

Reakcja białaczkowata – przyczyny i rozpoznawanie

Rafał Sapieryński

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Reakcja białaczkowata (leukemoid reaction, *reactio leukemoidea*, niekiedy określana też mianem reakcji leukoerytroblastycznej – patrz niżej) to stan, w którym badanie morfologiczne krwi obwodowej wykazuje znacznego stopnia leukocytozę przypominającą białaczkę, ale nią nie jest (1). Dla przypomnienia, leukocytoza wynikająca z obecności we krwi komórek nowotworowych określana jest reakcją białaczkową (leukemic reaction, *reactio leukemica*). Niestety, w publikacjach naukowych niekiedy określenia reakcja białaczkowata i reakcja białaczkowa są używane wymiennie. Trzeba również wiedzieć, że mianem reakcja białaczkowata określano też według *Encyclopedia and Dictionary Medicine, Nursing and Allied Health* z 2003 r., że „reakcja białaczkowata to sytuacja, w której obraz morfologiczny krwi obwodowej przypomina białaczkę, a ocena morfologiczna komórek nie pozwala na stwierdzenie, czy rzeczywiście mamy do czynienia z białaczką, czy z leukocytozą wynikającą z obecności podwyższonej liczby niedojrzałych komórek we krwi”. Z kolei według *Farlex Partner Medical Dictionary* z 2013 r. jako reakcję białaczkowatą opisuje się „umiarkowaną lub znaczną leukocytozę we krwi obwodowej, która przypomina różne formy białaczki, ale nie jest wynikiem białaczki; zazwyczaj charakteryzuje się nieproporcjonalnym wzrostem licznych form (obejmując też komórki niedojrzałe) jednej linii leukocytów, przykładowo linii mielocytarnej, limfocytarnej, monocytarnej lub plazmocytarnej i może być nieodróżnialna

z leukocytozą wynikającą z różnych form białaczki”. Jeszcze inni autorzy podają, że w przebiegu reakcji białaczkowatej we krwi obwodowej obserwuje się często niedojrzałe leukocyty, takie jak mieloblasty oraz niedojrzałe (jądrzaste) komórki szeregu erytroidalnego – reakcja leukoerytroblastyczna. U ludzi o reakcji białaczkowatej mówi się gdy liczba leukocytów we krwi obwodowej przekracza 50 G/L (1).

W przebiegu reakcji białaczkowatej:

- obserwuje się znaczną leukocytozę (u ludzi powyżej 50G/L) wynikającą z pobudzenia jednej lub kilku linii leukocytarnych,
- nie obserwuje się komórek nowotworowych we krwi obwodowej,
- obserwuje się obecność różnych stadiów różnicowania linii leukocytarnej,
- mogą pojawić się trudności diagnostyczne: odróżnienie reakcji białaczkowatej od reakcji białaczkowej może być trudne.

Do możliwych przyczyn, które mogą wywołać reakcję białaczkowatą, należą: zakażenia (zakażenia wirusowe, toksoplazmoza, gruźlica, bruceloza, zakażenia gronkowcami i paciorkowcami), choroby zapalne (w tym kłębuszkowe zapalenie nerek i zapalenie stawów), stymulacja antygenowa, niewydolność wątroby, cukrzyca, oparzenia, zatrucie rtęcią i kwasem musztardowym, ostre krwotoki lub ciężka hemoliza. Należy też pamiętać, że reakcja białaczkowata może być spowodowana procesem nowotworowym, jednak nie wynika z obecności komórek nowotworowych we krwi obwodowej, ale z rekrutacji

Leukemoid reaction – causes and diagnosis

Sapieryński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This article aims at the reviewing current knowledge on the leukemoid reaction (LR); its causes and diagnostics. Briefly, leukemoid reaction is manifested by an unusual elevation in the total white blood cell count that mimics leukemia but occurs without presence of neoplastic cells in bloodstream. This reactive leukocytosis should be differentiated from leukemic reaction when leukocytosis is caused by presence of numerous neoplastic cells in peripheral blood. Leukemoid reaction can be identified thorough diagnostic procedures that allow to exclude neoplastic proliferation of leukocytes. LR, as paraneoplastic leukocytosis, can be associated with various malignant tumors, including carcinomas, sarcomas and lymphomas, especially with T cell immunophenotype. However, the major causes of leukemoid reaction are severe inflammation such as pyometra and hepatic abscesses, intoxications, severe hemorrhage, acute hemolysis or chronic antigenic stimulation. Here, LR's origin and diagnostic procedures are discussed.

