

## Statusartikel

# Nøgne kerner

Kaziwa B. Rasoul<sup>1</sup>, Lennart Friis-Hansen<sup>2</sup> & Christian Bjørn Poulsen<sup>1</sup>

1) Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Afdeling for Klinisk Mikrobiologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V11230714. doi: 10.61409/V11230714

### HOVEDBUDSKABER

- Nøgne kerner er ødelagte celler, ofte lymfocytter, som udtværes under blodudstrygning.
- Regelmæssige kontroller bør iværksættes, da nøgne kerner også findes ved andre tilstande end hæmatologiske sygdomme.
- Forståelse af nøgne kerner kan nedsætte behovet for konferering med hæmatologen.

Blodprøver hos egen læge foretages oftest som en del af diagnostiske pakker, men også som en del af kontroller. I sygehusregi tages mange rutineblodprøver som led i kontrol af kendt sygdom. En stor del af opkaldene til den hæmatologiske vagthavende handler ofte om tolkning af blodbillederne i forbindelse med kontrol af ikkehæmatologisk sygdom eller udredning for anden sygdom, og især spørgsmålet om nøgne kerner går igen. For hvad er nøgne kerner? Hvad betyder de? Og kunne patienten fejle en hæmatologisk sygdom?

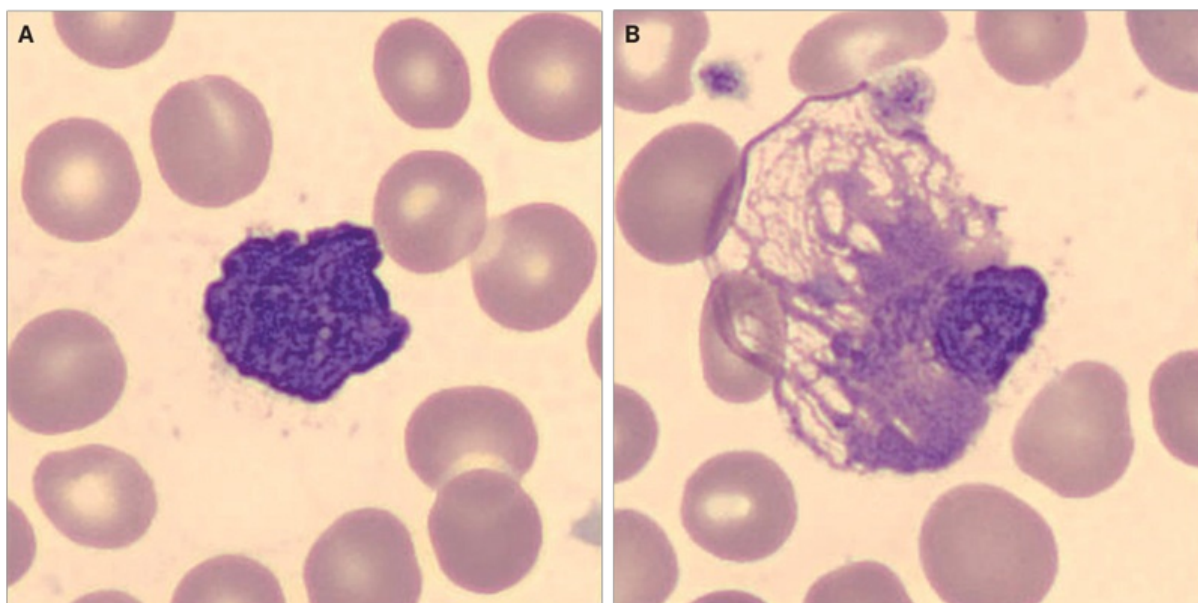
Denne artikel har til formål at hjælpe kollegaer med at kunne tolke på svaret »nøgne kerner« og om muligt undgå ressourcekrævende opkald samt potentiel utryghed hos patienterne.

