

Stem cell

در باره اینکه stem cell چیست و کجا قرار دارد و کارش چگونه است صحبت میکنیم.

Stem cell میتواند هماتوپیتیک، سازنده سلولهای عصبی و یا سایر ارگانها باشد.

Stem cell اولیه یا جنینی، سلولی است که سایر سلولهای بنیادی را تولید میکند و از آنها سلولهای بدن انسان به وجود می آید.

در اینجا به سلول بنیادی خونی یا hematopoietic stem cell میپردازیم.

Hematopoietic stem cell به دو سلول تقسیم میشود:

❖ Myeloid stem cell تمام سلولهای خونی به جز لنفوسیت را میسازد.

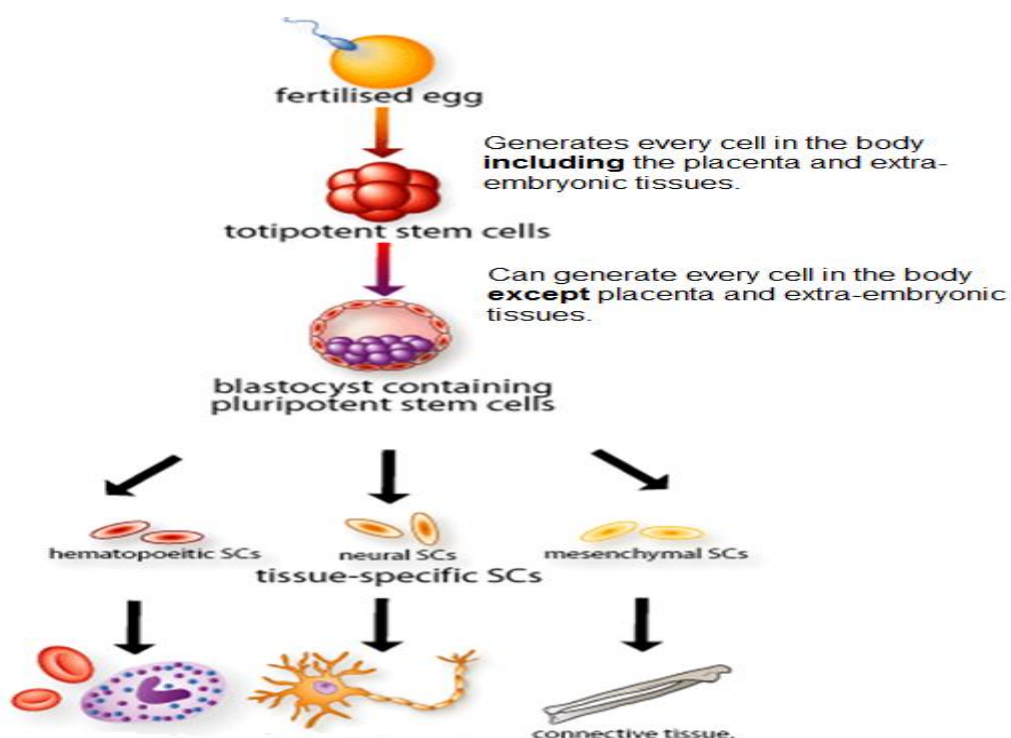
❖ Lymphoid stem cell سازنده لنفوسیت ها.

Stem cell ها انواع مختلفی دارند که ما در اینجا با توجه به هماتوپوئز بحث میکنیم:

1. Embryonic : سازنده تمام سلولها حتی بافت های خارج جنینی مثل جفت و بندناف.
2. Pluripotent : تمام سلولهای خونی و کلا تمام بافت های داخل جنینی را میسازد.
3. Multipotent : سازنده سلولهای Lymphoid stem cell و Myeloid stem cell است. این سلولها به عقب برگشت نمیکند و فقط در موارد خیلی خاص.

4. Committed : وقتی سلول قبلی به سلولی که میخواهد رده میلوئید یا لنفوئید را بسازد، تبدیل میشود، دیگر برگشت به عقب نخواهد داشت و فقط در مسیر میلوپوئیز حرکت میکند. این سلول stem cell از نوع committed است.

در دوران جنینی، 9-10 روز بعد از جایگزینی، خونسازی شروع میشود. سلولهای inner mass cell تشکیلات قلب و عروق، سیستم ایمنی، سیستم عصبی و سایر ارگانها را میسازند و سلولهای داخلی تر (hemocytoblasts) ، سلولهای خونی را میسازند.



هماتوپویزیس

روندی که باعث ساختن خون و تمام رده های سلولهای خونی میشود یعنی RBC ، WBC ، PMN ، پلاکت ها و لنفوسیت ها. هموگلوبین هم که داخل گلبولهای قرمز است، از طریق همین روند ساخته میشود.

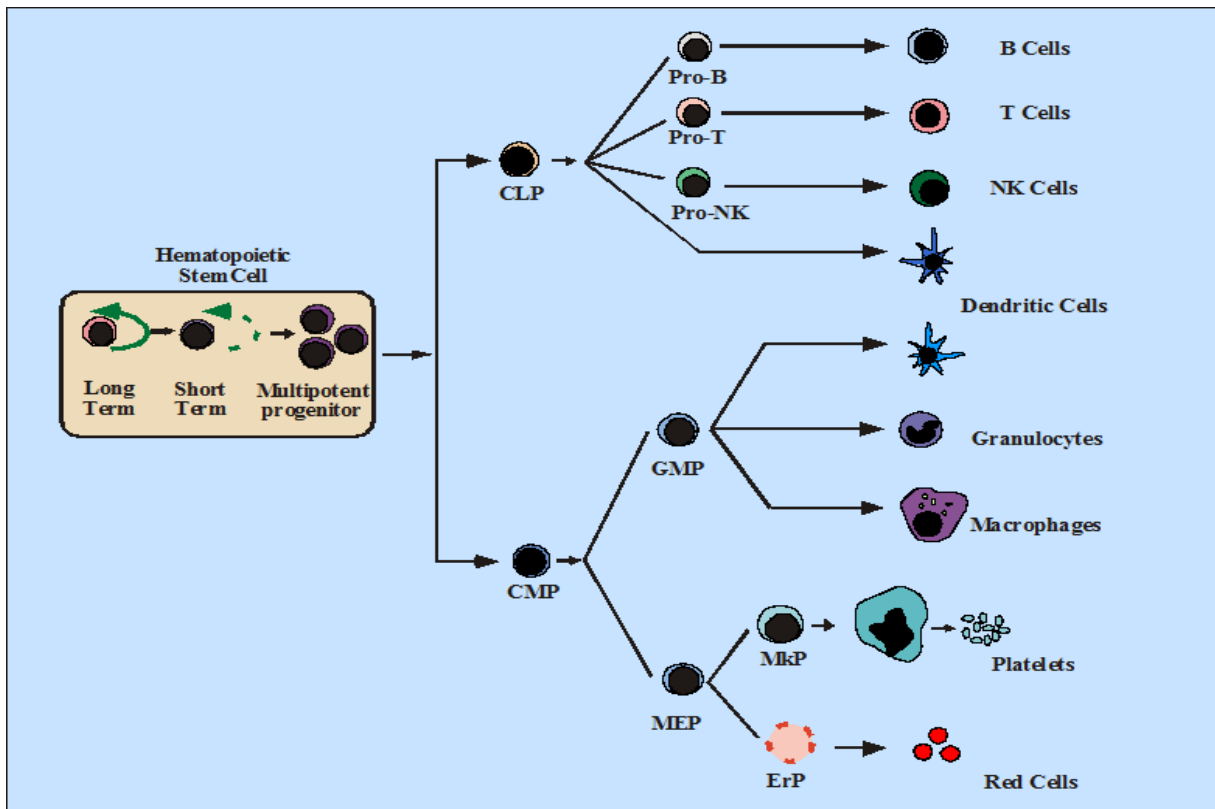
حالا شاید این سوال پیش بیاید که شاید همه سلولهای خونی از این سلول به تنهایی به وجود نیایند؟! برای اثبات این قضیه دو موش را که مارکرهای کروموزومی شان مشخص است، در نظر میگیریم. به یکی از این موش ها، مقداری اشعه میتابانیم تا مغز استخوانش کاملا از بین برود. سپس مغز استخوان موش دیگر را به آن تزریق میکنیم. بعد از دو هفته میبینیم که در طحال موش گیرنده تشکیلاتی ایجاد میشود که سازنده سلولهای خونی هستند. خواهیم دیدی که سلولهای خونی ایجاد شده، مارکر های کروموزومی موش دهنده را دارند، نه موش گیرنده. به این تشکیلات، Coloni Forming Unit S (CFU-S) میگویند، یعنی واحدهای سازنده کلنی که در طحال (Spleen) تشکیل شدند. Stem cell ها واحدهای سازنده این کلنی ها هستند. در حال حاضر که محیط کشت مناسب برای سلولها ایجاد شده است، این واحدها را CFU-C که از Culture می آید، مینامند. پس نتیجه میگیریم همه سلولها از جمله سلولهای خونی از یک stem cell که pluripotent هستند، به وجود می آیند.

سلولهای stem cell دو گروه هستند:

1. Long reconstitution stem cell : طول عمر زیاد دارند، ولی به اشعه و مواد شیمیایی حساس هستند.

2. Short reconstitution stem cell : طول عمر کوتاه دارند، ولی در مقابل توکسین ها و اشعه مقاوم اند.

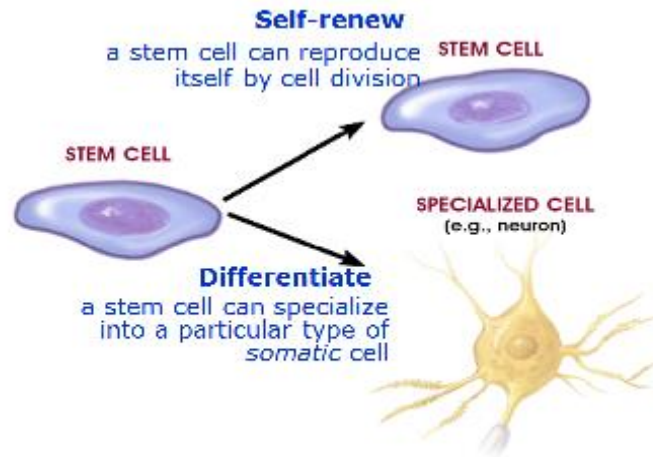
در پیوند مغز استخوان، ابتدا سلولهای short به وجود می آیند و سلولهای خونی را میسازند و بعد از چند ماه از بین میروند و جای خود را به سلولهای Long reconstitution میدهند.



stem cell خواص خاصی دارد که آن را از بقیه سلولها متمایز میکند:



1. Self renewal : به معنی مشابه سازی. Stem cell ها در هنگام تقسیم (میتوز ساده)، دو سلول میسازند، یک سلول در دسته سلولهای مادر میماند و سلول دیگر به سمت تکامل میروود. اینکار به منظور ثابت ماندن تعداد stem cell ها در یک حد طبیعی است. اگر تعداد این سلولها از حد طبیعی کمتر شود، تا زمانیکه بوسیله تقسیم این کمبود را جبران نکند، سلولی به سمت تکامل نمیروود. با این وصف، stem cell را یک سلول خودخواه میگویند!



2. Proliferation : میتوانند زیاد شوند.

3. Differentiation : میتواند تکامل یابد به سلولهای دیگر.

جایگاه اصلی stem cell مغز استخوان است، اما همه جا میتوانیم پیدایش کنیم، مثلا در خون محیطی ممکن است ببینیم اما راهی برای تشخیص نداریم و فقط میتوانیم از سلولهای peripheral جدایشان کنیم. در خون محیطی تقسیم نمیشوند. سلولهایی که از stem cell ساخته میشوند، تحت شرایط فیزیولوژیک خاصی از طریق منافذ موجود در دیواره مویرگهای مغز استخوان به محل مربوطه که در اینجا خون است، ترشح میشوند. شرایط پاتولوژیک گاهها سبب میشود این سلولها زودتر از حد معمول و نابالغ به خون وارد شوند. از عواملی (Releasing factor) که باعث خروج سلولهای بالغ میشوند، توکسین باکتری ها در عفونت و سپسیس است.

Stem cell های جنینی میتوانند در بند ناف هم باشند، چیزی که امروزه به عنوان بانک بندناف میشناسیم که میتواند تا مدت محدودی و در شرایط خاص، در صورت نیاز برای فرد مورد نظر در جهت پیوند استفاده شود. از محسنات این روش، این است که عوارض عمل به حداقل میرسد و احتمال رد پیوند هم بسیار کمتر میشود.

عملکرد سیستم خونی

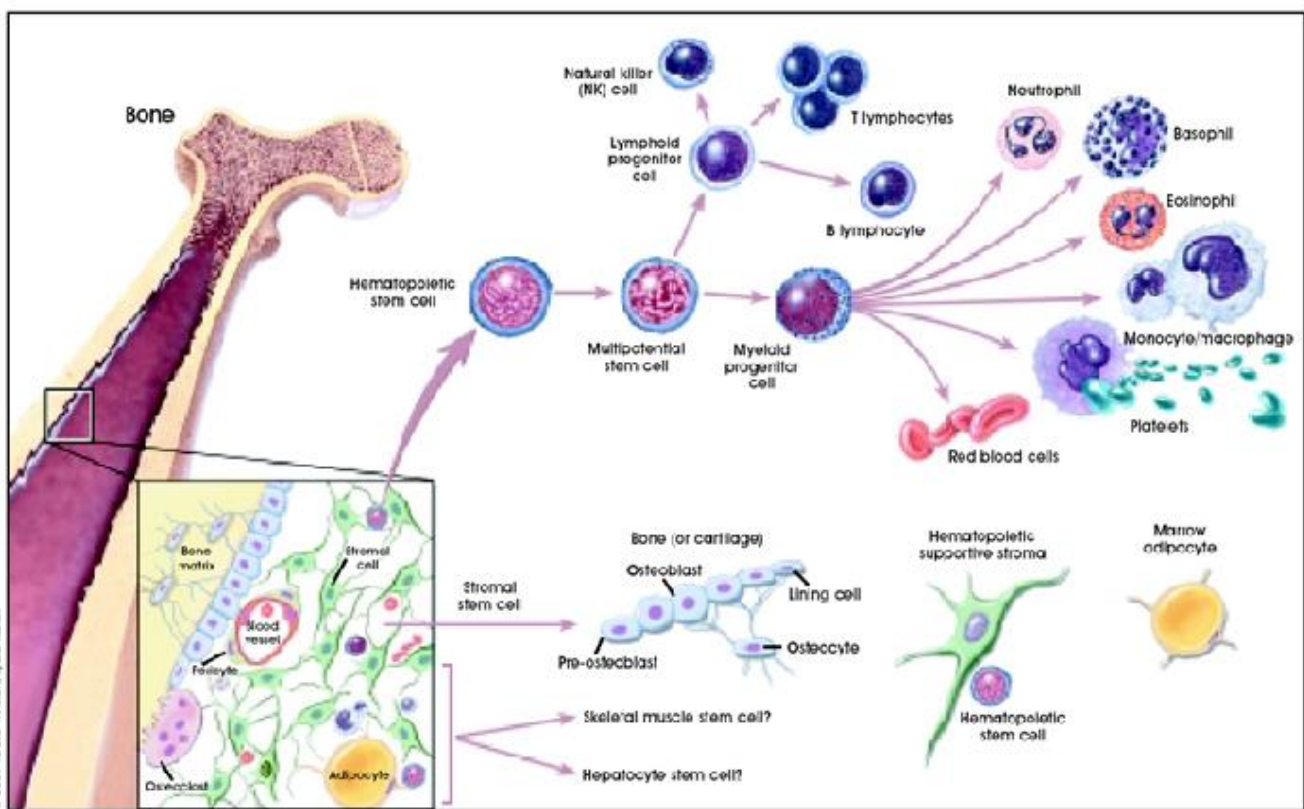
سلولهایی که از رده میلوئید ساخته و وارد خون میشوند، وظایفی حیاتی را برای ما انجام میدهند:

- سلولهای PMN با عفونت ها مبارزه میکنند.
- انتقال اکسیژن توسط RBC ها که اگر انجام نشود، ممکن است منجر به مرگ طرف شود.
- پلاکت ها هم که در مسیر انعقاد خون فعال هستند و هسته اولیه انعقاد خون یا همان "پلاک پلاکتی"، توسط همین پلاکت ها ساخته میشوند.



Cell Types	Function
T cell	Antigen specific cell killing
B cell	Antigen specific antibody production
Macrophage	Phagocytosis/antigen presentation
Granulocyte	Innate immunity
Erythrocyte	Oxygen transport
Megakaryocytes	Blood Clotting

خونسازی در تیموس، لنف نودها، طحال، سیستم گوارش و روده ها و مغز استخوان انجام میشود. در آدم بالغ، مغز استخوان در خونسازی نقش دارد.



بجز تیموس و لنف نودها که در بلوغ لنفوسیتها دخیل اند، سایر مکانها در خونسازی دخالت ندارند. ولی ارگان خونساز هستند و این پتانسیل را دارند. مثلاً طحال در دوران جنینی از ماه دوم تا ماه شش و هفت ارگان مهمی در خونسازی است ولی به مرور این توانایی کم میشود و بعد از آن بر عهده مغز استخوان است. حال اگر به دلیلی پاتولوژیک نیاز به خونسازی باشد، پتانسیل طحال برگشت میکند و وارد عمل میشود که خودش اختلالاتی را به همراه دارد. البته این مسئله نادر است و خونی هم که میسازد، کارایی کامل را ندارد و در واقع ناشیانه خونسازی میکند. گاهی این مسئله منجر به ایجاد توده لنفاوی در مجاورت مهره ها شده و روی آنها و نخاع فشار وارد میکند و ممکن است باعث ایجاد علائم عصبی و حتی قطع نخاع در فرد شود که میتواند فلج شدگی یا مرگ بیمار را به دنبال داشته باشد.



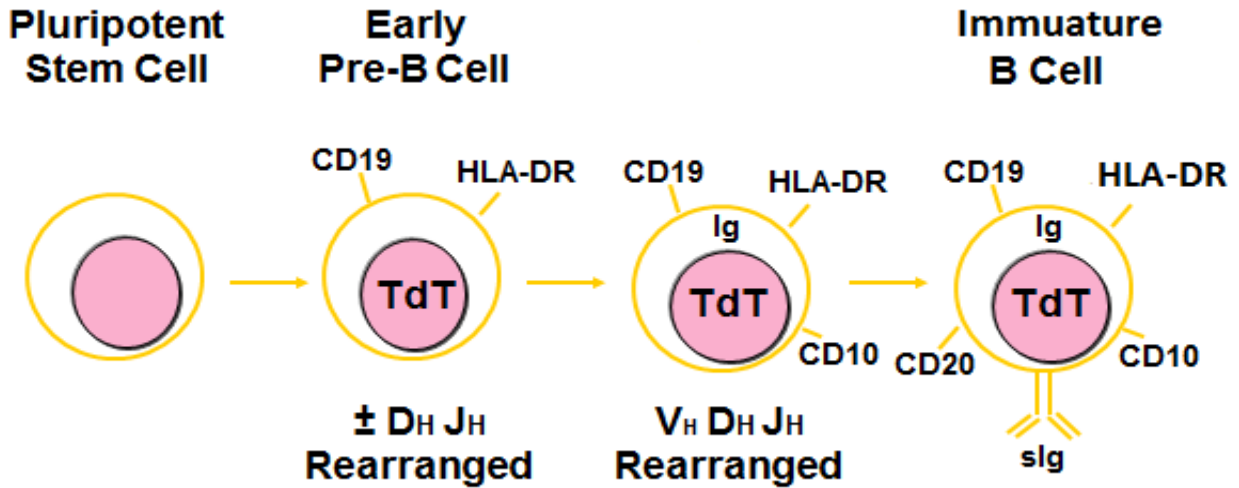
تکامل B Cell ها

سلولها با پیدایش یا از بین رفتن Cluster of Differentiation (CD) ها مسیر تکامل را طی میکنند.



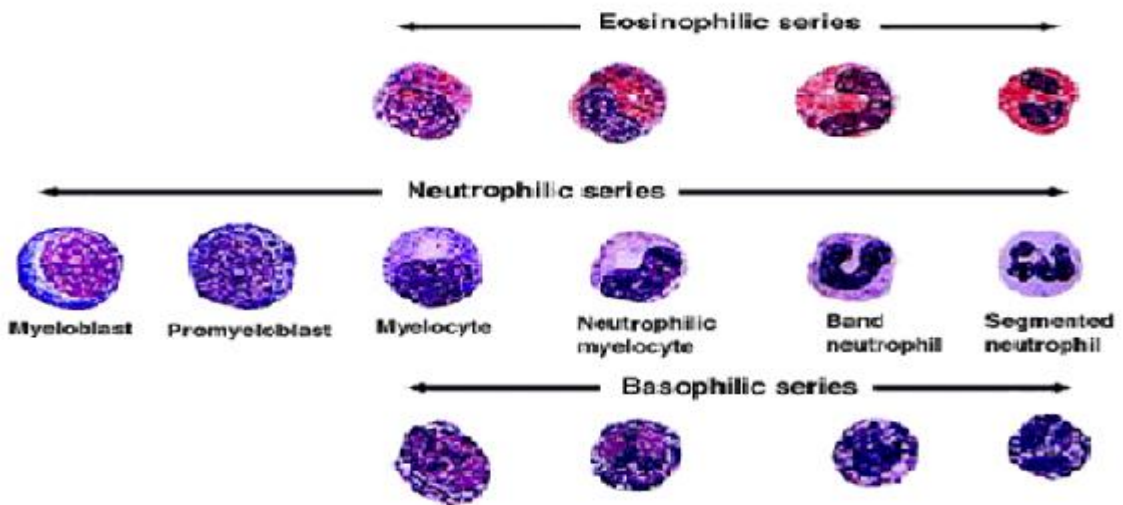
حتی اینکه در نهایت چه سلولی ساخته میشود، وابسته به CD هاست. امروزه با توجه به همین CD ها سلولهای مختلف را شناسایی میکنیم.

مثلا مطابق شکل زیر Early Pre-B cell ، CD19 را دارد و بعد از طی مسیر در نهایت به B cell بالغ میرسند که با CD19 ، CD10 ، CD20 شناخته میشوند.



تکامل سلولهای رده میلوئید

CFU ها که واحدهای سازنده کلنی هستند در بدن انسان هم وجود دارند و مسیر ساخت سلولهای خونی را طی میکند. در بدن انسان، این واحدها را در بدن انسان CFU-GEMM گفته میشود که حروف G برای گرانولوسیت، E برای اریتروسیت، M برای ماکروفاژ و M برای مگاریوسیت یا همان پلاکت ها است. همچنین میتواند بازوفیل ها، ائوزینوفیل ها و یا PMN ها را بسازد. روند تکامل سلولهای رده میلوئید مطابق شکل زیر است:



در جدول توجه کنید که:

• Band neutrophill هسته نعل اسبی دارد.



- Eosinophil هسته دوقسمتی دارد.
- این مراحل داخل مغز استخوان اتفاق می افتد، ولی گاهی ممکن است Band neutrophil را در خون محیطی هم ببینیم، تا Myelocyte هم امکان دارد دیده شود، ولی از انجا به قبل، دیگر دیده نمیشود. این وضعیت در موارد عفونت و خونریزی به صورت فیزیولوژیک رخ میدهد، ولی اگر Prommyeloblast یا Myeloblast را در خون دیدیم، وضعیت قطعاً پاتولوژیک است، مثلاً در موارد لوسمی.

50٪ سلولهایی که به داخل خون وارد میشوند، به حاشیه عروق میچسبند که به آنها Marginal pool یا ذخایر حاشیه ای گفته میشود و بقیه در گردش خون شرکت میکنند که Circulating pool نام میگیرند. وقتی اتفاقی بی افتد که نیاز افزایش یابد، ذخایر حاشیه ای وظیفه تامین را به عهده دارند. اگر این ذخایر هم کافی نبود، سلولهایی که در مغز استخوان هستند، وارد عروق میشوند. از آنجایی که عمر طبیعی PMN ها 6 ساعت است و در مواقع مبارزه با عفونت ممکن است به 10 دقیقه برسد، افزایش تولید سلولها را در مغز استخوان داریم. سلول Band neutrophil به جای اینکه 24 ساعت در مغز استخوان بماند و بعد وارد خون شود، سرعا وارد عروق شده و اگر این هم کافی نبود، Myelocyte ها به خون ترشح میشوند. ولی از این به بعد در مقابل ورود سایر گونه ها سدی وجود دارد.

در تکامل RBC، اولین سلولی که از CFU-GEMM ساخته میشود، BFU-E (Burst coloni forming unit Erythrocyte) است که اریتروپویتین (EPO) روی آن اثر میگذارد و باعث تبدیل آن به CFU-E (Coloni forming unit Erythrocyte) میشود و بعد از این اولین سلول سازنده رده اریتروسیت یا همان Promyeloblast ساخته میشود. از حالا به بعد میتوانیم سلول را ببینیم. رتیکولوسیت آخرین سلول قبل است که در مغز استخوان آمده شده که هسته ندارد اما هنوز بقایای هسته، ریبوزوم و میتوکندری دارد. 24-48 ساعت در مغز استخوان توقف میکند تا بقایا را از دست بدهد. به این مرحله "زندگی مغز استخوانی" رتیکولوسیت میگویند. وقتی وارد خون میشود، هنوز هم رتیکولوسیت است تا 24 ساعت دیگر. بعد از آن به یک RBC بالغ و دارای عملکرد تبدیل میشود. عمر RBC 120 روز است.

Megakaryoblast هم به مگاکاریوسیت و در نهایت به پلاکت تبدیل میشود.

فاکتورهای سلولهای بنیادی:

سلولهایی که در مغز استخوان هستند، فاکتورهایی برای تمایز و differentiation نیاز دارند. این فاکتورها باعث میشوند سلول رشد کند و پرولیفراتیو شود، طول عمر سلولها را تنظیم میکنند و از آپتوز زودرس آنها جلوگیری میکنند، باعث تمایز آنها میشوند و در شرایط خاص، سلولها را فعال میکنند.

1. Growth factor - makes cells divide & proliferate
2. Survival factor - prevents apoptosis (programmed cell death)
3. Differentiation factor - makes cells form the materials and structures to work
4. Activation factor - starts the cell working

از مهمترین این فاکتورها میتوان موارد زیر را نام برد:



G-CSF (Granulocyte coloni stimulating factor) for Granulocyte

M-CSF (Macrophage coloni stimulating factor) for Macrophage



- Erythropoietin for RBCs
- TPO (Thrombopoietin) for Megakaryocyte
- IL7 + Stroma for B cells
- IL7 + Stroma + Notch for T cells

G-CSF به شکل ویال دارویی در داروخانه ها موجود است. این دارو در بیماران شیمی درمانی به صورت زیرجلدی استفاده میشود تا مغز استخوانی که suppress شده است، تحریک شود و سلولها بیشتر ساخته شوند.

از M-CSF به خاطر عوارض زیاد و مصرف کم استفاده نمیشود مگر در موارد خیلی خاص، مثل پیوند.

Erythropoietin در بیمارانی که مشکل کلیوی دارند، به طور گسترده استفاده میشود، چون بیش از 90٪ اریتروپویتین از کلیه ترشح میشود. 10٪ دیگر از بقیه ارگانها مثل ریه، کبد، مغز، قلب ترشح میشود. اگر این کمبود جبران نشود، فرد به آنمی دچار میشود که به ترانسفوزیون احتیاج پیدا کند. همچنین در MDS (Myelodysplastic Syndrom) هم که بعلت دیسپلازی پیدا کردن مغز استخوان، گلبول قرمز بد ساخته میشود، استفاده دارد.

TPO چندسالیست که به طور خالص تهیه و وارد بازار شده که در موارد کاهش پلاکت (ترومبوسایتوپنی) استفاده میشود.

ارزیابی آنمی

در یک آزمایش کامل خون (CBC) باید WBC، RBC، Hb، پلاکت ها، هماتوکریت، MCV، MCH، MCHC، RDW، مشخص باشد. RDW در تشخیص آنمی فقر آهن کمک کننده است.

هموگلوبین و هماتوکریت در بالغین متفاوت است:

Age / Sex	Hemoglobin, g/L	Hematocrit, %
Adolescents	130	40
Adult men	160 (±20)	47 (±6)
Adult women	130 (±20)	40 (±6)
Adult women (postmenopausal)	140 (±20)	42 (±6)
Pregnancy	120 (±20)	37 (±6)

❖ در آقایان معمولا هماتوکریت 52٪ به بالا را abnormal میگیریم.

❖ در حاملگی مخصوصا در سه ماهه دوم و سوم افزایش حجم پلاسما داریم که باعث میشود همان مقدار خون کمتر بنظر

برسد. مثل یک فاشق نمک در یک لیوان یا یک استکان آب. که به این حالت "آنمی ناشی از حاملگی"

پاتولوژیک نیست.



❖ در خانمهایی که در سن باروری هستند، بعلت خونریزی های ماهیانه مقدار RBC افت دارد.

حالا اگر مریضی با آنمی مراجعه کند، چه باید بکنیم؟
آنمی به معنای کاهش هموگلوبین، RBC و هماتوکریت است.
در چنین فردی باید موارد جدول زیر را اندازه گیری کنیم

Table 23–2. Basic Data for Evaluation of Anemia

Hematologic

Hematocrit (VPRC)
Hemoglobin concentration
Red cell indices
Leukocyte count
Reticulocyte count
Platelet count
Erythrocyte sedimentation rate
Examination of stained blood film, including leukocyte differential count

Urinalysis

Color, pH, clarity, specific gravity
Test for protein with sulfosalicylic acid reagent
Toluene sulfonic acid test for Bence Jones protein if reaction to sulfosalicylic acid is positive
Bilirubin, urobilinogen
Occult blood
Microscopic examination of fresh urine specimen

Stool

Color, consistency
Occult blood
Examination for ova, parasites (where these are prevalent)

Serum or Plasma

Urea nitrogen
Creatinine, if urea nitrogen is abnormal
Bilirubin
Proteins
Iron and iron-binding capacity
Ferritin

❖ اگر occult blood در سه نوبت مثبت شود، تا 50٪ نشان دهنده این است که کم خونی مریض ناشی از خونریزی از

دستگاه گوارش است.

❖ اگر urea یا کراتینین بالا باشد، میتوانیم بفهمیم که آنمی مریض بعلت نارسایی کلیه و نبود اریترو

است.