Keywords: leukemoid reaction, leukocytosis, neutrophilia.

prawidłowych leukocytów przez proces nowotworowy (niezależnie od jego mechanizmu; 2, 3, 4). W przypadku nowotworów obecność znacznej leukocytozy o znamionach reakcji białaczkowatej (nazywanej też leukocytozą paranowotworową) często ma charakter zespołu paranowotworowego, a do nowotworów, w przebiegu których najczęściej pojawia się reakcja białaczkowata, należą: raki trzustki, raki nerek, zmiany gruczolakowate odbyticy, chłoniaki, rzadziej mięsaki (2, 3, 4, 5, 6). Co znamienne, usunięcie tkanek nowotworowych wiąże się z powrotem liczby leukocytów do wartości referencyjnych, a często nawrót nowotworów prowadzi

ponownie do leukocytozy (przykładowo, u psa z polipem gruczolakowatym odbytnicy neutrofilia rzędu 86 G/L ustąpiła razem z objawami klinicznymi po paliatywnym leczeniu piroksykamem; 5, 6). Dzięki temu leukocytozę paranowotworową można uznać za swego rodzaju wskaźnik informujący o odpowiedzi nowotworu na leczenie lub wskazujący na nawrót choroby (7).

Neutrofilowa reakcja białaczkowata

W hematologii medycznej za reakcję białaczkowatą wywodzącą się z linii neutrofilowej uznaje się te przypadki, w których liczba neutrofilów we krwi obwodowej przekracza wartość 50 G/L, z jednoczesnym przesunięciem obrazu na lewo (we krwi obecne są młodsze formy granulocytów obojętnochłonnych, takie jak mielocyty i metamielocyty; 8). W neutrofilach obserwuje się niekiedy wakuolizację cytoplazmy, ziarnistości toksyczne oraz ciała Doehlego, stwierdzane najczęściej w leukocytozie spowodowanej zakażeniami bakteryjnymi, a zazwyczaj nieobecne w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej (8, 9). Do najważniejszych, bardziej specyficznych przyczyn reakcji białaczkowatej pochodzenia neutrofilowego należą ostre zakażenia, takie jak zapalenie okrężnicy na tle *Clostridium difficile*, zakażenia bakteriami z rodzaju *Shigella*, gruźlica w fazie rozsiewu, babeszjoza, niektóre choroby wirusowe – zakażenie wirusem niedoboru immunologicznego u ludzi i kotów, zakażenie wirusem białaczki bydła, zakażenie cytomegalowirusem (10). Pojawić się może też po zastosowaniu niektórych leków (glikokortykosteroidy, monocykliny, czynniki wzrostu komórek szpikowych), a także jako zespół paranowotworowy; 2, 8, 6, 11, 12, 13).

W patogenezie reakcji białaczkowatej linii neutrofilowej, która pojawia się w przebiegu chorób nowotworowych, bierze się pod uwagę cytokiny, takie jak IL-6, czynniki stymulujące kolonie granulocytów (G-CSF), które stymulują prekursorów neutrofilów lub czynniki stymulujące kolonie granulocytów i monocytów (GM-SCF) w szpiku kostnym do proliferacji (8). Te czynniki wzrostowe i cytokiny prozapalne mogą być wydzielane bezpośrednio przez komórki nowotworowe lub są produkowane przez komórki gospodarza w związku z reakcją immunologiczną na obecność komórek nowotworowych lub z powodu pojawienia się ognisk martwicy w obrębie masy nowotworu (2, 3). Brak jest, niestety, twardych dowodów na taki mechanizm reakcji białaczkowatej w przebiegu nowotworzenia u zwierząt, chociaż Sharkey i wsp. (7) wykazali, że komórki raków u psów i kotów mogą produkować czynniki stymulujące granulocyty i monocyty,

co skutkuje znacznym wzrostem liczby tych krwinek białych we krwi obwodowej.

