Leukemoid reaction is a rare condition of marked increase of the white blood cells (WBC) in the peripheral blood, mostly more than $50 \times 10^9/L$. Although its most common cause is infection, acute or chronic cholecystitis has been hardly mentioned. This report aimed to present the leukemoid reaction found in a Thai who had chronic cholecystitis with focal acute inflammation. A 74-year-old woman had low-graded fever and generalized vague abdominal discomfort for 2 days. The physical examination showed the body temperature 37.7 °C and unremarkable abdominal signs. Her blood tests showed: hemoglobin 9.0 g/L, WBC $52.48 \times 10^9/L$, neutrophil 91%, band form 1%, platelet $434 \times 10^9/L$, and alkaline phosphatase (ALP) 290 U/L. The blood cultures yielded no growth. The computed tomography of the abdomen revealed 2 stones in the common bile duct (CBD) causing obstruction; the gall bladder (GB) showed mild dilatation with thin wall containing multiple small gall stones; no pericholecystic fluid and normal size of spleen. She promptly underwent operative cholecystectomy, CBD choledochoscopy, stones removal and T-tube choledochostomy. Along with the surgery, intravenous ertapenem was also administered. The pathology of the gall bladder was chronic cholecystitis with focal mild acute inflammation. With these therapies, fever daily decreased and finally disappeared within 5 days meanwhile the WBC count also gradually diminished every day till $8.04 \times 10^9/L$ within 7 days. The WBC count was still normal one month later. The diagnosis of leukemoid reaction was concluded and it was presumably be associated with chronic calculous cholecystitis with focal acute inflammation although the BCR-ABL translocation had never been explored.

**Keywords:** Cholecystitis, Leukemoid reaction, White blood cell

**Rama Med J:** doi:10.33165/rmj.2021.44.3.250706

**Received:** June 11, 2021 **Revised:** July 13, 2021 **Accepted:** August 31, 2021

---

**Corresponding Author:**
Likhasit Sanglutong  
Department of Medicine,  
Bangkok Hospital Muangraj,  
59/3 Phetchakasem Road,  
Na Muang, Muang Ratchaburi,  
Ratchaburi 70000, Thailand.  
Telephone: +668 4911 5775  
E-mail: Lickhasit1986@gmail.com
Leukemoid Reaction in a Case of Chronic Cholecystitis With Focal Mild Acute Inflammation

Introduction

Leukemoid reaction is a condition of marked increase of the white blood cell (WBC) count in the peripheral blood with the different cut point of more than 30 × 10^9/L,^1^ 40 × 10^9/L,^2^ or 50 × 10^9/L in most authorities. And the main WBCs involved are mature neutrophil possibly with the left shift. However all authorities agree the leukemoid reaction does not include the hematologic malignancy. For the definition of 30×10^9/L, its common causes include 47.9% of infection, 27.7% of ischemia/stress, 6.9% of inflammation and 6.9% of the obstetric diagnosis. And its common underlying conditions/diseases are the history of cardiovascular disease, diabetes and chronic lung disease. It posts the in hospital mortality rate of 38.1%. Factors that affect the degree of leukocytosis are positive blood culture, positive Clostridium difficile toxin and prolonged duration of leukocytosis. The kinds of infections commonly reported include sepsis, pneumonia, the urinary tract infection, disseminated tuberculosis, C. difficile colitis, shigellosis salmonellosis, brucellosis, cryptogenic abscess^4, 6 while the unusual infections include diarrhea, cellulitis, and gangrene. In Thailand, leukemoid reaction has been illustrated in 2 Thai children with acute hemolytic uremic syndrome associated with shigellosis dysentery, WBC 45 - 50.6 × 10^9/L. Herein we presented one case of leukemoid reaction that was recognized in an old Thai woman who experienced acute on top of chronic calculous cholecystitis.