- ❖ در صورت افزایش Indirect bilirubin احتمال اینکه مریض همولیز داشته باشد، بالاست.
- ❖ Ferritin نماینده ذخایر آهن به طور غیرمستقیم است. کاهش 1 میکروگرم فریتین، نماینده کاهش 10 میلی گرم از ذخایر آهن مغز استخوان است. برای اندازه گیری مستقیم ذخایر آهن مغز استخوان نیاز به بیوپسی و رنگ آمیزی داریم که کار سختی است و فریتین از این نظر کار را راحت کرده است. محل اصلی ذخیره آهن در مغز استخوان است، اما در کبد و ارگانهای دیگری هم ذخایر دارد. پس اگر فریتین کم باشد، آنمی مریض ناشی از فقر آهن است.
- ❖ در آزمایشات باید آسپیراسیون مغز استخوان و رنگ آمیزی ذخایر آهن باید انجام شود. سلولاریته و مورفولوژی سلولهای مغز استخوان باید هم در آسپیراسیون و هم در بیوپسی مشخص شود.

علل آنمی

علل مختلفی دارد، مثلا:

1. عفونت های قدیمی (infection) مثل آبسه ریه، آبسه کلیه، آمفیزم، توبرکلوز طول کشیده، اندوکاردیت باکتریال، عفونت های لگنی، استئومیولیت، عفونت های مجاری ادراری، مننژیت، عفونت های قارچی طول کشیده. به این آنمی ها anemia associated of chronic disease میگویند.
2. آنمی مزمن Non Infectiuos مثل آرتریت روماتوئید، لوپوس، ترومای شدید، آبسه های استریل.
3. ناشی از بدخیمی ها چه هماتولوژیک، چه غیر هماتولوژیک مثل کارسینوم ها، لوکمی ها، لنفوم ها، بیماری هوجکین، مالتیپل میلوما.
4. اشکال در مغز استخوان.
5. کمبود آهن.
6. در سیروز الکلی، نارسایی احتقانی قلب (CHF)، ترومبوفلیت، بیماریهای ایسکمیک قلبی.
7. خونریزی حاد و یا خونریزی مزمن ولی طولانی.
8. ناشی از مصرف اتانول.
9. علل ناشناخته.

آنمی یک بیماری نیست، یک علامت (Sign) است که شاید همراهش Symptom هم باشد. علامتی ناشی از یک بیماری است. مکانیسم های ایجاد آنمی:

- ✓ کاهش تولید RBC
- ✓ افزایش تخریب RBC
- ✓ خونریزی یا blood loss



علائم آنمی بسته به سرعت ایجاد آنمی است. در خونریزی های حاد بدن فرصت جبران ندارد و بیمار دچار افت فشار، تاکیکاردی، تاکی پنه و گیجی میشود و در موارد مزمن، هموگلوبین با اینکه زیاد کاهش یافته ولی مریض علامت دار نیست، بعلت اینکه فرصت جبران داشته است.

ممکن است مریض از خستگی و ضعف شکایت کند. و با تغییر پوزیشن، دچار سرگیجه و سردرد و تاکیکاردی postural شود. ممکن است مریض در صورت، بستر ناخن ها، کف دست، مخاط ها رنگ پریده باشد. مریض تاکی پنه و تاکیکارد است و در سمع قلب، سوفلی را به نام سوفل hemic می شنویم که ناشی از آنمی و فانکشنال است، یعنی ارگانیک و مربوط به آئورت و ریچه ها نیست، در صورت رفع آنمی، این سوفل هم برطرف میشود.

در بررسی آنمی :

1. ابتدا باید dilation یا افزایش حجم رد شود.
2. بعد یک نمونه خون محیطی از مریض میگیریم برای تشخیص علت آنمی. در خون محیطی RBC ها را از نظر اندازه، شکل، رنگ، انتشار و وجود یا عدم وجود انکلوژیون. در خون محیطی میتوانیم target cell و آنمی داسی شکل را تشخیص بدهیم. RBC قطره اشکی بیشتر در bone marrow replacement و یا میلو فیبروزیس (یک اختلال میلو پرولیفراتیو) میبینیم. آکانتوسیت بیشتر نشان دهنده بیماریهای کبدی است. burr cell ها سلولهای مضرسی هستند که در نارسایی کلیه گاهی دیده میشوند، گاهی هم بعلت بد کشیدن نمونه.
3. به Reticulocyte count مریض توجه شود. اگر بالا باشد، ممکن است بعلت خونریزی باشد. اگر کم شده بود، ممکن است علت آنمی کاهش ساخت (hypoproliferative) باشد، مثلا در کمبود آهن، کمبود فولات، کمبود B12 و یا در بیماریهای مزمن که ذکر شد. اندکس رتیکولوسیت نشان دهنده نوع آنمی است. ممکن است آنمی از نوع هایپر پرولیفراتیو باشد مثلا همولیتیک که میتواند اتوایمیون یا مادرزادی (تالاسمی، اسفیروسایتوز) باشد. در این حالت، باید به خون محیطی توجه کنیم.

تقسیم بندی

آنمی ها بر اساس MCV به سه دسته تقسیم میشوند:

❖ ماکرو سیتیک $MCV > 100$

❖ نرموسیتیک $80 < MCV < 100$

❖ میکروسیتیک $MCV < 80$

شایع ترین علل آنمی های میکروسیتیک کمبود آهن، تالاسمی ویا آنمی بیماریهای مزمن است. در تالاسمی همگلوبین در حد 11-12 توقف میکند. RBC بالا می رود، MCV زیر 60 میشود. باید الکتروفورز انجام دهیم تا نوع آن مشخص شود.

در بیماریهای مزمن، هموگلوبین در حد 9 توقف میکند، MCV نرمال و یا کمی کاهش یافته است. در فقر آهن همه کاهش دارند.

موفق باشید.

زهر جعفری



Erythropoiesis: به فرایند سنتز RBC ها که در مغز استخوان انجام می شود گفته می شود. این فرایند نیاز به یک trigger یا هورمون محرک به نام **اریتروپویتین (EPO)** دارد که کار آن پرولیفراسیون سلول های نابالغ رده اریتروئیدی (سلول های پیش ساز RBC) در مغز استخوان است. محل ساخت این هورمون در کلیه است اما قسمتی از آن در کبد و هیپوتوسیت ها نیز سنتز می شود. فاکتور تنظیم کننده، ژن HIF-16 EPO نام دارد که در شرایط هایپوکسی زیاد می شود و برعکس.

☑ Trigger برای سنتز خود EPO: هایپوکسمی و یا هایپوکسی

پس اگر فرد به هر دلیلی مثل مشکلات سیانوتیک قلبی (تترالوژی فالو) یا مشکلات ریوی مزمن (COPD) دچار هایپوکسمی شود، غلظت خونس بالا می رود (اریتروسایتوزیس) و یا اگر فردی دچار تنگی عروق کلیه شود باعث ایجاد یک هایپوکسمی لوکال می شود که سنتز EPO را افزایش می دهد و باز هم غلظت خون بالا می رود.

☑ انواع سلول های پیش ساز رده اریتروئید:

(1) **پرواریتروبلاست:** سایز بزرگ / سیتوپلاسم بازوفیلیک / دارای چندین هستک (هر چه سلول immature تر باشد تعداد هستک ها بیش تر است). / قابلیت تکثیر بالا و در نهایت هر سلولش 16-32 تا RBC بسازد.

(2) **بازوفیلیک اریتروبلاست (نورموبلاست)**

(3) **پلی کروماتوفیلیک**

(4) **ارتوکروماتیک**

(5) **رتیکولوسیت:** این سلول وارد خون می شود و چند ساعت داخل خون باقی می ماند و در نهایت بعد از این که بقایای هسته را از دست می دهد به RBC تبدیل می شود.

در واقع در این مسیر به مرور زمان هم سایز سلول ها کوچک تر می شود و هم هسته خود را از دست می دهند تا به RBC تبدیل شوند.

سلول رتیکولوسیت:

یک ایندکس خون سازی در circulation است. یعنی مثلا اگر تفاوتش کم شود ما می فهمیم احتمالا فرایند خون سازی دچار اشکال شده است. مقدار نرمال آن 1-1.5% است.

طبق گفته استاد این اسلاید هیچ اهمیتی ندارد و توضیحی داده نشد

- The proerythroblast, the first identifiable erythroid precursor, has a diameter of 14 to 19 μM , a large, oval homogeneously-staining nucleus, indistinct nucleoli, and darkly basophilic cytoplasm.
- The basophilic normoblast is 12 to 17 μM in diameter with basophilic cytoplasm, and coarsening and prominent clumping of the nuclear chromatin (spoked wheel or cartwheel appearance). Nucleoli are generally not seen.
- Accumulation of hemoglobin is seen in the polychromatic normoblast by the presence of less basophilic and muddy gray cytoplasm.
- The last nucleated RBC precursor, the orthochromatic normoblast approaches the diameter of a reticulocyte (8 to 12 μM); the eosinophilic staining cytoplasm contains nearly a full amount of hemoglobin, with a condensed pyknotic nucleus.
- Extrusion of the nucleus results in the reticulocyte, a cell slightly larger than a fully mature erythrocyte.
- The reticulocyte has a fine granular or reticular network of ribosomal RNA observed with supravital stains, such as cresyl blue or methylene blue.
- Such cells are present in small quantities in the peripheral blood of normal persons (1 to 2 percent), but are increased in response to stress on the erythroid lineage (hemolysis, blood loss, hypoxia).



وظیفه RBC: اکسیژن رسانی به بافت های بدن.

خداوند متعال گلبول های قرمز را Discoid شکل آفرید تا حتی از ریز ترین مویرگ ها هم عبور کنند. روزانه 0.8-1% گلبول های قرمز پیر و خرفت! جای خود را به گلبول های قرمز جوان می دهند.

اریترون: بافتی دینامیک است (یعنی قابلیت کم و زیاد شدن دارد) که نقش اریتروپویزیس را دارد.

☑ علل کاهش اکسیژن رسانی بافت کلیه:

(1) کاهش Mass RBC (آنمی)

(2) اختلال هموگلوبین: در این مورد Hb، affinity بالایی نسبت به O₂ پیدا می کند و به راحتی از آن جدا نمی شود و

ایجاد یک هایپوکسی فانکشنال می کند، این افراد دچار اریتروسایتوزیس می شوند.

نکته ای در مورد علت شماره 2: توجه کنید این افراد اکسیژن خوبی دارند و این مشکل ناشی از یک سیکل معیوب است.

(3) تنگی شریان کلیه (هایپوکسی لوکال)

(4) بیماری های قلبی-ریوی (تترالوزی فالو و COPD)

غلظت EPO قابل اندازه گیری در

circulation است اما در ایران

چنین امکانی وجود ندارد. نیمه عمر

EPO، 6-9h است. رسپتورهای

EPO روی سلول های پیش ساز رده

اریتروئیدی قرار دارند و در یک

تحریک EPO ظرف یک تا دو هفته

RBC ها می توانند چهار تا پنج برابر

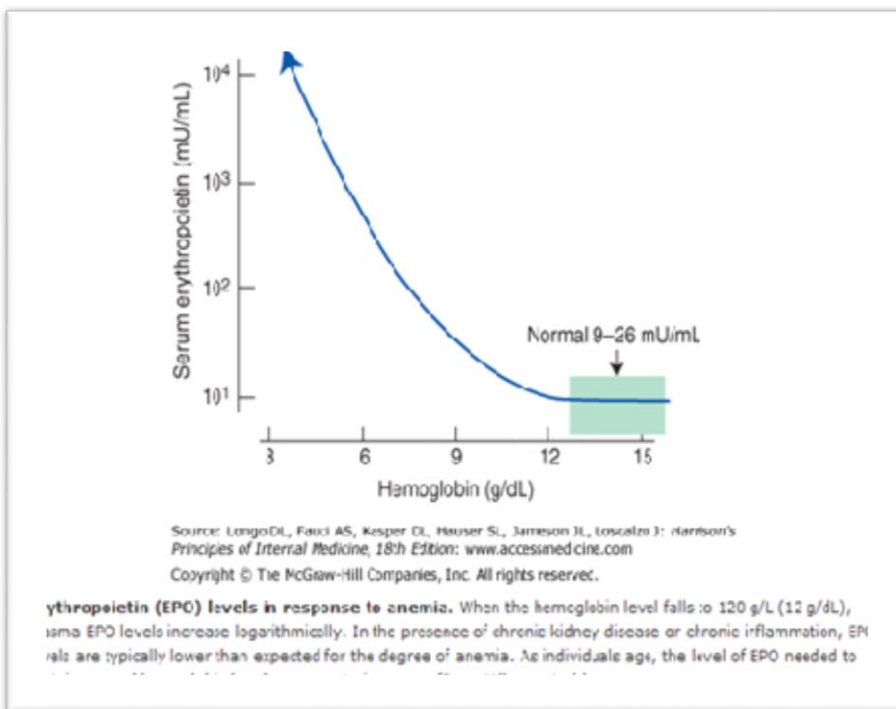
شوند.

وقتی غلظت Hb پایین بیفتد (زیر

10-12g/dl)، غلظت EPO به

صورت لگاریتمی افزایش

می یابد.



برای عملکرد مناسب اریترون موارد زیر لازم است: (علل کم خونی)

(1) تولید EPO نرمال باشد.

(2) فانکشن خوب سلول های پیش ساز

(3) مواد مغذی مثل آهن/ فولات/ B₁₂ و ... به بدن برسد.

عدد هماتوکریت در WEST: Ht نرمال در آقایان: 47%±7 Ht نرمال در خانم ها: 42%±5

یک نکته مهم: در کورس قبل از همین نکته ی به ظاهر ساده یک تست طرح شده است.

برای پیدا کردن عدد نرمال در هر کشوری باید یک سری بررسی ها انجام شود و ببینیم که بیش از

50% افراد جامعه چه هموگلوبین و هماتوکریتی دارند و آن به عنوان معیار نرمال جامعه انتخاب شود.



نکته تجربی: معمولا عدد Ht سه برابر عدد Hb است. مثلا در آقایان هموگلوبین 13-18g/dl می شود.

آنمی از زبان WHO: زمانی که Hb در آقایان زیر 12g/dl باشد و در خانم ها زیر 13g/dl باشد.

در اکثر موارد آنمی به صورت اتفاقی کشف می شود. (check up)

ما آنمی را از روی symptoms & signs مشخص می کنیم. هر چه شدت آنمی بیشتر باشد، symptoms بیشتر تر

می شود.

پس برای تشخیص آنمی باید علائم را بررسی کنید و یک شرح حال خوب بگیرید. مثلا با پرسیدن این که از کی بیماری شروع شده است می توانیم حاد یا مزمن بودن بیماری را تشخیص دهیم. اگر علائم (خستگی، ضعف و ...) در چند هفته اخیر شروع شده

باشد، تشخیص آنمی حاد است که آن هم فقط دو تشخیص افتراقی مهم دارد، یا blood loss است و یا hemolysis.

ولی موارد مزمن بسیار زیاد است (البته ممکن است یک chronic anemia باشد که مورد حاد روی آن سوار شده باشد که

پیرامون بحث ما نیست).

:Acute Anemia

همان طور که ذکر شد به دو مورد blood loss و hemolysis تقسیم می شود. حال به شرح هر مورد می پردازیم:

Acute: در شرح حال می گوید از یک هفته قبل مدفوع سیاه رنگ دارم و توان راه رفتن ندارم و

روز به روز بدتر می شوم.

Sub acute: از 3 تا 4 هفته پیش قوای بدنی افت کرده و گهگاهی مدفوع سیاه رنگ هم می بینم.

Chronic: مثلا مصرف طولانی مدت آسپیرین که در نهایت خود را به شکل یک آنمی فقر آهن نشان

می دهد (توجه کنید این مورد آنمی مزمن است).

:Blood Loss

در یک acute blood loss مثل تروما، فرد قبل از این که علائم آنمی را بروز دهد، علائم hypovolemia دارد (مثل فشار خون در حالت ایستاده).

اگر فردی 10-15% خون خود را از دست بدهد علائم instability vascular را نشان می دهد. فرد تاکی کارد می

شود، انتهاها سرد می شود. اگر بیش از 30% خون ریزی داشته باشد، هایپوتنشن ارتواستاتیک ایجاد می شود و

postural tachycardia پیدا می کند. اگر بیش از 40% خون از دست بدهد (2L) با یک hypovolemic shock

مراجعه می کند و بیمار حتی در وضعیت دراز کشیده هم افت فشار خون و تاکی کاردی دارد و ممکن است دیورز نداشته

باشد.



همولیز:

Acute hemolysis می تواند به علت اختلال غشا RBC، داروها، عفونت ها، مواد سمی، اختلال آنزیمی، ترانس فیوژن(در این مورد فرد یک آنمی دارد ولی به دنبال یک انتقال خون نامتجانس).

نکته: مورد آخر بالا یک intravascular hemolysis است و فرد افت فشار خون، back pain، ادرار خونی، هموگلوبین اوری و ... پیدا می کند.

اگر فردی اسفروسیتوز ارثی داشته باشد (خودش Hb کاهش یافته دارد و این یک آنمی همولیتیک مزمن است)، حالا دچار یک عفونت وایرال شده است و به دنبال این فرد دچار یک همولیز حاد می شود و یا این که کسی که کمبود G6PD دارد وقتی باقلا مصرف می کند یک همولیز حاد ایجاد می شود. که این مورد اخیر یک Extravascular hemolysis است که در طحال اتفاق می افتد و فرد هموگلوبین اورمی ندارد(به گفته استاد این مکانیسم را همکاران بعدا به شما می گویند).

☑ اگر فردی آنمی خفیف داشته باشد بیش تر با نتایج آزمایشگاهی مشخص می شود ولی اگر آنمی پیش رفته باشد با علائم بالینی مشخص می شود:

(1) خستگی یا افت قوای بدنی

(2) تنگی نفس و chest pain فعالیتی و در موارد شدید در حالت نشسته هم می تواند ایجاد شود.

(3) رنگ پریدگی

منحنی dissection اکسیژن از هموگلوبین:

وقتی به سمت راست شیفت پیدا می کند اکسیژن راحت تر از Hb جدا می شود که این می تواند در مراحل اولیه ی آنمی کمک کند که علائم کم تر بروز کند. ولی در مراحل پیش رفته تر دیگر جوابگو نخواهد بود و هایپوکسی بافتی ایجاد می شود و همان علائم آنمی را بروز می دهد.

در افزایش 2-3 bisphosphoglycerate هم منحنی به سمت راست شیفت پیدا می کند، در واقع این شیفت تنها در مواردی که Hb از 2-3g/dl کم شده باشد جواب می دهد و اگر بیش از این باشد این مکانیسم کارایی نخواهد داشت و در

ادامه ی افت بیش تر غلظت خون، Shift خون از کلیه، روده و پوست به سمت ارگان های حیاتی می شود که این ها مکانیسم های جبرانی در آنمی شدید هستند.

☑ هر بیماری مزمن می تواند همراه با آنمی باشد:

(1) روماتیسم

(2) CHF

(3) دیابت

(4) TB

(5) بروسلا

(6) کموتراپی

(7) Cancer

(8) به طور کلی هر inflammation در جریان بیماری های عفونی که به آن ها آنمی بیماری مزمن گفته می شود.

آنمی در بیماری های Lymphoproliferative: همیشه این طور نیست که ما یک isolated anemia داشته باشیم، گاهی در CLL یا نئوپلاسم B-cell، یک آنمی همولیتیک دیده می شود که یا به علت اختلالات مغز استخوان است یا به علت پیش رفته شدن خود بیماری (مثلا CLL) است.



اثبات آنمی:

☑ اولین کار شرح حال است :

سوال از رنگ ادرار/ منظم بودن پریودها/ علائم از کی شروع می شود/ سابقه فامیلی از تالاسمی (خصوصاً برادر کم خون خیلی مهم است)/ مصرف داروها (آسپیرین و NSAID ها) / melena

سوال از علائم همراه با malignancy: کاهش وزن/ بی اشتها/ی (خصوصاً در افراد مسن این علائم ها مهم هستند مثلاً آقایی باشد که در سن 70 سالگی و کنسر پروستات دارد و با خستگی و رنگ پریدگی و Hb، 9 آمده است و ما می توانیم زودتر کنسر را کشف کنیم).

از تعریق شبانه می پرسیم: در جریان بیماری های لنفوپرولیفراتیو از علائم TB می پرسیم.

☑ معاینه فیزیکی: باید به تظاهرات بالینی سایر بیماری های هماتولوژیک هم توجه کرد مثلاً در لنفوم باید به اسپلنومگالی، هپاتومگالی، درگیری مغز استخوان، رنگ پریدگی مخاط، ملتحمه و خطوط کف دست توجه کرد. معمولاً کم رنگ شدن خطوط کف دست در Hb زیر 8 دیده می شود.

☞ ایکتر (بیلی روبین 3-4 دارند و معمولاً بیش از 5 نمی شود). در بیماران همولیزی دیده می شود و هایپر بیلی روبینمی غیرمستقیم ایجاد می شود (extra یا intra).

☞ در آنمی مگالوبلاستیک چون یک خون سازی غیرکارآمد داریم و گلبول های قرمز داخل مغز استخوان لیز می شوند باز هم بیلی روبین بالا ممکن است داشته باشند.

☞ در اسفروسیتوز ارثی هم خیلی از موارد بیمار با زردی مراجعه می کند.

☞ در G6PD deficiency، به طور مثال فرد از سه چهار روز پیش باقلا خورده است، بعد رنگ چشمانش زردچوبه می شود!

☞ نکته نژاد پرستانه: اگر کسی از خوزستان آمد شک کنیم که تالاسمی دارد. (Say no to racist)

☑ در خواست CBC:

فرم کلاسیک CBC:

(1) WBC

(2) RBC

(3) Hb

(4) Ht

(5) MCV/MCH/MCHC

(6) پلاکت

عوامل موثر بر Hb:

(1) سن

(2) جنس

(3) محل زندگی (ارتفاع)

(4) Smoke

(5) نوزادی

(6) بارداری (در سه ماهه ی سوم کم تر می شود که طبیعی است زیرا حجم مایعات بدن افزایش پیدا کرده است پس مثلاً

11 طبیعی است)

☞ در smoker ها Co با O₂ بر سر Hb دعوا می کنند و فرد هایپوکسی می گیرد! و توی این بگی

بگیر چهره شخص برافروخته می شود!



☑ اگر فرد WBC و پلاکت نرمال داشته باشد و فقط آنمی داشته باشد، به سراغ index خون سازی یا همان رتیک خودمان! می رویم. اگر رتیک پایین بود بعد به سراغ iron profile می رویم که به صورت، آهن سرم / TIBC / فریتین سرم است.

در کنار این موارد بررسی peripheral blood smear بسیار مهم خواهد بود، به این دلیل که به وسیله آن می توان لوسمی را تشخیص داد (اگر differentiation لکوسیت را دیدیم).
اگر PMN ها هایپر پیگمانته شوند می تواند suggestive مگالوبلاستیک آنمی یا MDS باشد.
اگر PMN ها دو لوبه شوند می تواند suggestive برای MDS باشد.
MDS مخفف میلو دیسپلازی می باشد.

اگر درصد لنفوسیت ها افزایش پیدا کند می تواند CLL باشد. (که در این مورد 70% لنفوسیت ها small mature lymphocyte هستند).

به میکرو و ماکرو بودن RBC باید توجه کرد.

چند تعریف:

✓ **Anisocytosis**: اندازه های متفاوت در گلبول های قرمز.

✓ **Poikilocytosis**: اشکال متفاوت در گلبول های قرمز (گلابی شکل، کروی شکل و ...).

✓ **Polychromasia**: ورود رتیکولوسیت های نارس به خون.

ما انتظار دیدن NRBC را در خون محیطی نداریم (در صورت دیده شدن شک به لیز).

? **بیوپسی مغز استخوان چه جایگاهی در تشخیص دارد؟**

این کار برای بررسی یک آنمی ایزوله توصیه نمی شود یعنی وقتی شک به آنمی ففز آهن یا همولیتیک کردیم دیگر نیازی به این کار نیست اما وقتی مثلاً یک پسر جوان با آنمی می آید و در این آنمی به تشخیص دیگری نمی رسیم اینجا ضرورت دارد. همچنین بیماران لکوپنی، لکوسیتوز و ترومبوسایتوپنی حتماً باید بیوپسی شوند.

تعاریف و مقدار Hb و Ht را از شکل زیر یاد بگیرید:

Index	Normal Value
Mean cell volume (MCV) = (hematocrit × 10)/(red cell count × 10 ⁶)	90 ± 8 fl
Mean cell hemoglobin (MCH) = (hemoglobin × 10)/(red cell count × 10 ⁶)	30 ± 3 pg
Mean cell hemoglobin concentration = (hemoglobin × 10)/hematocrit, or MCH/MCV	33 ± 2%

Age/Sex	Hemoglobin g/dL	Hematocrit %
At birth	17	52
Childhood	12	36
Adolescence	13	40
Adult man	16 (±2)	47 (±6)
Adult woman (menstruating)	13 (±2)	40 (±6)
Adult woman (postmenopausal)	14 (±2)	42 (±6)
During pregnancy	12 (±2)	37 (±6)

Source: From Hillman et al.



✓ میکروسیتوز: MCV زیر 80

✓ ماکروسیتوز: MCV بالای 100

MCV اندازه RBC را نشان می دهد و معمولا بین 80-100 است.

MCH/MCHC، سنتز هموگلوبین را نشان می دهد.

اگر نقصی در سنتز هموگلوبین باشد مثلا در شرایط فقر آهن، این ها کاهش می یابند.

RDW مخفف Red Cell distribution width می باشد. این عدد زمانی که سایز های RBC متفاوت باشد افزایش

پیدا می کند مثلا در آنمی فقر آهن. در مورد افزایش RDW بیش تر آنمی های تغذیه ای مطرح هستند.

با توجه به تعاریف بالا:

✓ افزایش MCV و RDW ← آنمی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود فولات و B12

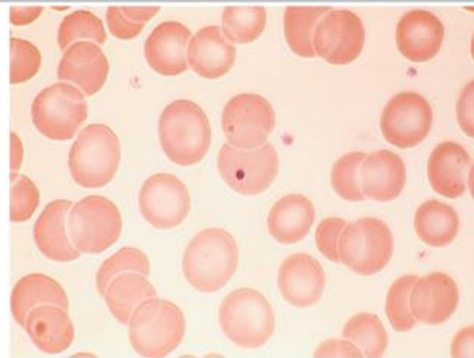
✓ کاهش MCV و افزایش RDW ← آنمی فقر آهن

? در لام محیطی چه چیز هایی ممکن است دیده شود؟

Howel-jolly bodies: در موارد اسپلنکتومی یا اختلال عملکرد طحال ممکن است در لام خون محیطی درون گلبول های

قرمز پیر فرد، قطعه های هایپرکروم ریز و گردی می بینیم که بقایای هسته هستند.

Figure 57-6



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: www.accessmedicine.com

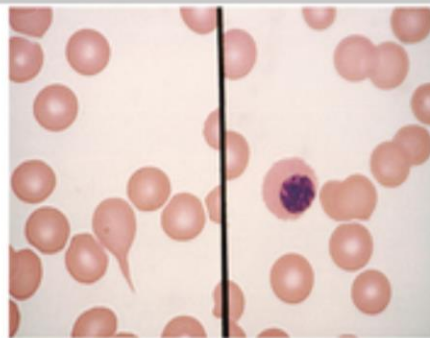
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Howel-Jolly bodies. In the absence of a functional spleen, nuclear remnants are not culled from the red cells and remain as small homogeneously staining blue inclusions on Wright stain. (From Hillman et al.)

دیدن NRBC می تواند موید همولیز باشد و یا اگر همراه یک tender drop باشد (گلبول قرمز اشکی) می تواند موید یک

مایلو فیبروز ثانویه یا واکنشی یا همان آنمی مایلو فیبریتیک باشد. (اینارو از خارج دارم می گم ها!!!)

Figure 57-7



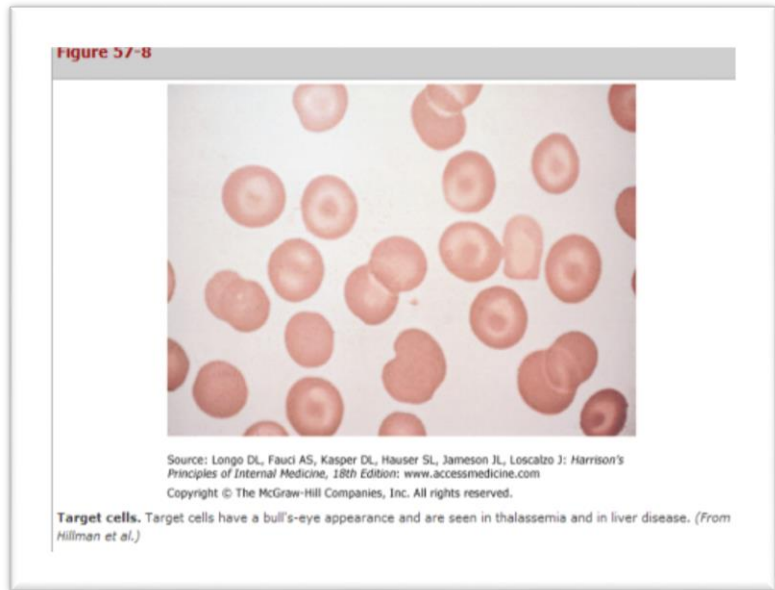
Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

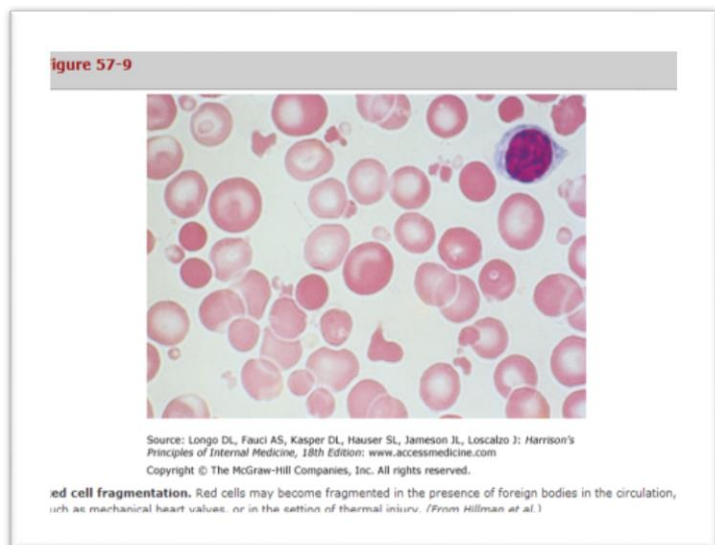
Red cell changes in myelofibrosis. The left panel shows a teardrop-shaped cell. The right panel shows a nucleated red cell. These forms are seen in myelofibrosis.



