

# REACCIÓN LEUCOERITROBLÁSTICA ASOCIADA A INFECCIÓN POR COVID-19. REPORTE DE CASO

## LEUKOERYTHROBLASTIC REACTION ASSOCIATED WITH COVID-19 INFECTION. CASE REPORT

## REAÇÃO LEUCOERITROBLÁSTICA ASSOCIADA À INFECÇÃO POR COVID-19. RELATO DE CASO

Martín Milanesio<sup>1</sup>, David Francisco Suasnabar<sup>2</sup>, Alejandro Gajaj-merlera<sup>3</sup>, Rocío Gabriela Cebreros<sup>4</sup>, Federico Ariel Marucco<sup>5</sup>.

La enfermedad COVID-19 es una neumonía infecciosa aguda cuyo agente etiológico es un virus denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo. La leucoeritroblastosis o reacción leucoeritroblástica se define por la presencia en sangre periférica de células eritroides nucleadas y mieloides inmaduras, las cuales en situaciones normales no deberían estar presentes en sangre periférica. Hasta el momento sólo se ha reportado a nivel mundial un único caso de leucoeritroblastosis asociado a enfermedad COVID-19 en adultos. En el siguiente manuscrito reportamos el caso de un paciente masculino internado por enfermedad COVID-19 que presentó reacción leucoeritroblástica.

### Conceptos clave:

Qué se sabe sobre el tema: La enfermedad COVID-19 es una neumonía viral aguda producida por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo que se asocia a múltiples alteraciones en el hemograma, siendo la más frecuente linfopenia. La reacción leucoeritroblástica se define por la presencia en sangre periférica de células eritroides nucleadas y mieloides inmaduras teniendo múltiples causas. Hasta el momento en adultos sólo se ha reportado un caso de enfermedad COVID-19 asociado a reacción leucoeritroblástica.

Qué aporta este trabajo: Presentamos el caso de un masculino que durante su internación por COVID-19 presentó reacción leucoeritroblástica en su hemograma.

1- Hospital Privado Universitario de Córdoba. E-mail de contacto: [mmilanesio5@gmail.com](mailto:mmilanesio5@gmail.com).

2- Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Hospital Privado Universitario de Córdoba.

3- Hospital Privado Universitario de Córdoba.

4- Hospital Privado Universitario de Córdoba. Hospital Raúl Ángel Ferreyra.

5- Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Hospital Raúl Ferreyra. Hospital Córdoba.

Recibido: 2020-11-04 Aceptado: 2020-12-22

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n1.30818>



© Universidad Nacional de Córdoba

### Resumen:

**Introducción:** La enfermedad COVID-19 es una neumonía viral aguda con múltiples manifestaciones extrapulmonares dentro de las cuales se incluyen ciertas alteraciones hematológicas. La reacción leucoeritroblástica o leucoeritroblastosis se define por la presencia en sangre periférica de células eritroides nucleadas y mieloides inmaduras. Dentro de sus causas más frecuentes se encuentra la invasión medular por tumores sólidos y neoplasias hematológicas, por lo que el reconocimiento y consecuente estudio de dicha reacción es sumamente importante. Hasta el momento sólo se ha reportado a nivel mundial un único caso de enfermedad COVID-19 asociado a reacción leucoeritroblástica en pacientes adultos.

**Metodología:** En el siguiente manuscrito describimos la presencia de leucoeritroblastosis en un masculino internado por COVID-19, en el cual se descartaron múltiples causas secundarias.

**Resultados:** El paciente presentó resolución de la leucoeritroblastosis a medida que sus síntomas respiratorios se resolvieron.

**Conclusión:** La enfermedad COVID-19 podría ser una nueva causa conocida de reacción leucoeritroblástica aunque creemos necesario un mayor número de casos reportados para afirmar que la asociación no fue al azar.