W procesie diagnostycznym reakcji białaczkowatej z linii mieloidalnej najważniejszą kwestią jest jej odróżnienie od przewlekłej białaczki szpikowej (chronic myeloid leukemia – CML) oraz przewlekłej białaczki neutrofilowej (chronic neutrophilic leukemia – CNL), co wcale nie musi być zadaniem prostym (8, 10, 11, 12). W odróżnianiu reakcji białaczkowatej od CML pomocne jest badanie morfologiczne krwi, za pierwszym rozpoznaniem przemawia brak niedojrzałych komórek mieloidalnych, brak bazofilii i monocytosis oraz wzrost aktywności fosfatazy zasadowej leukocytów, dodatkowo w hematologii medycznej testem różnicującym są badania genetyczne (w przypadku CML stwierdza się translokację w obrębie genów *bcr/abl*; 2, 3, 8). Często w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej liczba leukocytów we krwi obwodowej przekracza 100 G/L, z absolutną dominacją dojrzałych form granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów pałeczkowatych i segmentowanych) i obecnością jedynie nielicznych postaci blastycznych (9). Jednak odróżnienie mieloidalnej reakcji białaczkowatej od przewlekłej białaczki neutrofilowej może być niemożliwe (choć CNL obserwowana jest niezwykle rzadko; 8).

Limfoidalna reakcja białaczkowata

Niezwykle trudne może być różnicowanie pomiędzy znacznego stopnia limfocytozą z obecnością dojrzałych limfocytów a przewlekłą białaczką limfocytarną (CLL; 14). Zazwyczaj przy znacznej limfocytozie w pierwszej kolejności w rozpoznaniu różnicowym uwzględnia się przewlekły proces nowotworowy dotyczący linii limfocytarnej. Stymulacja antygenowa (znanym lub nieznanym antygenem), niedoczynność kory nadnerczy, hipertyreoz, niedokrwiłość o podłożu immunologicznym to najpowszechniejsze możliwe przyczyny limfoidalnej reakcji białaczkowatej (15).

Przewlekłą stymulację obserwuje się najczęściej w przebiegu zakażenia FeLV, herpeswirusem kotów lub jako reakcję poszczepienną, kiedy liczba limfocytów we krwi obwodowej może przekraczać 40 G/L, w takich przypadkach we krwi obwodowej obok dojrzałych limfocytów stwierdza się też obecność blastycznych lub aktywowanych limfocytów (14). W przypadkach przewlekłej białaczki limfocytarnej liczba limfocytów we krwi obwodowej często przekracza wartość 100 G/L, jednak często utrzymuje się w granicach nieznacznie powyżej 25–30 G/L. Zmiany, takie jak zwiększony monomorfizm, obecność jąder

„rozszczepionych” czy płatowatych lub nieco większa średnica nowotworowych limfocytów, w stosunku do zdrowych limfocytów krwi obwodowej psów i kotów, mogą być cechą przemawiającą za nowotworowym charakterem cytozy, jednak różnice te mogą być subtelne i nie do końca oczywiste (9, 14).

Dobrze znanym przykładem limfoidalnej reakcji białaczkowatej u zwierząt jest stale utrzymująca się limfocytoza tła wirusowego (zakażenie wirusem białaczki bydła – BLV), spowodowana stymulacją i nagromadzeniem we krwi obwodowej nienowotworowych limfocytów B. Reakcja białaczkowata obserwowana jest u około 1/3 krów zakażonych BLV, z których u części po kilku miesiącach lub latach rozwinięciem się chłoniak z komórek B (15).