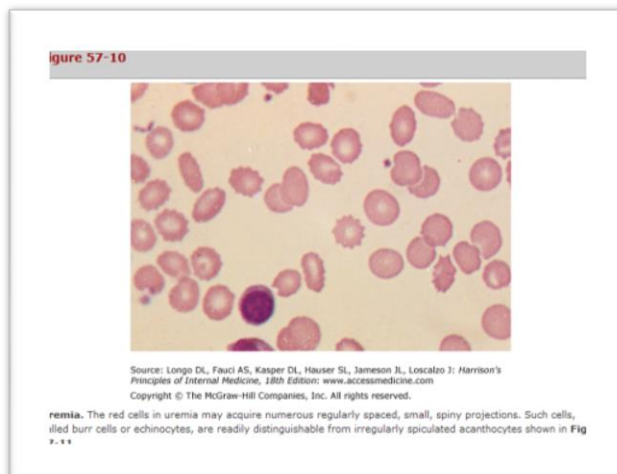
Target cell: در آنمی تالاسمی مینور و بیماری های کبدی مزمن دیده می شود.



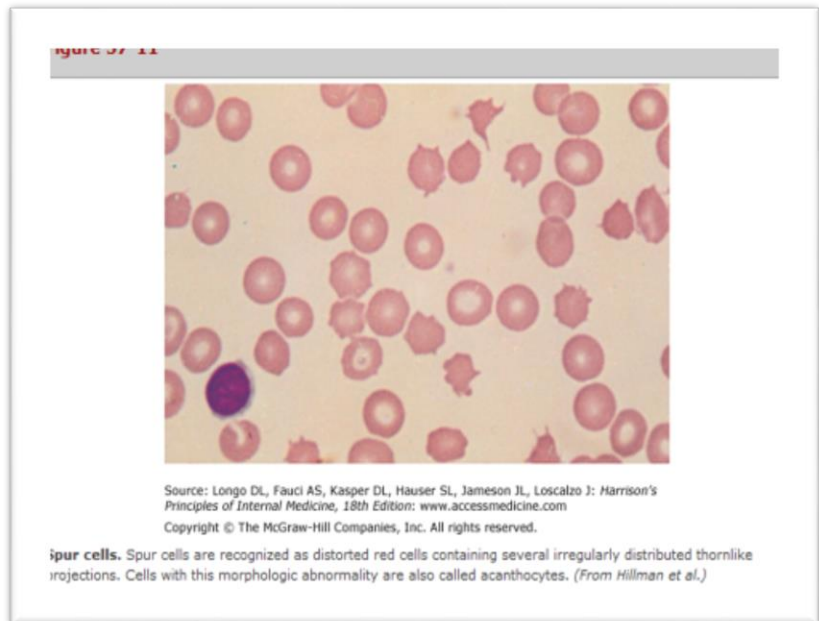
اگر در لام لام fragment RBC، NRBC و عدم حضور پلاکت، موید آنمی همولیتیک میکروآنزیوپاتیک است که در TTP دیده می شود که از اورژانس های هماتولوژی است. TTP، مخفف پورپورای ترومبوتیک ترومبوسایتوپنیک است.



Burr cells (echinocytosis): تخریب منظم گلبول های قرمز که در جریان اورمی دیده می شود.



Spur cells: تخرس نامنظم گلبول های قرمز که در جریان بیماری های کبدی مزمن دیده می شود.



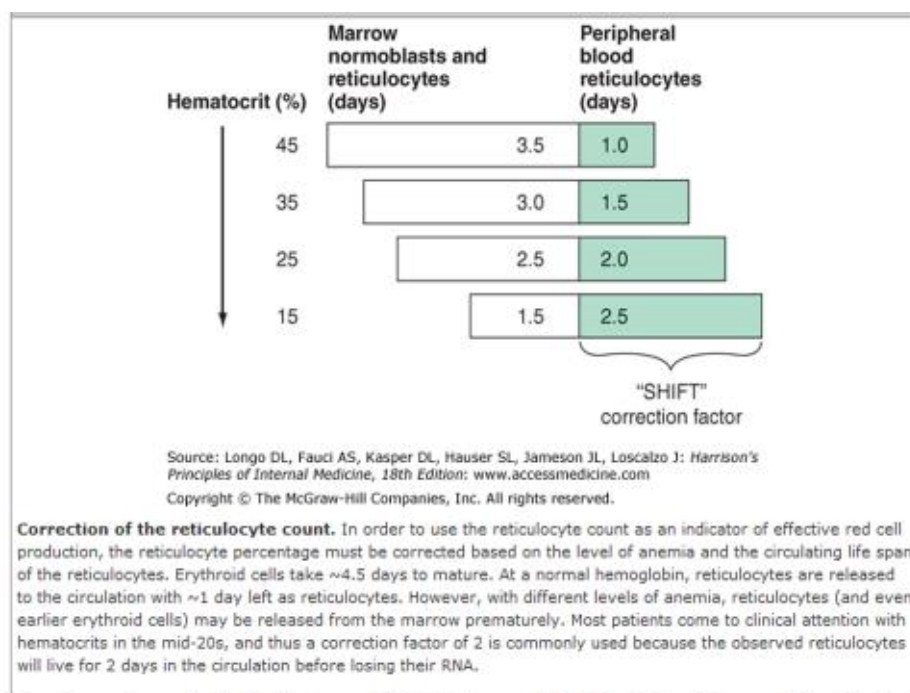
نکته بیخود: تمام این ها می تواند suggestive برای بیماری های گفته شده باشد. اما همه ی ما می دانیم در روز امتحان نه ساجستيو به درد ما می خورد نه دایجستيو!!

Reticulocyte Count

در ابتدای جزوه ذکر شد که رتیкулوسیت ها بقایای هسته را از دست می دهند و به RBC تبدیل می شود که آن بقایای هسته در واقع بقایای RNA ریپوزومی است که طی 23-36h متابولیزه می شود و این همان نیمه عمر رتیک خودمان! است. نرمال آن 1-2% است (قبلا گفته بودند 1-1.5%).

به طور متوسط 4.5 روز طول می کشد که سلول های پیش ساز، RBC را بسازند.

خوب توجه کنید: در شرایطی که Ht کاهش می یابد بدن برای جبران وضعیت سلول های پیش ساز را زودتر وارد خون می کند یعنی رتیкулوسیت های نابالغ تر وارد خون می شود و به این اتفاق **shift to left** می گویند و به این نابالغ ترها **shift cell** می گویند.



یعنی قرار بود رتیک 1-1.5 روز در خون بماند حالا 2.5-3 روز در خون است. مشکلی که در این جا ایجاد می شود این است که درصد رتیک به طور ناخواسته ای بالا می رود که باید adjust شود که توسط فرمول زیر محاسبه می شود:

$$\text{رتیک اصلاح شده} = \text{Hb نرمال} / \text{Hb بیمار} \times \text{شمارش رتیک}$$

حالا این رتیک اصلاح شده را بر 2 تقسیم می کنیم و اندکس تولید رتیکولوسیت (RPI) به دست می آید. (این تقسیم بر 2 در صورتی که در لام خون محیطی پلی کرومازی ببینیم یعنی رتیک های نابالغ تر وارد خون شده اند برای جبران که گفتیم). اگر از گفته های استاد چیزی نفهمیدید هیچ مشکلی ندارد، از دید من نیز استاد ایجا رو خوب جا ننداخته پس یک بار دیگه من به زبان شیوا به شما می گویم:

ببینید دوستان شخصی دارای آنمی به شما مراجعه می کند حال شما می خواهید بفهمید علت این کم خونی مشکل در تولید و سنتز RBC است یا تخریب و از دست رفتن آن زیاد شده. برای این کار ما یک تستی داریم به نام شمارش رتیک. در این تست ما یک لام خون محیطی می گیریم و با رنگ آمیزی متیلن بلو یا supravital به دنبال رتیک می گردیم و درصد آن را بیان می کنیم.

? حال اساس تست چیست؟

وقتی کسی آنمی دارد، آنزیم EPO بالا می رود، در نتیجه دو اتفاق می افتد، یکی این که تعداد سلول های پیش ساز بیش تر می شود (پرکار می شوند) از جمله رتیک خودمان و دوم این که رتیک ها زودتر (یعنی زمانی که نابالغ تر هستند) وارد خون می شوند که این همان Shift to left است که باعث می شود همین رتیک های نابالغ تر (shift cells) درون خون بیش تر شوند.

حال اگر چنین اتفاقی نیفتد یعنی تعداد رتیکولوسیت ها در جریان آنمی افزایش نیابد که این نشان دهنده ی نارسایی تولید RBC است (حالا به هر علتی که بعدا در الگوریتم زیر 2.5 باشد). ولی اگر افزایش قابل توجهی داشته باشد نشان دهنده این است که این آنمی به خاطر همولیز یا خون ریزی بوده و بقیه داستان، تولید RBC خوب کار می کند.

? حال این اصلاح عدد رتیک چه صیغه ای است؟

خوب کسی که زیر میکروسکوپ را می بیند یک عدد به ما می دهد مثلا 9% و می گوید این عدد رتیک است. ما می دانیم نرمال 1-2% است پس این عدد خیلی بالاست! چرا؟ به دو علت یکی این که شخصی که آنمی دارد، Hb و Ht و کلا RBC هایش پایین است پس مخرج کسر کوچک شده است، دوم این که EPO باعث shifting to left می شود یعنی رتیک ها در خون بیش تر می شوند و صورت کسر بیش تر می شود. پس اگر بخواهیم ببینیم که واقعا تولید RBC ها و رتیک ها چطور است باید این دو مسئله را که به طور کاذب عدد رتیک را بالا نشان می دهند حل کنیم:

$$A = \text{Ht نرمال} / \text{Ht بیمار} \times \text{عدد رتیک یا}$$

$$A = \text{Hb نرمال} / \text{Hb بیمار} \times \text{عدد رتیک}$$

Hb نرمال خانم: 14

Hb نرمال مرد: 15

Ht نرمال خانم: 42

Ht نرمال مرد: 45

حال اگر در لام پلی کرومازی ببینیم یعنی EPO کار خودش را کرده است و رتیک های نابالغ تر را زودتر (به طور متوسط 2 روز یا بهتر است بگوییم دو برابر زمان قبلی) به درون خون فرستاده است پس بر ما واجب است که این عدد A را بر 2 تقسیم کنیم

(طبق گفته هاریسون این عددی بین 1 تا 3 است ولی قراردادی همان 2 در نظر می گیریم که نشان دهنده ی این است که 2 روز زودتر (بیش تر) رتیک ها در درون خون هستند یعنی مثلا ما می خواهیم تولیدی امروز

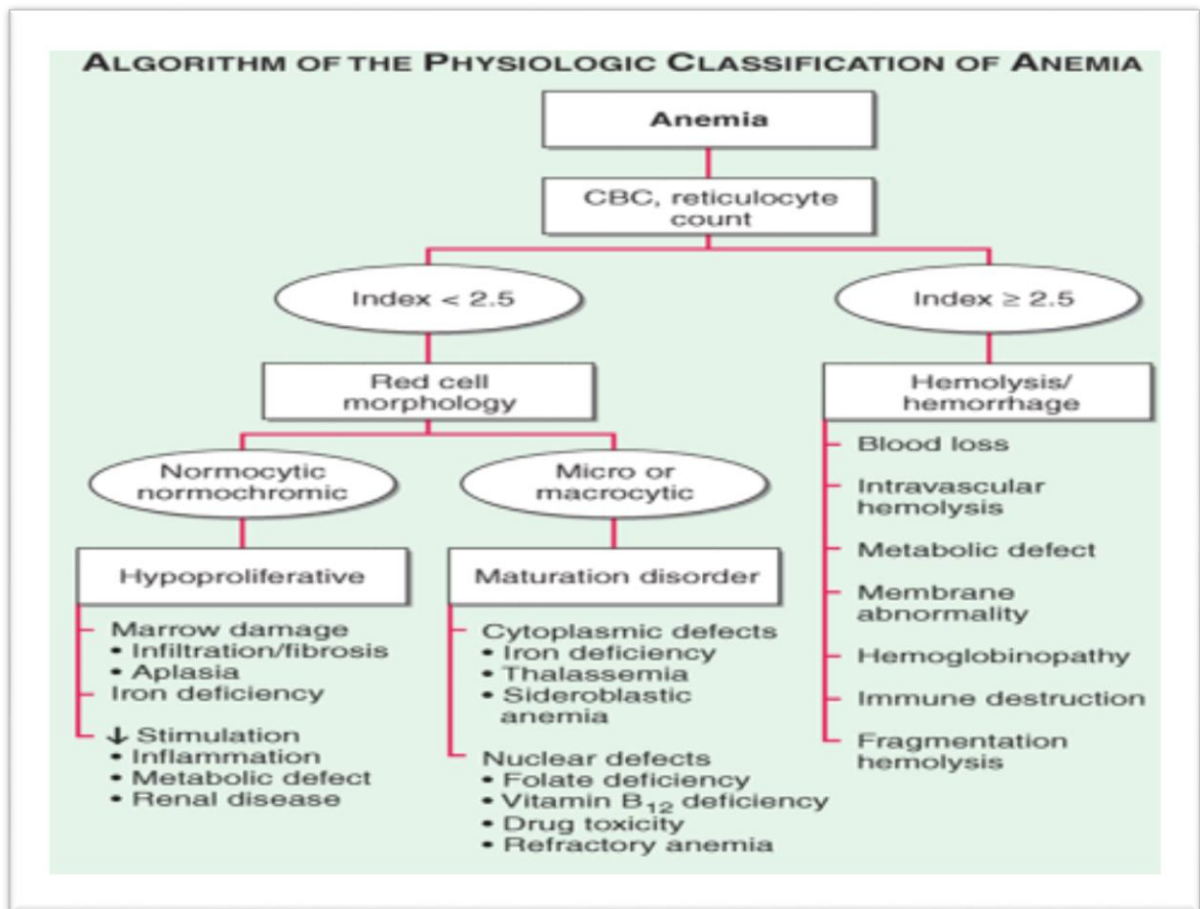
$$A/2=RPI$$

حساب کنیم ولی تولیدی های دیروز هم هستند!



RPI مخف اندکس تولیدی رتیکولوسیت است.

حال الگوریتم زیر را خوب یاد بگیرید:



اگر index بالای 2.5 بود دو تا تشخیص وجود دارد یا acute hemolysis یا acute hemorrhage. اگر RPI زیر 2.5 بود مورفولوژی RBC را چک می کنیم و MCV را بررسی می کنیم:

☑ اگر MCV پایین بود:

- 1) آنمی فقر آهن
- 2) آنمی سیدرو بلاست
- 3) تالاسمی مینور (در واقع این ها همان موارد هایپوکروم میکروسیتیک هستند)

☑ اگر MCV بالا بود:

- 1) کمبود فولات
 - 2) کمبود B₁₂
 - 3) آنمی مگالوبلاستیک ناشی از مصرف داروها
- ☑ اگر MCV، MCH و MCHC نرمال باشند:

- 1) Hypoproliferative anemia (توجه کنید که مراحل اولیه ی آنمی فقر آهن هم به همین صورت بروز می کند).
- 2) اختلالات خود مغز استخوان مثل آپلازی آنمیا و ...
- 3) EPO مشکل دارد یعنی در renal disorders

4) کم کاری تیروئید

5) آدیسون

پس دیدید که تمام آنمی های ایزوله را با همین الگوریتم می توان تشخیص داد.



Hypoproliferative Anemia

شایع ترین آنمی (حداقل 75% تمام آنمی ها)

نورموکروم نورموسیتیک است. می تواند در مراحل اولیه آنمی فقر آهن هم دیده شود.

ساب گروپ:

1) بیمارانی که Anemia chronic disease دارند نیز جزء همین گروه دسته بندی می شوند. (شایع ترین فرم آنمی هایپوپرولیفراتیو است).

2) کسانی که cancer دارند.

3) نقص مغز استخوان

متابولیسم آهن:

این قسمت به طور کامل در جلسه بعد بیان شده است!

هر 1cc از peak خون، 1mg آهن دارد و هر peak خون معادل 200cc است.

فردی که مبتلا به تالاسمی ماژور است هر 20 روز یا هر 15 روز (آخر سر نفهمیدم چی شد!) نیاز به یک peak خون دارد. پس

هر ماه 400mg خون وارد بدن این شخص می شود سپس به مرور زمان مشاهده می کنیم که علی رغم این که آنمیک است و

رنگ پریدگی دارد ولی یک سیاهی خاصی در بدنش می بینیم مثل جانگوی آزاد شده از بند!

در عین حال که مفید است می تواند مضر هم باشد زیرا رادیکال های آزاد آهن می تواند برای کبد، قلب و ... toxic باشد و فرد

دچار سیروز، CHF و یا دیابت شود(رسوب در پانکراس).

آهن در سنتز آنزیم سیتوکروم نقش دارد. پس فرد می تواند Hb نرمال داشته باشد ولی به دلیل همین کاهش آنزیم ها از ضعف و

خستگی شکایت می کند که با چک کردن فریتین می بینیم که بعله آهنش کم است.

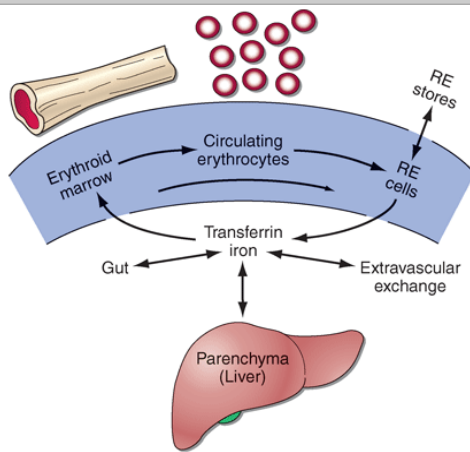
بیش ترین میزان آهن در Hb است. (2500mg)

Table 103-1 Body Iron Distribution

	Iron Content, mg	
	Adult Male, 80 kg	Adult Female, 60 kg
Hemoglobin	2500	1700
Myoglobin/enzymes	500	300
Transferrin iron	3	3
Iron stores	600-1000	0-300



Figure 103-1



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Internal iron exchange. Normally approximately 80% of iron passing through the plasma transferrin pool is recycled from broken-down red cells. Absorption of approximately 1 mg/d is required from the diet in men, and 1.4 mg/d in women to maintain homeostasis. As long as transferrin saturation is maintained between 20-60% and erythropoiesis is not increased, use of iron stores is not required. However, in the event of blood loss, dietary iron deficiency, or inadequate iron absorption, up to 40 mg/d of iron can be mobilized from stores. RE, reticuloendothelial.

ترانسفرین حامل آهن

در circulation

است و سنتز آن در

کبد است.

آهن باید در محیط اسیدی

معده قرار بگیرد تا قابل

جذب شود و جذب آن در

پروگزیمال روده ی باریک

انجام می شود. بعد به

ترانسفرین bind می شود

که دو جایگاه برای آهن

دارد اگر یکی پر شود به

آن **monoferric** می

گویند و اگر دو تا پر شود

به آن **diferric** می

گویند.

turn over آهن باند شده معمولاً بین 60 تا 90 دقیقه است.

اگر شخصی دچار آنمی فقر آهن شود این turn over کم می شود حتی تا 10 دقیقه هم می رسد. به این دلیل که مغز استخوان تشنه می شود و به همین علت half-clearance time کم می شود. به طور نرمال 6-8 بار در روز این turn over تکرار می شود.

در پایان شعر نمی نویسم چون دیگه خیلی طولانی شد ولی یک توصیه به شما جوانان آینده ساز می دارم که اگر به دقت آن را اجرا کنید قطعاً الگوی مناسبی برای فرزندانان خواهید بود:

" ای کسانی که همش می رید سر یخچال بعضی وقت ها در فریزر رو هم باز کنید شاید بستنی ای آن جا خفته باشد! "

تمامی شوخی های این جزوه متعلق به نگارنده است نه تایپیست!

Directed by Arash.saberian

Special thanks to (type): Nasser moghaddam



به نام حق

Hypo-proliferative anemia:

هنگامی که reticulocyte count پایین و گلبول‌ها نورموکروم و نورموسیتیک باشند، آنمی هایپوپرولیفیراتیو مطرح می‌شود. این واژه مجموعه‌ای از آنمی‌ها را شامل می‌شود که در زیر مجموعه آن موارد زیر قرار دارند:

(۱) Anemia of chronic disease (۲) مراحل اولیه iron deficiency anemia (۳) بیماری‌های اولیه مغز استخوان

توزیع آهن در بدن:

بیش‌ترین میزان آهن بدن در هموگلوبین قرار دارد (Male: ۲۵۰۰ میلی‌گرم و Female: ۱۷۰۰ میلی‌گرم). سپس به ترتیب در میوگلوبین (M: ۵۰۰ و F: ۳۰۰ میلی‌گرم)، این تفاوت به دلیل حجم توده عضلانی بدن است، ترانسفرین (در M و F، ۳ میلی‌گرم) و در نهایت در ذخایر آهن بدن (M: ۱۰۰۰-۶۰۰ و F: ۳۰۰-۰ میلی‌گرم) واقع است.

متابولیسم آهن:

✓ زمان turnover آهن متصل به ترانسفرین ۹۰-۶۰ دقیقه است که این زمان بسته به نیاز بدن به خون‌سازی تغییر می‌کند. به طور مثال اگر فردی داروی محرک اریتروپوئز مصرف کند یا فردی که دچار آنمی بوده و سپس آهن دریافت کند، turnover افزایش و زمان اتصال آهن به ترانسفرین کاهش می‌یابد.

✓ آهن ۸-۶ بار به ترانسفرین باند می‌شود و سپس در اختیار سیستم خون‌ساز قرار می‌گیرد. بنا به نیاز بدن به خون‌سازی این تعداد دفعات می‌تواند افزایش پیدا کند.

✓ در سطح سلول‌های پیش‌ساز گلبول قرمز، رسپتوری برای ترانسفرین تعبیه شده که بعد از اتصال به آن، کمپلکس آهن و ترانسفرین وارد سلول می‌شود و آهن در اختیار سنتز هم قرار می‌گیرد و مجدداً ترانسفرین به سطح سلول می‌آید. در ضمن، مقداری از رسپتور آهن و ترانسفرین به داخل سیستم گردش خون ریزش پیدا می‌کند. در مراحل اولیه آنمی فقر آهن، میزان این رسپتورها در خون می‌تواند افزایش یابد.

✓ رسپتور ترانسفرین فقط بر سطح سلول‌های پیش‌ساز رده اریتروئیدی قرار ندارد. بلکه بر سطح سلول‌های عضلانی و کبدی نیز به منظور سنتز میوگلوبین وجود دارد ولی بیشترین میزان رسپتور، بر سطح سلول‌های بافت هماتوپویتیک است.

✓ اگر آهن بیش‌تر از نیاز بدن وجود داشته باشد، ذخیره می‌شود. Index نشان‌دهنده ذخیره آهن، فریتین است. در هموکروماتوز میزان فریتین خیلی افزایش پیدا می‌کند و می‌تواند برای بدن توکسیک باشد. رسوب این آهن اضافی، می‌تواند باعث بروز دیابت یا افزایش آنزیم‌های کبدی (ALT و AST) و یا حتی نارسایی قلبی و سیروز به عنوان اولین تظاهر یک بیمار مبتلا به هموکروماتوز ارثی شود.

✓ فریتین علاوه بر این که اندکس مؤید ذخایر آهن بدن است، یک phase reactant هم می‌باشد که در جریان التهاب‌ها علاوه بر ESR

و CRP افزایش می‌یابد. این موضوع را باید همیشه مد نظر قرار دهیم، به صورتی که اگر فردی دچار عفونت یا التهابی شود،

اول باید اجازه دهیم این بیماری زمینه‌ای فروکش کند تا بتوانیم در مورد فریتین قضاوت درستی داشته باشیم



و نباید از همان ابتدا فریتین بالای این بیمار را به هموکروماتوز نسبت دهیم.

✓ نیمه عمر گلبول های قرمز حدود ۱۲۰ روز است. ۱-۰/۸ درصد از گلبول های قرمز خون در روز جایگزین گلبول های جوان می شوند. گلبول های فرسوده وارد سیستم رتیکولوآندوتیال می شوند و در ماکروفاژهای کبد و طحال برداشته و تخریب می گردند. گلوبین به اسیدهای آمینه شکسته می شود و آهن در اختیار سیستم خون ساز قرار می گیرد.

✓ اگر آنمی همولیتیک به صورت اینتراوسکولار اتفاق بیفتد، فرد دچار هموگلوبینوری می شود. نمونه بارز آن (PNH) paroxysmal nocturnal hemoglobinuria است که به دلیل دفع آهن فرد دچار آنمی فقر آهن (هایپوکروم میکروسیتیک) می شود. اما در آنمی همولیتیک اکستراوسکولار مثل اسفروسیتوز علی رغم لیز RBC ها، آهن از ادرار دفع نمی شود و در عوض در اختیار سیستم خون ساز قرار می گیرد. به همین دلیل فرد دچار آنمی نمی شود.

✓ 1 cc packed cell خون، حدود یک میلی گرم آهن دارد. در بیمارانی که ترانسفیوژن های خونی مکرر دارند مثل بیماران تالاسمی ماژور، سطح فریتین بالا می رود. اگر این افراد از iron chelating agents مثل دسفرال زیر جلدی (Desferal) استفاده نکنند به تدریج دچار هموکروماتوز ثانویه می شوند. در ادامه ممکن است دچار نارسایی قلبی (اختلال پمپاژ)، دیابت و سیروز کبدی شوند.

✓ بیمارانی که اریتروپوئز غیر مؤثری دارند مثل Myelodysplastic syndrome (MDS)، علی رغم پرکاری رده ی اریتروئید مغز استخوان، سلول های رده های مختلف maturation خوبی پیدا نمی کنند و همان جا در داخل مغز استخوان لیز می شوند، آهن در مناطقی که وظیفه ی ذخیره آهن را بر عهده دارند تجمع می یابد و فریتین بالا می رود. در صورتی که هموگلوبین خون پایین است. هم چنین این بیماران نسبت به افراد سالم، افزایش جذب آهن از سیستم گوارش هم دارند.

✓ در فرد سالم آهن مورد نیاز بدن از ۲ راه تأمین می شود: (۱) جذب آهن مواد غذایی از قسمت پروگزیمال روده باریک (۲) آهن آزاد شده از گلبول های قرمز تخریب شده (۱-۰/۸ درصد از گلبول های خون) که این میزان ۲۰ میلی گرم در روز است.

✓ یک آقای بالغ برای این که خون سازی stable داشته باشد، باید روزانه یک میلی گرم آهن از طریق مواد غذایی از پروگزیمال روده دریافت کند. در خانم ها به دلیل نیاز بیش تر به آهن، این میزان ۱/۴ میلی گرم است.

✓ پیش سازهای گلبول قرمز توانایی بالایی برای اریتروپوئز دارند و می توانند این توان خون سازی را تا ۸-۶ برابر بالا ببرند.

✓ تفاوت آنمی فقر آهن با آنمی هایپرولیفراتیو:

- در آنمی هایپرولیفراتیو (مثل آنمی بیماری مزمن) فرد علی رغم این که فریتین (ذخایر آهن) نرمال دارد، دچار کم خونی است. علت این امر این است که:

(۱) به دلیل release سایتوکاین هایی مثل IL-1 و IFN- γ ، آهن در اختیار سیستم خون ساز قرار نمی گیرد که می تواند در مراحل پیشرفته، آنمی هایپوکروم میکروسیتیک ایجاد کند.

(۲) پاسخ اریتروپوئیتین به آنمی کاهش پیدا کرده است.

(۳) پاسخ بافت خون ساز به اریتروپوئیتین هم کاهش یافته است.



- در صورتی که در آنمی فقر آهن فریتین کاهش یافته است. آهن سرم در هر دو بیماری پایین است.
- پس اگر بتوانیم release سایتوکاین ها را در یک بیماری مزمن کاهش دهیم، می توانیم آنمی فرد را هم درمان کنیم.
- ✓ افرادی که ذخایر آهن borderline دارند مثل نوزادان و کودکان در سنین رشد و بلوغ به دلیل داشتن demand بالا و خانم های باردار به خصوص در ماه های اول که بافت خون ساز جنین تکامل پیدا نکرده است، می توانند با کم ترین خون ریزی یا تغذیه نامناسب دچار آنمی فقر آهن شوند. به همین دلیل باید به این افراد توجه بیش تری شود. برای نوزادان قطره آهن و برای خانم های باردار قرص فرس سولفات تجویز می شود.
- ✓ در سه ماهه ی دوم و سوم بارداری میزان نیاز به آهن به ۶-۵ میلی گرم می رسد.
- ✓ محتوای آهن رژیم غذایی با میزان کالری آن مرتبط است. گفته می شود به ازای هر ۱۰۰۰ کالری ماده غذایی، ۶ میلی گرم آهن وجود دارد. اما به نظر می رسد این تناسب درست نباشد چون بعضی مواد غذایی مثل چربی ها و یا مواد قندی علی رغم داشتن کالری بالا، حاوی آهن نیستند. نتیجه کلی این است که در افرادی که ذخایر آهن لب مرزی دارند و یا آنمیک هستند، توجه به nutrition اهمیت ویژه ای دارد.
- ✓ Bioavailability آهن مواد غذایی مختلف با هم برابر نیست و متأثر از طبیعت آن ماده غذایی است. بیش ترین جذب آهن از گوشت قرمز است، سپس جگر و در انتها سبزیجات کم ترین میزان جذب آهن را دارند. به همین دلیل افراد گیاه خوار باید مکمل آهن دریافت کنند. (در فرد آنمیک جذب آهن از گوشت حدود ۲۰٪ و از سبزیجات ۱۰-۵٪ است).
- ✓ میزان جذب آهن از مواد غذایی مختلف: سبزیجات ۱/۲۰، تخم مرغ ۱/۸، جگر ۱/۲، هم ۱/۳-۱/۲.
- ✓ بعضی ترکیبات مثل فیتات ها و فسفات ها جذب آهن را تا ۵۰٪ کاهش می دهند. به همین دلیل توصیه می شود برای این که جذب آهن کاهش پیدا نکند، چای بلافاصله بعد از غذا مصرف نشود.
- ✓ بعضی افراد برای کاهش علائم گوارشی ناشی از مصرف قرص فرس سولفات، آن را همراه غذا استفاده می کنند که این امر باعث می شود آهن جذب و آنمی اصلاح نشود. به همین دلیل بهترین زمان تجویز قرص فرس سولفات، ۲ ساعت بعد و یا ۴ ساعت قبل از غذا است. هم چنین توصیه می شود ترکیبات دارای کلسیم، فولیک اسید و یا سایر داروها همراه آن مصرف نگردد. تنها vit C جذب آهن را افزایش می دهد. (این نکته قابل ذکر است که اگر آهن جذب روده شود، قطعاً عوارض گوارشی مثل نفخ و تهوع بر جا می گذارد و اگر علائمی ظاهر نشد، یعنی آهن جذب نشده است).
- ✓ محیط اسیدی معده برای جذب آهن نقشی ضروری دارد. آهن به فرم فریک جذب می شود و در سلول های اپی تلیال باید به فرم فرس در آید تا اثربخشی بیش تری داشته باشد.
- ✓ درصد آهن جذب شده از یک رژیم غذایی یکسان در افراد دارای ذخایر آهن کاهش یافته به مراتب بیش تر از افراد نرمال است. علت این امر نیاز افزایش یافته ی این افراد است که باعث می شود آهن بیش تری جذب کنند.