*Palabras clave: anemia mielopática; eritroblastos; infecciones por coronavirus.*

### Abstract:

**Introduction:** COVID-19 disease is an acute viral pneumonia with multiple extrapulmonary manifestations, including certain hematological alterations. The leukoerythroblastic reaction or leukoerythroblastosis is defined by the presence in peripheral blood of nucleated erythroid cells and immature myeloids. Among its most frequent causes is medullary invasion by solid tumors and hematological neoplasms, so the recognition and consequent study of this reaction is extremely important. To date, only a single case of COVID-19 disease associated with a leukoerythroblastic reaction has been reported worldwide in adult patients.

**Methodology:** In the following manuscript we describe the presence of leukoerythroblastosis in a male hospitalized for COVID-19, in which multiple causes were ruled out.

**Results:** The patient had resolution of the leukoerythroblastosis as his respiratory symptoms resolved.

**Conclusion:** The COVID-19 disease could be a new known cause of a leukoerythroblastic reaction, although we believe that a greater number of reported cases is necessary to affirm that the association was not random.

*Keywords: anemia myelophthisic; erythroblasts; coronavirus infections.*

### Resumo

**Introdução:** A doença COVID-19 é uma pneumonia viral aguda com múltiplas manifestações extrapulmonares, incluindo certas alterações hematológicas. A reação leucoeritroblástica ou leucoeritroblastose é definida pela presença no sangue periférico de células eritróides nucleadas e mieloides imaturos. Entre suas causas mais frequentes está a invasão medular por tumores sólidos e neoplasias hematológicas, sendo de extrema importância o reconhecimento e posterior estudo dessa reação. Até o momento, apenas um único caso de doença COVID-19 associada a uma reação leucoeritroblástica foi relatado em todo o mundo em pacientes adultos.

**Metodologia:** No manuscrito a seguir, descrevemos a presença de leucoeritroblastose em um homem hospitalizado por COVID-19 em que múltiplas causas foram descartadas.

**Resultados:** O paciente teve resolução da leucoeritroblastose com resolução dos sintomas respiratórios.

**Conclusão:** A doença COVID-19 pode ser uma nova causa conhecida de reação leucoeritroblástica, embora acreditemos que seja necessário um maior número de casos relatados para afirmar que a associação não foi aleatória.

*Palavras-chave: anemia mielopática; eritroblastos; infecções por coronavirus.*

## Introducción

La enfermedad COVID-19 es una neumonía aguda infecciosa viral causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La importancia de esta enfermedad en la actualidad ha llevado a reconocer ciertas manifestaciones de la misma que van más allá de lo respiratorio<sup>(1)</sup>.

Dentro de la afectación hematológica, las manifestaciones tromboembólicas<sup>(2)</sup> y ciertas alteraciones del hemograma, como linfopenia, neutrofilia y trombopenia, son frecuentemente reportadas y reconocidas por los médicos que tienen contacto continuo con estos pacientes<sup>(3,4)</sup>.

Recientemente Anupam Mitra et al<sup>(5)</sup> reportaron una nueva alteración del hemograma en un paciente con COVID-19, la reacción leucoeritroblástica.

Esta reacción se define por la presencia en sangre periférica de células eritroides nucleadas y mieloides inmaduras<sup>(6)</sup>. Dentro de sus causas se encuentran la invasión medular por tumores sólidos y neoplasias hematológicas como así también la presencia de hemólisis, hemorragia aguda, déficit de vitaminas, infecciones, entre otras<sup>(7-11)</sup>.

La presencia de la misma en el hemograma puede alarmar al médico tratante, por lo que consideramos importante reconocerla así como comunicar su posible asociación con pacientes infectados por SARS-CoV-2.

En el siguiente manuscrito describimos un paciente internado por enfermedad COVID-19 que presentó reacción leucoeritroblástica en su hemograma, descartándose mediante métodos complementarios no invasivos múltiples causas de leucoeritroblastosis, con resolución de la reacción tras mejoría del cuadro respiratorio, lo que nos orientó a que la causa de la reacción haya sido la infección viral.