Badanie szpiku kostnego wcale nie musi ułatwiać różnicowania między CLL a znaczną limfocytozą, przykładowo bowiem odsetek dojrzałych limfocytów w szpiku kostnym zdrowych kotów może osiągać wartość 16%, a w skrajnych przypadkach nawet 28%, z kolei za odsetek limfocytów przemawiających za CLL uznaje się już wartości w granicach 15–29% komórek jądrzastych (14). Z kolei w badaniach obejmujących psy z CLL odsetek limfocytów w szpiku kostnym mieścił się w granicy 47–72% wszystkich komórek jądrzastych szpiku kostnego (9).

Eozynofilowa reakcja białaczkowata

Znacznego stopnia eozynofilię obserwuje się najczęściej w przypadku inwazji pasożytniczych i chorób alergicznych, rzadziej jest to reakcja polekowa lub zespół paranowotworowy. Znaczną eozynofilię o znamionach reakcji białaczkowatej (całkowita liczba leukocytów powyżej 50 G/L) obserwowano w przebiegu eozynofilowego zapalenia płuc, nacieczeń eozynofilowych błony śluzowej przewodu pokarmowego, eozynofilowej pneumopatii u psów, w zespole hipereozynofilowym u psów i kotów (10, 16). Jako zespół paranowotworowy eozynofilia najczęściej towarzyszy guzowi z komórek tucznych i chłoniakom T-komórkowym, jednak była też opisywana w przypadku chłoniaków wywodzących się z limfocytów B (17). Do humoralnych czynników, które są odpowiedzialne za rekrutację eozynofili wydzielaną przez komórki nowotworowe lub komórki układu immunologicznego gospodarza (głównie aktywne limfocyty T) należą cytokiny, takie jak IL-5, IL-3 (17). Znacznego stopnia eozynofilię obserwuje się też w przebiegu zespołu hipereozynofilowego, który opisano u kotów i psów (16). Zespół ten charakteryzuje się utrzymującą się eozynofilią, która wynika z nadprodukcji dojrzałych eozynofili

w szpiku kostnym, czemu towarzyszą nacieczenia w tkankach. W szpiku kostnym chorych zwierząt obserwuje się znaczny wzrost odsetka młodocianych i dojrzałych form eozynofili, co sprawia, że odróżnienie tej formy reakcji białaczkowej od przewlekłej białaczki eozynofilowej jest trudne (16). W przypadku stale utrzymującego się nacieczenia tkanek przez eozynofile często dochodzi do uszkodzenia zajętych narządów spowodowanego działaniem substancji o aktywności biologicznej wydzielanych przez granulocyty kwasochłonne, takich jak: główne białko zasadowe, białko kationowe oraz substancji o aktywności enzymatycznej, głównie niszczącej tkanki kolegenazy oraz elastazy i eozynofilowe peroksydazy (stymuluje ona produkcję wolnych rodników tlenowych).

Rozpoznanie reakcji białaczkowej

Podstawowym zadaniem w rozpoznawaniu reakcji białaczkowej jest wykluczenie procesu o podłożu nowotworowym – reakcji białaczkowej (3, 5, 8, 14). Jak stwierdzono poprzednio, samo badanie morfologiczne i cytologiczne krwi nie zawsze lub rzadko daje jednoznaczną możliwość rozpoznania, dlatego w takich przypadkach należy przeprowadzić wszystkie etapy postępowania diagnostycznego, poczynając od zebrania dokładnego wywiadu (w tym

zebrania informacji o potencjalnym narażeniu na substancje toksyczne oraz leki) oraz gruntownego badania klinicznego obejmującego całego pacjenta (1, 3, 8, 10, 14). Ważne jest też wykonanie koniecznych badań obrazowych, klatki piersiowej i jamy brzusznej w celu poszukiwania ognisk zapalnych lub zmian o charakterze nowotworowym. Badanie biochemiczne krwi oprócz standardowych oznaczeń powinno obejmować badanie stężenia witaminy B₁₂ oraz aktywności fosfatazy zasadowej specyficznej dla leukocytów (takie badanie jest rutynowe w różnicowaniu znacznej leukocytozy w medycynie człowieka; 1).