فقط یک استثناء افرادی هستند که اریتروپوئز غیر موثری دارند (مثل MDS). در این بیماران علی رغم ذخایر آهن نرمال، جذب آن از روده افزایش می یابد که می تواند باعث افزایش load آهن در بدن شود.

- ✓ فاکتوری به نام Hepcidin در بازجذب آهن نقش موثری دارد. اگر سطح آن پایین باشد، بازجذب آهن افزایش می یابد (رابطه معکوس).
- ✓ نکته مهم: حتماً این طور نیست که در یک فرد آنمیک، کاهش هموگلوبین و اختلال آزمایش CBC به طور واضحی دیده شود. گاهی فرد CBC نرمال دارد ولی ذخایر آهن بدنش کاهش یافته است و این باعث ظهور علائم آنمی شده است.

Iron deficiency anemia

از شایع ترین فرم های malnutrition است و ۵۰٪ کل آنمی ها را شامل می شود. ۸۴۱ هزار نفر سالیانه جان خود را به دلیل این نوع آنمی از دست می دهند. در کشورهای در حال توسعه مثل آسیایی و آفریقایی شیوع بالاتری دارد.

✓ قبل از بحث در مورد مراحل ایجاد آنمی فقر آهن، Iron profile را در یک فرد نرمال بررسی می کنیم:

▪ Iron staining مغز استخوان: + ۳-۱ (نشان دهنده ذخایر آهن)

▪ فریتین: ۲۰۰-۵۰ μg/L

▪ TIBC: ۳۰۰-۳۶۰ μg/dl

▪ Serum iron (SI): ۵۰-۱۵۰ μg/dl

▪ Saturation (SI/TIBC): ۳۰-۵۰٪

- سیدروبلاست های مغز استخوان (سلول پیش ساز رده اریتروئید که به دلیل برداشت آهن، گرانول های آهن در سیتوپلاسمشان دیده می شود): باید حدود ۴۰-۶۰٪ از پیش سازهای گلبول قرمز را تشکیل دهند.

▪ پروتوپورفیرین: ۳۰-۵۰ μg/dl

▪ مورفولوژی گلبول های قرمز: نرمال.

	Normal	Negative iron balance	Iron-deficient erythropoiesis	Iron-deficiency anemia
Iron stores				
Erythron iron				
Marrow iron stores	1-3+	0-1+	0	0
Serum ferritin (μg/L)	50-200	<20	<15	<15
TIBC (μg/dL)	300-360	>360	>380	>400
SI (μg/dL)	50-150	NL	<50	<30
Saturation (%)	30-50	NL	<20	<10
Marrow sideroblasts (%)	40-60	NL	<10	<10
RBC protoporphyrin (μg/dL)	30-50	NL	>100	>200
RBC morphology	NL	NL	NL	Microcytic/hypochromic

مراحل ایجاد آنمی فقر آهن:

شامل سه مرحله است: (به جدول مقابل توجه کنید)

(۱) Negative iron balance: در این مرحله نیاز به

آهن بیش از میزان توانایی جذب آهن از رژیم غذایی

Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

است. طی این مرحله فریتین سرم (<۲۰) و آهن قابل رنگ آمیزی در اسپیراسیون مغز استخوان (+۱-۰) کاهش می یابد. میزان TIBC

که پروتئین مؤید حمل آهن است، به طور جبرانی افزایش پیدا می کند (>۳۶۰). بقیه فاکتورها نرمال هستند. (به طور مثال SI،

MCHC، MCH، MCV و...)



۲ Iron deficiency erythropoiesis: (خون سازی با کمبود آهن) در این مرحله هم چنان که فریتین کم می شود، SI Saturation و سیدروبلاست ها هم به تدریج کاهش می یابند. پروتوپورفیرین افزایش پیدا می کند ولی هنوز مورفولوژی گلبول های قرمز نرمال است.

۳ Iron deficiency anemia: علاوه بر تغییرات مرحله قبل، فرد آنمیک می شود و MCV و MCHC کاهش پیدا می کند یعنی آنمی هایپوکروم میکروسیتیک ایجاد می شود.

✓ وقتی هموگلوبین بین ۱۱-۱۳ Hb باشد، moderate anemia محسوب می شود (آنمی در مراحل اولیه) و جزء category هایپوپرولیفراتیو قرار می گیرد و مغز استخوان کم کار خواهد بود. در صورتی که در مراحل شدیدتر آنمی (Hb= ۷-۸)، مغز استخوان پرکار می شود (اریتروپوئز غیر مؤثر).

✓ اعداد مربوط به میزان هموگلوبین نرمال بر اساس رفرنس های مختلف متفاوت است. به همین دلیل بهترین guide برای تشخیص آنمی در فرد، توجه به آزمایشات قبلی بیمار است. اگر هموگلوبین فرد در طی سال ها یک عدد خاص مثلاً ۱۲/۵ باشد، این فرد آنمیک نیست ولی اگر نسبت به چند ماه اخیر به این میزان کاهش پیدا یافته باشد، آنمی نسبی محسوب می شود.

علل آنمی فقر آهن: (به جدول مقابل توجه کنید)

Table 1 Causes of Iron Deficiency	
Increased Demand for Iron	
Rapid growth in infancy or adolescence	
Pregnancy	
Erythropoietin therapy	
Increased Iron Loss	
Chronic blood loss	
Menses	
Acute blood loss	
Blood donation	
Phlebotomy as treatment for polycythemia vera	
Decreased Iron Intake or Absorption	
Inadequate diet	
Malabsorption from disease (sprue, Crohn's disease)	
Malabsorption from surgery (postgastrectomy)	
Acute or chronic inflammation	

۱ اختلال جذب آهن (۲ افزایش دفع آهن

هر فردی که با علائم آنمی مراجعه می کند، باید حتماً موارد زیر بررسی شود:

بررسی خون ریزی:

۱ از دستگاه ژنیتال در خانم ها: سؤال در مورد شدت menstruation (منوراژی= افزایش خون ریزی)، فاصله و تعداد سیکل ها (هایپرمنوره= افزایش تعداد سیکل ها). در صورتی که خانمی منوراژی و یا هایپرمنوره داشته باشد، آنمی را به این علل نسبت می دهیم. اما اگر سیکل ها منظم بود باید شرح حالی از دستگاه GI بگیریم.

۱ از دستگاه گوارش در خانم ها و آقایان: رکتوراژی، وجود رگه ی خون در مدفوع، خون ریزی موقع defecation، سابقه هموروئید و فیشر آنال. حتی ممکن است نیاز به کولونوسکوپی و آندوسکوپی (upper and lower GI) داشته باشد.

۲ اگر آقایانی شرح حال خون ریزی GI نداد، باید سابقه مصرف داروهایی مثل

آسپرین و NSAIDs پرسیده شود. این داروها با ایجاد erosion در GI باعث خون ریزی اندک (در حد ۱۰-۱۵

سی سی در روز) می شوند که به صورت ملنا یا دفع خون روشن تظاهر پیدا نمی کند.



✓ حتی اگر بیمار سابقه مصرف این داروها را داشته باشد، حتماً باید سیستم GI بررسی شود یعنی اول باید خلاف این مورد roll out شود و بعد می توان آنمی را به مصرف این داروها نسبت داد.

✓ در خانم های سنین باروری اگر شرح حالی از خون ریزی GI پیدا نکردیم، آنمی را به menstruation نسبت می دهیم و درمان می کنیم. در صورتی که قرص آهن به درستی مصرف شد ولی آنمی برطرف نگردید، باید حتماً GI بررسی شود، که این حالت کم تر اتفاق می افتد.

✓ در مورد خانم های post menopause مثل آقایان برخورد می کنیم. یعنی چه فرد شرح حال رکتوراژی، فیشر و ... داشته باشد و چه نداشته باشد باید حتماً GI را از ۲ منظر خون ریزی و سوء جذب بررسی می کنیم.

✓ برای بررسی دستگاه گوارش اول باید Upper GI را بررسی کنیم یا Lower؟ بستگی به symptom های بیمار دارد. یعنی اگر فرد شرح حال درد اپی گاستر، کاهش اشتها و یا گه گاهی مدفوع سیاه و قیری را گزارش دهد، باید ابتدا upper و اگر سابقه رکتوراژی، هماتوچزی و رگه خون در مدفوع داشت، lower بررسی می شود.

اما اگر فرد asymptomatic باشد، بر اساس رفرنس باید اول کولونوسکوپی و بعد آندوسکوپی انجام شود ولی در کشور ما چون شیوع کنسرهای upper GI شیوع بیش تری دارند، اول آندوسکوپی می کنیم.

بررسی اختلال جذب: +

هر پاتولوژی که قسمت پروگزیمال روده باریک را تحت تأثیر قرار دهد، می تواند باعث اختلال در جذب آهن شود. (محل جذب آهن = پروگزیمال روده باریک) مثل سللیاک که گاهی اوقات تظاهر اولیه این بیماری آنمی فقر آهنی است که به درمان جواب نمی دهد. طیف علائم متغیر است. گاهی فرد علائم کلینیکال سوء جذب مثل کاهش وزن و کوتاهی قد را دارد که ذهن را بیش تر به سمت سوء جذب می برد ولی گاهی هیچ علامتی ندارد که در این موارد سللیاک باید جزء تشخیص افتراقی ها قرار بگیرد.

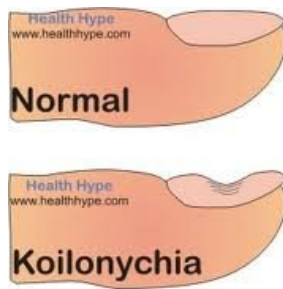
✓ گاهی در فرد هیچ نشانه ای از خون ریزی و یا سوء جذب پیدا نمی کنیم اما در شرح حال متوجه می شویم که فرد اهدا کننده مستمر خون است یا فلبیوتومی مکرر انجام می دهد. (هر کیسه خون = ۴۰۰ cc = ۲۰۰ cc RBC = ۲۰۰ mg Fe) در این صورت توصیه می کنیم اهدای خون را متوقف و از ترکیبات فرس سولفات استفاده کند. اگر بهبودی حاصل شد، آنمی به همین علت بوده است. اما در عین حال توصیه می شود برای احتیاط GI هم بررسی شود.

✓ نکته ی خیلی مهم: هر آقایی با آنمی فقر آهن مراجعه کند، نشان دهنده ی خون ریزی از GI و یا کنسر است مگر خلافش ثابت شود. پس حتماً نیازمند بررسی GI است.

علائم بالینی آنمی فقر آهن:

در مراحل اولیه، علائمش مشابه بقیه آنمی هاست. اما در مراحل پیشرفته ممکن است شقاق گوشه ی لب (cheilosis) و قاشقی شدن ناخن ها (koilonychia=spoon nail) از علائم باشد.





تشخیص آزمایشگاهی آنمی فقر آهن:

- در مراحل اولیه: \downarrow SI ، \downarrow Ferritin ، \uparrow TIBC
- در مراحل پیشرفته: علاوه بر موارد قبل، \downarrow MCHC ، MCH ، MCV ، Saturation ← آنمی هایپوکروم میکروسیتیک
- گاهی اعداد profile آهن borderline است و نمی توانیم به کمک آن تشخیص قطعی آنمی را بدهیم. در این موارد می توان با اندازه گیری رسپتورهای ترانسفرین که به خون ریزش پیدا کرده اند به تشخیص رسید. این میزان حتی در مراحل اولیه افزایش یافته است.
- ✓ تشخیص افتراقی های آنمی هایپوکروم میکروسیتیک: (به جدول زیر توجه کنید)

(۱) آنمی فقر آهن

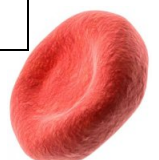
(۲) تالاسمی مینور: (SI و Saturation نرمال تا \uparrow و Ferritin و TIBC نرمال و الگوی هموگلوبین غیرطبیعی)

(۳) آنمی سیدروبلاستیک اکتسابی یا ارثی: (SI و Saturation نرمال تا \uparrow و TIBC نرمال و الگوی هموگلوبین طبیعی)

(۴) عفونت و التهاب های طول کشیده مثل آرتریت روماتوئید و سل (SI ، Saturation \downarrow ، TIBC \uparrow ، Ferritin نرمال چون آزادسازی آن از ذخایر اشکال دارد).

نکته مهم این است که هر آنمی هایپوکروم میکروسیتیکی فقر آهن نیست و حتماً باید profile آهن چک شود. از بین این تشخیص ها بیش ترین misdiagnose برای تالاسمی مینور اتفاق می افتد. به طوری که به اشتباه چندین سال برای بیمار قرص فرس سولفات تجویز می شود ولی آنمی اصلاح نمی گردد.

Tests	Iron Deficiency	Inflammation	Thalassemia	Sideroblastic Anemia
Smear	Micro/hypo	Normal micro/hypo	Micro/hypo with targeting	Variable
SI	<30	<50	Normal to high	Normal to high
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Percent saturation	<10	10-20	30-80	30-80
Ferritin (μ g/L)	<15	30-200	50-300	50-300
Hemoglobin pattern on electrophoresis	Normal	Normal	Abnormal with β thalassemia; can be normal with α thalassemia	Normal



✓ افتراق تالاسمی مینور از آنمی سیدروبلاستیک:

برای افتراق، الکتروفورز هموگلوبین انجام می شود. در β تالاسمی مینور، هموگلوبین A₂ افزایش یافته است. در حالی که در α تالاسمی مینور و آنمی سیدروبلاستیک الکتروفورز هموگلوبین نرمال است و برای افتراق این دو مورد باید تست های ژنتیکی انجام داد. به عنوان مثال نسبت زنجیره های α و β بررسی می شود. علاوه بر این موارد، در تالاسمی مینور عدد $RBC < 5$ میلیون است که برای این بیماری suggestive است. (مثلاً اگر میزان RBC ۶ میلیون باشد، بر اساس فرمول باید Hb ۱۸ باشد ولی در تالاسمی مینور کمتر از مقدار است.)

$$Hct = Hb \times 3$$

$$Hb = RBC \times 3$$

به طور قراردادی:

آنمی مگالوبلاستیک:

علائمش مشابه سایر آنمی هاست. از لحاظ مورفولوژیک اگر pure باشد، سایز گلبول های قرمز بزرگ تر از حد نرمال است (ماکروسیتیک).

دقت شود که هر آنمی ماکروسیتیکی، مگالوبلاستیک نیست. تشخیص افتراقی ها:

(۱) آنمی مگالوبلاستیک (در رأس تشخیص ها)

(۲) سندرم میلودیسپلاستیک (MDS)

(۳) آنمی همولیتیک به خصوص در موارد حاد که به دلیل تخریب گلبول ها در محیط، پیش سازهای premature در مغز استخوان پرولیفره و وارد خون می شوند و چون سایز بزرگ تری نسبت به گلبول های نرمال دارند، MCV بالا گزارش می شود. در آنمی همولیتیک مزمن هم به دلیل turnover بالای مغز استخوان و در نتیجه کمبود فولات، می تواند MCV بالا رود.

✓ در اکثریت موارد، آنمی مگالوبلاستیک یک پروسه ی مزمن دارد. به همین دلیل ممکن است تناسبی بین عدد هموگلوبین و علائم بیمار وجود نداشته باشد، چون سیستم قلب- عروقی به مرور با کاهش هموگلوبین آداپته می شود.

✓ MDS، علائم پر سر و صدادتری نسبت به آنمی مگالوبلاستیک دارد. به عنوان مثال ضعف در این بیماران بیش تر از حد کاهش عدد هموگلوبین است و حتی ممکن است کاهش وزن هم داشته باشند (در بعضی رفرنس ها گفته می شود بیمار MDS نباید کاهش وزن داشته باشد).

✓ در تشخیص آنمی همولیتیک گرفتن شرح حال می تواند کمک کننده باشد: آیا بیمار از کودکی کم خون بوده، شدت و ضعف دارد، آیا دچار ایکتر می شود یا خیر، هایپوتیروئیدی و بیماری های کبدی مزمن دارد یا خیر. (این دو بیماری می توانند باعث ایجاد آنمی همولیتیک شوند).

علائم بالینی در آنمی مگالوبلاستیک:

انتظار نداریم فرد لنفادنوپاتی و هیپاتواسپلنومگالی داشته باشد. در صورت وجود این علائم، تشخیص آنمی مگالوبلاستیک زیر سؤال می رود.

فرد ممکن است ایکتر خفیف داشته باشد. ولی اگر نداشت، رد کننده آنمی مگالوبلاستیک نیست.



چهره ی تیپیک یک فرد مبتلا به آنمی مگالوبلاستیک: آقای ۵۰ ساله با موهای جو گندمی که زود تر از حالت معمول سفید شده، چشم های آبی، پوست زرد کاهی (کم خونی + افزایش بیلی روبین)، به دلیل ازمان بیماری، فرد خیلی احساس خستگی و علائم دیگر آنمی نمی کند.

✓ تشخیص افتراقی های ایکتر:

(۱) MDS (به دلیل تخریب گلبول های قرمز در مغز استخوان)

(۲) آنمی مگالوبلاستیک (تخریب در مغز استخوان)

(۳) آنمی همولیتیک (تخریب در محیط)

تشخیص آنمی مگالوبلاستیک:

✚ اولین آزمایشی که در خواست می کنیم، reticulocyte count است.

(۱) اگر Reti.C کاهش داشته باشد، چون MCV بالاست، اختلال maturation هسته مطرح می شود. که دارای زیرگروه های زیر است: آنمی مگالوبلاستیک، MDS و داروهایی که در سنتز DNA اختلال ایجاد می کنند مثل (methotrexate) MTX و هیدروکسیل اوره.

(۲) اگر Reti.C افزایش داشته باشد، آنمی همولیتیک مطرح است.

✚ برای افتراق MDS و آنمی مگالوبلاستیک لام خون محیطی بیمار را بررسی می کنیم.

مواردی که suggestive برای آنمی مگالوبلاستیک است:

a. ماکروسیتوز

b. Hypersegmented PMN: اگر بیش تر از ۵ تا ۵ سگمانه یا یک ۶ سگمانه ببینیم. که در MDS هم می تواند دیده شود.

PMN دو لوبه (pseudo Pelger-Huët cells)، suggestive برای MDS است.

✚ قدم بعدی بررسی سطح ویتامین B₁₂ و فولات بیمار است. اگر سطح ویتامین B₁₂ و یا فولات پایین باشد، آنمی مگالوبلاستیک به

ترتیب ناشی از کمبود B₁₂ و فولات است. اما گاهی اعداد borderline هستند. در این موارد سطح هموسیستئین و متیل مالونیک

اسید اندازه گیری می شود که اگر بالا باشند، تشخیص آنمی مگالوبلاستیک تأیید می شود. در آنمی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود

فولات فقط هموسیستئین بالا می رود اما در کمبود B₁₂، هموسیستئین و متیل مالونیک اسید هر دو بالا می روند.

✚ در صورتی که نتوان میزان عناصر قبلی را اندازه گیری کرد یا سطوح اندازه گیری شده borderline باشند (یعنی با روش های

آزمایشگاهی نتوان به تشخیص رسید)، باید بیوپسی و آسپیراسیون مغز استخوان انجام شود. انتظار داریم در آنمی مگالوبلاستیک:

a. سلولاریته ی مغز استخوان افزایش یافته باشد،

b. سایر پیش سازهای رده ی اریترئوئید بالا باشند،

c. Giant metamyelocyte (پیش ساز رده ی نوتروفیلی) دیده شود که برای آنمی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود B₁₂,

characteristic است.



✓ نکته ی بسیار مهم: بیماری که علائم شدید آنمی را دارد، اقدام درمانی این است که برایش ترانسفیوژن خون انجام شود. بعد از این عمل دیگر نمی توان درباره آزمایشات بیمار قضاوت درستی کرد، زیرا تمام اعداد مخدوش شده است. به همین دلیل حتماً توصیه می شود قبل از انجام ترانسفیوژن، چند نمونه خون برای ارزیابی iron profile از بیمار گرفته شود.

علل کمبود ویتامین B₁₂:

بیشترین علت، مربوط به سوء جذب است، بر خلاف کمبود فولات که malnutrition و دریافت کم آن بیش تر مطرح است. ذخایر B₁₂ در کبد آن قدری هست که اگر فرد به مدت ۳-۴ سال از مواد غذایی حاوی آن استفاده نکند، دچار کمبود نمی شود، اما ذخایر فولات در بدن کم تر است و فرد در عرض ۴-۶ ماه دچار کمبود فولات می شود.

مراحل جذب ویتامین B₁₂:

مواد حیوانی ویتامین B₁₂ (کوبالامین) بیش تری نسبت به مواد گیاهی دارند. پس از مصرف مواد غذایی، B₁₂ توسط آنزیم های معده، دوازدهه و ژژنوم از پروتئین باند شده به آن که در گوشت وجود داشته، جدا می شود. سپس به فکتوری دیگر به نام R binder اتصال پیدا می کند. وقتی در معرض آنزیم های پانکراس مثل تریپسین قرار گرفت، از R binder جدا می شود و به فاکتور داخلی که توسط سلول های پرییتال فوندوس و جسم معده ساخته می شود، متصل می گردد. فاکتور داخلی، B₁₂ را به محلی که قرار است از آن جا جذب شود، یعنی انتهای ایلئوم تحویل می دهد.

علل آنمی مگالوبلاستیک مرتبط با کمبود ویتامین B₁₂:

- ۱) گاستریک آتروفیک یا آنمی pernicious (تولید آنتی بادی بر علیه سلول های پرییتال معده) که به دلیل عدم توانایی در ساخت فاکتور داخلی فرد مبتلا به آنمی مگالوبلاستیک خواهد شد.
- ۲) کاهش اسیدیته ی معده و پانکراتیت (کاهش سنتز تریپسین)
- ۳) بیماری های سوء جذب مثل tropical sprue و Crohn's disease (به دلیل درگیری ایلئوم ترمینال)
- ۴) Zollinger Ellison syndrome (اسید معده آن قدر سنتز می شود که تریپسین را غیر فعال می کند)

علل آنمی مگالوبلاستیک مرتبط کمبود فولات:

- ۱) فرد به هر دلیلی nutrition خوبی نداشته باشد مثل اختلال سایکولوژیک.
- ۲) آنمی همولیتیک که مدت زمان طولانی طول بکشد و فرد مکمل فولات مصرف نکند.
- ۳) اختلال جذب مثل سلیاک که باعث اختلال جذب اسید فولیک از ابتدای روده ی باریک می شود.



- ✓ بیماران مبتلا به بیماری های اتوایمیون به عنوان مثال vitiligo و یا تیروئیدیت هاشیموتو، بیش تر مستعد آنمی pernicious هستند.
- ✓ هر زمان کمبود B12 تشخیص داده شود، برای roll out گاستریک آتروفیک باید بررسی دستگاه گوارش به خصوص قسمت پروگزیمال انجام شود. زیرا افراد مبتلا به آنمی pernicious به دلیل داشتن آکلریدی، بیش تر در معرض کنسر معده خواهند بود. پس توصیه می شود هر چند سال آندوسکوپی Upper GI انجام شود تا malignancy ها رد شوند (در آقایان این احتمال بیش تر است).
- ✓ بیماری که به دلیل کنسر معده گاسترکتومی توتال شده، توصیه می شود ماهیانه ویتامین B12 دریافت کند. در مورد فردی گاسترکتومی partial شده باشد هم توصیه می شود دریافت کند ولی مؤکد نیست.
- ✓ بیمار مبتلا به آنمی pernicious باید تا پایان عمر ویتامین B12 دریافت کند.
- ✓ اگر کمبود فولات، کاهش دریافت از طریق مواد غذایی (nutritional) باشد، دریافت مکمل فولات تا ۶ ماه یا یک سال کافی است، مگر این که سوء جذب داشته باشد و لازم باشد طولانی مدت دریافت کند.

نگارش و تایپ: فرناز احمدپور

منم زیبا که زیبا بنده ام را دوست می دارم
 تو بگشا گوش دل پروردگارت با تو می گوید
 ترا در بیکران دنیای تنهاییان رهایت من نخواهم کرد
 رها کن غیر من را آشتی کن با خدای خود تو غیر از من چه میجویی؟
 تو با هر کس به غیر از من چه میگوئی؟
 تو راه بندگی طی کن عزیز من، خدایی خوب میدانم
 تو دعوت کن مرا با خود به اشکی،
 یا خدایی میهمانم کن که من چشمان اشک آلوده ات را دوست میدارم
 طلب کن خالق خود را، بجو ما را تو خواهی یافت
 که عاشق میشوی بر ما و عاشق میشوم بر تو که
 وصل عاشق و معشوق هم، آهسته میگویم، خدایی عالمی دارد
 تویی زیباتر از خورشید زیبایم،
 تویی والاترین مهمان دنیایم که دنیا بی تو چیزی چون تو را کم داشت
 وقتی تو را من آفریدم بر خودم احسنت میگفتم مگر آیا کسی هم با خدایش قهر میگردد؟
 هزاران توبه ات را گرچه بشکستی؛ ببینم من تو را از درگهم راندم؟ که می ترسندت از من؟
 رها کن آن خدای دور؟! آن نامهربان معبود. آن مخلوق خود را
 این منم پروردگار مهربانت. خالقت. اینک صدایم کن مرا با قطره ی اشکی
 به پیش آور دو دست خالی خود را
 با زبان بسته ات کاری ندارم لیک غوغای دل بشکسته ات را من شنیدم
 غریب این زمین خاکی ام. آیا عزیزم حاجتی داری؟
 بگو جز من کس دیگر نمی فهمد. به نجوایی صدایم کن
 بدان آغوش من باز است قسم بر عاشقان پاک با ایمان
 قسم بر اسبهای خسته در میدان تو را در بهترین اوقات آوردم
 قسم بر عصر روشن، تکیه کن بر من
 قسم بر روز، هنگامی که عالم را بگیرد نور
 قسم بر اختران روشن اما دور، رهایت من نخواهم کرد
 برای درک آغوشم، شروع کن، یک قدم با تو تمام گامهای مانده اش با من
 تو بگشا گوش دل پروردگارت با تو میگوید
 ترا در بیکران دنیای تنهاییان
 رهایت من نخواهم کرد

(سهراب سپهری)



آنمی بیماری های مزمن

یکی از شایع ترین انواع آنمی، آنمی بیماری مزمن است که در زمینه عفونت ها، بدخیمی ها، التهاب و ... ایجاد می شود. در آنمی بیماری های مزمن مغز استخوان طبیعی است و آنمی ناشی از اینفیلتراسیون سلول های بلاست و بدخیم نیست و فرد به دلیل همراهی بیماری های زمینه ای دچار آنمی شدید است. این آنمی در بیمارانی که به دلایل مختلف در ICU بستری شده اند مثلا به علت سپسیس، پنومونی، آبسه شکمی، TB، اندوکاردیت دریچه های قلبی، عفونت های قارچی، استئومیلیت، واسکولیت ها، تمام بدخیمی ها مثل لوسمی، لنفوم، بیماری های قلبی، الکلی و ترومبوفیلیت مزمن و ... شایع است. این آنمی به طور معمول نورموکروم نورموسیتیک است ولی اگر شدید و طولانی مدت شود فرد دچار آنمی هایپوکرومیک میکروسیتیک می شود. این آنمی تظاهراتی شبیه به آنمی فقر آهن دارد به این صورت که Fe در سیستم RE ذخیره شده و release آهن از ماکروفاژ به سیستم ترانسفرین کم شده در نتیجه Fe در مغز استخوان است ولی آزاد نمی شود و کاهش ترانسفرین را داریم و فرد دچار آنمی شبیه به آنمی فقر آهن می شود.

این آنمی می تواند با بیماری های غیر التهابی مثل نقص کلاژن واسکولار مثل لوپوس، AR و ... همراهی داشته باشد که در این صورت آنمی شدید تر است و شدت آنمی به شدت بیماری وابسته است.

این آنمی می تواند همراه با آنمی فقر آهن باشد (فرم combined) که در این حالت پیش آگهی بدتر و آنمی شدیدتر است.

تمام کانسر ها و بدخیمی به علت ماده ای که آزاد می شود مثل TNF و سایر سایتوکاین ها می تواند بر تولید RBC از مغز استخوان تاثیر بگذارد و اریتروپوئیزیس را ساپرس کند.

مکانیسم های بدخیمی در ایجاد آنمی

- 1) میزان Fe در دسترس RBC را مهار متوقف می کند و فرد تظاهراتی شبیه به آنمی فقر آهن دارد ولی بر خلاف آنمی فقر آهن ذخایر آهن (فریتین) بالاست و فرد آنمی نورموکروم نورموسیتیک می گیرد.
- 2) طول عمر RBC را کم می کند به این دلیل که مواد و سایتوکاین هایی که از سلول های سرطانی آزاد می شود (از 120 روز به 60-90 روز). این آنمی معمولا بیش تر از یک ماه طول می کشد.
- 3) مهار تولید اریتروپوئین

تکرار مطلب: این آنمی ثانویه به درگیری مغز استخوان و همولیز و بیماری های کبدی و خونریزی نیست و در زمینه التهاب مزمن، نئوپلاسم و ... است و شایع ترین آنمی در بیماران بستری است.

