
Kronisk nøytropeni hos voksne

KLINISK OVERSIKT

SARA KRISTINA VIBERG TJØNNFJORD

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

og

Nefrologisk avdeling

Odense universitetssykehus

Forfatterbidrag: litteratursøk, utforming og bearbeiding av manus samt godkjenning av innsendte versjon.

Sara Kristina Viberg Tjønnfjord er lege og ph.d.-stipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARYAN MOHAMED ALI

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: litteratursøk, bearbeiding av manus samt godkjenning av innsendte versjon.

Maryan Mohamed Ali er ph.d.-kandidat og overlege ved Bærum sykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GEIR E. TJØNNFJORD

gtjonnfj@ous-hf.no

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: idé, litteratursøk, bearbeiding av manus og godkjenning av innsendte versjon.

Geir E. Tjønnfjord er avdelingsleder og professor i hematologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Nøytrofile granulocytter er en viktig del av det medfødte immunsystemet, og de forhindrer infeksjoner med bakterier og sopp ved fagocytose og drap. Nøytropeni er definert som et unormalt lavt antall sirkulerende nøytrofile granulocytter, og betegnelsen kronisk nøytropeni benyttes ved varighet mer enn tre måneder. Formålet med denne kliniske oversikten er å bevisstgjøre norske leger på kronisk nøytropeni og hva som kan være årsaken. En pasient med alvorlig nøytropeni og feber krever umiddelbar innleggelse i sykehus og start av empirisk sepsisbehandling før årsaken til nøytropenien er avklart, men ved kronisk nøytropeni er det ikke alltid nødvendig med rask og omfattende utredning.

Nøytrofile granulocytter utgjør normalt 45–75 % av leukocytene i blod. Sirkulerende nøytrofile granulocytter (3–5 % av kroppens nøytrofile granulocytter) står i rask og dynamisk likevekt med en like stor mengde nøytrofile granulocytter adherente til karveggen hovedsakelig i lungene, lever, milt og benmarg (1). Randstilte granulocytter utgjør en reserve som mobiliseres ved behov, f.eks. ved infeksjon, adrenalinfrigjøring og fysisk anstrengelse. Benmargen har det største lageret (ca. 90 %) av modne og mer umodne granulocytter.

Nøytropeni hos voksne kaukasiere defineres vanligvis som nøytrofile granulocytter $< 1,5 \times 10^9/L$ (2) og graderes som mild ($1,0\text{--}1,5 \times 10^9/L$), moderat ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/L$) eller alvorlig ($< 0,5 \times 10^9/L$) (3). Nøytrofile granulocytter $< 0,2 \times 10^9/L$ omtales gjerne som svært alvorlig nøytropeni. Nøytropeni som varer lenger enn tre måneder betegnes som kronisk nøytropeni.

Nøytropeni er resultatet av en av tre grunnleggende mekanismer: redusert produksjon, økt immunmediert destruksjon eller skift av sirkulerende nøytrofile granulocytter til vaskulært endotel eller vev omtalt som *margination* (4).

Sirkulerende nøytrofile granulocytter representerer en liten andel av den tilgjengelige poolen av granulocytter. Et lavt antall nøytrofile granulocytter i blod medfører ikke nødvendigvis økt risiko for infeksjon, spesielt ikke hvis hud- og slimhinnebarrierene er intakte. Forekomsten av nøytropeni varierer med

alder, kjønn, etnisk bakgrunn og samtidig immunsykdom (3, 5). Nøytropeni hos en pasient fordrer vanligvis utredning av bakenforliggende årsak og eventuelt henvisning til sykehus.

Kronisk nøytropeni har vært omtalt i Tidsskriftet tidligere (6). Formålet med en ny omtale er at vi ganske ofte ser nøytropeni som et tilfeldig funn.