### Hvad er nøgne kerner?

Nøgne kerner er kernerester fra iturevne skrøbelige celler opstået under udstrygning af blodet til manuel differentieltælling. Det er oftest lymfocytter, som går itu under udstrygning, men alle kerneholdige celler i blodet kan potentielt give ophav til fænomenet.

Under mikroskopet/cellegenkendelsesapparatet vil det komme til udtryk som en udtværing, hvorfor navnet »smudge cells« ofte anvendes i engelsk litteratur (**Figur 1**). Gennem tiden har man benævnt nøgne kerner med forskellige andre betegnelser herunder »naked/bare nuclei«, »basket cells« og »gumprechtlegemer« [1].

**FIGUR 1** Perifert blodudstryg. **A.** En nøgne kerne, som har tabt alt sit cytoplasma. **B.** Klassisk udtværing af lymfocytten, »smudge cell«, hvor både celle- og kerne-membran er brudt.



Under mikroskopet ses oftest en kerne uden cytoplasma omkring eller selve cytoplasma/celleindhold uden en kerne. Det intermediære filament vimentin menes at være en vigtig faktor for cellernes rigiditet og deraf stabilitet [2]. Det anses, at de celler, der går itu ved udstrygning, har mistet noget af deres celleintegritet, herunder stabilitet af cellemembranen. Særligt ved visse hæmatologiske sygdomme, der især involverer lymfocytterne, kan cellens cytoskelet være svagt, og man finder, at patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), som har en høj andel af vimentin, er mere tilbøjelige til at have et lavt antal nøgne kerner i differentieltællingen [2, 3]. Dette tolkes som udtryk for, at vimentin styrker cellens cytoskelet og modvirker »smudging«, så flere celler bevarer deres struktur i det perifere udstryg [4, 5].

Der findes flere forskellige typer vimentin. Ud over at styrke cytoskelettets struktur har visse typer vimentin på cellemembranens overflade betydning for virale og bakterielle infektioner ved at være en co-receptor for virus' og bakteriers indtrængen [4].

### Hvornår ses nøgne kerner?

En lang række forskellige tilstande kan give ophav til »nøgne kerner«.

Den mest dominerende sygdomsændelse, der giver ophav til nøgne kerner, er kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), hvor der ses nøgne kerner hos op mod halvdelen af patienterne med CLL [5]. Hos den asymptomatiske patient, hvor fund af nøgne kerner er tilfældig, vil CLL-diagnose være en sandsynlig diagnose. Der ses en ligefrem proportionalitet mellem antallet af lymfocytter og antallet af nøgne kerner ved CLL. Nøgne kerner er i sig selv ikke patognomonisk for diagnosen CLL, men indikativ ved fravær af andre symptomer [6]. Andre kroniske B-cellelymfoproliferative sygdomme kan også have udslag af nøgne kerner, men man kan formentlig ikke differentiere CLL fra disse udelukkende på de nøgne kerner [7].

Andre hæmatologiske lidelser, der kan give en øget forekomst af nøgne kerner, er bl.a. akutte leukæmier og leukæmiserede lymfomer, som dog oftest vil være ledsaget af andre biokemiske forandringer og/eller kliniske

symptomer [6, 8].

Af ikkehæmatologiske sygdomme ses hyppigt nøgne kerner ved virale infektioner såsom mononukleose, influenza og COVID-19, hvor der ofte ses samtidig lymfocytose. Nøgne kerner har været foreslået at have en diagnostisk værdi ved mononukleose [8, 9]. Af andre nonhæmatologiske tilstande kan nævnes bakterielle infektioner, solide tumorer, hjertestop patienter mv. De virale infektioner er dog de mest dominerende, når det kommer til fund af nøgne kerner.

I forbindelse med COVID-19 har man fundet nøgne kerner i differentialtællingen, uden at man har kunnet korrelere det til prognosen for COVID-19-sygdommen [10, 11].