W przypadku eozynofilowej reakcji białaczkowej, w przeciwieństwie do przewlekłej białaczki eozynofilowej we krwi obwodowej nie obserwuje się blastycznych form eozynofili, brak jest też zaburzeń morfologicznych komórek, takich jak zmiany kształtu jąder komórkowych czy zaburzenia uziarninowania krwinek (16). W przypadkach takich należy też poszukiwać możliwych inwazji pasożytniczych oraz zaburzeń o podłożu immunologicznym, co wymaga badania parazytologicznego kału, badań serologicznych, badania cytologicznego popłuczyn drzewa oskrzelowego, a także badania histopatologicznego wycinków błony śluzowej przewodu pokarmowego pobranych w czasie laparotomii diagnostycznej (16).

W części przypadków, przy rozpoznaniu reakcji białaczkowej nieodzwone może być badanie cytologiczne szpiku kostnego, z określeniem immunofenotypu komórek rozrostu. W przypadku reakcji białaczkowej szpik kostny jest zazwyczaj bogatokomórkowy i zawiera oprócz młodocianych komórek także komórki prawidłowo dojrzewające, które nie wykazują zmian morfologicznych sugerujących proces o charakterze dysplastycznym i nowotworowym, a ocena immunofenotypu komórek nie wskazuje na ich blastyczny charakter (brak ekspresji CD34; 8, 10). Inne, potencjalnie przydatne testy diagnostyczne, takie jak ocena stężenia osocznego czynników wzrostu dla leukocytów (podwyższony w przypadku reakcji białaczkowej) czy badania cytogenetyczne, nie są rutynowo wykonywane u pacjentów weterynaryjnych. W przypadku podejrzenia, że przyczyną reakcji białaczkowej może być zakażenie, niezbędne są badania mikrobiologiczne krwi obwodowej lub aspiratów szpiku kostnego (8).

Piśmiennictwo

1. Mandal P., Mukherjee S.B.: Leukemoid reaction – a tale of 50 years. *Ind. Pediatric* 2015, 52, 973–974.
2. Lappin M.R., Latimer K.S.: Hematuria and extreme neutrophilic leukocytosis in a dog with renal tubular carcinoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, 192, 1289–1292.

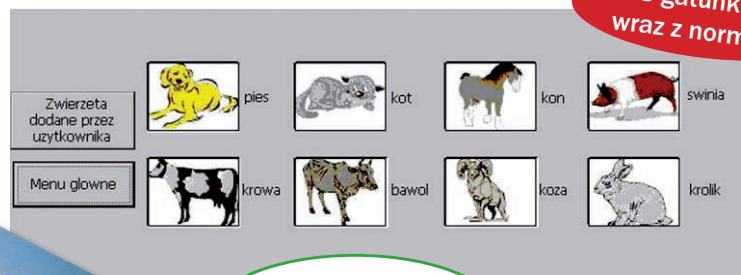
WETERYNARYJNY ANALIZATOR BIOCHEMICZNY

..... Albumina
 ALP
 Amoniak
 Amylaza
 ALT
 AST
 Bilirubina
 Cholesterol
 CK
 CKMB
 Fruktozamina
 Glukoza
 GGT
 Kreatynina
 Kwas moczowy
 Kwasy żółciowe
 Mikroproteina
 Mocznik
 Trójglicerydy
 Cynk
 Miedź
 Magnez
 Fosfor
 Potas
 Sód
 Chlorki
 Żelazo
 Wapń
 Lipaza
 Wodorowęglany

