

# Uw diagnose?

dr. R.K. Schindhelm<sup>1</sup>, ing. A. Tadema<sup>2</sup>, drs. A.I. van Heusden<sup>3</sup>

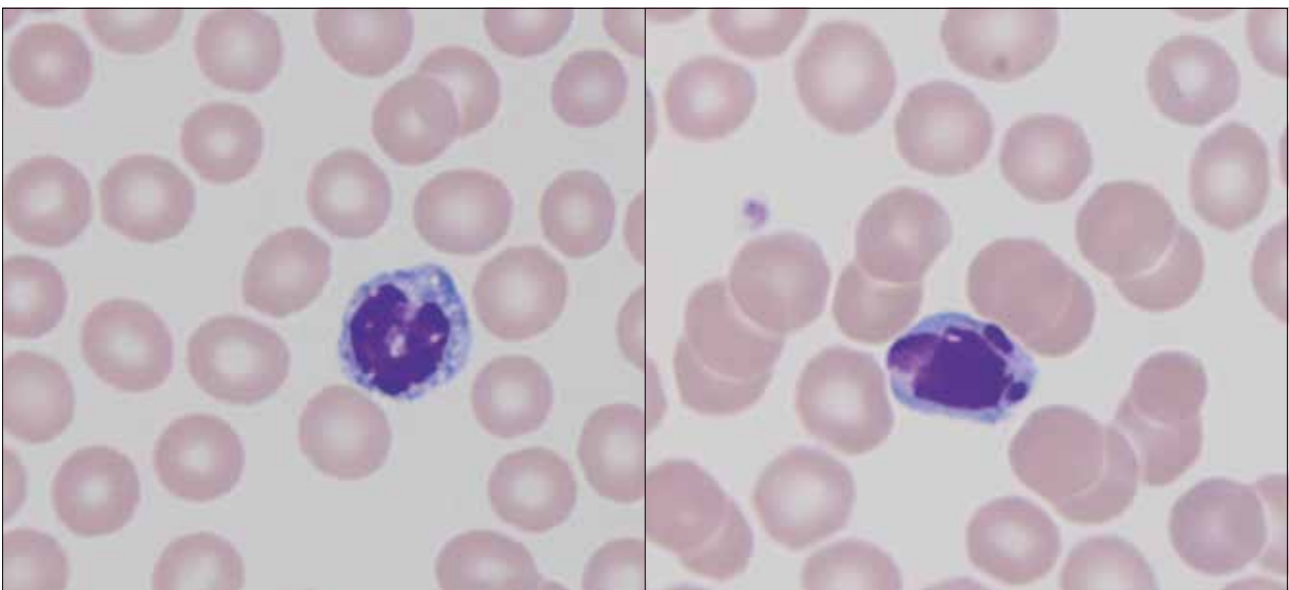
(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:92-3)

## CASUS

In verband met al enige weken bestaande moeheid en lymfadenopathie werd bij een 19-jarige vrouw oriënterend bloedonderzoek verricht. Laboratoriumonderzoek: Hb 8,1 mmol/l, MCV 92 fL, leukocyten 12,0 10<sup>9</sup>/l, CRP 5 mg/l en een bezinking van 63 mm/uur. Bij microscopische beoordeling

van het bloed werden onder andere de cellen gezien zoals weergegeven in *Figuur 1*.

## WAT IS DE MEEST WAARSCHIJNLIJKE DIAGNOSE?



**FIGUUR 1.** Bloeduitstrijk van de patiënte (May-Grünwald-Giemsa-kleuring, 100 x).

<sup>1</sup>klinisch chemicus en arts-epidemioloog, <sup>2</sup>gespecialiseerd analist hematologie, Laboratorium voor Klinische Chemie, Hematologie en Immunologie, Noordwest Ziekenhuisgroep, Den Helder, <sup>3</sup>huisarts, Huisartspraktijk Breezand, Breezand.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. R.K. Schindhelm, Diagnost-IQ expertcentrum voor klinische chemie, Maelsonstraat 3, 1624 NP Hoorn, tel.: 0229 25 76 24, e-mailadres: roger@schindhelm.nl

**Trefwoorden:** apoptose, mononucleosis infectiosa, reactieve lymfocyten

**Keywords:** apoptosis, infectious mononucleosis, reactive lymphocytes

ONTVANGEN 9 OKTOBER 2018, GEACCEPTTEERD 19 OKTOBER 2018.