Case Report

A 74-year-old Thai woman was admitted because of low-graded fever without chill for 2 days. Other symptoms included vague and mild generalized abdominal discomfort but severe anorexia, dysgeusia, early satiety, nausea, constipation and significant weight loss for 10 kg in 2 months. The physical examination revealed the body temperature 37.7 °C, pulse rate 80/min, moderate pallor, no jaundice and no significant abdominal signs. The initial blood tests included: hemoglobin 9.0 g/L; hematocrit 0.26 proportion of 1.0; WBC 52.48 × 10^9/L; neutrophil 91%; lymphocyte 3 %; monocyte 5%, band form 1%; platelet 434 × 10^9/L, mean corpuscular volume (MCV) 81.5 fl; mean corpuscular hemoglobin (MCH) 27.8 pg/cell; mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) 34.1 g/L; red blood cell distribution width (RDW) 19.5%; serum ferritin 1461.4 μg/L; serum iron 7.52 μmol/L (normal 10 - 32); total iron binding capacity (TIBC) 30.79 μmol/L (normal 38 - 73); transferrin saturation 24.4%; leukocyte alkaline phosphatase (LAP) activity 88; creatinine 99 μmol/L; estimated glomerular filtration rate (eGFR) 0.81 mL/sec/1.73m^2; albumin 2.6 g/L; globulin 4.8 g/L; normal serum electrolyte ranges; indirect bilirubin 0.9 μmol/L; direct bilirubin 0.3 μmol/L; aspartate aminotransferase (AST) 38 U/L; alanine aminotransferase (ALT) 41 U/L; alkaline phosphatase (ALP) 290 U/L (normal 30 - 120); hemoglobin A1c (Hb A1c) 5.3%; and normal coagulogram. The blood cultures yielded no growth. The multidetector computed tomography (MDCT) of the upper abdomen revealed: normal liver size with normal parenchyma; 2 gall stones, 0.7 cm and 0.8 cm in diameter at the mid and the distal portions of the common bile duct (CBD) causing the CBD obstruction and dilatation of bilateral intrahepatic bile ducts with the wall thickening; the gall bladder (GB) showed mild dilatation with thin wall containing multiple small gall stones; no pericholecystic fluid; and normal size of spleen. The preoperative clinical diagnoses included leukemoid reaction, acute and chronic calculous cholecystitis, gall stones in the CBD with CBD obstruction, multiple gall stones in the GB, severe sepsis and anemia of chronic inflammation. She was immediately treated with parenteral ceftriaxone, metronidazole, and amoxicillin/clavulanic acid and blood transfusion. Her clinical manifestations seemed not respond to antibiotics. She accepted the surgical treatment, hence underwent the operative cholecystectomy, choledoscopy of the CBD, biliary stones removal and choledochostomy under the general anesthesia, on the second day of admission. She recovered well after the operation. All preoperative antibiotics were changed to be intravenous ertapenem (Invanz®, Merck & Co, Inc, USA). After the operation, her low-graded fever gradually subsided and completely
Leukemoid Reaction in a Case of Chronic Cholecystitis With Focal Mild Acute Inflammation

disappeared in 5 days. The CBC was tested nearly every day since the first day after the operation. And the total WBC counts were shown to gradually diminish every test until finally became normal in 7 days: day 1, 43.23 × 10⁹/L; day 2, 24.6 × 10⁹/L; day 3, 22.18 × 10⁹/L; day 4, 14.2 × 10⁹/L; day 5, 10.02 × 10⁹/L; day 7, 8.04 × 10⁹/L.

The microscopic pathology of the resected gall bladder was chronic cholecystitis with focal mild acute inflammation, and numerous small gall stones.

One month after the operation, she had neither fever nor abdominal discomfort while her WBC count was still within the normal range.

The diagnosis of leukemoid reaction was definitely concluded and presumably associated with mild acute and chronic calculous cholecystitis as well as CBD stones and CBD obstruction therefore the BCR-ABL translocation gene was not studied.

Discussion

Leukemoid reaction associated with cholecystitis was found in a Thai woman. Its important differential diagnosis is chronic myeloid leukemia (CML). Because the strikingly high total WBC count in this case was mostly mature neutrophil, not all stages of myelopoietic development that is the morphologic characteristic of CML and it was not persistent. Moreover, LAP activity was normal instead of marked decrease, the common characteristic of CML therefore CML could be simply excluded although the BCR-ABL translocation, the important and specific gene for CML was not explored yet. The WBC of CML should not become normal without tyrosine kinase inhibitor, bone marrow transplantation or chemotherapy.

The far more difficulty for differential diagnosis is chronic neutrophilic leukemia (CNL) because both leukemoid reaction and CNL share most morphological features predominantly mature neutrophils in peripheral blood, increased LAP activity and the absence of the BCR-ABL translocation. However both entities mainly have different prognosis, mortality is found in only one-third of leukemoid reaction patients but in nearly all of CNL patients.

The WBC count in this case was markedly high at the initial presentation and became normal after proper management including both antibiotics and surgical intervention. It was opposed to those of cases of chronic myelomonocytic leukemia of who the WBC turned from 5.48 - 20.3 × 10⁹/L to 104 - 346.9 × 10⁹/L after operation for nonhematologic diseases. Therefore, chronic myelomonocytic leukemia could be simply excluded in this case.