0,7 PLN / test



PROMOCJA
 odbierzemy w rozliczeniu
 Twój sprzęt laboratoryjny



8 gatunków
 wraz z normami

Wynik
 po 120 sekundach

Dedykowany
 system
 jednorazowych
 testów

Polskie
 oprogramowanie
 weterynaryjne

Na rynku
 od 2005 roku

3 lata
 gwarancji

www.AnalizatoryWeterynaryjne.pl

Tel.: 601 845 055 (Marek) • 601 932 909 (Stanisław)

- Santos M.D., Bouhier K., Dao M-T.: Paraneoplastic leukemoid reaction in pancreatic cancer: a case report. *W. J. Gastro. Oncol.* 2015, **7**, 259–262.
- Subramaniam N., Hiremath B.: Leukemoid reaction as a paraneoplastic syndrome in hypopharyngeal squamous cell carcinoma with cutaneous metastasis: an exceedingly rare occurrence. *BMJ Case Rep.* 2015, doi: 10.1136/bcr-2015-211007.
- Knottenbelt C.M., Simpson J.W., Chandler M.L.: Neutrophilic leukocytosis in a dog with rectal tumour. *J. Small Anim Pract.* 2000, **41**, 457–460.
- Thompson J.P., Christopher M.M., Ellison G.W., Homer B.L., Buchanan B.A.: Paraneoplastic leukocytosis associated with a rectal adenomatous polyp in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **201**, 737–738.
- Sharkey L.C., Rosol T.J., Grone A., Ward A., Steinmeyer C.: Production of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by carcinomas in a dog and a cat with paraneoplastic leukocytosis. *J. Vet. Intern. Med.* 1996, **10**, 405–408.
- Sakka V., Tsiodras S., Giamarellos-Bourboulis E.J., Giamarellou H.: An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur. J. Intern. Med.* 2006, **17**, 394–398.
- Weiss D.J.: A retrospective study of the incidence and the classification of bone marrow disorders in the dog at a Veterinary Teaching Hospital (1996–2004). *J. Vet. Intern. Med.* 2006, **20**, 955–961.
- Acharya S., Shukla S., Gadewar P., Gupta M., Mahajan S.N.: Acute eosinophilic pneumonia with eosinophilic leukemoid reaction: a rare hematologic presentation. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2015, **31**, 311–313.
- Kumar P., Charaniya R., Sahoo R., Tansir G., Sasmal G.: Leukemoid reaction in chikungunya fever. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016, **10**, 5–6.
- Chinn D.R., Myers R.K., Matthews J.A.: Neutrophilic leukocytosis associated with metastatic fibrosarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, **186**, 806–809.
- Lobetti R.G.: Leukemoid response in two dogs with *Babesia canis* infection. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 1995, **66**, 182–184.
- Weiss D.J.: Differentiating benign and malignant causes of lymphocytosis in feline bone marrow. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, **19**, 855–859.
- Nishiike M., Haoka M., Doi T., Kohda T., Mukamoto M.: Development of a preliminary diagnostic measure for bovine leucosis in dairy cows using peripheral white blood cell and lymphocyte counts. *J. Vet. Med. Sci.* 2016, **78**, 1145–1151.
- Takeuchi Y., Matsuura S., Fujino Y., Nakajima M., Takahashi M., Nakashima K., Sakai Y., Uetsuka K., Ohno K., Nakayama H., Tsujimoto H.: Hypereosinophilic syndrome in two cats. *J. Vet. Med. Sci.* 2008, **70**, 1085–1089.
- Tomiyasu H., Fujino Y., Ugai J., Goto-Koshino Y., Ide T., Takahashi M., Ohno K., Uchida K., Nakayama H., Tsujimoto H.: Eosinophilia and eosinophilic infiltration into splenic B-cell high-grade lymphoma in a dog. *J. Vet. Med. Sci.* 2010, **72**, 1367–1370.

Dr hab. Rafał Sapieryński, prof. nadzw. SGGW,
e-mail: sapieh@wp.pl