علائم بالینی

علاوه بر علائم زمینه ای بیمار تظاهرات آنمی را دارد. مثلا در بیماری های التهابی فرد دچار تب، بی اشتها، ضعف و ... است.

لوپوس و AR علائم را تشدید می کند.

آنمی معمولا خفیف است ولی ممکن است شدید باشد که بستگی به طول مدت و شدت بیماری زمینه ای دارد.

MCV معمولا نرمال است ولی کم کم ممکن است MCV افت پیدا کند و فرد میکروسیتیک هایپوکروم شود.

ESR به دلیل بیماری زمینه ای معمولا بالاست

چون ساپرس مغز استخوان داریم، آنمی هایپوپرولیفراتیو است به این دلیل که متابولیسم Fe پایین است.



☑ مقایسه بین دو آنمی مزمن و فقر آهن:

آنمی مزمن	آنمی فقر آهن
TIBC ↓	TIBC ↑
فریتین* ↑	فریتین ↓
سطح سرمی Fe ↓	سطح سرمی Fe ↓

* در بیماری هایی مثل کلاژن واسکولار، فریتین به 1000 هم می تواند برسد.

👉 اثرات مفید آنمی مزمن:

آنمی مزمن گاهی می تواند مفید هم باشد چون آزاد سازی آهن را مهار می کند و آهن در دسترس میکروارگانسیم قرار نمی گیرد لذا موجب مرگ میکروارگانسیم می شود. یا مثلا در سرطان آهن در اختیار سلول سرطانی قرار نمی گیرد و جلوی رشد سلول سرطانی گرفته می شود.*

* اما از طرفی این آنمی باعث کاهش کیفیت زندگی فرد می شود وضعف در سیستم ایمنی را در پی دارد که باید آنمی را اصلاح کرد.

🌸 درمان

این آنمی از آن جایی که خیلی شدید نیست بیمار نیاز به درمان آنمی ندارد و هدف درمان بیماری زمینه ای ایجاد کننده است (ریشه کن کردن عفونت یا درمان سرطان). البته اگر آنمی خیلی شدید باشد نیاز به ترانسفوزیون خون داریم. در این بیماران اگر بخواهیم آنمی را اصلاح کنیم به بیمار اریتروپویتین و Fe می دهیم.

☞ در خون محیطی ممکن است آنمی خیلی زود اتفاق بیفتد که این حالت عکس دیگر آنمی هاست. مثلا Hb عرض سه الی چهار روز یک افت خیلی شدید دارد (عمر Hb از 14 روز به 10-11 روز می رسد).
☞ در آنمی بیماران مزمن هایپوکرومی واضح تر است در حالیکه در آنمی فقر آهن میکروسیتوز واضح تر است.

👉 نکته کلی: پس بیماری باعث آنمی مزمن می شود که حداقل یک ماه طول بکشد و ثانویه به بیماری های درگیر کننده مغز استخوان و همولیز (مثل میلو فیبروز و ...) نباشد.

☑ آنمی هایی که در دسته آنمی های مزمن قرار نمی گیرند:

- (1) آنمی در زمینه نارسایی کلیوی ← کاهش تولید اریتروپویتین ← کاهش تولید RBC
- (2) کم کاری تیروئید ← چون نیاز فیزیولوژیک بدن کم می شود ← کاهش تولید Hb
- (3) سیروز و نارسایی کبدی ← کاهش تولید اریتروپویتین ← کاهش تولید RBC



بررسی فریتین برای افتراق آنمی ها:

- 1) در فرد نرمال اگر فریتین کم تر از 20 باشد ← آنمی فقر آهن
- 2) در فرد مبتلا به بیماری های التهابی ← فریتین کم تر از 60 ← فقر آهن داریم.
- 3) در فردی که بیماری های التهابی دارد و $200 < \text{فریتین} < 60$ ← رنگ آمیزی مغز استخوان، اگر رنگ گرفت فرد آنمی فقر آهن ندارد اما اگر رنگ نگرفت فرد هم زمان بیماری التهابی، آنمی فقر آهن نیز دارد.

آنمی همولیتیک

کاهش عمر RBC مشروط بر این که مغز استخوان سالم باشد و قادر باشد پاسخ مناسب بدهد و جبران کند.

نکته خارج از کلاس:

بر اساس این که مغز استخوان بتواند جبران کند یا نکند با 2 تعریف روبه رو هستیم:
Hemolytic disorders: بعضی ها به آن **Compensated hemolytic** می گویند یعنی آنمی همولیتیک جبران شده. همان طور که گفته شد وقتی عمر RBC کاهش می یابد، اریتروپویتین ترشح می شود و مغز استخوان شروع به جبران 6-8 برابری می کند و اگر جبران کافی باشد همولیز داریم اما کم خونی مشاهده نمی شود.

Symptoms

مرد یا زن جوانی که با تظاهرات ضعف، سرگیجه، بی حالی، رنگ پریدگی، اسپنومگالی، هیپاتومگالی، rapid pulse، گاهی low grade fever، ایکتر اسکلا و ... مراجعه کند.

Signs

- 1) شروع ناگهانی و بدون سابقه (حالت اکتسابی)
 - 2) شروع تدریجی با سابقه مکرر (ارثی)
 - 3) History of fatigue of jaundia
 - 4) درد شکم و سنگ کیسه صفرا*
 - 5) Blood loss
 - 6) همولیز داخل عروقی که متعاقب آن بیمار مبتلا به discoloured urine می شود.
 - 7) ایکتر
 - 8) بیماری های کیسه صفرا
- * افزایش همولیز به دنبال آن افزایش بیلی روبین و تشکیل سنگ.

شرح حال

در شرح حال این بیماران باید سوالاتی از قبیل غذا و داروی مصرفی (باقلا، استامینوفن و آسپیرین)، سابقه جراحی های قلبی - عروقی، مسافرت اخیر (مثلا جنوب و ابتلا به مالاریا)، سابقه فامیلی آنمی، splenectomy و ... پرسیده شود.

نتایج آزمایشگاهی

- $RIP > 2.5-3$
- افزایش بیلی روبین
- افزایش LDH و اسید اوریک
- کاهش سطح هاپتوگلوبین سرم
- Hb طبیعی تا به شدت کاهش یافته



- افزایش رتیکولوسیت ها
- MCV و MCH معمولا افزایش یافته است.
- هموگلوبین اوری
- افزایش آهن سرم لذا نباید به این بیماران Fe داد.
- معمولا آنمی نورموکروم است ولی گاهی می تواند ماکروسیتیک شود و MCV بالای 105 رود که علت این امر release ناگهانی سلول های نارس است.

نکته: در این آنمی کاهش طول عمر RBC داریم (طول عمر نرمال آنمی 120 روز است و نیمه عمر آن 32 روز).
نکته: در این آنمی افزایش لیز RBC، افزایش آهن سرم و بیلی روبین داریم که اگر کبد کارکردش نرمال باشد نمی گذارد بیلی روبین زیاد بالا رود و در آنمی pure hemolytic حداکثر افزایش بیلی روبین تا 4-5 داریم. اما اگر آنمی همولیتیک همراه با بیماری کبدی باشد بیلی روبین از مقدار ذکر شده فراتر می رود.

آزمایشات

- (1) تست کومبس: بررسی IgG و C₃ در سطح مامبران که دو حالت مستقیم و غیر مستقیم دارد. اگر تست + شود یعنی اتوایمیون است.
- (2) تست شکنندگی اسمز (osmotic fragility) که مثبت شدن آن گواه بر اسفروسیتوز ارثی است.
- (3) اتو ایمیون ← warm Ab
- (4) آگلوتیناسیون ← cold Ab
- (5) تست پیرووات کیناز هم در Pk deficiency

نکات خارج از کلاس

- (1) هاپتوگلوبین یک pro فاز التهابی است بنابراین اگر بیمار یک بیماری التهابی هم داشته باشد همولیز می کند و ممکن است هاپتوگلوبین کاهش پیدا نکند.
- (2) اگر کسی بیماری کبدی داشته باشد هاپتوگلوبین کم می شود در حالی که همولیز هم ندارد.
- (3) در کلینیک ما هیچ گاه درخواست هاپتوگلوبین و هموپکسین از آزمایشگاه نمی کنیم.

طبقه بندی آنمی همولیتیک

می تواند intrinsic یا extrinsic باشد و ارثی یا اکتسابی باشد.

حالت Intrinsic

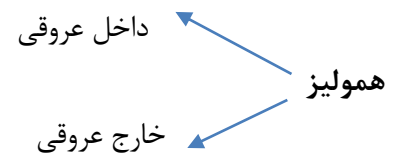
- این حالت ارثی است و مشکل در خود RBC است که این نوع اختلال به سه دسته تقسیم می شود:
- (1) اختلال مامبران: مثل اسفروسیتوز ارثی، الیپتوسیتوز، استوماتوسیتوز
 - (2) اختلال آنزیم G6PD
 - (3) اختلال هموگلوبین: تالاسمی و آنمی داسی شکل

حالت Extrinsic

RBC سالم و محیط دچار اشکال است و معمولا به صورت اکتسابی است. دارای علل مختلفی است:



- 1) شایع ترین آن اتوایمیون همولیتیک الفا
 - 2) استاز مثل بزرگ شدن طحال و SBE
 - 3) عوامل اکسیدان
 - 4) تروما مثل بیماری های دریچه ای و دریچه مصنوعی
 - 5) پارازیت ها مثل مالاریا و babesios
 - 6) افرادی که زیاد آب می خورند، ایجاد محیطی هایپواسمولار برای فرد می کنند.
- گاهی به جای intrinsic و extrinsic از واژه های extra & intra corpuscular disorders استفاده می کنند.



❁ اتیولوژی همولیز داخل عروقی

- 1) لیز سریع داخل عروقی مثلا در افرادی که خون غیر هم گروه به آن ها تزریق شده باشد.
- 2) در سوختگی شدید ← افزایش حرارت ← افزایش لیز RBC
- 3) Direct trauma: کسانی که پایشان را محکم به زمین می کوبند یا در پیاده روی طولانی مدت یا رقص bango
- 4) Shear stress: دریچه مصنوعی قلب، تنگی شدید دریچه
- 5) Complement induced lysis: در PNH
- 6) همولیز ناشی از میکروآنژیوپاتی ها
- 7) Osmotic lysis: کسی که به شدت دهیدراته شده باشد مثل سوختگی های شدید یا به علل دیگر که اسمزش بالا رود مثل دیابت.
- 8) Lysis from bacterial toxin

❁ اتیولوژی همولیز خارج عروقی

- 1) تخریب در سیستم RE (طحال، کبد، مغز استخوان و lymph node) صورت می گیرد.
- 2) معمولا در بیماری های اتوایمیون و یا در خیلی از هموگلوبینوپاتی ها، اسفروسیتوز، پرکاری طحال و برخی بیماری های کبدی.

? تفاوت همولیز خارج عروقی با همولیز داخل عروقی؟

در این است که در حالت خارج عروقی هموگلوبین اوری نداریم به این دلیل که لیز در داخل عروق نیست. هاپیرپلازی رده اریترئوئید را در هر دو نوع همولیز داریم لذا افزایش پره کورسورهای RBC را داریم که موجب افزایش premature RBC در خون محیطی می شود.

در آنمی همولیتیک معمولا افزایش RC داریم که البته در مواردی RC بالا نیست، این حالت زمانی

رخ می دهد که bone marrow با سلول های بدخیم و فیبروبلاست جایگزین شود و material مغز

استخوان پایین باشد (کاهش RC).

RC مخفف retic count است.



☑ آنمی همولیتیک اتوایمیون وابسته به Ig

به دو حالت تقسیم می شود:

✓ **lg warm**: در محیط مرکزی بدن Ig با RBC باند می شود و کمپلمان فعال می شود و در سیستم RE، RBC لیز می شود.

✓ **lg cold**: نوع Ig متفاوت است. در محیط cold (اندام هایی که سرد هستند با RBC باند می شوند و به مرکز بدن می روند. در آن جا کمپلمان فعال می شود و RBC را لیز می کند. این Ig، biphasic است زیرا هم در محیط سرد و هم گرم حضور دارد.

نکته: 60-70% علت ایجاد این دو حالت بالا، ایدیوپاتیک است ولی گاهی اوقات هم می تواند ثانویه باشد به خصوص در حالت warm. در حالت ثانویه warm، بیمار ثانویه به برخی بیماری ها از جمله برخی بیماری های کلاژن واسکولار مثل لوپوس، AR، لنفوم، عفونت باکتریال مثل سفلیس و یا ثانویه به برخی داروها و ... می باشد.

☞ در نوع warm، آنتی بادی معولا از نوع IgG و کم تر از نوع IgA است. حال یا به تنهایی یا به واسطه کمپلمان عمل می کند و در سیستم RE (طحال) لیز و حذف RBC را داریم.

☞ برای افتراق آنمی همولیتیک وابسته به اتو آنتی بادی از آنمی همولیتیک غیر وابسته به اتو آنتی بادی از تست کومبس استفاده می کنیم.

تست کومبس (Antiglobin test) direct ← به خونی که RBC آن با IgG یا C3 نشان دار شده است، anti IgG یا Anti C3 افزوده می شود در صورتی که خون آگلوتینه شد، تست + است.

Indirect ← گاه IgG در سرم فرد است (پلاسما) و به سرم فرد RBC های حاوی Ag را می افزایشیم که به طور غیر مستقیم نشان می دهد که فرد در سرمش Ab دارد یا خیر.

تست کومبس در 95% موارد آنمی های همولیتیک + است مگر این که به جای IgG، IgA در سرم فرد وجود داشته باشد یا آنتی بادی سرم فرد خیلی پایین باشد.

☞ RBC نرمال در خون به صورت مقعرالطرفین است ولی وقتی که Ab به آن می چسبد در هنگام عبور از فیلتر طحال، گوشه های RBC خورده می شود و در نتیجه RBC از حالت مقعر در آمده و گوشه هایش صاف می شود و تبدیل به اسفروسیت یا میکرواسفروسیت (RBC فوق العاده توپر) شده و وارد خون می شود لذا در زیر لام در آنمی همولیتیک اتوایمیون، میکرواسفروسیتوز مشاهده می کنیم.

☞ IgM هم در دمای 4 درجه با RBC باند می شود پس در محیط Cold/اندام های سرد با RBC باند می شود و به سمت center بدن که 37 درجه سانتی گراد است حرکت می کند (سیکل biphasic).

☞ در نوع cold چون وابسته به طحال نیست و در داخل عروق است معمولا طحال بزرگ نمی شود و اسفروسیتوز هم نداریم و آنمی هم در این نوع خفیف تر است نسبت به نوع warm. معمولا ثانویه به عفونت هایی مثل میکرواسپرودیوم و مایکوپلاسما پنومونیه و ... ایجاد می شود و درمان بارزی هم ندارد.

☞ اغلب اوقات ترکیب cold و warm را با هم داریم و کم تر هر کدام از آن ها را به تنهایی

می بینیم.



☑ آنمی همولیتیک غیر اتوایمیون

لیز RBC که وابسته به IgG و کمپلمان نیستند و ناشی از Ab ای است که از محیط خارج می شود. این آنمی در موارد زیر دیده می شود:

- (1) در تزریق خون نامتجانس که RBC های فرد لیز شده که به دلیل ورود Ab از بدن فرد گیرنده به دهنده است.
- (2) آنمی همولیتیک در نوزادان به دلیل ناسازگاری Rh
- (3) ناسازگاری در پیوند مغز استخوان و پیوند کلیه و کبد و ...
- (4) آنمی همولیتیک ناشی از داروها
- (5) آنمی ناشی از عبور RBC از دریچه مصنوعی قلب
- (6) آنمی همولیتیک ناشی از ضربه و تروما
- (7) آنمی ناشی از سم عقرب
- (8) عفونت های باکتریال و انگلی مثل مالاریا
- (9) عفونت کلستردیوم که یک بی هوازی است و ایجاد تب، عفونت و سپسیس می کند.
- (10) باکتری های گرم منفی با مهار آنزیم های داخل RBC
- (11) سوختگی و افزایش درجه حرارت بیش از 41 درجه سانتی گراد
- (12) نارسایی کلیوی و کبدی در مراحل پیش رفته ← تغییر شکل جدار RBC ها ← لیز RBC ها
- (13) دیالیز
- (14) در میکرو آنژیوپاتی ها
- (15) پنوموکوک که باعث لیز داخل عروقی می شود. مننگوکوک ← DIC
- (16) مالاریا به خصوص مالاریا فالسیپاروم

📌 توضیحاتی پیرامون چند مورد بالا:

✓ **میکرو آنژیوپاتی:** RBC هایی که از میکروواسکولارها که ترومبوز کرده است عبور می کند و در باندهای فیبرین گیر کرده و لیز می شوند. همراه با سندروم HUS/TTP، فشار خون ناشی از حاملگی، مشکلات کلیوی HTN، ATN، پره اکلامپسی و ... دیده می شود.

مشخصه میکروسکوپی: دیدن نمای schistocyte که به صورت RBC های fragment و شکسته شده است (در هر جایی که RBC تحت فشار باشد).

✓ **مالاریا** به دو طریق می تواند باعث همولیز شود:

- (1) هم به طور مستقیم
 - (2) هم از طریق ایمونوکمپلکس Ab
- در مالاریا اسپلنومگالی، تب و رنگ چای مانند ادرار نیز داریم.

✓ **مکانیسم عفونت در ایجاد آنمی:**

- (1) ارگانیسم داخل سلولی
 - (2) همولیز میکرو آنژیوپاتی
 - (3) سم آنزیماتیک
- ✓ **بیماری های کبدی مزمن** ← تغییر در جدار RBC ← ایجاد آکانتوسیت RBC یا RBC شاخ دار.

☑ سندروم همولیتیک اورمیک (HUS)

به صورت آنمی همولیتیک میکرو آنژیوپاتی است (TTP-HUS).
TTP مخفف Thrombocytopenic purpura است.



فرد با آنمی همولیز داخل عروقی مراجعه می کند که علائم آزمایشگاهی زیر را دارد:

- (1) افزایش اورمی
- (2) افزایش LDH
- (3) ترومبوسایتوپنی
- (4) کاهش پلاکت
- (5) کاهش هموگلوبین

TTP و HUS هر دو تظاهرات بالینی مشابهی دارند اما از نظر درمانی با هم فرق دارند. به دلیل باندهای ایجاد شده، پلاکت ها به هم می چسبند و لخته ایجاد می شود، حال اگر این لخته در کلیه باشد فرد مبتلا به نارسایی کلیوی می شود. اگر همین لخته در مغز تشکیل شود، فرد دچار تشنج و سکته مغزی می شود. به علت پدیده التهابی ایجاد شده فرد دچار تب است. البته ممکن است تمامی موارد ذکر شده دیده نشود مثلاً فقط آنمی با کاهش پلاکت مشاهده شود که در خون محیطی پر از RBC فرگمنت یا شکسته است. بیماری HUS معمولاً به دنبال اسهال خونی یا عفونی ایجاد می شود که در این حالت نقش نارسایی کلیوی خیلی پررنگ تر است.

بر عکس در TTP علائم خونی و CNS شایع تر است و علائم نارسایی کلیوی خفیف تر است. در TTP، ما شاهد RBC فرگمنت، پلی کرومازی، افزایش ترومبوسایتوپنی، افزایش اریتروپوئیس، افزایش مگاکاریوپوئیس، هموگلوبین اوریا، HTN و ... هستیم.

☑ کم خونی های همولیتیک ارثی

سه حالت کلی برای این نوع کم خونی در نظر گرفته می شود:

- (1) اختلال در ممبران: شامل اسفروسیتوز ارثی (HS) و الیپتوسیتوز ارثی (HE) است.
- (2) اختلال متابولیک: نقص در آنزیم هایی نظیر G6PD، پیرووات کیناز و ...
- (3) هموگلوبینوپاتی ها: Hbc، Hbs، تالاسمی ها (آلفا یا بتا تالاسمی)

حال به بررسی چند بیماری از این دسته می پردازیم:

☑ اختلال در ممبران

✓ اسفروسیتوز ارثی:

بیماری مادرزادی و ارثی است. اغلب اتوزوم مغلوب (هاریسون: اتوزوم غالب). در ¼ موارد مراجعه بیمار با عدم سابقه فامیلی (به علت موتاسیون) است پس گرفتن شرح حال مهم است. نقص یا نبود ملکول Spectrin که باعث می شود در طحال، ممبران از دست برود و به صورت اسفروسیت در بیایند. بنابراین علت لیز Extravascular در طحال است. در RBC کاهش deformability داریم. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده اند که RBC ها به طور غیرعادی مستعد تخریب در محیط های هایپوتونیک هستند و در واقع وجود شکنندگی اسمزی به آزمایش اصلی برای تشخیص اسفروسیتوز ارثی تبدیل شد.

در نمودار Osmolarity، RBC که تبدیل به اسفروسیت شده است از غلظت 0.6 نرمال سالین شروع به لیز کرده، در حالی که RBC نرمال در غلظت 0.4 نرمال سالین شروع به لیز می کند.

☞ افتراق اسفروسیتوز ارثی از آنمی همولیتیک اتوایمیون، تست کومبس است ← + باشد، آنمی همولیتیک اتوایمیون

منفی باشد، اسفروسیتوز ارثی است.



تظاهرات بالینی

یرقان، بزرگی طحال و سنگ کیسه صفرا

درمان

طحال برداری

یافته های CBC

(1) RBC ها کوچک

(2) افزایش MCHC (تقریباً تنها بیماری است که با افزایش MCHC همراه است)

(3) RDW نرمال ولی اغلب بالا

یافته های میکروسکوپی

هاله مرکزی دیده نمی شود و مامبران، کل RBC را در بر می گیرد (حجم کلی = مامبران)

نکته خارج از کلاس:

فرم کلینیکی: چهار حالت دارد: (1) خیلی خفیف در سن بالای 65 سال (2) خفیف (3) متوسط: بچه های 10-15 ساله ای که همیشه ایکنتر دارند، طحالشان بزرگ است، سنگ صفرا دارند و گاهی زخم هایی در قدام ساق پا دارند. (4) شدید: بچه ای که با طحال بزرگ به دنیا می آید. اختلال رشد، آنمی همولیتیک، ناتوانی در غذا خوردن و ... دارد.

✓ **Eliptocytosis ارثی (توجه شود که این مطلب در کلاس تدریس نشد):**

اشکال در اسپکترومتری می باشد. پاتوفیزیولوژی آن به صورت افزایش خروج سدیم از RBC می باشد پس هموگلوبین دو قطبی ایجاد می شود. Cholesterol polarization داریم که موجب سفتی RBC می شود.

✓ **میکرواسفروسیتوز ارثی**

در این بیماری نیز همانند اسفروسیتوز ارثی نقص در اسپکترومتری داریم اما تفاوتش با اسفروسیتوز ارثی در این است که این نقص شدیدتر است و ممکن است حتی سایر پروتئین ها هم نقص داشته باشند. در این بیماری MCHC بالاست و RDW نرمال و اغلب بالاست.

☑ **هموگلوبینوری شبانه PNH**

یک بیماری کم خونی مزمن اکتسابی است که مشخصه آن همولیز داخل عروقی پایا با عودهای مکرر و حمله ای است. علاوه بر همولیز اغلب کاهش همه رده های سلولی و خطر ترومبوز وریدی نیز وجود دارد. این سه مورد نام برده شده تریاد تشخیصی برای بیماری محسوب می شوند. با این حال وقتی هر سه این مشخصات در زمان تظاهر بیماری آشکار نباشد تشخیص به تاخیر می افتد. RBC ها حساسیت بیش از حد به کمپلمان نشان می دهند که در نتیجه نقص چندین pro محافظتی غشا مثل CD55 و CD59 است و فرد مستعد همولیز شدید می شود. علت بیماری جهش در یک ژن وابسته به X که PIG-A نامیده می شود است که باعث نقص در پروتئین ها و GPI می شود و متعاقب با آن باعث نقص در CD55 و CD59 می شود. در این بیماران مشکل اصلی در stem cell ها می باشد که موجب از دست رفتن چندین پروتئین می شود و فرد را مستعد همولیز داخل و خارج عروقی می کند (داخل عروقی شایع تر است). بر عکس سایر آنمی های همولیتیک که باز جذب آهن در آن ها بالاست و به سرعت آهن سرم بالا می رود، در این آنمی، آهن سرم پایین است به این دلیل که لیز داخل عروقی پایایی دارد و

مداوم Hb

دفع می کند و این فقر Fe باعث تشدید آنمی می شود. بدین صورت به این بیماری می توان نام



آنمی همولیتیک اکتسابی غیر اتوایمیون با فقر Fe اطلاق کرد.

تظاهرات بالینی

بیمار به پزشک مراجعه می کند به این دلیل که یک روز صبح به جای ادرار، خون دفع کرده است. این واقعه ترسناک را می توان به عنوان تظاهر کلاسیک بیماری مد نظر قرار داد.

تکرار مطالب (از نظر اهمیت)

- 1) دفع ادرار پررنگ و چایی مانند که بیش تر در شب رخ می دهد.
- 2) در این بیماران تنفس پایین باعث کاهش PH خون می شود.
- 3) چون بیماری مربوط به نقص در stem cell ها است ممکن است آنمی آپلاستیک ایجاد کند.
- 4) میل به ترومبوز در این ها شدید تر است به خصوص در عروق شکمی. در این حالت مراجعه بیمار با آنمی و درد شدید و منتشر شکمی است.

درمان

اگر آنمی خفیف باشد ← قرص آهن به بیمار می دهیم.
اگر آنمی شدید باشد ← پیوند bone marrow

هموگلوبینوپاتی ها

✓ آنمی سیکل سل:

آنمی همولیتیک مزمن است و اغلب در جنوب ایران (بندرعباس) و در سیاه پوستان دیده می شود. در بین عرب ها این بیماری شایع تر است. در هموگلوبین به علت تغییر اسید آمینه در جایگاه ششم ($\alpha_2\beta_2^{6Glu \rightarrow val}$)، موجب معیوب شدن زنجیره β می شود. این معیوب شدن زنجیره باعث تغییرات در RBC و شکل گیری آنمی سیکل سل می شود. این RBC دیگر مقعرالطرفین نیست و در محیط کم اکسیژن دفرمه و داسی شکل می شود زیرا خاصیت تغییر شکل خود را از دست داده است و در عروق میکروواسکولار به دام می افتد.

تظاهرات

- 1) اگر در عروق مغز به دام بیفتد ← سکنه مغزی
- 2) اگر در عروق طحال به دام بیفتد ← انفارکتوس طحال ← اتواسپلنکتومی
- 3) اگر در عروق ریه به دام بیفتد ← انفارکتوس ریه ← تنگی نفس و درد شدید خصوصا وقتی در محیط هایپوکسی قرار بگیرد مثلا در ارتفاع یا هواپیما
- 4) ترومبوسایتوز
- 5) در بچه ها به علت همولیز، ایجاد سنگ صفرای می کند.
- 6) هماچوری و نارسایی کلیوی
- 7) در عروق ته چشم خون ریزی ایجاد می شود و ممکن است فرد کور شود.

علائم آزمایشگاهی

در اسمیر خون محیطی، RBC های داسی شکل، لکوسیتوز و RBC نورموسیت یا ماکروسیت می بینیم.

تشخیص

بررسی الکتروفورز خون محیطی و اندازه گیری Hbs



نکات خارج از کلاس

یکی دیگر از علائمی که ممکن است در آنمی داسی شکل ببینیم نکروز پوست در قسمت های انتهایی اندام تحتانی است که علت آن گیر افتادن RBC های دفورمه در عروق زیرپوست است. عدم خون رسانی منجر به نکروز پوست و زخم می شود. اگر فرد با آنمی مراجعه کند و در پوست قوزک هر دو پا زخم مشاهده شود به آنمی داسی شکل شک می کنیم. البته در بعضی آنمی های دیگر هم این زخم ها ممکن است دیده شود.

آنزیموپاتی ها

فاویسم:

نقص در G6PD سبب لیز توسط مواد اکسیدان می شود. G6PD به عنوان یک آنزیم نظافتچی عمل می کند که برای متابولیسم اکسید احیا در تمام سلول های هوازی حیاتی می باشد و RBC ها را در برابر استرس اکسیداسیون محافظت می کند. بیماری وابسته به X است و شیوع آن در آقایان بیش تر از خانم هاست. عمده لیز داخل عروقی است البته لیز خارج عروقی هم داریم و زمانی اتفاق می افتد که بقایای Hb بر روی RBC می نشیند لذا هنگام عبور از طحال لیز و حذف می شود. اگر نقص آنزیمی خیلی شدید باشد سبب لیز خود به خودی RBC می شود.

تظاهرات بالینی

در اکثر موارد به صورت اتفاقی تشخیص داده می شود و فرد مبتلا به نقص G6PD در سراسر عمر خود بدون علامت باقی می ماند. کم خونی همولیتیک حاد در این بیماران به دنبال سه آغازگر ایجاد می شود:

(1) باقلا

(2) عفونت ها

(3) داروها

به طور معمول به صورت یک حمله همولیز با بی حالی، ضعف، درد شکم یا کمر شروع می شود. بعد از چند ساعت فرد دچار یرقان و اغلب ادرار تیره رنگ می شود.

علائم آزمایشگاهی

شاخص ترین ویژگی در گستره خون محیطی، حضور پویکیلوسیت های عجیب و غریب و گویچه های سرخی که به نظر می رسد هموگلوبینشان به طور ناهمگون پخش شده است (همی گوشت) و RBC هایی که قسمتی از آن ها کنده شده است (سلول گاز زده یا آبله). وجود اجسام هاینز که شامل رسوبات Hb تخریب شده است.

درمان

دور نگه داشتن فرد از مواد اکسیدان مثل باقلا، نفتالین و ...

همولیز وابسته به دارو

سه مکانیسم مختلف برای این نوع همولیز وجود دارد:

مکانیسم کمپلکس ایمنی:

دارو + Ab ← حمله به RBC و حذف توسط سیستم RE داروهای ضد مالاریا مثل ایزونیازید، کوانیدین، Quinine، کیندین و ... بدین طریق عمل می کنند.

Haptenic

دارو + RBC ← در معرض Ab قرار می گیرد و RBC لیز می شود.

پنی سیلین و سفالوسپورین این گونه عمل می کنند



✓ اتوایمیون

در این جا دارو دخالت مستقیم ندارد و اتو آنتی بادی تولید شده به RBC حمله می کند. اتوآنتی بادی IgG است و تست کومبس مثبت می شود.