In general, leukocytosis (WBC > 10 × 10⁹/L) can be found in only 52.7 % of acute cholecystitis and only 11.6 % of chronic cholecystitis. The mean (standard deviation) of WBC in acute cholecystitis is 13.2 (4.8) × 10⁹/L or 13.3 (5.5) × 10⁹/L in acute but 8.8 (2.8) × 10⁹/L in chronic cholecystitis. If patients with acute cholecystitis were classified according to age into less than 65 years and 65 years or more groups, WBC greater than 10.5 × 10⁹/L is found in only 26.4% of the former but 41.2% in the latter. The WBC may be found higher, up to 17.4 × 10⁹/L in a case of more severe cholecystitis or gangrenous form. The maximal leukocytosis of 20.3 × 10⁹/L was recorded in a case with acute on top of chronic cholecystitis. On the contrary, in patients with non-gangrenous acute cholecystitis, up to 32% had no leukocytosis, and 28% had neither fever nor leukocytosis whereas in patients with gangrenous acute cholecystitis, 27% lacked leukocytosis, and 16% lacked fever and leukocytosis. To our knowledge, the WBC greater than 50 × 10⁹/L in the case of chronic calculous cholecystitis with focal mild acute inflammation and CBD obstruction seen in this case has never been mentioned before.

Conclusions

A 74-year-old Thai woman was incidentally found to have very high count, more than 50 × 10⁹/L, mostly mature neutrophils or leukemoid reaction due to chronic cholecystitis with focal mild acute inflammation and CBD obstruction. She was recovered well and leukemoid reaction became normal after cholecystectomy and antibiotics therapy. Hence chronic myeloid or CNL could be simply excluded.
References

1. Karakonstantis S, Koulouridi M, Pitsillos K, et al. A prospective study of hospitalized patients with leukemoid reaction; causes, prognosis and value of manual peripheral smear review. Rom J Intern Med. 2019;57(3):241-247. doi:10.2478/rjim-2019-0006

2. Abukhiran IA, Jasser J, Syrbu S. Paraneoplastic leukemoid reactions induced by cytokine-secreting tumours. J Clin Pathol. 2020;73(6):310-313. doi:10.1136/jclinpath-2020-206340

3. Potasman I, Grupper M. Leukemoid reaction: spectrum and prognosis of 173 adult patients. Clin Infect Dis. 2013;57(11):e177-e181. doi:10.1093/cid/cit562

4. Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H. An update of the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. Eur J Intern Med. 2006;17(6):394-398. doi:10.1016/j.ejim.2006.04.004

5. Gonchar MO, Ishchenko TB, Koval VA. Main features of leukemoid reactions in children. Inter Collegas. 2016;3(1):8-12. Accessed May 5, 2021. https://inter.knmu.edu.ua/article/view/105/92/

6. Kapil M, Sareen R, Gupta GN. Leukemoid reaction-An update. Clin Pathol. 2019;3(1):000116. doi:10.23880/cprj-16000116

7. Rongnoparat C, Panpanit R. Hemolytic uremic syndrome associated with shigellosis: report of two cases. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987;18(2):226-228.

8. Granatowicz A, Platek CI, Moschiano E, El-Hemaidi I, Armitage JD, Akhtar M. An overview and update of chronic myeloid leukemia for primary care physicians. Korean J Fam Med. 2015;36(5):197-202. doi:10.4082/kjfm.2015.36.5.197

9. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2018;93(4):442-459. doi:10.1002/ajh.25011

10. ARUP Consult. Chronic Myelogenous Leukemia - CML. https://arupconsult.com/content/chronic-myelogenous-leukemia

11. Zafar MN, Navid-ul-Haq, Qureshi SJ, Qureshi H. Differential leucocyte alkaline phosphatase activity (LAPA) in chronic myeloid leukaemia (CML) and myeloid leukemoid reaction (MLR). J Pak Med Assoc. 1984;34(5):114-116.

12. Van Etten RA. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. UpToDate. Updated July 29, 2020. Accessed May 5, 2021. https://www.uptodate.com/contents/chronic-myelogenous-leukemia

13. Ross TS, Mgbemena VE. Re-evaluating the role of BCR/ABL in chronic myeloid leukemia. Mol Cell Oncol. 2014;1(3):e963450. doi:10.4161/23723548.2014.963450

14. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. J Manag Care Pharm. 2007;13(8 Suppl A):8-12. doi:10.18553/jmcp.2007.13.s8-a.8

15. Reilly JT. Chronic neutrophilic leukaemia: a distinct clinical entity? Br J Haematol. 2002;116(1):10-18. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03234.x

16. BöhM J, Kock S, Schaefer HE, Fisch P. Evidence of clonality in chronic neutrophilic leukaemia. J Clin Pathol. 2003;56(4):292-295. doi:10.1136/jcp.56.4.292