Rutinemessige blodcelletellinger avslørte nøytropeni hos 1 % i et dansk materiale fra 2016 (7). I Norge har vi fått en betydelig innvandrerpopulasjon som har kronisk nøytropeni ut fra norsk referanseområde, men som ikke er syke og ikke trenger omfattende utredning. Vi ønsker å gi norske leger oppdatert informasjon om utredning og eventuelt behandling av pasienter med kronisk nøytropeni av ukjent årsak. Kunnskapsgrunnlaget er basert på ikke-systematiske søk i Pubmed og forfatterens egne erfaringer fra klinisk praksis.

Årsaker til kronisk nøytropeni

De vanligste årsakene til kronisk nøytropeni hos voksne er benign etnisk nøytropeni og doserelatert legemiddelindusert nøytropeni. Sykdommer som er assosiert med redusert produksjon av nøytrofile granulocytter, er ofte assosiert med infeksjonstendens. De genetisk betingede benmargssviktsyndromene kan vise seg hos voksne, men de er vanligvis erkjent i løpet av barndommen etter gjentatte infeksjoner (6). Nedenfor omtaler vi fire av de hyppigere formene for nøytropeni hos voksne og som illustrerer forskjeller i behov for utredning og behandling.

Benign etnisk nøytropeni

Benign etnisk nøytropeni er brukt som betegnelse ved nøytrofile granulocytter $< 1,5 \times 10^9/L$ hos friske individer. Individer med tilstanden har ikke økt tendens til infeksjoner fordi nøytrofile granulocytter kan mobiliseres fra en normal reserve ved behov. Benign familiær nøytropeni er fenotypisk lik benign etnisk nøytropeni, men selv om det er tydelig arv, er tilstanden ikke knyttet til en bestemt etnisk gruppe (2).

Benign etnisk nøytropeni er den vanligste formen for nøytropeni på verdensbasis. Tilstanden forekommer hos 25–50 % av personer med afrikansk opprinnelse, i noen etniske grupper fra Midtøsten (bl.a. Jemen, Jordan, Israel) og blant etterkommere av disse befolkningsgruppene i andre deler av verden (2, 8). Kjennetegnet er mild eller moderat livslang nøytropeni, mens øvrige blodceller er normale. Granulocytterne er morfologisk normale (8).

Det er vist at homozygoti for en enkeltnukleotidpolymorfisme (rs2814778 SNP) i genet *Duffy antigen receptor for chemokines (DARC)* (også kalt *atypical chemokine receptor 1, ACKR1*) er ansvarlig for benign etnisk nøytropeni (9). Genet koder for blodgruppeantigenet *Duffy* (Fy^a og Fy^b), en kjemokinreseptor på erytrocyttens overflate som parasitten *Plasmodium vivax* benytter for å invadere erytrocytter. Bærere av to nullalleler av *DARC*-genet er derfor beskyttet mot *P. vivax*-infeksjon (10). Fravær av *ACKR1*-uttrykk fører til

fenotypisk distinkte granulocytter som med letthet forlater sirkulasjonen, med nøytropeni som resultat (11). I Norge ser vi benign etnisk nøytropeni særlig i innvandrergupper fra Afrikas horn.

Medfødt nøytropeni

Ved medfødt (kongenitt) nøytropeni har pasientene vanligvis nøytrofile granulocytter $< 0,5 \times 10^9/L$, ikke nødvendigvis hele tiden, men innimellom. I Sverige anslås insidensen til 10/million/år (12). Pasientene har en livslang sykehistorie med infeksjonstendens, hyppig behandling med antibakterielle midler og sykehusinnleggelser. Aftøse munnsår (stomatitt), tannkjøttbetennelse (gingivitt) og tannløsning er svært hyppige manifestasjoner.

Ved sykisk nøytropeni svinger symptomene med after og kraftige inflammatoriske symptomer med ca. tre ukers intervall. Antall nøytrofile granulocytter er $< 0,2 \times 10^9/L$ ved symptomer, mens de er normale eller bare lett redusert i den symptomfrie fasen av syklusen. Ved å bestemme nøytrofile granulocytter tre dager per uke i en seksukers periode vil vanligvis den sykliske variasjonen avdekkes.