داروهای این دسته: متیل دوبا، L-Dopa، ایوبروفن، پروکائین آمید (داروی قلبی) و اکثر داروهای کورتونی.

Alloimmune hemolysis

1) در بچه هایی که پدر و مادر خون ناهمگون دارند ایجاد می شود.

2) در ترانسفوزیون خون نامتجانس از نظر ABO و Rh که در طی چند دقیقه فرد دچار همولیز شدید و شوک می شود.

آرزو محتشم

ناصر مقدم



بخش اول: هموگلوبین

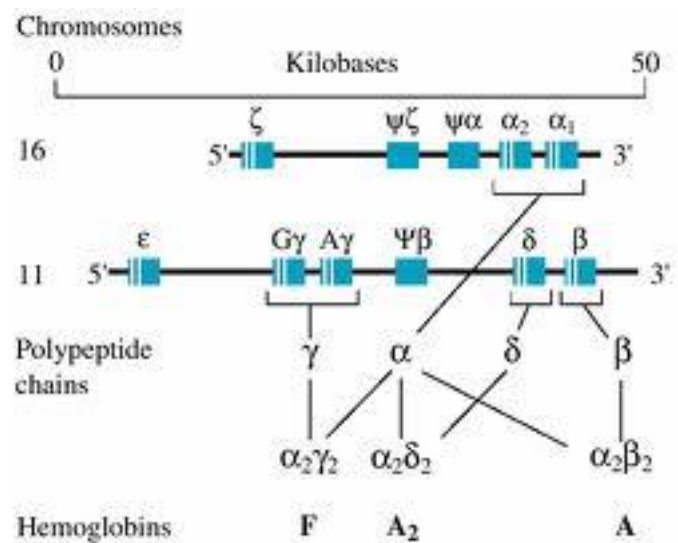
در این بخش موارد زیر مورد بحث قرار می گیرند :

- ✓ مشخصات هموگلوبین نرمال
- ✓ ژنتیک هموگلوبین نرمال
- ✓ نام بردن اختلالات هموگلوبین
- ✓ توضیح بیولوژی هموگلوبین
- ✓ اپیدمیولوژی هموگلوبینوپاتی
- ✓ تکنیکهای تشخیصی هموگلوبینوپاتی
- ✓ فیزیوپاتولوژی تالاسمی ها
- ✓ علائم کلینیکی تالاسمی ها و آنمی سیکل سل

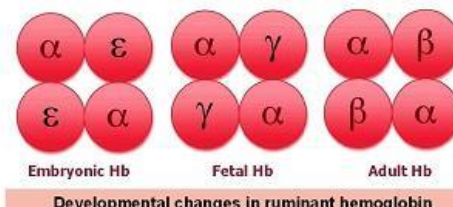
هموگلوبین نرمال :

ژن های گلوبین روی کروموزوم ۱۶ و ۱۱ واقعند .

ژن α روی کروموزوم ۱۶ به صورت زوج و ژن α non (شبه β) منفرد است و روی کروموزوم ۱۱ رمز گذاری می شود. معمولاً گلوبین هایی که تشکیل می شوند یک تترامر زنجیره ی گلوبین تشکیل می دهند، این تترامر اشکال مختلفی دارد یک بازوی این تترامر همیشه α است و انواع هموگلوبین را زنجیره α non مشخص می کند.

**انواع هموگلوبین :**

(HbA)، هموگلوبین اصلی بزرگسالان، با ساختمان « $\alpha_2\beta_2$ » بیش از ۹۵٪ هموگلوبین بالغین را تشکیل می دهد
 (HbF)، هموگلوبین جنینی، با ساختمان « $\alpha_2\gamma_2$ » طی دوره ی جنینی هموگلوبین غالب است و بیش از ۹۰٪ هموگلوبین در این دوران را تشکیل می دهد و در بالغین ۱٪ - ۰/۵٪ از هموگلوبین کل را می سازد.
 (HbA₂) با ساختمان « $\alpha_2\delta_2$ » یک هموگلوبین فرعی دوران بزرگسالیست که در دوران جنینی خیلی کم و در بالغین ۲-۳٪ هموگلوبین کل را تشکیل می دهد.
 هموگلوبین های امبریونیک مورد بحث این جلسه نیستند.



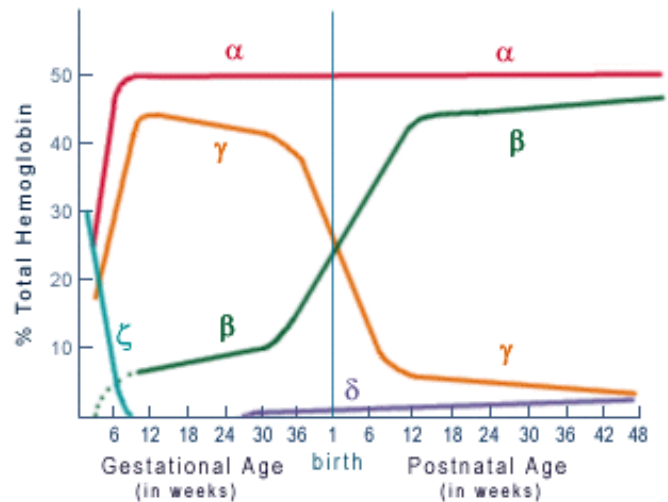
در حالت طبیعی مقدار این زنجیره ها با هم در تعادلند ، مثلا اگر ۱۰۰ زنجیره ی آلفا داریم در مقابل ۱۰۰ نان آلفا هم داریم . باید به این نکته توجه کنیم که زنجیره ی آزاد توکسیک است و به هم خوردن این تعادل پاتولوژیک خواهد بود.
تترامرها محلولند و هر زنجیره ای که تترامر نباشد داخل سلول رسوب خواهد کرد.

۲ ویژگی مهم هموگلوبین ها :

✓ ۱- محلول بودن (البته در حالت تترامر)

✓ ۲- اتصال قابل برگشت با اکسیژن ، یعنی در حالتی که فشار اکسیژن بالاست با اکسیژن باند می شود و در مجاورت بافت ها که فشار اکسیژن پایین است اکسیژنش را آزاد می کند.

- ❖ از هفته ی ۵ و ۶ جنینی مقدار زنجیره ی آلفا زیاد می شود و به مقدار حداکثر می رسد و تا آخر عمر بالا باقی می ماند.
- ❖ میزان زنجیره ی گاما در دوران جنینی بسیار بالاست و بعد از تولد شروع به کاهش می کند و از حدود ۵، ۶ ماهگی تا ۱ سالگی به مقدار خیلی کم ، حدود ۱٪ هموگلوبین کل می رسد.
- ❖ بتا در دوران جنینی خیلی کم و بعد از تولد زیاد می شود که قسمت عمده ی هموگلوبین بالغین را تشکیل می دهد

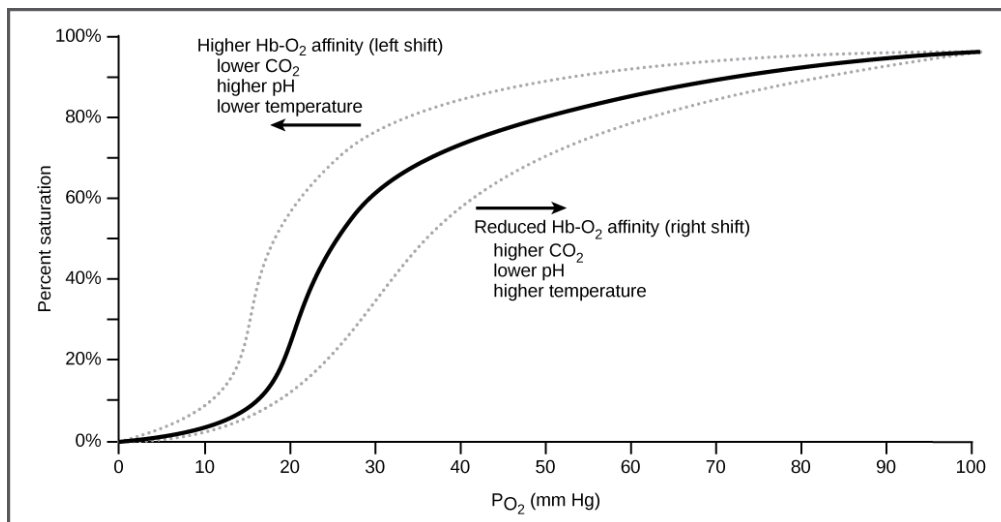


منحنی تجزیه ی هموگلوبین - اکسیژن به علت کمبود وقت توسط استاد تدریس نشد و توضیحات زیر صرفا برای مطالعه ی تکمیلی و برگرفته از هاریسون می باشد.
تترامر هموگلوبین در محل های حاوی آهن از مولکول هم می تواند به ۴ مولکول اکسیژن متصل شود با اتصال اکسیژن به هموگلوبین ۲،۳-BPG و CO₂ جدا می شوند . پلهای نمکی شکسته می شوند و هر یک از مولکولهای گلوبین دچار تغییر شکل می شوند تا اتصال به اکسیژن تسهیل شود . رهاسازی اکسیژن به بافتها یک روند معکوس است ، پلهای نمکی تشکیل می شوند و ۲،۳-BPG و CO₂ به هموگلوبین متصل می شوند. تا زمانی که PH سلول افزایش نیابد مولکول داکسی هموگلوبین به طور موثر به اکسیژن متصل نمی شود. (مهمترین تنظیم کننده ی میل ترکیبی با اکسیژن - اثر بور) هنگامی که اسید در بافت تولید میشود ، منحنی تجزیه ی اکسیژن به سمت راست جابه جا می گردد و رهاسازی اکسیژن و اتصال به CO₂ تسهیل می شود. آلکالوز دارای اثرات معکوس می باشد و جداسازی اکسیژن را کاهش می دهد.

★ به طور کل ۴ عامل باعث کاهش افینیتته ی هموگلوبین به اکسیژن می شود:

۱. افزایش CO₂
۲. افزایش H⁺
۳. افزایش دما
۴. افزایش BPG ۲،۳





انواع اختلالات هموگلوبین :

اختلالات ساختمانی: زنجیره به مقدار کافی ساخته می شود ولی نقص ساختمانی دارد یعنی توالی اسید آمینه ها تغییر می کند که باعث تغییر عملکرد یا ویژگیهای فیزیکی یا شیمیایی هموگلوبین می شود. مثل آنمی سیکل سل

تالاسمی ها: زنجیره ها به صورت طبیعی ساخته می شوند و نقص ساختمانی ندارند ولی به مقدار کافی ساخته نمی شود و این نقص می تواند در هر یک از زنجیره ها باشد شامل بیماری هایی مثل آلفا تالاسمی و بتا تالاسمی

هموگلوبینوپاتی های تالاسمیک : یعنی هم نقص ساختمانی دارند و هم از لحاظ میزان تولید زنجیره کمبود دارد. مثل سایکل تال (سیکل سل + تالاسمی)

باقی ماندن ارثی هموگلوبین جنینی (HPFH): بعد از تولد مقدار هموگلوبین جنینی کم می شود ولی در برخی شرایط پاتولوژیک این نوع هموگلوبین در بزرگسالی کاهش نمی یابد.

هموگلوبینوپاتی های اکتسابی : مثل مت هموگلوبین ، کربوکسی هموگلوبین ، سولفوهموگلوبین (برای مطالعه ی گسترده تر می تونید به جدول ۱-۱۰۴ هاریسون ۲۰۱۲ انتشارات ارجمند مراجعه کنید ولی برای امتحان لزومی نداره و استاد در همین حد گفتن فقط)

اپیدمیولوژی هموگلوبینوپاتی :

هموگلوبینوپاتی در نژادهای زیر شیوع بیشتری دارد :

۱. سیاهپوستان آمریکایی
۲. نژاد مدیترانه ای
۳. آسیای جنوب شرقی

• بیشتر تالاسمی ها در کنار دریاها و مناطقی که مالاریا بومیست شایعند.

• ایران جز مناطق شایع محسوب می شود. (بیشتر کنار دریای خزر و دریای عمان و خلیج فارس)

تالاسمی شایعترین اختلال ژنتیکی در سطح جهان است.



بیماری سلول داسی شکل شایعترین اختلال ساختمانی هموگلوبین است.

★ تالاسمی به چه معناست؟

تالاسمی یعنی رویای خون!

چرا؟

چون حیات بیماران به خون وابسته است و همیشه در رویای خون به سر می برند. البته فقط در موارد حاد بیماری! آنمی مدیترانه ای هم به آن می گویند، چون در نژاد مدیترانه ای بسیار شایع است.

تشخیص هموگلوبینوپاتی ها :

تعداد افراد دارای تالاسمی ماژور رو به افزایش نیست زیرا اسکرینینگ های انجام شده در قبل از ازدواج افراد carrier را مشخص می کند و میزان ازدواج این افراد با هم کاهش یافته در نتیجه تعداد بچه های تازه متولد شده با تالاسمی ماژور کم شده است. (۲۲۰۰۰ نفر) ۳-۴٪ در مناطق با شیوع کم مثل مناطق مرکزی ایران تا ۱۵٪ در مناطق شایعی که ذکر شد.

آمار تالاسمی های مینور رو به افزایش است زیرا مینورها با سالم ها ازدواج می کنند و تعداد مینورها افزایش می یابند .

تالاسمی مینور + سالم ← ۵۰٪ بچه ها تالاسمی مینور دارند

تالاسمی مینور + تالاسمی مینور ← ۵۰٪ مینور ، ۲۵٪ ماژور ، ۲۵٪ سالم

اگر تشخیص داده شد که جنین تالاسمی ماژور دارد اجازه ی سقط داده می شود ولی جنین با تالاسمی مینور اجازه ی سقط ندارد چون می تواند زندگی طبیعی داشته باشد. (البته زندگی با کمی مشقت!!)

بیماران با تالاسمی مینور ممکن است هیچ یافته ای در کلینیک نداشته باشند ولی در آزمایش خون آنها ممکن است آنمی خفیفی دیده شود ، **RBC** بالا است ، اندکس های گلوبولی پایین است ،

بعد از CBC قدم بعدی برای اثبات تالاسمی مینور الکتروفورز است.

الکتروفورز استات سلولز ← برای بررسی **HbA₂** (که اولین قدم است و بقیه ی انواع الکتروفورزها تکمیلی هستند).

الکتروفورز آگارژل ← برای بررسی **HbH , HbC , HbS**

high pressure liquid chromatography (HPLC) ← بعضی انواع مهم هموگلوبین با الکتروفورز از هم قابل تشخیص نیستند ، این هموگلوبین های جهش یافته را با این روش می توان شناسایی نمود.

در بعضی انواع هموگلوبین الکتروفورز طبیعی است که این امر باعث می شود که ما DNA را بررسی کنیم تا نقص ژن را تشخیص دهیم.

در آلفا تالاسمی های **silent carrier** و تالاسمی آلفا مینور الکتروفورز طبیعی است چون اگر آلفا دچار اشکال شود تمام رده های هموگلوبین دچار اشکال می شود و درصد هموگلوبین ها ثابت می ماند در نتیجه الکتروفورز طبیعی نشان داده می شود .

ولی اگر زنجیره ی بتا مشکلدار شود به طور جبرانی دلتا زیاد می شود. اگر به طور طبیعی **HbA₂ ۹۵٪** داریم این مقدار به **۹۳٪** می رسد و

HbA₂ به حدود **۷-۳/۵٪** میرسد.

سندرمهای آلفا تالاسمی :

(بر اساس گفته های استاد)

۱. آلفا تالاسمی ۱ یا مینور ← ۲ ژن آلفا ندارند ، **MCV** پایین ، **RBC** بالا ، علائم آنمی خفیف ، الکتروفورز طبیعی هموگلوبین بین

۹ تا ۱۱ (نزدیک طبیعی)

(هاریسون : **Hb** ← ۱۳-۱۲)

۲. آلفا تالاسمی ۲ ← تالاسمی خاموش که علامت خاصی ندارد. **silent carrier**

۳. آلفا تالاسمی **intermediate** ← بیمارانی که آلفا تالاسمی با کمبود ۳ ژن دارند ، هموگلوبین بین ۶ تا ۹ (آنمی متوسط) ، ایکتر ،

تغییرات استخوانی، پرکاری مغز استخوان برای ساخت مقدار زیاد هموگلوبین ، تغییرات صورت ، مشاهده ی **HbH** در آگار ژل ،

ولی الکتروفورز استات سلولز طبیعی است.

۴. هیدروپس فتالیس ← این فرد چون **HbF** هم ندارد در همان دوران جنینی از بین می رود یا دقیقاً

می میرد .



چند ماه اول جنین زنده است ولی با بزرگ شدنش چون هموگلوبین بسیار پایین است ← اکسیژن رسانی به بافتها کم می شود ← حجم پلاسما زیاد می شود ← قلب بزرگ شده و جنین ادماتو می شود (هیدروپس فتالیس یا جنین آبکی). این افراد فقط به مقدار جزئی هموگلوبین امبریونیک دارند.

۲ گروه اول فقط برای اسکرینینگ ازدواج و تشخیص علت آنمی مهمند.
گروه ۳ در شرایطی که همولیز زیاد می شود مثل عفونت و مصرف بعضی داروها و ... باید مراقب باشند ، این افراد بدون ترانسفیوژن زنده می مانند ولی کیفیت زندگی خوبی ندارند و برای بهبود کیفیت زندگی حتما به ترانسفیوژن خون نیاز دارند.
اگر بیماری یک ژن آلفا مختل داشته باشد آلفا تالاسمی ۲ یا silent carrier است. (هیچ اهمیتی ندارد) افراد silent carrier چگونه شناسایی می شوند؟
در اسکرین قبل ازدواج اختلال جزئی در آزمایشات فرد وجود دارد که با بررسی های بیشتر قابل شناساییست.
نسبت میزان تولید زنجیره های آلفا و بتا ← اگر زنجیره ی آلفا خیلی مختصر کمتر از بتا تولید شود آلفا تالاسمی ۲ در افرادی که تالاسمی intermediate دارند، برای تشخیص وقتی به عقب برگردیم یک والد آلفا تالاسمی ۲ (حذف یک جایگاه ژنی) و یکی آلفا تالاسمی ۱ (حذف ۲ جایگاه ژنی) داشته است .
مشکل اصلی در آلفا تالاسمی deletion در ژن است

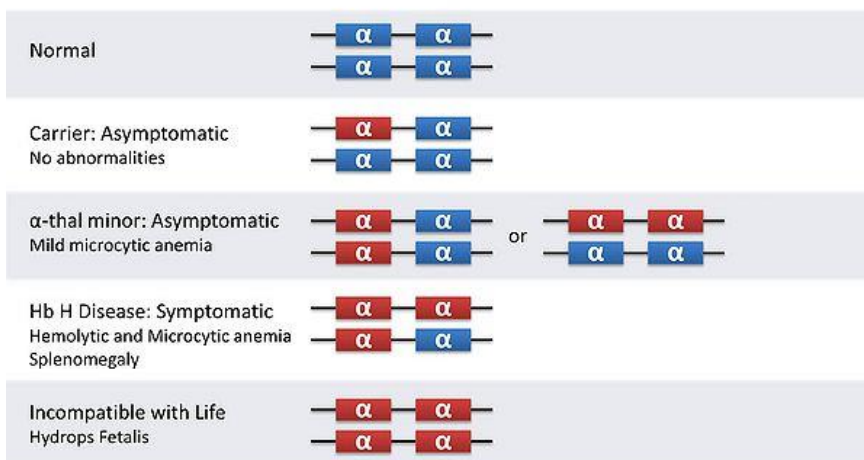
تفسیر هاریسون از آلفا تالاسمی (به صورت خیلی مختصر) :

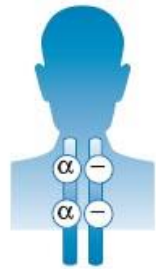
۴ حالت کلاسیک سندرمهای آلفا تالاسمی :

۱. صفت آلفا تالاسمی ۲ که یکی از ۴ جایگاه ژنی آلفا گلوبین حذف شده است ، که یک ناقل خاموش و بدون علامت است
۲. صفت آلفا تالاسمی ۱ که ۲ جایگاه ژنی حذف می شوند ، که مشابه بتا تالاسمی مینور است.
۳. بیماری HbH با حذف ۳ جایگاه ژنی ، تالاسمی بینابینی دارند (بقای این بیماران تا اواسط بزرگسالی بدون انتقال خون معمول می باشد).
۴. هیدروپس جنینی (با هموگلوبین بارتز « γ_4 »)، با حذف هر ۴ جایگاه ژنی انواع غیر حذفی آلفا تالاسمی هم وجود دارد.

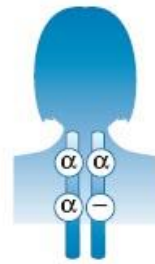
این شکل شاید با گفته های استاد خیلی هماهنگ نباشد ولی با هاریسون کاملا منطبق است.

Alpha-thalassemia Genetics and Clinical Consequences





one parent has alpha thalassemia trait with two abnormal alpha globin genes on the same chromosome



and the other parent has the silent carrier state with a single abnormal alpha globin gene on one chromosome



25%
normal hemoglobin

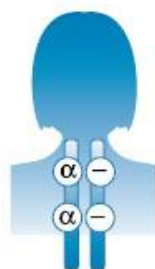


25%
alpha thal trait

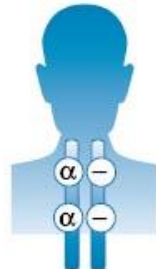


25%
alpha thal silent carrier

25%
hemoglobin H disease



both parents carry alpha thalassemia trait with two abnormal alpha globin genes on the same chromosome

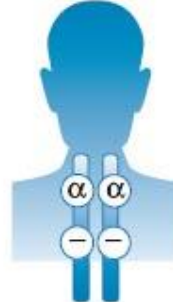


25%
normal hemoglobin



50%
alpha thal trait (cis Type)

25%
hydrops fetalis (alpha thal major)



alpha thalassemia trait



If both parents carry alpha thalassemia trait in which the two alpha genes of each parent are on opposite chromosomes, their child inherits alpha thalassemia trait.



سندرم های بتا تالاسمی :

موتاسیون های زیادی داریم بنابر این بر اساس ژنتیک نمی توان آن را تقسیم بندی کرد چون جهش انواع مختلفی از سندرمهای بتا تالاسمی را ایجاد می کند . در نتیجه بر اساس کلینیک تقسیم بندی می شوند.

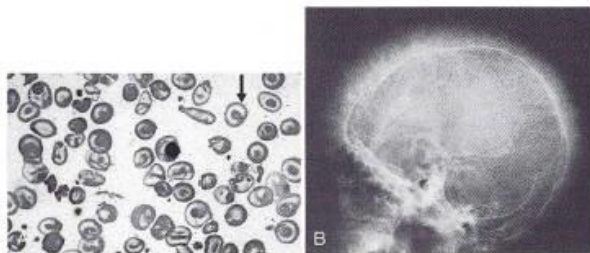
انواع سندرم های بتا تالاسمی :

بتا تالاسمی ماژور ← چون HbF سالم دارند در نتیجه بعد از تولد زنده می مانند. MCV بالا ، RBC بالا ، در این بیماران معمولا ۲ تا ۳ ژن مشکل دارد. یا «۲ ژن زنجیره نمی سازند» یا «یک ژن تولید زنجیره نمی کند و ژن دیگر به مقدار خیلی مختصر بیان می شود».

این بیماران زنده می مانند ولی آلفا تالاسمی ماژور زنده نمی ماند چون هموگلوبین HbF باقی می ماند چون درست است که HbA ندارند ولی HbF به مقدار ۹۰-۹۵٪ وجود دارد یعنی Hb جنینی باقی می ماند.

پیشانی برجسته ، دندان های جلو آمده ، ریشه ی بینی فرو رفته ، گونه های برجسته ، صورت lion face (طبق حرف استاد!) ، «در اصل chipmunk face» یا صورت تالاسمیک ، فک فوقانی جلو آمده ، malocclusion teeth ، سینوزیت های مکرر ، تغییر رنگ پوست ، مشکلات مفصلی ، short stature ، اسپلنومگالی که بسیار شایع و مهم است ، دیابت ملیتوس ، استئوپروز شدید ، مشکلات گنادها در هر دو جنس در این بیماران ماژور می بینیم و کمتر در تالاسمی متوسط.

نازک شدن کورتکس استخوان ، پهن شدن مدولا که در دستان بیمار به وضوح دیده می شود ، ترابکول ها نمای موزائیک پیدا می کنند.



A) "Target" cells on peripheral blood smear (arrow) B) "Hair on end" skull on radiograph



Beta Thalassemia Major – bone changes



بتا تالاسمی متوسط ← دو زنجیره را کم می سازند و تغییرات استخوانی و ایکتر مختصر دارند، هموگلوبین بین ۶ تا ۹ است. تقریباً مشابه بیماری هموگلوبین H در آلفا تالاسمی است. MCV بالا ، RBC بالا ، بتا تالاسمی مینور ← یک زنجیره طبیعی و دیگری اصلاً تولید نمی شود و یا خیلی مختصر تولید می شود خیلی خفیف است و در کلینیک یا در CBC چیزی دیده نمی شود، ممکن است به طور مختصر VCM بالا، اگر رتروگرید به قبل برگردیم یک والد که تالاسمی مینور دارد بچه دچار تالاسمی مینور می شود! هاریسون: MCV در انواع تالاسمی ها کاهش می یابد.

فیزیوپاتولوژی بیماری :

چرا بیمار علامت دار می شود؟
وقتی به مقدار کم زنجیره ی بتا داریم و یا اصلاً نداریم ← زنجیره های آلفا اضافی در داخل گلوبول ها رسوب کرده که در خون محیطی ایجاد همولیز و در مغز استخوان hematopoiesis ineffective ایجاد می کند ← آنمی ایجاد می شود. گاه در ممبران باعث می شود کمپلمان فعال شود و ایمونوگلوبولین به سطح ممبران گلوبول قرمز باند شود ← RBC توسط طحال تخریب می شود ← تشدید آنمی عواملی که باعث می شود بیمار تالاسمیک ، آنمیک هم بشود؟؟

۱. رسوب زنجیره های آزاد ، کلا زنجیره های گلوبین تمایل به تشکیل تترامر دارند ، اگر بتایی وجود نداشت آلفاها با هم تترامر تشکیل می دهند ← رسوب می کنند ← همولیز و hematopoiesis ineffective ← آنمی
۲. آنمی هیپوکسی میدهد ← این هیپوکسی باعث افزایش تولید اریتروپویتین می شود و چون مغز استخوان سالم است افزایش سلولهای رده ی اریتروئید در مغز استخوان ← expansion مغز استخوان ← تغییر شکل استخوان های پهن مثل جمجمه و قفسه ی سینه و مختل شدن رشد مغز استخوان سالم است و برای ساخت اریتروسیت ، جذب آهن از دستگاه گوارش افزایش می یابد ← iron overload تزریق خون به بیمار + iron overload ← هموکروماتوز اگر ترانسفوزیون خوب برای بیمار انجام شود + دفع آهن مناسب ← سوری بهتر بیمار درمان قطعی : bone marrow transplantation

آنمی سیکل سل :

همانطور که اشاره شد مشکل در ساختمان زنجیره ی گلوبین است (HbS) موتاسیون در ژن زنجیره ی بتا گلوبین (اسید آمینه ی والین در جایگاه ششم جایگزین گلوتامیک اسید می شود) در محیطی که میزان اکسیژن پایین باشد باعث تغییر شکل گلوبول می شود چون غشای اریتروسیت ها سخت می شود و آب از دست می دهد ← غشا اریتروسیت اشکال ثانویه دارد و ممبرانوپاتی (نقص اولیه غشا) نیست. هموگلوبین S وقتی در محیط با اکسیژن پایین قرار می گیرد غشایش سخت می شود و توانایی انعطاف خود را از دست می دهد و نمی تواند از مویرگهای ریز عبور کند ← همولیز ← آنمی ، ایکتر ، سنگهای صفاوی ، اولسره های پا به اندوتلیوم میکروواسکولار می چسبند - انسداد میکروواسکولار ← انفارکتوس های متعدد طحالی و استخوان و قلب ریه ، MI در سنین پائین ، نکروز پایی در کلیه و دردهای ایسکمیک به خصوص در استخوان ، از بین رفتن کارکرد اعضا (تا جایی که آن عضو را از بدن با جراحی خارج می کنند مثلاً برای این بیماران اتواسپلنکتومی انجام می شود). در فرم هتروزیگوت علائم کمی ایجاد می شود ولی در فرم هموزیگوت تمام علائم بالا قابل رویت است به خصوص در شرایط هیپوکسی و دهیدراسیون

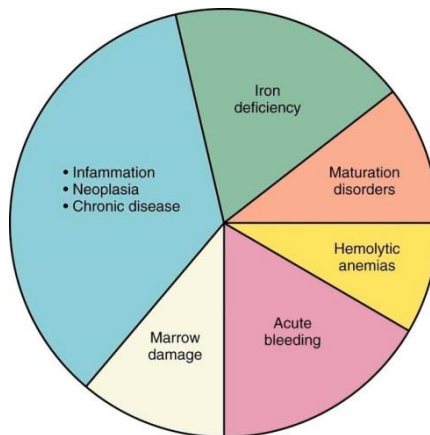
کاهش اکسیژن شریانی باعث ایجاد اکسی هموگلوبین S از HbS می شود که رسوب می کند و تغییراتی در ممبران ایجاد می کند - وارد شدن کلسیم به سلول و خارج شدن پتاسیم از آن ← تغییر شکل RBC



اگر هایپوکسی برای بیمار طولانی مدت باشد این گلوبولها داسی شکل باقی خواهند ماند (irreversible) اما اگر مشکل هایپوکسی سریعاً برطرف شود گلوبولهایی که داسی شده اند به شکل اولیه خود باز می گردند (reversible)



بخش دوم: آنمی بیماری مزمن (ACD)



شایعترین آنمی ← آنمی بیماری مزمن (بیش از ۱/۳)

ACD: کم خونی که به دنبال بیماری زمینه ای ایجاد می شود و بیماری اولیه ی هماتولوژیک در ایجاد آن نقشی ندارد.

