfociti pokazuju morfološka svojstva mlađih aktivisanih limfocita.

Imunofenotipizacija: Analizom citoplazmatskih markera populacija ćelija koštane srži (CD45 LOW/MED SSC LOW) koja bi odgovarala leukemijskim blastima se ne uočava.

PCR DNK za CMV negativan, PCR DNK za EBV pozitivan, EBV IgM pozitivan.

KKS nakon 48h: Le 20 x 10⁹/L (ly 52%, mo 11%, gr 37%), Er 4,45 x 10¹²/L, Hgb 120g/L

Sve vreme hospitalizacije devojčica je dobrog opšteg stanja i apetita, sedmog dana bolesti postala je afebrilna. U toku boravka u bolnici dobijala je samo antipiretike.

Na dan otpusta kontrolna krvna slika bila je uredna.

DISKUSIJA

Kao rezultat citopatogenog efekta Epstein-Barr virusa u prikazanom slučaju obolele devojčice imamo jako povećan broj leukocita sa dominacijom limfocita i monocita. Citopatogeni efekat nastaje kao posledica pojačane replikacije virusa koji preuzima dominaciju nad biohemijskim procesima u ćeliji i karakterističan je za Herpes viruse gde spada i Epstein-Barr. Kada citocidni virus inficira ćeliju, on uništava ćeliju domaćina kroz promene u morfologiji ćelije, ćelijskoj fiziologiji i biosintetičkim događajima koji slede (5,8). Posledica pojačane replikacije Epstein-Barr virusa je leukemoidna reakcija koja je prolazno stanje. To je privremeni fenomen koji se od leukemija razlikuje po tome što se nezrele ćelije u prelaznom obliku ne umnožavaju i ne inhibiraju stvaranje krvi. Takve reakcije mogu pratiti infektivne, autoimune bolesti i toksična stanja i nastaju kao posledica pojačane osetljivosti koštane srži na agens (1). Limfoidne leukemoidne reakcije se češće javljaju kod dece i uglavnom ih karakteriše promena u broju limfocita. Vida se kod dece obolele od infektivne mononukleoze uzrasta do 7 godina. Sam proces patogenoze temelji se na oštećenju tkiva koštane srži sa akcentom na leukocite kao prvog liniji odbrane od štetnih agensa koji se umnožavaju u smislu kompenzatornog odgovora. U nekim situacijama leukociti nemaju dovoljno vremena za sazrevanje pa se u perifernoj krvi nalazi uvećan broj leukocita koji nisu skloni abnormalnoj reprodukciji što je razlika u odnosu na leukemije (9). Takođe, kod leukemoidnih reakcija ne postoji anemija i trombocitopenija koje se sreću kod leukemija (10).

Međutim, sama pojava preko 30.000/μL leukocita kod svakog deteta zahteva hematološku obradu u cilju precizne dijagnostike i s tim u vezi adekvatne terapije. U principu, lečenje leukemoidnih reakcija podrazumeva lečenje uzroka jer, osim limfoidnih leukemoidnih reakcija, postoje pseudoplastične koje se sreću kod intoksikacije drogom i kod Daunovog sindroma, mijeloidne kod sepse i difterije i eozinofilne kod astme, miokarditisa, sifilisa i parazitarne infekcije creva (11,12,13).

Iako je retka pojava jako povišenog broja leukocita kao posledica infekcije Epstein-Barr virusom, uvek treba otkloniti sumnju na leukemiju, naročito ako je ostali fizikalni nalaz oskudan. Čak i ako imamo povišena IgM antitela na Epstein-Barr ali i PCR DNK za EBV pozitivan, neophodno je uraditi i periferni razmaz krvi, biopsiju koštane srži sa mijelogramom, ultrazvuk vrata, ingvinalne regije i abdomena, kao i rendgen grudnog koša (2).

Literatura

- López LLC. Infectious mononucleosis with leukemoid reaction, and systemic involvement. *MOJ Med Clin Case Rep.* 2024;14(1):1–3. doi: 10.15406/mojcr.2024.14.00449
- Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390:211–240. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_9. PMID: 26424648.
- Leung AKC, Lam JM, Barankin B. Infectious Mononucleosis: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev.* 2024;20(3):305–322. doi: 10.2174/1573396320666230801091558. PMID: 37526456.
- García Díaz MF, Iglesias Fernández N, Menéndez Ordás RE, Pardo de la Vega R, García González V, Sánchez Fontecha MC. Usefulness of the white blood cell count in the differential diagnosis of infectious mononucleosis. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2014;16:e127–e131.
- Kittivisuit S, Jongthitnon N, Sripomsawan P, Songthawee N, Chavananon S, Limrathapong C, et al. Chotsampancharoen T. Hyperleukocytosis in Childhood Acute Leukemia: Early Complications and Survival Outcomes. *Cancers (Basel).* 2023;15(12):3072. doi: 10.3390/cancers15123072. PMID: 37370683.
- Jaime-Pérez JC, García-Arellano G, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Revisiting the complete blood count and

- clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(1):57-61. doi: 10.1016/j.htct.2018.05.010. PMID: 30793106.
7. Mitura-Lesiuk MM, Dubaj M, Dembowska A, Bigosiński K, Raniewicz M. Hyperleukocytosis in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Demographic and Clinical Characteristics. *J Clin Med.* 2024;13(17):5185. doi: 10.3390/jcm13175185. PMID: 39274398.
 8. Omori MS. Infectious mononucleosis (IM) in emergency medicine workup. *Medscape.* Updated Nov 11, 2022. Available from: <https://www.medscape.com>
 9. Beigelman A, Kapelushnik J, Shubinsky G, Haim A, Moser AM. Leukemoid reaction in children: lymphocytes flow cytometry characterization and clinical etiologies. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(1 Suppl):S178. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.063
 10. Gonchar MO, Ishchenko TB, Koval VA. Main features of leukemoid reactions in children. *Inter Coll J.* 2016;3(1):8-12.
 11. Zeng Q, Wu Y, Zhan Y, Tang L, Zhou Y, Yin J, et al. Leukemoid reaction secondary to hypersensitivity syndrome to phenobarbital: a case report. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(1):100-104. PMID: 23236549.
 12. Hongwei H. Leukemoid reaction with severe thrombocytopenia in a dying patient: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2021;49(1):300060520974257. doi: 10.1177/0300060520974257. PMID: 33423588.
 13. Canbolat Ayhan A, Timur C, Sonmez S, Zemheri E, Yoruk A. Myeloid sarcoma presenting with leukemoid reaction in a child treated for acute lymphoblastic leukemia. *Case Rep Hematol.* 2014;2014:757625. doi: 10.1155/2014/757625. PMID: 25276445.