17. Szuber N, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: new science and new diagnostic criteria. Blood Cancer J. 2018;8(2):19. doi:10.1038/s41408-018-0049-8

18. Patel AB, Pettijohn EM, Abedin SM, Raps E, Deininger MW. Leukemoid reaction in chronic myelomonocytic leukemia patients undergoing surgery: perioperative management recommendations. Blood Adv. 2019;3(7):952-955. doi:10.1182/bloodadvances.2019032300

19. Lee S, Chung CW, Ko KH, Kwon SW. Risk factors for the clinical course of cholecystitis in patients who undergo...
Leukemoid Reaction in a Case of Chronic Cholecystitis With Focal Mild Acute Inflammation

cholecystectomy. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2011;15(3):164-170. doi:10.14701/kjhpbs.2011.15.3.164

20. Temizi A, Özdemir Y, Aslan A, et al. Role of complete blood counts parameters in diagnosis of acute cholecystitis. *Acta Medica Mediterranea.* 2017;33:411-416. doi:10.19193/0393-6384_2017_3_060

21. Arer İM, Yabanoğlu H, Çalışkan K. Can red cell distribution width be used as a predictor of acute cholecystitis? *Turk J Surg.* 2017;33(2):76-79. doi:10.5152/turkjsurg.2017.3392

22. Jones MW, Gnanapandithan K, Panneerselvam D, Ferguson T. Chronic Cholecystitis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Updated March 26, 2021. Accessed May 5, 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470236/

23. Asiltürk Lüllecı Z, Başyığıt S, Pirinççi Sapmaz F, et al. Comparison of ultrasonographic and laboratory findings of acute cholecystitis between elderly and nonelderly patients. *Turk J Med Sci.* 2016;46(5):1428-1433. doi:10.3906/sag-1507-13

24. Nidimusili AJ, Alraiyes MC, Eisa N, Alraiyes AH, Shaheen K. Leukocytosis of unknown origin: gangrenous cholecystitis. *Case Rep Med.* 2013;2013:418014. doi:10.1155/2013/418014

25. Cooper C. Fever and leukocytosis in acute cholecystitis. *J Natl Med Assoc.* 1987;79(9):911-912.

26. Gruber PJ, Silverman RA, Gottesfeld S, Fester E. Presence of fever and leukocytosis in acute cholecystitis. *Ann Emerg Med.* 1996;28(3):273-277. doi:10.1016/s0196-0644(96)70025-2
ภาวะเม็ดเลือดขาวสูงคล้ายมะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือปฏิกิริยาลิวคีมอยด์ (Leukemoid reaction) เป็นภาวะที่เม็ดเลือดขาวในเลือดเพิ่มขึ้นสูงมาก ส่วนมากใช้เกณฑ์เกินกว่า $50 \times 10^9/L$ โดยไม่พบ และพบในโรคติดเชื้อ แต่สาเหตุที่เกิดจากถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลันหรือเรื้อรังยังพบได้ตามมา รายงานฉบับนี้นำเสนอภาวะเม็ดเลือดขาวสูงคล้ายมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยไทยทุกๆ ผู้นี้เกิดจากถุงน้ำดีอักเสบเรื้อรังร่วมกับการอักเสบท่อน้ำดีเป็นหย่อมผู้ป่วยเป็นหญิงไทย อายุ 74 ปี รับตัวไว้ในโรงพยาบาลเดียวได้รับปั้นปั่นท้องเล็ก 2 วัน ตรวจร่างกายอุณหภูมิ 37.7 องศาเซลเซียส อาการทางหน้าท้องไม่ชัดเจน ตรวจเลือดพบปริมาณฮีโมโกลบิน 9.0 g/L เหมี่ยงเดือด 52.48 $\times 10^9/L$ นิวโทร์ฟิล 91% แบนด์นิวโทร์ฟิล 1% เกล็ดเลือด 434 $\times 10^9/L$ การเพาะเชื้อจากเลือดให้ผลลบ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องส่วนบนพบนิ่วในท่อน้ำดี 2 เม็ด และมีภาวะท่อน้ำดีอุดตัน ถุงน้ำดีขยายขนาดเล็กน้อย เล็งเห็นถุงน้ำดีบางไม่มีของเหลวอุ้มถุงน้ำดี และมีมีเนื้อของปกปิด ผู้ป่วยเข้ารับการตัดถุงน้ำดี หงอกถุงน้ำดีออกผ่านท่อน้ำดีและเส้นหัวนมด้วยการระบายน้ำจากท่อน้ำดี ผู้ป่วยได้รับยา Etapenem ซึ่งเข้าไปได้ใน 1 วัน โดยอาการท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้องท้อ