## Caso Clínico

Hombre de 75 años de edad que en contexto de transmisión comunitaria de SARS-CoV-2 consultó por fiebre, tos y disnea de 7 días de evolución con empeoramiento en las últimas 48 horas.

Como único antecedente presentaba prótesis valvular aórtica biológica colocada dos años previos a consulta actual por estenosis aórtica severa.

Al momento de la consulta estaba febril con una temperatura de 38°C, tensión arterial 130-80 mmHg, saturación de oxígeno de hemoglobina del 90% aire ambiente, frecuencia respiratoria de 27 respiraciones/minuto y frecuencia cardíaca de 78 latidos/minuto. Al examen físico presentaba crépitos húmedos en ambas bases pulmonares sin signos de insuficiencia cardíaca.

Se le solicitó una tomografía de tórax donde se observó infiltrado en vidrio esmerilado bilateral a predominio en zonas subpleurales sugestivo de enfermedad COVID-19,

por lo que se tomó una muestra de hisopado nasofaríngeo en la que se solicitó reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa (PCR-RT) para SARS-CoV-2 con resultado positivo.

Se decidió su ingreso a sala común en donde se inició tratamiento con ceftriaxona, azitromicina y dexametasona asociado a oxigenoterapia con cánula nasal a 2 l/min.

En su hemograma de ingreso presentaba leucocitosis (15.000 gb/ $\mu$ L) con neutrofilia (12.750 neutrófilos segmentados/ $\mu$ L) y linfopenia (1.000 linfocitos/ $\mu$ L), anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 10.4 gr/dl). Su recuento de plaquetas fue normal (267.000 plaquetas/ $\mu$ L). La proteína C reactiva al ingreso era de 7 mg/dl (normal hasta 0.6 mg/dl), normalizándose su valor tras 48hs de internación. Su ionograma, función renal, hepatograma, dímero-D y fibrinógeno eran normales.

El día 5 de internación se observó ascenso abrupto de glóbulos blancos con presencia de formas inmaduras (20.000 gb/ $\mu$ L con 16.000 neutrófilos segmentados/ $\mu$ L, 600 neutrófilos en banda/ $\mu$ L, 200 mielocitos/ $\mu$ L, 200 metamielocitos/ $\mu$ L, 1.200 linfocitos/ $\mu$ L y 200 linfocitos atípicos/ $\mu$ L). Ante la presencia de formas inmaduras (Imagen 1A) se solicitó el examen de un extendido de sangre periférica en el cual se nos informó la presencia de 4% de eritroblastos (Imagen 1B) con escasos eliptocitos (Imagen 1C).

Ante estos hallazgos se llegó al diagnóstico de leucoeritroblastosis. Se solicitó perfil del hierro que sólo demostró elevación de ferritina, con resto de parámetros normales. Además se realizó proteinograma por electroforesis, dosaje de vitamina B12, ácido fólico y haptoglobina los cuales fueron normales, al igual que los marcadores oncológicos antígeno carcinoembrionario (CEA), CA 19-9 y antígeno prostático específico (PSA). Las serologías para Virus de Inmunodeficiencia Humana, hepatitis B, hepatitis C, Virus Epstein Barr, Parvovirus B19 y Citomegalovirus fueron negativas.

Sus glóbulos blancos y eritroblastos ascendieron lentamente hasta alcanzar un máximo el día 10 de internación, con un valor de 24.000 gb/ $\mu$ L y 10% de eritroblastos, posterior a lo cual se produjo un descenso progresivo con desaparición de eritroblastos el día 13. Su hemoglobina, plaquetas, función renal y hepatograma se mantuvieron estables durante toda la internación.

Tras quince días de internación resolvió el cuadro respiratorio con normalización del hemograma, por lo que se decidió su externación. Dada la autolimitación de la reacción leucoeritroblástica acompañando al cese de la sintomatología respiratoria se decidió no realizar punción de médula ósea, sospechando que el cuadro haya sido secundario a la infección viral por COVID-19.