Ved medfødt nøytropeni dreier det seg ofte om en monogenetisk sykdom (tabell 1), men ikke alltid. Dersom vi ikke kan påvise kimbanemutasjoner som årsak til medfødt nøytropeni, benyttes betegnelsen kronisk idiopatisk nøytropeni.

Tabell 1

Monogenetiske sykdomsvarianter ved nøytropeni påvist hos voksne pasienter i Norge

Gen	Kromosom	Protein	Arvegang	Kliniske funn
<i>ELANE</i>	19	Nøytrofil elastase	Autosomalt dominant	Syklisk nøytropeni
<i>G6PC3</i> ¹	17	Glukose-6-fosfatase katalytisk subenhet 3	Autosomalt recessiv	Kronisk nøytropeni
<i>CSF3R</i> ²	1	Kolonistimulerende faktor 3-reseptor	Autosomalt dominant	Kronisk nøytropeni
<i>WAS</i> ³	X	Wiskott-Aldrichs syndrom-protein	X-bundet	Kronisk nøytropeni
<i>CXCR4</i>	2	CXC-reseptor 4	Autosomalt dominant	WHIM-syndrom ⁴
<i>CD40LG</i>		CD40-ligand	X-bundet	Kronisk nøytropeni og hypogammaglobulinemi
<i>SDBS</i> ⁵	7	SDBS-protein	Autosomalt recessiv	Kronisk nøytropeni

¹Glukose-6-fosfatase katalytisk enhet

²Kolonistimulerende faktor 3-reseptor

³Wiskott-Aldrichs syndrom

⁴WHIM = vorter, hypogammaglobulinemi, infeksjoner og myelokateksi

⁵Shwachman-Diamond-Blackfans syndrom

Kronisk idiopatisk nøytropeni og autoimmun nøytropeni

Kronisk nøytropeni som ikke kan knyttes til medikamentbruk eller spesifikk genetisk, infeksøs, inflammatorisk, autoimmun eller malign årsak kalles kronisk idiopatisk nøytropeni. Kronisk idiopatisk nøytropeni og autoimmun nøytropeni er svært like tilstander, og de er vanskelig å skille fra hverandre fordi tilgjengelige tester for å påvise autoantistoffer mot granulocytter har så lav sensitivitet og spesifisitet at de ikke bør benyttes i klinisk praksis.

Symptomene er slik som beskrevet ved medfødt nøytropeni, men pasientene har vanligvis ikke en livslang sykehistorie, og infeksjonsepisodene har som oftest ikke vært veldig alvorlige eller medført sykehusinnleggelse.

Hos barn kan kronisk idiopatisk nøytropeni være av forbigående karakter, men det er oftest ikke tilfellet hos voksne. Hos voksne er det kjønnsforskjell hva gjelder insidens, der kvinne/mann-ratioen er 8 : 1 (13).

Nøytropeni assosiert med klonale T-lymfocytter

Ervervet nøytropeni med klonale T-lymfocytter er en tilstand vi kan støte på ved autoimmune sykdommer som revmatoid artritt og systemisk lupus erythematosus, men vi kan også se det hos personer uten autoimmun sykdom. Insidensen er anslått til 0,72/million/år i Europa (14). Den typiske pasienten er en middelaldrende eller eldre person med lett infeksjonstendens i form av sårinfeksjoner, tannkjøttbetennelse og aftøse munnsår, men det kan også være et tilfeldig funn i forbindelse med en rutineundersøkelse.