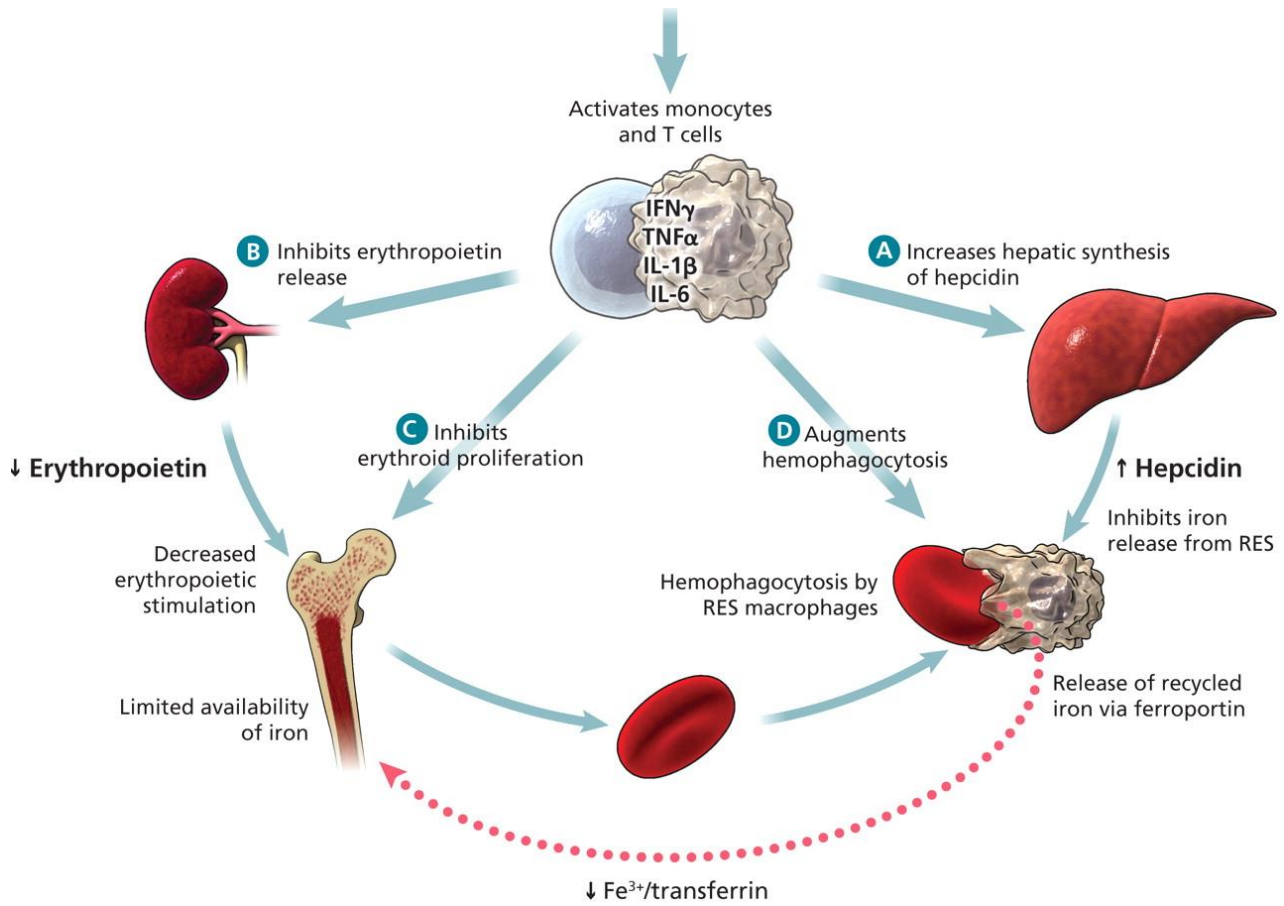
چرا بیمار دچار این نوع آنمی می شود؟ التهاب مزمن باعث فعال شدن مونوسیت ماکروفاژ و لنفوسیت ها می شود ← ایجاد سایتوکاینها کم خونی معمولاً خفیف است.

در اغلب بیماریهای مزمن هموگلوبین زیر ۷ نیست مگر در chronic renal failure.

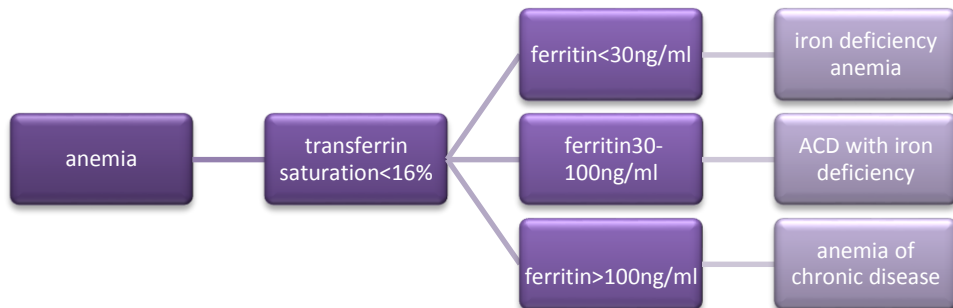
نرموکروم نرموسیتیک است مگر در موارد پیشرفته که می تواند هیپوکروم میکروسیتیک شود که در تشخیص افتراقی کمبود آهن قرار میگیرد



یادگیری این شکل بسیار ضروری است



چگونگی افتراق آنمی فقر آهن از ACD



Serum Levels That Differentiate Anemia of chronic Disease from Iron-Deficiency Anemia ⁸			
Variable	Anemia of Chronic Disease	Iron-Deficiency Anemia	Both Conditions [†]
Iron	Reduced	Reduced	Reduced
Transferrin	Reduced to normal	Increased	Reduced
Transferrin saturation	Reduced	Reduced	Reduced
Ferritin	Normal to increased	Reduced	Reduced to normal
Soluble transferrin receptor	Normal	Increased	Normal to increased
Ratio of soluble transferrin receptor to log ferritin	Low (<1)	High (>2)	High (>2)
Cytokine levels	Increased	Normal	Increased

Medscape®

www.medscape.com

Lab Value w/ norm:	(IDA)*	(BT)**	(Lead)	(SA)***	(CI)****
Hgb *see Table 2 for references by age	↓	N (or ↓)	N(or ↓)	—	↓
Ferritin 100 +/- 60 mcg/dl	↓	N	N	N (or↑)	N (or ↓)
Serum Iron 115 +/- 50 mcg/dl	↓	N	N	N (or↑)	↓
FEP	↑	N	↑	—	↑
MCV 70-100 fL	↓	↓	N (or -)	N	N (or ↓)
RDW < 15%	↑	N	N	—	N
Reticulocyte 1-5%	↓	—	—	—	N (or ↓)
MCV: RBC (Mentzer Index) Normal: 13	↑	↓	—	—	—
Lead < 10 mcg/dl	—	—	↑	—	—

Smear
IDA: Hypochromia, microcytosis, target cells, elliptocytes
BT: Hypochromia, microcytosis, target cells, basophilic stippling
Lead: Hypochromia, microcytosis, target cells, basophilic stippling
SA: Iron laden mitochondria
CI: Hypochromia, microcytosis

Legend:
IDA* (Iron Deficiency Anemia)
BTT** (Beta-Thalassemia Trait)
SA*** (Sideroblastic Anemia)
CI**** (Chronic inflammation, illness or infection)
N = Normal

Note: Adapted from Ioli (2002); Johnson & Oski (1997); Kazal (2002); Lesperance, Wu, & Bernstein (2002); Segel, Hirsh, & Feig (2002); Tender & Cheng (2002).

Source: Pediatr Nurs © 2003 Jannetti Publications, Inc.



در نارسایی کلیه علل متعددی باعث تشدید این نوع آنمی می شود :

۱. کمبود اریتروپویتین
 ۲. عدم دفع مناسب متابولیت های توکسیک محیط سمی برای گلوبولهای قرمز ایجاد می کنند که باعث تخریبشان می شود. این محیط سمی ایجاد شده روی مغز استخوان نیز تاثیرگذار است و آنرا سرکوب می کند
 ۳. بیماران اورمیک اغلب کم اشتها هستند و تهوع، استفراغ شدید دارند ← سوء تغذیه
 ۴. کاهش تمایل باند bH به اکسیژن به علت افزایش BPG_{2,3} و فسفات (بیماران کلیوی اغلب هایپر فسفاتی دارند) ← هیپوکسی
 ۵. دیالیزهای مکرر ← از دست دادن خون حین دیالیز
- گلوبولهای قرمز مضر می دارند (اکینوسیت)
عوامل تشدید کننده ی آنمی در بیماران نارسایی کلیه :

Risk Factors For Anemia in CKD patients:

1. Diabetes
2. Chronic Kidney Disease
3. Cardiovascular Disease
4. Hypertension
5. Low Education Levels
6. African American race

هورمون های تیروئید - ← افزایش هماتوپوئز
ولی در واقعیت...

- ★ ۱۰-۲۵٪ بیماران هایپرتیروئید آنمی دارند! (به علت افزایش حجم پلاسما، هماتوپوئز غیر موثر و کاهش سوروی گلوبول قرمز)
 - ★ هایپوتیروئیدها هم آنمی دارد چون نیاز به اکسیژن کمتری دارند ← اریتروپویتین کم می شود (تولید اریتروپویتین در فشارهای پایینتر اکسیژن تحریک می شود) ← تولید گلوبول قرمز کم می شود ، آنمی در این افراد معمولا از نوع نرموکروم نرموسیتیک است، کمبود اسید فولیک و B₁₂ و فقر آهن در این افراد ممکن است دیده شود چون در خانمها هایپوتیروئیدی با مونومترورازی همراه است و در آقایان آکلوریدری (achlorhydria) ممکن است دیده شود.
- همه ی بیماران هایپوتیروئید با درجاتی متفاوت آنمی دارند.

در افراد حامله آنمی ، اغلب فیزیولوژیک است.

✿ این جزوه بر اساس گفته های استاد در کلاس تهیه شده است و قسمت هایی از آن با هاریسون مطابقت ندارد.

نویسنده : تارا فلاح رستگار



اختلالات گلبول سفید

تمام سلول های خونی از سلول بنیادی هماتوپوئیتیک مغز استخوان منشا می گیرند (Hematopoietic stem cell). حاصل تقسیم این سلول ها یک گروه سلول های لنفوئیدی و یک گروه میلوئیدی است. سلول های بنیادی لنفوئیدی لنفوسیت ها را می سازند. و سلول های میلوئیدی، سایر سلول های خونی را میسازند. اختلال در مسیر ساخت هر یک از این ها سبب ایجاد لوسمی میلوئیدی می شود که در آن یک سلول های غیر معمول به نام بلاست تولید می شود. مراحل تکامل نوتروفیل ها:

میلوبلاست ← پرومیلوئوسیت (تک هسته ای با هسته ی بزرگ) ← میلوئوسیت ← متامیلوسیت ← فرم باند (دارای هسته نعل اسبی) ← نوتروفیل

➤ در AML، توقف در رده ی میلوبلاست است. (در حالت نرمال حدود 2٪ میلوبلاست در مغز استخوان وجود دارد)

گلبول سفید خون (WBC)

- 1) نوتروفیل: دارای گرانول های ریز، هسته سه یا چهارلوبه
 - 2) بازوفیل: پر از گرانول
 - 3) ائوزینوفیل: هسته ی آن دو لوبه است و در سیتوپلاسم دارای گرانول های مختصری است که با گرانول های نوتروفیل فرق دارد و نارنجی رنگ است.
 - 4) منوسیت: فاقد گرانول و معمولاً تک هسته ای است و هسته مجاله شده و حالت جنینی شکل دارد. در بافت به ماکروفاژ تبدیل می شود. جز سیستم رتیکولوآندوتلیال است.
 - 5) لنفوسیت: فاقد گرانول اند و آنتی بادی ترشح می کنند. از سایر سلول های خونی کوچکترند. تک هسته ای اند. دارای نیمه عمر بالایی هستند.
- پسوند Cytosis یا philia به معنی افزایش رده ی سلولی است. مثلاً نوتروفیلی، لکوسیتوز، لنفوسیتوز
- پسوند Penia: به معنی کاهش رده ی سلولی است مثلاً نوتروپنی
- در یک فرد بالغ تعداد کل گلبول سفید (Total WBC) بین 4 هزار تا 11 هزار عدد در میکرولیتر خون است که اگر بیشتر از 11 هزار باشد نشان دهنده ی لکوسیتوز و اگر کمتر از 4 هزار باشد نشان لکوپنی است. لکوسیتوز میتواند به علت نوتروفیلی (شایع ترین علت) ، لنفوسیتوز، بازوفیلی، منوسیتوز یا ائوزینوفیلی باشد که باید مشخص شود کدام رده ی سلولی بالا رفته است. (مهم است که قدر مطلق چه سلولی بالا رفته است)

$$\text{Absolute count} = \text{تعداد گلبول سفید} / \text{تعداد کل گلبول سفید درصد} \times$$

بر اساس تعداد مطلق هر گلبول سفید تصمیم می گیریم که تعداد آن ها افزایش یا کاهش یافته است.

نوتروفیلی (neutrophilia)

اگر قدر مطلق تعداد نوتروفیل بالا (بیشتر از 7 هزار) باشد، نوتروفیلی می گویند. گاهی ممکن است Total WBC نرمال باشد ولی فرد نوتروفیلی داشته باشد مثلاً تعداد کل گلبول سفید 9 هزار باشد ولی 95٪ آن نوتروفیل باشد. و برعکس اگر فرد لکوسیتوز داشته باشد مثلاً TWBC، 20 هزار باشد اما 30٪ آن نوتروفیل باشد، فرد نوتروفیلی ندارد.

نوتروفیل ها یا در جریان خون هستند و یا در حاشیه جدار عروق قرار دارند. گاهی این حاشیه نشینی به دلایلی واکنشی و خوشخیم است مثل استرس معمولی یا فعالیت زیاد و یا آمپول استروئیدی کاهش می یابد و سبب افزایش نوتروفیل های جریان خون می شود. که در این موارد باید به شرح حال بیمار توجه کرد. (شایع ترین علت)

علل افزایش نوتروفیل ها

مهمترین علت حاد نوتروفیلی، عفونت ها است که میتواند باکتریال و سایر عفونت ها باشد. برخی داروها مثل اپی نفرین و استروئیدها، در گیری مغز استخوان اولیه و یا ثانویه به متاستازها، اکلامپسی، recovery در کموتراپی، سرطان و نئوپلاسم، هیپوکسی مثلاً در ارتفاعات، التهاب شدید، صرع و سوختگی از سایر علل نوتروفیلی می باشد. شاید شروع CML و پلی سیتی با نوتروفیل باشد. شروع CML معمولاً علامت دار نیست و با WBC، 13 یا 14 هزار مراجعه می کند و در پیگیری بیمار به بدخیمی تبدیل

برده می شود.



- **Reactive neutrophilia:** در طی کانسربری کانسرها مثل کانسرمعده، پانکراس، ریه و... نسبت به آن توده واکنش ایجاد می شود که سبب نوتروفیلی می شود. که یک علامت پارانئوپلاستیک است.
- در بیماری های شدید (مثلا در تب، استرس، عفونت شدید یا بیماری های بافت همبند) شیفت به چپ داریم یعنی رده های نابالغ میلوئیدی وارد خون محیطی می شوند. (میلوپتوز و متامیلوسیت و پرو میلوپتوز و...)
- **Lap score:** لکوسیت و آلکالن فسفاتاز در CML کاهش میابد (Lap score پایین است) ولی در لکوسیتوز راکتیو بالا و یا نرمال است. در تشخیص لکوسیتوز راکتیو از CML اهمیت دارد.

اُتوزینوفیلی (Eosinophilia):

در خون محیطی خیلی اُتوزینوفیل دیده نمی شود و به طور معمول اگر بیشتر از 600 عدد در هر میکرولیتر خون (هاریسون: بیشتر از 500 عدد) باشد، اُتوزینوفیلی می گویند. اگر بالای 1500 عدد باشد، severe eosinophilia می گویند. که حتما یک پاتولوژی در کار است.

علل افزایش اُتوزینوفیل ها:

واکنش های حساسیتی شامل آسم و درماتیت ها (شایع ترین علت)، سرطان های هماتولوژیک به خصوص لنفوم ها (هوچکین)، بیماری های کلاژن - واسکولار و روماتیسمی، بیماری های بافت همبندی، برخی داروها، برخی عفونت های انگلی مثل فاسیولا هیپاتیکا (شایع در شمال کشور) و توکسوکاراواسترونژیلوئیدوس، سرطان ریه. تشخیص آن بر اساس شرح حال و معاینه و تصویر برداری و برخی تست های اختصاصی می باشد.

- گاهی هیچ دلیل خاصی برای آن وجود ندارد که به آن **Idiopathic hyper eosinophilic syndrome** می گویند. این افراد دارای اُتوزینوفیلی طولانی مدت با علت نامشخص اند. این اُتوزینوفیلی همراه با اختلال در عملکرد سایر ارگان ها مثل قلب و ریه و CNS و عوارض گوارشی می باشد که به علت ماهیت تخریبی اُتوزینوفیل هاست. در این بیماری معمولا اُتوزینوفیل بالای 5 هزار می باشد. درمان آن با کاهش تعداد WBC صورت میگیرد.
- گاهی اُتوزینوفیلی شروع بیماری های میلوپرولیفراتیو است. تولید اینترلوکین 5 در این بیماری ها سبب افزایش اُتوزینوفیل میشود که نشانه پارانئوپلاستیک است.

بازوفیلی (Basophilia):

بازوفیل به طور طبیعی در خون محیطی کم است. اگر تعداد آن در خون محیطی بیشتر از $100/1000$ باشد بازوفیلی ایجاد شود که حتما یک پاتولوژی در کار بوده است.

علل افزایش بازوفیل ها

- بیماری های التهابی روده مثل کولیت اولسراتیو، بیماری های روماتیسمی، آلرژی، عفونت، اختلال تیروئید و هایپوتیروئیدی، بیماری های که با افزایش حساسیت و کهیر همراه است.
- گاهی اولین علامت CML با بازوفیلی است در حالی هیچ علامت دیگری نداریم. در خون محیطی CML: بازوفیل، پرومیلوپتوز، باند گرانولوسیت

لنفوسیتوز (Lymphocytosis):

بعد از نوتروفیل ها که 40-60٪ گلبول های سفید خون را تشکیل می دهند، فراوان ترین WBC در خون محیطی، لنفوسیت است. (35٪). بر خلاف نوتروفیل، لنفوسیت ها سال ها در بدن میمانند.

هرگاه قدر مطلق تعداد لنفوسیت ها بیشتر از 4 هزار عدد باشد، لنفوسیتوز می گویند. که ممکن است با لکوسیتوز همراه نباشد.

علل افزایش لنفوسیت ها

خیلی از عفونت ها مثلا عفونت های ویرال (اوربون و هیپاتیت)، التهاب حاد و مزمن (مثل توبرکولوز، بروسلوز و سفلیس)، تیروتوکسیکوز. Infectious mononucleosis

- CLL معمولا لنفوسیتوز پایدار می دهد و شروع آن علامت دار نیست. در تشخیص افتراقی عفونت ها همیشه باید گرفت.



در میکروسکوپی سلول های تک هسته ای با سیتوپلاسم ناچیز که به آن سلول آتیپیک می گویند، دیده میشود.
 ➤ Infectious mononucleosis: از علل شایع لنفوسیتوز در جوانی است که در طی عفونت با EBV ایجاد می شود. با تب و لنفادنوپاتی و لکوسیتوز همراه است. لنفوسیت ها در این بیماری بزرگتر است. تشخیص آن با SPOT Test می باشد.

منوسیتوز (Monocytosis):

بالای 800 عدد منوسیت در خون محیطی را منوسیتوز می گویند.

علل افزایش منوسیت ها:

عفونت باکتریال مزمن مثل بروسلوز ، لشمانیا ، توبرکلوز، مالاریا و کالا آزار، مصرف کورتون ها، سندروم میلو دیسپلازی (MDS) که ممکن است در آن Total WBC کم باشد اما فرد منوسیتوز داشته باشد، AML و گاهی ثانویه به لنفوم هوچکین ایجاد می شود.
 ➤ در افرادی که بدخیمی دارند و شیمی درمانی شده اند افزایش منوسیت ها را در خون محیطی تا 30٪ داریم که به علت recovery بعد از شیمی درمانی است.

لکوپنی:

هر گاه Total WBC کمتر از 4 هزار باشد لکوپنی می گویند که معمولا به علت نوتروپنی می باشد. معمولا بیمار علامت دار است و تب می کند.

علل لکوپنی:

برخی عفونت های انگلی، ویرال مثل روبلا و آنفلانزا، باکتریال مزمن مثل بروسلوز توبرکلوز شدید و تب تیفوئید، داروها ضد تری گلیسرید و روان گردان یا داروهایی که در بیماری روماتیسمی به کار برده می شود، شیمی درمانی، درگیری های مغز استخوان، آنمی آپلاستیک، آنمی مگالوبلاستیک، لوسمی حاد، بیماری ارثی مثل Cyclical neutropenia، PNH و یا در آنمی همولیتیک.
 ➤ Cyclical neutropenia: بیماری خوشخیم و تقریبا شایع است که در یک دوره یک یا دو هفته ای، تعداد نوتروفیل ها پایین می افتد. فرد تب می کند و یا آفت می زند. علت آن مشخص نیست و مادرزادی است. درمان خاصی هم ندارد گاهی می توان تولید WBC را قبل از افت آن تحریک کرد ولی بیشتر مواقع خودبخود بهبود می یابد.

نوتروپنی

نوتروفیل ها میتوانند خیلی سریع از جدار رگ عبور کنند و وارد بافت شوند و با آزاد سازی گرانول های خود، به جنگ با میکروب ها بپردازند. حال اگر در عملکرد آن ها اختلال ایجاد شود (گرانول نداشته باشد و یا تعدادش کم باشد)، فرد مستعد عفونت می شود. زمانی که نوتروفیل کمتر از 1500 عدد باشد، نوتروپنی گویند. سریعا باید ارزیابی و درمان شود چون عوارض ناشی از آن اهمیت دارد. هر چه پایین تر باشد، ریسک عفونت بالاتر است. بررسی مغز استخوان در آن اهمیت دارد.

اگر بین 500 تا 1000 باشد: Moderate neutropenia

اگر کمتر از 500 باشد: Severe neutropenia

اگر کمتر از 50 باشد: آگرانولوسیتوز (Agranulocytosis)

علل اکتسابی نوتروپنی

- 1) کاهش تولید نوتروفیل: اختلال مغز استخوان (لوسمی یا سلول های بدخیم)، آنمی آپلاستیک و برخی داروها مثل داروهای شیمی درمانی (مغز استخوان بیشترین حساسیت به این داروها را دارد) و آنتی بیوتیک ها و لوسمی
- 2) Shift to marginating pool: مثلا در جریان عفونت های شدید یا همودیالیز، آندوتوکسین ها، ANA ها در جریان بیماری های بافت همبند و در Cardiopulmonary bypass که در آن ها نوتروفیل ها از در جدار رگ قرار می گیرند و تعدادشان درون محیطی کاهش می یابد و گاهی هم از رگ خارج میشوند.

3) Congenital neutropenia: که با پیوند مغز استخوان درمان می شود.

4) تخریب WBC: اتوایمن



Approach به نوتروپنی:

- 1) اگر بیمار تب داشته باشد باید سریعاً درمان شود.
- 2) اگر نوتروپنی خیلی شدید باشد حتماً باید عملکرد مغز استخوان بررسی شود.

سیستم منوسیت - ماکروفاژ:

- گاهی سیستم منوسیت - ماکروفاژ هم میتواند دچار اختلال شود. بالای 800 عدد منوسیت در میکرولیتر را به عنوان منوسیتوز در نظر می گیرند و کتر از 200 عدد را منوسیتوپنی میگویند. می تواند همراه برخی بیماری ها مثل Hairy cell leukemia دیده شود، در این بیماران برخی عفونت های فرصت طلب داخل سلولی بیشتر است.
- منوسیت ها در بافت به ماکروفاژ تبدیل می شوند.
 - افزایش WBC ها اکثر مواقع راکتیو است و فقط در درصد کمی از موارد به خاطر شروع بدخیمی هاست.

نگارش و تایپ: فاطمه طیموری

بسا انسان هایی که سخنانشان عمیق است اما خودشان عمیق نیستند!



Myeloproliferative disorders

گروهی از اختلالات است که شامل چند بیماری هتروژن هستند که به دلایلی که بعداً خواهیم گفت وابستگی هایی با هم دارند و به همین دلیل در یک گروه خاص قرارشان می دهیم.

ویژگی های اختلالات میلوپرولیفراتیو :

(1) کلونال هستند : به طور کلی اختلالات 2 نوع کلونال و دیسپلازیک هستند. نوع کلونال حتماً به سمت بدخیمی پیش می رود (غیر قابل برگشت) ولی نوع دیسپلازیک می تواند برگشت کند و سالم شود یا اینکه به سمت کلونال برود و بدخیم شود.

(2) اختلال در CFU- GEMM : CFU- GEMM از pluripotent stem cell اولیه سرچشمه می گیرد و تولید کننده سلولهای میلوئید است که اختلال در آن سبب تکثیر یکی از رده های گرانولوسیت، اریتروئید یا مگاکاریوسیت می شود. همچنین می تواند منجر به میلو فیبروز شود.

(3) maturation ظاهری سلولها نرمال است ولی به هر حال بعداً به سمت اختلالات بدخیم خواهند رفت.

تقسیم بندی WHO برای اختلالات میلوپرولیفراتیو :

Chronic Myeloid leukemia (1)

Chronic Neutrophilic leukemia (2)

Chronic Eosinophilic leukemia / Hyper Eo Syndrome (3) : ائوزینوفیلی شدید وجود دارد ولی هیچ اتیولوژی

برای آن نمی یابیم. یک لوسمی ائوزینوفیلی فوق العاده نادر است و تشخیص آن خیلی مشکل است.

Chronic Basophilic leukemia (4)

Polycythemia Vera (5)

Essential Thrombocythemia (6) یا ترومبوسیتوپنی اولیه یا بدون علامت.

Myelofibrosis (7) : نام دیگر آن agnogenic myeloid metaplasia with myelofibrosis (AMM MF) است.

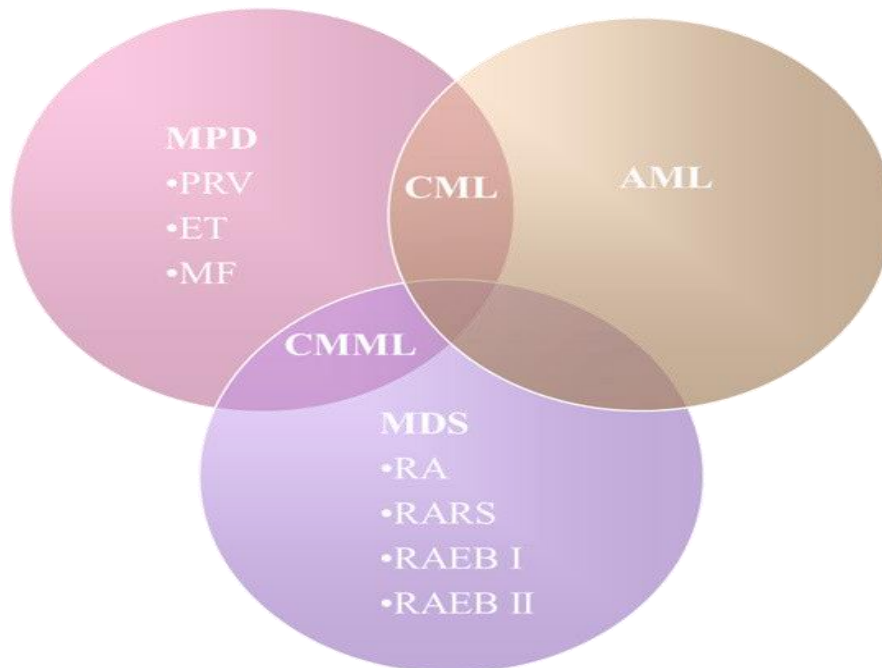
CMPD unclassifiable (8) : اختلالات میلوپرولیفراتیوی که تا الان جایگاهی برای تقسیم بندی و نام گذاریشان پیدا

نشده. مثلاً CML با فیلادلفیای منفی.

تقسیم بندی دیگر به صورت acute ، subacute ، chronic است. بحث ما در مورد مزمن هاست که شامل 4 بیماری است : میلو فیبروز اولیه ، ترومبوسیتوپنی اولیه ، پلی سیتمی ورا و CML .

یکی از اختصاصات اختلالات میلوپرولیفراتیو این است که قابل تبدیل به هم هستند. پس CML هم در اختلالات میلوپرولیفراتیو و هم در لوسمی ها تقسیم بندی می شود. لوسمی ها دو گروه حاد و مزمن هستند که مزمن دو گروه میلوئیدی و لنفوئیدی دارد. CML ارتباط با سایر اختلالات میلوپرولیفراتیو دارد .





CML می تواند به chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) تبدیل شود.

همچنین CML می تواند به یک پروسه میلوئید مزمن دیگر مثل پلی سیتمی ورا تبدیل شود. در نهایت CML ممکن است AML شود.

میلودیسپلازیک سندرم ها (MDS) شامل 4 اختلال خاص هستند :

(1) refractory anemia (RA)

(2) refractory anemia with ringed sideroblasts : در بررسی مغز استخوان میبینیم دور هسته یک حلقه ی سیدروبلاست (جنس آهن) است.

(3) refractory anemia with excess blasts (RAEB1) : در قبلی ها مقدار بلاست در حد طبیعی است یا 2-3

درصد بالاتر ولی در اینها excess بلاست است . به طور نرمال 3-4٪ بلاست در مغز استخوان وجود دارد و هرگاه مقدار بلاست ها بیشتر از 20٪ شود لوسمی حاد می گوئیم. ولی بین این دو مقدار هم غیر طبیعی است و نیاز به بررسی دارد مثلا اگر 10٪ باشد RAEB1 می شود.

(4) refractory anemia with excess blasts (RAEB2) : به سمت AML می رود.

چند علت قرار دادن اختلالات میلوپرولیفراتیو در یک گروه :

(1) اختلالات میلوپرولیفراتیو قابل تبدیل به هم هستند ولی با درصد کم.

(2) Stem cell درگیر در همه آنها CFU-GEMM است.

(3) در هر اختلالی predominance درگیری در یک رده است ولی درجاتی از درگیری سایر رده ها هم دیده می شود.