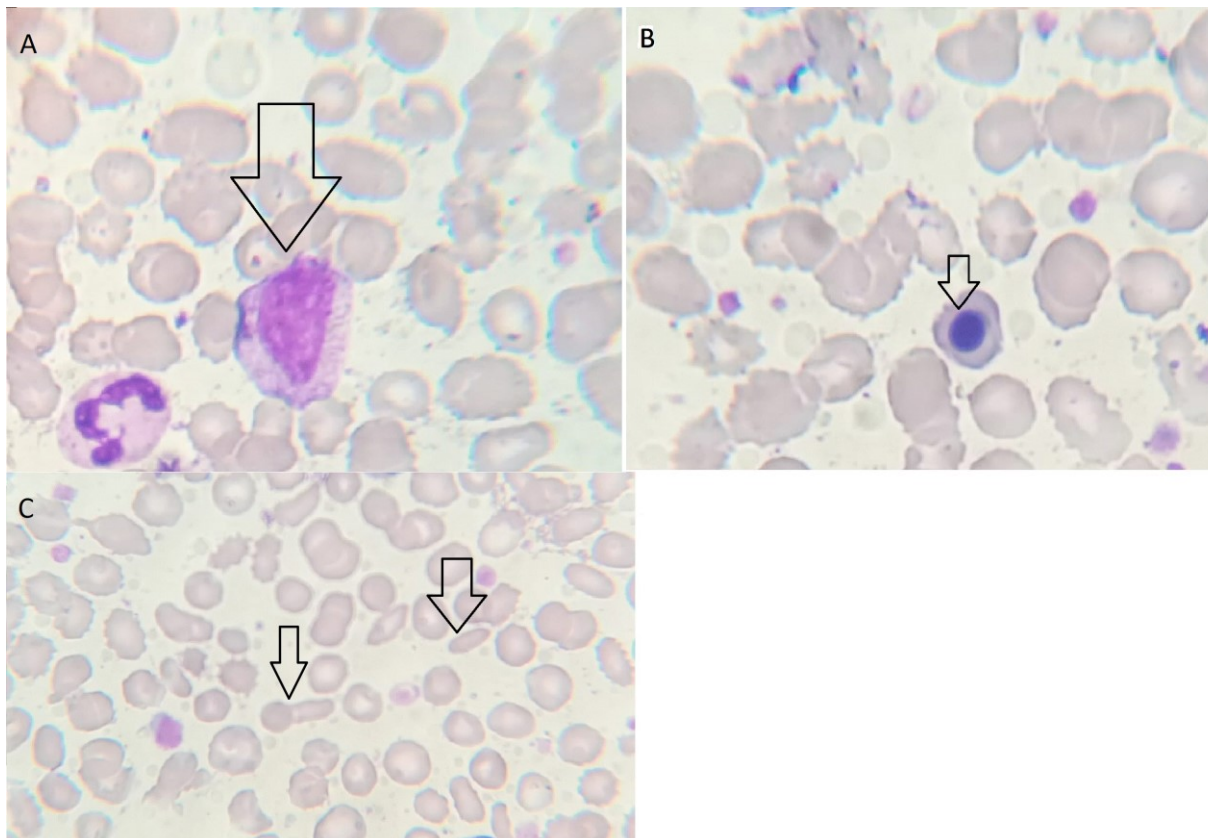


Imagen N° 1. Extendido de sangre periférica con tinción de Wright a un aumento de 100x dónde se observan, identificados mediante flechas negras, un mielocito (A), un eritroblasto ortocromático (B) y eliptocitos (C).

## Discusión

Si bien la enfermedad COVID-19, pandemia del siglo XXI, afecta por excelencia el aparato respiratorio<sup>(12)</sup>, en la actualidad se sabe que múltiples órganos pueden ser afectados por la misma<sup>(1)</sup>.