Funn av en økt andel store granulære lymfocytter i blodutstryk gir mistanke om tilstanden. Diagnosen bekreftes ved undersøkelse av lymfocytter i blod med funn av invertert CD4/CD8-ratio pga. en ekspandert populasjon av CD3⁺/CD8⁺/CD57⁺ T-lymfocytter med klonalt rearrangert T-cellereseptor. I noen tilfeller utgjør de klonale T-lymfocytene $> 0,5 \times 10^9/L$, og de diagnostiske kriteriene for storcellet granulær lymfocyt-leukemi er tilfredsstillende. Men vel så ofte er det færre klonale T-lymfocytter, slik at klonal T-lymfocytose av klinisk betydning er en mer dekkende betegnelse. Det er heller ikke nødvendig at ekspansjonen av CD3⁺/CD8⁺ T-lymfocytter er klonal for at nøytropeni skal oppstå. Holm og medarbeidere viste at polyklonal CD3⁺/CD8⁺ T-lymfocytose resulterte i nøytropeni hos pasienter med vanlig variabel immunsvikt (15).

Utredning

Nøytropeni kan være et tilfeldig funn eller funn som ledd i utredningen av en pasient med infeksjonstendens. Alvorlig isolert nøytropeni hos voksne av norsk etnisitet er nesten alltid legemiddelindusert (ramme 1) eller toksinindusert. For å vurdere bakenforliggende sykdom, risiko og prognose er det viktig med detaljert anamnese, inkludert familieanamnese, medisinbruk, nåværende helsetilstand og infeksjonstendens (5). Gjennomgang av tidligere prøveresultater, hvis slike resultater er tilgjengelige, kan avklare om nøytropenien er av nyere dato, har vært til stede i lang tid eller kan relateres til infeksjon eller oppstart av medikamentell behandling.

Ramme 1 Oversikt over medikamenter som hyppig er assosiert med nøytropeni.

Antibakterielle midler

Benzylpenicillin
Amoksisicillin
Ceftriakson
Meropenem
Piperacillin-tazobaktam
Vankomycin
Linezolid
Klindamycin
Ciprofloksasin
Trimetoprim-sulfametoksazol
Metronidazol
Teikoplanin

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID)

Ibuprofen
Naproxen
Antiepileptika
Karbamazepin
Levetiracetam

Antipsykotika/antidepressiver

Klozapin
Venlafaksin
Amitriptylin

Diverse legemidler

Karbimazol
Sulfasalazin
Valganciklovir

Hos friske personer fra deler av verden hvor benign etnisk nøytropeni er utbredt, verifiseres tilstanden enkelt ved Duffy-typing. Hos andre personer med kronisk nøytropeni er det nødvendig med utredning hos hematolog for en diagnostisk avklaring. Hvis det ikke er framtreddende infeksjonssymptomer, er ikke hasteutredning indisert. Hematologen tar stilling til om det er behov for utredning, og utredningen vil som oftest medføre benmargsaspirasjon/biopsi til morfologiske, immunologiske og genetiske undersøkelser.

Behandling

Benign etnisk nøytropeni er ingen sykdom, men en normaltilstand. Behandling er derfor ikke indisert, og det er heller ikke nødvendig med oppfølging eller kontroll.

Granulocytstoloniserende faktor (G-CSF, filgrastim) er hjørnesteinen i behandlingen av medfødt kronisk idiopatisk nøytropeni og autoimmun nøytropeni dersom behandling er indisert. Hyppige infeksjoner som innebærer omfattende fravær fra jobb eller skole, og/eller hyppig behandling med antibakterielle midler er grunn til behandling. Filgrastim injiseres subkutant daglig eller 2–3 ganger i uka på ubestemt tid. Nesten alle pasientene har god effekt av behandlingen, og det er svært sjelden at bivirkningene er så framtreddende at pasientene ønsker å avslutte behandlingen. Ved medfødt nøytropeni med monogenetiske avvik er det risiko for utvikling av akutt myelogen leukemi, og her kan det være aktuelt å vurdere allogen stamcelletransplantasjon ved sykdomsprogrediering.

Ved graviditet er det ikke nødvendig å stoppe behandlingen med filgrastim. (16). Pasientene som behandles med filgrastim, bør følges i spesialisthelsetjenesten.