## Fund af nøgne kerner og håndtering

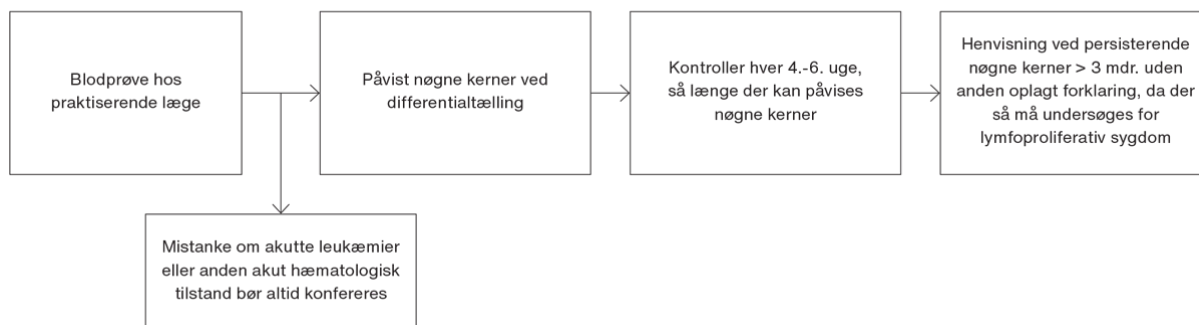
Påvisning af nøgne kerner som førstegangsmåling i almen praksis rejser primært mistanke om anden sygdom. Her menes f.eks. bakterielle og virale infektioner, hvoraf sidstnævnte kan være infektioner som anført i afsnittet ovenfor. Påvises nøgne kerner i forbindelse med blodprøvekontrol for anden sygdom, er det ofte et reaktivt fænomen og vil efter alt at dømme være forbigående.

Når der udredes for anden sygdom, bør de nøgne kerner også sammenholdes med øvrige sekundært reaktive forandringer såsom trombocytose, ferritin og laktatdehydrogenase.

Der findes ikke et defineret »cut-off« for, hvornår man skal formode hæmatologisk sygdom som årsag til nøgne kerner. I studier af CLL og andre lymfoproliferative sygdomme finder man medialt ca. 20% nøgne kerner ved CLL og ca. 10-15% ved andre leukæmiserede lymfoproliferative sygdomme [2, 7].

Nogle laboratoriemedicinske vejledninger angiver også 20% nøgne kerner som en grænse for, hvornår malign genese er sandsynlig [12]. Således må man konkludere, at påvisning af > 10% nøgne kerner af lymfocytpopulationen bør give bestyrket mistanke om lymfoproliferativ sygdom (**Figur 2**).

**FIGUR 2** Flowchart til kontrol af nøgne kerner.



Betydeligt og persisterende fund af nøgne kerner er oftest udtryk for CLL, men som nævnt ikke patognomonisk herfor. Har patienten hypermetabole symptomer (B-symptomer) uden anden årsag, fund af uømmе forstørrede lymfeknuder eller påvirkning af de andre cellelinjer, f.eks. cypopeni, bør mistanke om lymfoproliferativ sygdom, CLL og malignt lymfom følges og skal selvfølgelig henvises iht. SST-vejledningen »Pakkeforløb for lymfeknudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi« [13, 14]. Dertil findes også relevant litteratur, der ligeledes opsummerer kriterierne for CLL-diagnostik i international sammenhæng [15].

Er patienten diagnostisk uafklaret, og der er fund af nøgne kerner, anbefales der kontroller hver 4.-6. uge, så længe der kan påvises nøgne kerner.

Hvis der vedvarende – gennem tre mdr. eller mere – er nøgne kerner i ovenstående størrelsesorden, bør man

konferere med den vagthavende hæmatolog eller henviser til hæmatologisk vurdering. Man bør selvfølgelig have anden sygdom in mente og ved mistanke herom først udrede for disse.

Det må understreges, at mistanke om akutte leukæmier eller andre akutte hæmatologiske tilstande altid bør lede til konference med vagthavende hæmatolog.