Las manifestaciones hematológicas de la enfermedad COVID-19 se podrían clasificar en dos grandes grupos. Por un lado los trastornos de la hemostasia que les confieren a estos pacientes un aumento en el riesgo de trombosis con elevaciones importantes del dímero D dentro de los análisis de laboratorio<sup>(2)</sup>, y por el otro, las alteraciones del hemograma, dentro de las cuales linfopenia, neutrofilia y trombopenia se encuentran entre las más observadas respectivamente y las cuales, según ciertos estudios, tienen un valor pronóstico de acuerdo a su valor al momento de ingreso del paciente<sup>(3,4)</sup>.

Una alteración del hemograma reportada recientemente por Anupam Mitra et al<sup>(5)</sup> en un paciente infectado por COVID-19 es la leucoeritroblastosis. La misma se diagnostica ante la presencia en sangre periférica de células eritroides nucleadas y mieloides inmaduras<sup>(6)</sup>. Su reconocimiento en el hemograma es fundamental y alarmante, ya que dentro de sus etiologías más frecuentes se encuentran la invasión medular por tumores sólidos<sup>(7,8)</sup> y ciertas neoplasias hematológicas, como así también ciertas situaciones benignas como sangrado agudo, hemólisis, déficit de vitaminas y ciertas infecciones virales entre las cuales destaca el parvovirus B19<sup>(9-11)</sup>.

La intensidad de la reacción puede ayudar a definir la etiología<sup>(6)</sup>. En casos con gran cantidad de eritroblastos en sangre periférica las etiologías más frecuentes suelen ser

neoplásicas (Invasión de médula ósea por tumores sólidos o mielofibrosis)<sup>(6)</sup>. Por el contrario, ciertas etiologías como sangrado agudo, hemólisis, déficit de vitaminas o infecciones, suelen generar una reacción leve<sup>(6)</sup>.

Existen varios mecanismos que pueden producir la reacción<sup>(6)</sup>. La estimulación medular puede explicar este hallazgo en pacientes con sangrado agudo o hemólisis<sup>(6)</sup>. La hematopoyesis extramedular explica la reacción en pacientes que tienen ocupada la médula por otras células, como ocurre en la mielofibrosis o metástasis de tumores sólidos<sup>(6)</sup>. En pacientes infectados por SARS-CoV-2 se ha comunicado en un único caso la posible asociación de ésta reacción con la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica<sup>(13)</sup>, aunque por el momento se desconoce cuál podría ser el mecanismo que la produzca en estos pacientes.

Si bien la presencia de dacriocitos (eritrocitos en forma de lágrima) puede acompañar a reacciones leucoeritroblásticas, los eliptocitos han sido frecuentemente vistos en pacientes con leucoeritroblastosis<sup>(14)</sup> como ocurrió en nuestro paciente.

En el caso presentado la reacción fue leve, como suele ocurrir en la mayoría de pacientes cuando la etiología no es neoplásica. La hemoglobina de nuestro paciente se mantuvo estable sin sangrado exteriorizado evidente. Tampoco presentaba laboratorio compatible con hemólisis, los dosajes de vitaminas y el perfil del hierro no fueron compatibles con déficit de los mismos y las serologías virales fueron negativas, incluyendo parvovirus. Aunque la probabilidad de neoplasia era baja, se solicitaron marcadores oncológicos que fueron negativos.

La concomitancia de la enfermedad infecciosa con la reacción leucoeritroblástica, tanto en su inicio como en su fin, ya que el paciente normalizó su hemograma cuando la

sinomatología respiratoria cesó, junto con el descarte de otras patologías que pueden causar esta reacción nos hacen pensar que la causa de dicha reacción haya sido la infección por SARS-CoV-2.

Si bien consideramos necesario un mayor número de casos para poder afirmar que dicha asociación no fue al azar, creemos que la leucoeritroblastosis podría ser una nueva manifestación hematológica de la enfermedad COVID-19, por lo que consideramos importante compartir este hallazgo con el resto de la comunidad médica, dada la relevancia de la enfermedad en los tiempos actuales.