Ved nøytropeni forårsaket av klonale T-lymfocytter er immunsuppressiv behandling (ciklosporin, metotreksat eller syklofosamid) den foretrukne tilnærmingen dersom det er behov for behandling (17).

Konklusjon

Ikke alle pasienter med nøytropeni trenger henvisning til hematolog eller benmargsundersøkelse. Ved mistanke om kronisk nøytropeni som bivirkning av medikamentell behandling er det oftest tilstrekkelig å stoppe behandlingen (i samarbeid med hematolog). Benign etnisk nøytropeni er ingen sykdom og trenger ikke oppfølging. Ved andre former for nøytropeni vil det som oftest

være nødvendig med utredning i spesialisthelsetjenesten for diagnostisk avklaring, men det er ikke alltid behov for behandling. Omfanget av infeksjonstendens vil avgjøre indikasjon for behandling.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Athens JW, Haab OP, Raab SO et al. Leukokinetic studies. IV. The total blood, circulating and marginal granulocyte pools and the granulocyte turnover rate in normal subjects. *J Clin Invest* 1961; 40: 989–95. [PubMed] [CrossRef]
2. Paz Z, Nails M, Ziv E. The genetics of benign neutropenia. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 625–9. [PubMed]
3. Palmblad J, Dufour C, Papadaki HA. How we diagnose neutropenia in the adult and elderly patient. *Haematologica* 2014; 99: 1130–3. [PubMed] [CrossRef]
4. Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2012; 2012: 174–82. [PubMed][CrossRef]
5. Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2012; 2012: 485–91. [PubMed][CrossRef]
6. Amundsen HF, Stray-Pedersen A, Tjønnfjord GE et al. Kronisk nøytropeni–inndeling og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 624–6. [PubMed]
7. Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD et al. Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. *J Intern Med* 2016; 279: 566–75. [PubMed][CrossRef]
8. Thobakgale CF, Ndung'u T. Neutrophil counts in persons of African origin. *Curr Opin Hematol* 2014; 21: 50–7. [PubMed][CrossRef]
9. Reich D, Nalls MA, Kao WHL et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000360. [PubMed][CrossRef]
10. Duchene J, Novitzky-Basso I, Thiriot A et al. Atypical chemokine receptor 1 on nucleated erythroid cells regulates hematopoiesis. *Nat Immunol* 2017; 18: 753–61. [PubMed][CrossRef]
11. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF et al. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N Engl J Med* 1976; 295: 302–4. [PubMed][CrossRef]
12. Carlsson G, Fasth A, Berglöf E et al. Incidence of severe congenital neutropenia in Sweden and risk of evolution to myelodysplastic

syndrome/leukaemia. Br J Haematol 2012; 158: 363–9. [PubMed][CrossRef]

13. Kyle RA. Natural history of chronic idiopathic neutropenia. N Engl J Med 1980; 302: 908–9. [PubMed][CrossRef]

14. Dinmohamed AG, Brink M, Visser O et al. Population-based analyses among 184 patients diagnosed with large granular lymphocyte leukemia in the Netherlands between 2001 and 2013. Leukemia 2016; 30: 1449–51. [PubMed][CrossRef]

15. Holm AM, Tjønnfjord G, Yndestad A et al. Polyclonal expansion of large granular lymphocytes in common variable immunodeficiency - association with neutropenia. Clin Exp Immunol 2006; 144: 418–24. [PubMed][CrossRef]

16. Zeidler C, Grote UA, Nickel A et al. Outcome and management of pregnancies in severe chronic neutropenia patients by the European Branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry. Haematologica 2014; 99: 1395–402. [PubMed][CrossRef]

17. Osuji N, Matutes E, Tjønnfjord G et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. Cancer 2006; 107: 570–8. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 12. juni 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0491

Mottatt 22.7.2022, første revisjon innsendt 8.12.2022, godkjent 8.3.2023.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.