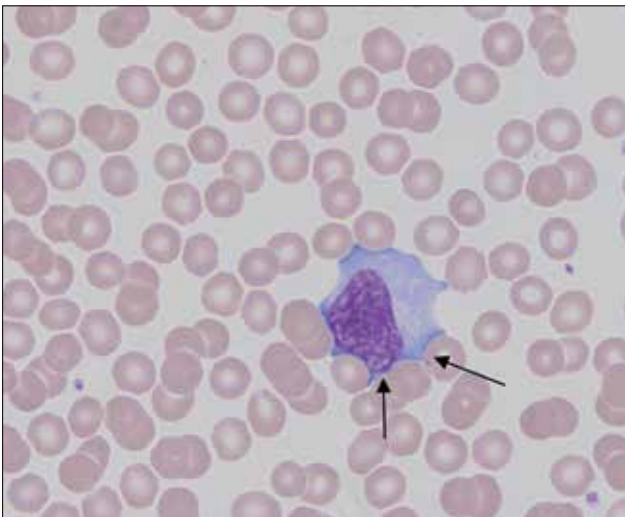
## ANTWOORD

Er was sprake van een lymfocytose ( $8,2 \cdot 10^9/l$ , 67%) met een geringe linksverschuiving. Bij de microscopische beoordeling van het bloed werden 8-10% apoptotische (in de literatuur ook wel aangeduid als pycnotische) lymfocyten gezien (de cellen in *Figuur 1*). Deze cellen kunnen worden beschouwd als pathognomonisch voor mononucleosis infectiosa bij een infectie met het Epstein-Barr-virus (EBV).<sup>1,2</sup> Bij patiënten met een klinische verdenking op een virale infectie, waarbij deze cellen worden gezien, is bij 80-90% van de patiënten sprake van een serologisch bewezen EBV-infectie.<sup>3,4</sup>

Deze cellen kunnen echter ook worden gezien bij patiënten met een bovensteluchtweginfectie, maar zeer zelden tot nooit bij lymfomen of bij gezonde personen.<sup>4</sup> Patiënten bij wie apoptotische lymfocyten worden gezien, hebben over het algemeen een ernstige variant van mononucleosis infectiosa gekenmerkt door een langdurig(er) beloop.<sup>3,5</sup>

Bij verdere microscopische beoordeling van het bloedbeeld werden de klassieke reactieve lymfocyten gezien. Enkele lymfocyten lagen ingeklemd tussen erythrocyten, waardoor een 'gevouwen' donkerblauwe cytoplasmairand, het zogeheten 'Dutch skirt', ontstaat (zie *Figuur 2*).

In een recente en zeer lezenswaardig systematische review is de prognostische waarde van 'atypische lymfocyten' (reactieve lymfocyten) en klinische symptomen bij mononucleosis infectiosa gerapporteerd.<sup>6</sup> Een hoger percentage reactieve



**FIGUUR 2.** Bloeduitstrijk van de patiënt (May-Grünwald-Giemsa-kleuring, 63 x) met een reactieve lymfocyt gekenmerkt door een excentrisch gelegen kern met een grofmazige kernstructuur met enkele nucleoli met daarbij een brede onregelmatige cytoplasmairand; de lymfocyt is ingeklemd tussen erythrocyten waardoor er een 'gevouwen' donkerblauwe cytoplasmairand ontstaat, dat ook wel bekend is als het 'Dutch skirt' (pijlen).

**TABEL 1.** Percentage reactieve lymfocyten.

Percentage reactieve lymfocyten	LR+ (95%-BI)*
>10%	11,4 (2,7-35)
>20%	26 (9,6-68)
>40%	50 (38-64)

\* LR+= 'likelihood ratio', BI= betrouwbaarheidsinterval.

lymfocyten gaat gepaard met een hogere positieve 'likelijkheid ratio' (maat waarmee de test bij een positief resultaat de waarschijnlijkheid van ziekte verhoogt) (zie *Tabel 1*). De combinatie van meer dan 50% lymfocyten, waarvan meer dan 10% morfologisch reactief zijn, heeft een zeer hoge specificiteit (99%). De waarde van apoptotische lymfocyten is in deze review niet onderzocht.

Klinische symptomen, zoals vermoeidheid en keelpijn, hebben beperkte voorspellende waarden. Het ontbreken van lymfadenopathie maakt de diagnose mononucleosis infectiosa minder waarschijnlijk (LR 0,23-0,44).<sup>6</sup>

Onze patiënt was al meer dan vier weken vermoeid en bij lichamelijk onderzoek was sprake van (gegeneraliseerde) lymfadenopathie. Biochemisch was sprake van hepatitis met een ALAT van 380 IU/L en LDH van 520 IU/L. Gezien de resultaten van het bloedbeeld (>50% lymfocyten waarvan >10% reactief en de apoptotische lymfocyten) in combinatie met het klinisch beeld is bij de patiënte geen aanvullende serologische EVB-diagnostiek ingezet en werd rust en uitzien geadviseerd.

## REFERENTIES

- Kulkarni JD. Apoptotic lymphocyte as a clue to infectious mononucleosis. *Blood* 2012;120:708.
- Dittman WA Sr. Pycnotic lymphocytes in infectious mononucleosis. *Blood* 2013;122:4732.
- Lach-Szyrma V, et al. The clinical significance of apoptotic cells in peripheral blood smears. *Clin Lab Haematol* 1999;21:277-80.
- Fisher MS Jr, et al. Peripheral blood lymphocyte apoptosis: a clue to the diagnosis of acute infectious mononucleosis. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:951-5.
- Tissot C, et al. Necrotic sore throat, tender lymphadenopathies, hepatitis and activated lymphocytes in circulating blood as a clinical presentation of severe infectious mononucleosis. *BMJ Case Rep* 2014; pii:bcr2014207434.
- Ebell MH, et al. Does this patient have infectious mononucleosis? The rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2016;315:1502-9.