**Korrespondance** *Kaziwa B. Rasoul*. E-mail: [kaziras94@gmail.com](mailto:kaziras94@gmail.com)

**Antaget** 14. maj 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 1. juli 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V11230714

**doi** 10.61409/V11230714

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Smudge cells

Smudge cells can be defined as ruptured or destroyed cells – most commonly lymphocytes where cytoplasm and nuclei get smudged during smear test of the patient's blood/preparation of slides. When finding smudge cells, it is recommended to control the lab work frequently. If a persistent or higher number of smudge cells are found during 3 months, it should lead to a referral to the hematologist. The purpose of this review is to give an overview of smudge cells and conditions in which they can be found, as well as management of the findings.

## REFERENCER

1. Marionneaux SM, Keohane EM, Lamanna N et al. Smudge cells in chronic lymphocytic leukemia: pathophysiology, laboratory considerations, and clinical significance. *Lab Med*. 2021;52(5):426-438. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa119>
2. Sall A, Seck M, Fall S et al. Smudge cells percentage on blood smear is a reliable prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44(1):63-69. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.04.002>
3. Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD et al. Percentage of smudge cells on routine blood smear predicts survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1844-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.0795>
4. Ramos I, Stamatakis K, Oeste CL, Pérez-Sala D. Vimentin as a multifaceted player and potential therapeutic target in viral infections. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4675. <https://doi.org/10.3390/ijms21134675>
5. Susman D, Price R, Kotchetkov R. Lymphocytosis with smudge cells is not equivalent to chronic lymphocytic leukemia. *Case Rep Oncol*. 2021;14(2):950-956. <https://doi.org/10.1159/000516748>
6. Jain P, Han X, Wang M, Tang G. Smudge cells in CD200+, TP53 mutated leukemic mantle cell lymphoma. *Blood Res*. 2022;57(2):85. <https://doi.org/10.5045/br.2022.2020113>
7. Matos D, Perini G, Kruzich C, Rego E, Falcão RP. Smudge cells in peripheral blood smears did not differentiate chronic lymphocytic leukemia from other B-cell chronic lymphoproliferative diseases. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(5):333-336. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000069>
8. Huang T, Yang S, He Y et al. The clinical value of high fluorescent lymphocytes and smudge cells in the diagnosis of infectious mononucleosis. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(9):e23965. <https://doi.org/10.1002/jcla.23965>
9. Higuchi T, Eiki O, Hiroshi H, Kenta I. Smudge cells due to infectious mononucleosis. *IDCases*. 2021;23:e01057. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01057>

10. Pezeshki A, Vaezi A, Nematollahi P. Blood cell morphology and COVID-19 clinical course, severity, and outcome. *J Hematop.* 2021;14(3):221-228. <https://doi.org/10.1007/s12308-021-00459-3>
11. Jerez J, Ernst DM. High percentage of smudge cells in a patient with COVID19: Rediscover-ing their utility. *EJHaem.* 2020;1(1):374-375. <https://doi.org/10.1002/jha2.52>
12. LMV Laboratoriemedicinsk vejledning. Leukocyttype; antalk.(Liste);B, KBA, 2023. <http://lmv.regionsjaelland.dk/KB/dokument.asp?DokID=229741> (13. apr 2023).
13. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lymfe- knudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi, 2023. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2023/Kraeft/Pakkeforloeb-lymfeknudekraeft-lymfatisk-leukaemi/Pakkeforloeb.ashx> (8. feb 2024).
14. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL) og småcellet lymfocytær lymfom (SLL), 2023. [https://www.lymphoma.dk/wp-content/uploads/2022/04/DLG\\_Kronisk-lymfatisk-leukaemi-CLL\\_v-2.1\\_AdmGodk310322.pdf](https://www.lymphoma.dk/wp-content/uploads/2022/04/DLG_Kronisk-lymfatisk-leukaemi-CLL_v-2.1_AdmGodk310322.pdf) (9. feb 2024).
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. IwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-2760. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>