## Conclusión

La reacción leucoeritroblástica podría ser una nueva manifestación hematológica de pacientes con enfermedad COVID-19, si bien creemos necesario un mayor número de casos para poder afirmar que dicha asociación no fue al azar.

### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del manuscrito corresponde exclusivamente a los autores del mismo.

### Fuentes de apoyo:

Se declara que los autores no presentaron fuentes de apoyo como subvenciones, equipos, medicamentos y/o cualquier otro apoyo que haya contribuido a la investigación o escritura del presente manuscrito.

Los autores declaran no poseer fuentes de financiamiento externas.

### Originalidad:

El presente trabajo es original y no ha sido publicado en forma total o en parte, ni enviado a otra revista o medio para su publicación o evaluación.

### Responsabilidad y participación de los autores:

Todos los autores han participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

### Cesión de derechos:

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

### Conflicto de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

## Bibliografía

- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accilli D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, Mauad T, Negri EM. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1517-1519. doi: 10.1111/jth.14844.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, Mucheli SS, Kuperan P, Ong KH. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020 Jun;95(6):E131-E134. doi: 10.1002/ajh.25774. Epub 2020 Mar 19. Erratum in: *Am J Hematol*. 2020 Nov;95(11):1442.
- Mitra A, Dwyrre DM, Schivo M, Thompson GR 3rd, Cohen SH, Ku N, Graff JP. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):999-1000. doi: 10.1002/ajh.25793.
- Clifford GO. The clinical significance of leukoerythroblastic anemia. *Med Clin North Am*. 1966 May;50(3):779-90. doi: 10.1016/s0025-7125(16)33177-7.
- Romano JP, Rodriguez E, Lamberto FN, Parrilla MM, Benitez MP, Díaz Aguiar P. Mieloptosis y cáncer gástrico. Una asociación infrecuente [Myelophthisis and gastric cancer. An unusual association]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(4):295-298.
- Serra JT, Orozco MJ, Prato FJ, Sánchez V, Basqueira AJ, Brocca CA. [Myelophthisis and kasabach merrit syndrome as initial manifestation of splenic angiosarcoma]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2016;73(4):297-301.
- Yoshimoto S, Takeuchi M, Tada A, Taguchi H, Manabe T. [Post-gastrectomized vitamin B12 deficient anemia with marked leukoerythroblastosis and ringed sideroblasts]. *Rinsho Ketsueki*. 1992 May;33(5):688-93.
- Halfdanarson TR, Walker JA, Litzow MR, Hanson CA. Severe vitamin B12 deficiency resulting in pancytopenia, splenomegaly and leukoerythroblastosis. *Eur J Haematol*. 2008 May;80(5):448-51. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01043.x.
- Duran R, Vatanserver U, Acunaş B, Orhaner B, Demir M. Transient leukoerythroblastosis in a very low birth weight infant with parvovirus B19 infection. *Int J Infect Dis*. 2009 Nov;13(6):e473-5. doi: 10.1016/j.ijid.2009.01.002.
- Milanesio M, Escudero D, Caeiro JP. Enfermedad covid-19. Reporte del primer caso confirmado en Córdoba (Argentina) y revisión de la literatura [Covid-19 disease. Report of the first confirmed case in Córdoba (Argentina) and literatura review]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2020 May 8;77(2):110-112. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v77.n2.28421.
- Lee WS, Margolskee E. Leukoerythroblastosis and plasmacytoid lymphocytes in a child with SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome. *Blood*. 2020 Aug 13;136(7):914. doi: 10.1182/blood.202007132.
- Quigley M, Linfesty RL, Bethel K, Sharpe R. Stubby elliptocytes are an invariable feature of leukoerythroblastosis. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2666. doi: 10.1182/blood-2006-10-055020.