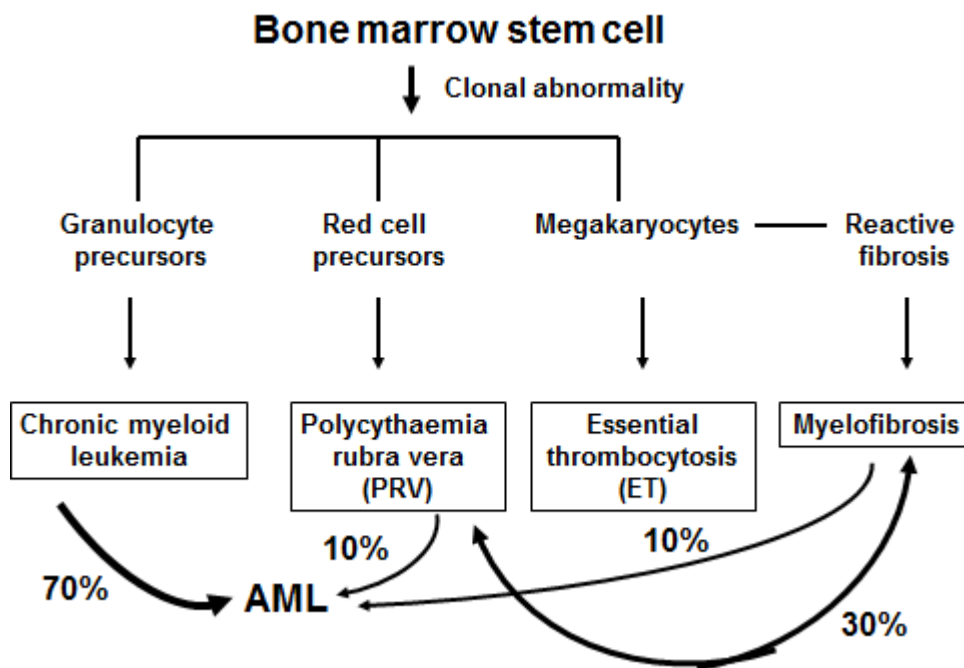
مثلا در CML رده گرانولوسیتی درگیر است ولی ممکن است پلاکت مریض هم بالا باشد. در پلی سیتمی ورا درگیری در رده اریتروئید است ولی ممکن است WBC یا پلاکت هم بالا باشد. در پلی سیتمی ورا چون خونسازی (RBC سازی) بدون کنترل وجود دارد ، بدن به صورت دائم RBC می سازد و ما با دارو Hb را کم میکنیم. کم کم می بینیم مریض

Stable می شود و نیاز به فلبوتومی ندارد و Hb مریض کم می شود و به جایی می رسد که حالا باید

خون بزنییم و وابسته به ترنسفیوژن می شود. در bone marrow aspiration مغز استخوان می بینیم



- فیبروز شده یعنی به سمت میلو فیبروز رفته. پس در پلی سیتی ورا در رده اریترئوئید predominance گرفتاری وجود دارد، ولی رده مگا کاریوسیت، گرانولوسیتی هم درگیر می شوند و بعد به سمت میلو فیبروز و یا AML می رود.
- (4) در اکثر آنها هیپاتواسپلنومگالی داریم.
- (5) ممکن است علائم سندرم هایپر کاتابولیک در شروع بیماری وجود داشته باشد و بیمار با علائم آن مراجعه کند.
- (6) در مغز استخوان پان هایپرپلازی وجود دارد بدون دیسپلازی.



CML در 70٪ موارد میتواند AML شود.

پلی سیتی ورا 10٪ موارد به سمت AML می رود. مخصوصا اگر بیمار درمان های خاصی داشته باشد. مثلا در قدیم به آنها فسفر رادیو اکتیو می دادند که انسیدانس ابتلا به AML را بالا میبرد. همچنین پلی سیتی ورا 30٪ به سمت میلو فیبروز می رود. میلو فیبروز 10٪ میتواند AML شود.

CML

از اختلالات میلوپرولیفراتیو است. بیماری سنین نسبتا بالاست ولی در تمام سنین دیده می شود و حتی ندرتا در بچه ها دیده می شود. معمولا سن شیوع آن 45-55 سال است. انسیدانس آن با افزایش سن بالا می رود. تقریبا 12-13٪ بیماران در سنین بالاتر از 60 سال مبتلا می شوند. در زمان مراجعه بیمار به پزشک، 50٪ بیماران علامت ندارند و ضمیمه آزمایش روتین مثلا آزمایشات برای حج تشخیص داده می شوند یعنی به علت دیگری آزمایش می دهند CML داده می شود.



بیماران CLL در اکثر (85٪) موارد در فاز کرومیک تشخیص داده می شوند. فاز کرومیک اولین فاز بیماری است (CML 2 یا 3 فاز دارد) ولی ممکن است بیمار در فاز accelerated یا acute مراجعه کند.

نکته: هیچ chemical agent تا کنون مشخص نشده که سبب CML شود.

نکته: اثر اشعه یونیزه در ایجاد CML اثبات شده است. در حادثه بمباران اتمی هیروشیما و ناکازاکی انسیدانس CML به سرعت بالا رفت. در گذشته (40-50 سال قبل) افراد مبتلا به اسپوندیلیت انکیلوزان و یا بیماری کچلی را اشعه درمانی می کردند که در اینها انسیدانس CML بالا می رفت، ولی بعد از حادثه چرنوبیل (نشت مواد رادیو اکتیو در شوروی) انسیدانس بروز CML بالا نرفت. پس نتیجه گرفتند برای پیدایش CML دوز بالای اشعه لازم است.

انسیدانس CML در جمعیت کلی 1-1.5 در هر 100 هزار نفر است و در آقایان شایعتر است.

تظاهرات بیماری همانطور که گفته شد می تواند اشکال مختلفی داشته باشد:

(1) شروع بی سر و صدا و آسمپتوماتیک

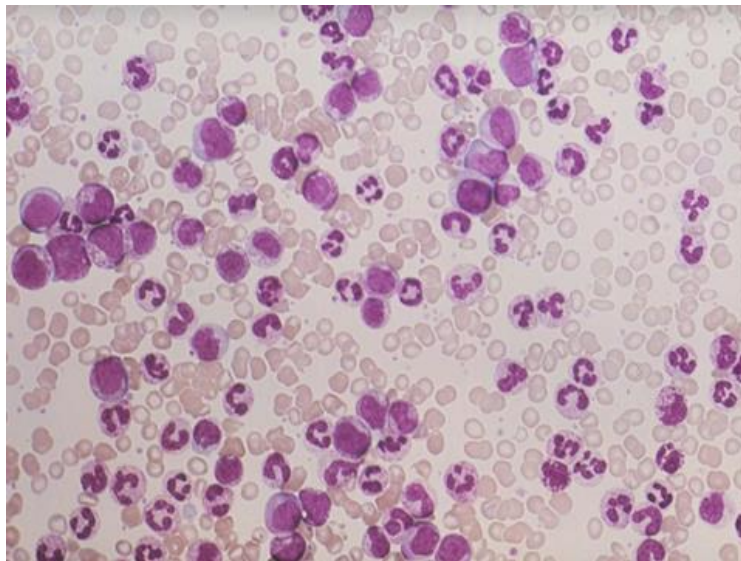
(2) مراجعه با علائم سیستمیک مثل کاهش وزن، کاهش اشتها، علائم ناشی از ایجاد انمی مثل خستگی، بی حوصلگی، رنگ

پریدگی.

(3) اسپلنومگالی: ممکن است CC بیمار وجود توده و سنگینی در LUQ باشد یا اینکه به علت علائم غیر مستقیم ناشی از

اسپلنومگالی مراجعه کند. مثلا طحال بزرگ به معده فشار آورد و سیری زودرس، regurgitation، Pyrosis، تهوع و استفراغ

ایجاد شود.



در آزمایش خون بیمار CML، count بیمار خیلی بالاست و انواع سلولهای رده میلوئید دیده می شوند مثل سلول باند، میلوپوسیت، متامیلوسیت و غیره. اگر میلوبلاست وارد خون شود تشخیص acute می دهیم.

نکته: میلوبلاست ← میلوپوسیت ← متامیلوسیت ← باند PMN

نکته: در خون محیطی در CML یا بلاست وجود ندارد یا کمتر از 5٪ است.

از اختصاصات CML کروموزوم فیلادلفیا است. در بیش از 95٪ (یا 99٪) بیماران CML، یا خود کروموزوم فیلادلفیا یا موارد

مربوط به آن مثبت است. کروموزوم فیلادلفیا یک ترنسلوکاسیون بین کروموزوم 9 و 22 است که بازوی بلند

کروموزوم 22 روی کروموزوم 9 translocate میشود و reciprocal change (جابجایی دو طرفه)

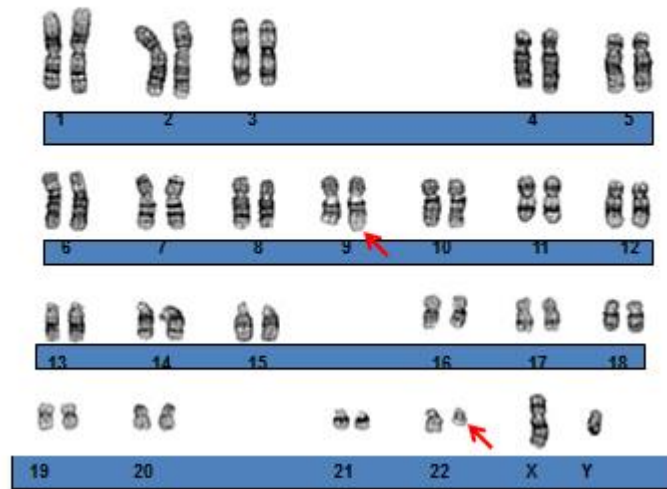
شود. بنابراین مجموع 2 کروموزوم قبل و بعد از این کندیگی ثابت است. این توضیحات برای یک کروموزوم



فیلاذلفیای تیپیک است ولی در مواردی فیلاذلفیای تیپیک وجود ندارد و معادلاتش است. یعنی فقط محل شکستگی در کروموزوم دیده می شود

ولی ترنسلوکاسیون نباشد که به محل شکستگی break point cluster region میگویند که از نظر تشخیصی معادل وجود کروموزوم فیلاذلفیا می باشد.

The Philadelphia Chromosome



ولی در 1٪ بیماران کروموزوم فیلاذلفیا و معادل هایش وجود ندارد. پروگنوز در اینها خیلی بد است. وجود کروموزوم فیلاذلفیا یک عامل خوب کننده ی پروگنوز است. در قدیم به آنها CML های کروموزوم منفی می گفتند ولی امروزه معتقدند که ممکن است chronic granulocytic leukemia (CGL) باشد یا یک میلودیسهپلازی باشد به همین دلیل category خاصی برای آن پیدا نکرده اند.

CML از نظر کلینیکی 2 یا 3 فرم دارد :

(1) اول فاز کرونیک است بعد وارد فاز acute می شود.

(2) یک فاز کرونیک دارد سپس یک فاز transitional یا intermediate (بین فاز مزمن و حاد) و بعد acute می شود.

تقسیم بندی دوم بهتر است و عملاً در کلینیک بیشتر دیده می شود.

معمولاً چندین سال تبدیل فاز مزمن به حاد طول می کشد. به ندرت ممکن است فاصله این تبدیل کوتاه شود و مثلاً مریض ظرف 4-5 ماه وارد فاز حاد شود و transitional zone خاصی دیده نشود. ولی معمولاً transitional zone دیده می شود که می تواند از چند هفته یا حتی یک هفته تا یک سال طول بکشد.

فاز کرونیک 4-6 سال (متوسط 3.5 سال) طول می کشد. با درمانهای جدید فاز مزمن طولانی تر شده است. با درمان در این فاز، بیمار stable می شود، اسپلنومگالی کاملاً از بین می رود، علائم کاملاً خوب می شوند و بیمار حال عمومی خوبی

دارد. با داروها، CBC بیمار نرمال می شود و سالها در این فاز می ماند. نهایتاً 70٪ موارد فاز کرونیک تبدیل

بلاستیک فاز یا blast crisis می شود و acute لوکمیا ایجاد می شود که پروگنوزش خیلی بد است

بیماری است و مریض معمولاً 3-6 ماه و حداکثر 1 سال زنده می ماند.




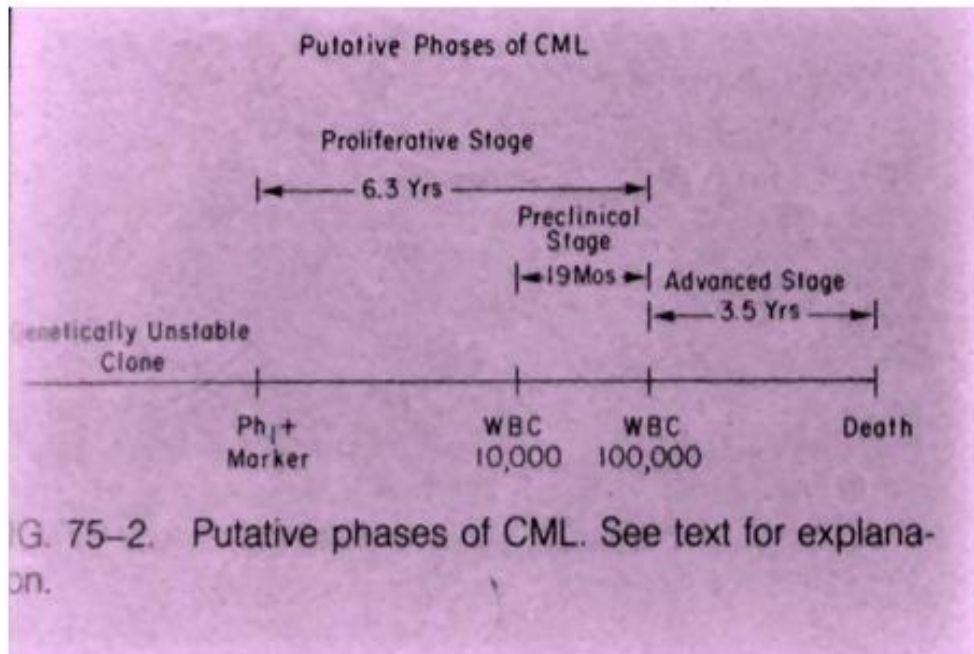
بین این دو، مرحله ی ترنزشنال است که مریض یکسری علایم شروع حاد بیماری را دارد ولی هنوز اسپیراسیون مغز استخوان و خون محیطی overt leukemia را نشان نمی دهد. بیماری که سالها stable بوده یکدفعه count او بالا می رود، Hb افت میکند و بیمار کم خون می شود، پلاکتها به سرعت کم می شوند، بیمار دچار علایم هایپر کاتابولیسیم می شود. ممکن است تب کند، ممکن است کم خون شود، طحالی که با درمان کاملاً طبیعی شده بود شروع به بزرگ شدن می کند. علی رغم اینکه ما دارو ها را اضافه می کنیم می بینیم WBC بیمار پایین نمی آید. طحال بیمار روز به روز بزرگتر می شود که این نشان میدهد بیمار در accelerated phase است یا وارد blast crisis شده. در بررسی مغز استخوان می بینیم بیمار وارد فاز حاد شده. در دو سوم موارد وقتی بیمار لوسمی حاد پیدا کرد رده گرانولوسیتی افزایش می یابد (AML) در یک سوم موارد علی رغم اینکه رده گرانولوسیتی درگیر بوده بیمار بعد از ورود به فاز حاد به یک ALL تغییر می کند. این اتفاق دو مساله را ثابت میکند: 1) stem cell سازنده تمام سلولهای خونی یکی است. 2) سلول رده سازنده هردوی اینها یکی است. سیر بالینی بیماران:

از زمانی که بیمار تحت تابش اشعه یا هر عامل دیگری که نمیشناسیم قرار می گیرد، یک کلون unstable تشکیل می شود تا اینکه زمانی کروموزوم فیلادلفیا ایجاد شود و بعد از آن به سمت CML می رود. حدود 6.3 سال طول می کشد تا count بیمار از نرمال به 100 هزار برسد. به این مدت فاز proliferative بیماری می گویند. برای اینکه count بیمار از 10 هزار به 100 هزار برسد حدود 19 ماه زمان لازم است. یعنی حدود 5 سال از نرمال به 10 هزار و حدود 19 ماه از 10 به 100 هزار طول میکشد که خیلی سریع است. این 19 ماه preclinical stage است و بعد از آن وارد advanced stage می شود که 4-6 سال یا متوسط 3.5 سال طول میکشد تا بیمار فوت کند.

Clinical Course: Phases of CML

Chronic phase	Advanced phases	
	Accelerated phase	Blastic phase (blast crisis)
Median 4–6 years stabilization	Median duration up to 1 year	Median survival 3–6 months Terminal phase



نکته: در CML در مغز استخوان replacement داریم پس ممکن است پلاکت و هموگلوبین کم شود. گاهی ممکن است رده مگاکاریوسیتی هم درگیر باشد پس پلاکت بالا رود و شانس ترومبوز افزایش یابد. وقتی کروموزوم فیلادلفیا تشکیل شد، بعد مدتی count بالا می رود.

علائم چگونه شروع میشود؟ وقتی کروموزوم فیلا دلفیا تشکیل و CML ایجاد شد بعد از مدتی WBC count افزایش یافته و به 10000 میرسد، در اینجاست که علائم شروع میشود و اولین علائم در CML، علائم پاراکلینیکی است: 1: بازوفیلی 2: ترومبوسیتوز چون به تدریج پلاکت نیز بالا میرود. 3: کاهش یا به صفر رسیدن نوتروفیل-الکالن فسفاتاز (N-AP) یا لوکوسیت-الکالن فسفاتاز (N-AP)، که این، علامت شاخصی است و در جاهای خیلی نادر دیگری آن را داریم مثلا در میلیاری توبرکلوزیس.

وقتی WBC count از 10000 به 20000 میرسد دیگر انقدر N-AP کاهش می یابد که به صفر میرسد. و وقتی WBC count از 20000 میگذرد، سلولهای نارس رده میلوئید در خون ظاهر میشوند مثل میلویت، متامیلوسیت، سلول باند و... همچنین افزایش WBC count باعث افزایش B12 و افزایش ظرفیت پیوندی آن میشود. وقتی WBC count بالای 40000 میرود، دیگر علائم کلینیکی شروع میشوند مثل طحال بزرگ

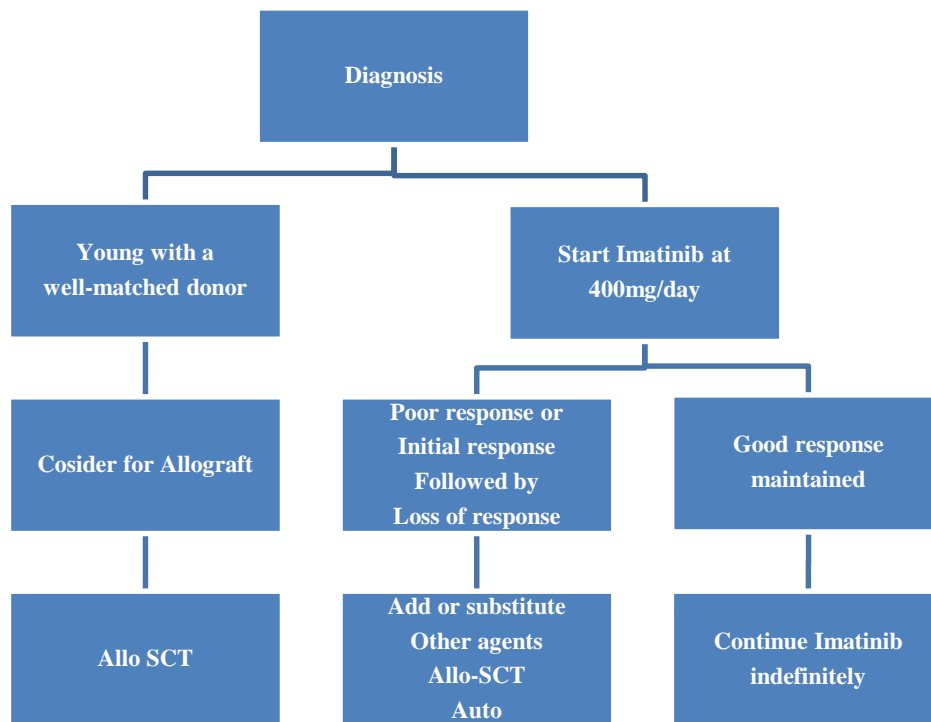
درمان

آرسنیک و رادیوتراپی که در گذشته بیشتر استفاده می شدند و امروزه در موارد خاص استفاده می شوند. بوسولفان، مشکلی که دارد این است که ساپرس مغز استخوان (BM) میدهد به همین دلیل در پیوند آن را با دوز بالا میدهند. هیدروکسی اوره که WBC count را به سرعت و بدون ساپرس BM پایین می آورد ولی کروموزوم فیلا دلفیا را منفی نمی کند و کلون unstable و بیماری هنوز هست. Allogeni BMT (پیوند BM الوژن) هم قبلا انجام می شد و دیگر به علت عوارض آن انجام نمی شود.

اینترفرون که داروی خوبی است ولی عوارض دارد. Imatinib که داروی جدیدی است و جنبه های پرولیفراتیو را در بیماری را خوب کنترل میکند و فیلا دلفیا را هم در 30٪ موارد منفی می کند. وقتی در مریضی این دارو را شروع کردیم بعد از 6 ماه کروموزوم را بررسی میکنیم اگر منفی شد، 1 سال دیگر ادامه میدهیم که اگر باز هم منفی نشد



میتوان دارو را قطع کرد. ولی اگر بعد از 6 ماه منفی نشد، 6 ماه دیگر ادامه میدهیم اگر باز هم منفی نشد باید دارو را عوض کرد



توضیح شکل: بعد از تشخیص 1: Imatinib را با دوز 400 mg/day (4 قرص) میدهیم ← اگر جواب داد ← ادامه میدهیم. و اگر جواب نداد ← به سراغ کارهای دیگر میرویم. و یا 2: اگر فرد دهنده پیوند وجود داشته باشد و فرد گیرنده جوان باشد ← پیوند می کنیم.

پلی سایتمی

وقتی هموگلوبین (Hb) و هماتوکریت (HC) از حدی بالا تر میروند، پلی سایتمی ایجاد میشود. پلی سایتمی یا True / Absolute یا Relative / Apparent است. در نوع Relative / Apparent، HC و Hb به طور کاذب بالا میروند مثل حالتی که در کاهش حجم (سوختگی، مصرف دیورتیک ها، استفراغ، اسهال که مخصوصا در بچه ها خیلی سریع کاهش حجم میدهد) اتفاق می افتد و اگر مایع درمانی شوند ظرف چند ساعت به وضعیت نرمال برمیگردند. نوع Absolute به دو دسته تقسیم میشود ← اولیه

ک ثانویه ← وابسته به اریتروپویتین (EPO) ← وابسته به هایپوکسی
ک غیر وابسته به EPO ← غیر وابسته به هایپوکسی

علل پلی سایتمی ثانویه: وابسته به EPO: وابسته به هایپوکسی: مثل بیماریهای مزمن انسدادی ریه (COPD)، شانت

راست به چپ که خون شریانی و وریدی مخلوط میشوند، صعود به ارتفاعات: در کسانی که عادت ندارند، به علت کاهش فشار اکسیژن، Hb افزایش می یابد ولی \uparrow Hb باعث کاهش سرعت جریان خون میشود و یک سیکل معیوب اتفاق می افتد، کربن مونوکسید، سندرم بیک ویکین (Syndrome Pickwickian): اپنه ی طولانی است که در

افراد چاق در موقع خواب ایجاد میشود ← \uparrow Hb و \uparrow RBC، استنوز شریان کلیه

علل پلی سایتمی ثانویه: وابسته به EPO: غیر وابسته به هایپوکسی: زمانی که تولید EPO به صورت طبیعی

مختار است و نه در اثر هایپوکسی.



یا به علت تومورهای بدخیم هستند مثل HCC، RCC، همائزیوبلاستوم مخچه و یا علل غیر از تومورهای بدخیم مثل کیست کلیه، لئومیوما رحم، پیوند کلیه (به علت $EPO \uparrow$ ، فرد مدتی دچار اریتروسیتوز میشود) ، تومور ادرنال و یا داروها که EPO را به صورت تزریقی به عنوان دوپینگ استفاده میکنند و یا داروهای اندروژنیک مثل دانازول که علائم مردانه میدهد.

پلی سایتمی ورا (که جزء پلی سایتمی اولیه است)

یک اختلال مزمن و کلونال است که با افزایش HC و Hb و RBC count مشخص میشود. شیوع آن 2-3 مورد در هر 100,000 نفر است، سن شایع در آن 55-60 سالگی است و در خانمها شایعتر است.

اختلال ژنتیکی شاخص در اینها که در 90٪ موارد دیده میشود موتاسیون در ژن JAK2 است، این جهش 30-60٪ در میلو فیروز و ترومبوسیتوپنی اولیه هم دیده میشود.

ژن JAK2 ژنی است که باعث کنترل تولید EPO و RBC میشود و نقش مهمی بر روی آنها دارد. جهشی که در این ژن اتفاق می افتد، V617F را جایگزین والین کرده و با این جهش اثر مهمی آن از بین رفته و باعث تولید بدون کنترل RBC میشود.

تابلوی کلینیکی بیماری

- Plethora: به صورت برافروختگی، قرمزی و حالت التهایبی در صورت و زیر پلک در ملتحمه است.
- لوکوسیتوز: به علت اختلال در stem cell
- ترومبوسیتوز: شاید در پلی شایتمی ورا پلاکت هم بالا باشد (نرمال پلاکت 150,000 – 400,000 است که در اینجا ممکن است تا 1 میلیون هم برسد)
- میکروسیتوز ثانویه به کمبود آهن: به دلیل خونریزی یا فلبتومی، آهن کاهش پیدا میکند و RBC میکروسیت و هایپو کروم میشود. (اگر بیماری از ابتدا این را داشت یعنی از جایی blood loss دارد)
- Pruritus: خارش بعد از حمام، که علت آن آزاد شدن هیستامین از ماست سل ها و برخی مواد دیگر مثل اندوزین دی فسفات و... می باشد.
- ترومبوزهای غیر طبیعی: که ممکن در هر جایی باشد و از همه خطرناک تر سندرم Budd-Chiari است. که به دلیل افزایش ویسکوزیته ناشی از افزایش HC و Hb، سرعت جریان خون کاهش می یابد، همچنین پلاکت هم بالاست و اینها با هم هسته مرکزی ترومبوز را تشکیل میدهند. 15٪ پلی سایتمی ورا ممکن است با یک حادثه ترومبوتیک ماژور مراجعه کنند مثل MI, CVA، ترومبوفلیت، DVT و...

همچنین در پلی سایتمی ورا عروق ته چشم به علت افزایش HC و Hb و افزایش ویسکوزیته متسع شده و میتوانند خونریزی کنند که اگر شدید باشد میتواند باعث کوری شود. و مرض باید فلبتومی شود تا به حالت نرمال برگردد.

هر حادثه ترومبوتیک غیر قابل توجهی به خصوص در شکم را باید از نظر پلی سایتمی و به خصوص پلی سایتمی های نهفته بررسی کرد چون گاهی ظاهر آزمایشات نشان نمیدهد مثلاً در اسپلنومگالی HC و Hb در داخل طحال تجمع پیدا کرده و مقدار واقعی آنها نشان داده نمی شود.

- Erythromelalgia: قرمزی، تورم، سوزش انتهاها و درد که منجر به سیانوز و نهایتاً نکروز میشود و به صورت کف دست پر خون و انتهاهای سیاه ظاهر میشود. بیشتر ترمینالها را درگیر میکند مثل انگشتان، نوک بینی و لاله گوش که میتواند منجر به قطع عضو شود. اینها خیلی راحت به NSAID ها پاسخ میدهند مثل اسپرین.
- هایپر تنشن (HTN): که به علت افزایش Hb و RBC است.



- نقرس (Gout): به علت turn over بالای سلولی (تولید بدون کنترل و در نتیجه افزایش تخریب) شانس هایپر اوریمی و نقرس ثانویه افزایش می یابد. و باعث تورم انگشت شست پا به علت رسوب کریستالهای اسید اوریک در مفصل می شود که بسیار دردناک است.

بیمار می تواند به تدریج دچار Leukaemic transformation یا میلو فیبروز شود که در این حالت WBC, RBC و پلاکت کاهش پیدا میکند.

* در بیماری که فلبوتومی میشود به تدریج مشاهده میشود که نیازش به فلبوتومی کمتر میشود تا اینکه به حالت stable میرسد و به تدریج دچار کم خونی میشود که حتی نیاز به تزریق خون پیدا میکند.

* فلبوتومی و درمان در این بیماران باید تا جایی انجام شود که Hb در اقایان به 14 و در خانمها به 12 برسد.

- GI sx (distress های گوارشی): در اندوسکوپی از این بیماران، در دستگاه گوارش فوقانی آروزیون هایی دیده می شود که علت آن هیستامین و مواد دیگری است که ترشح میشود که در نهایت دچار خونریزی های گوارشی میشود.

- علامت های دیگر: سردرد که در 48٪ موارد به دلیل \uparrow ویسکوزیته و \downarrow جریان خون اتفاق می افتد، ضعف، خارش، خواب الودگی، تعریق زیاد، اختلال بینایی، \downarrow وزن، پاراستزی، دیس پنه، علائم مفصلی

معاینه فیزیکی

اسپلنومگالی، Plethora (که گاهی شاید با سیانوز اشتباه شود)، هیپاتومگالی، اختلالات عروق کوچک، اشکالات سیستولیک و دیاستولیک، ترومبوز، اریتروما لژیا، نقرس و بقیه چیز هایی که گفته شد.

Criteria های تشخیصی: A = Criteria ماژور B = Criteria مینور

A1: افزایش red cell mass: ولی خیلی اختصاصی نیست و به خصوص در اسپلنومگالی و فلبوتومی جواب کاذب میدهد.
A2: EPO نرمال یا کاهش یافته و O2 saturation بالا، که اگر بین 88-92٪ و مخصوصا بالای 92٪ قویا به نفع پلی سایتمی ورا است ولی اگر زیر 88٪ باشد پلی سایتمی ورا رد میشود. EPO نرمال یا کاهش یافته به این دلیل است که در پلی سایتمی ورا، تولید بدون کنترل RBC و \uparrow HC و Hb (به علت موتاسیون JAK2) را داریم که اینها باعث ساپرس EPO میشوند.
A3: طحال قابل لمس

A4: کروموزوم فیلا دلفیا منفی

B1: ترومبوسیتوز $< 400,000$

B2: نوتروفیلی $< 10,000$

B3: اسپلنومگالی که در رادیوگرافی دیده شود.

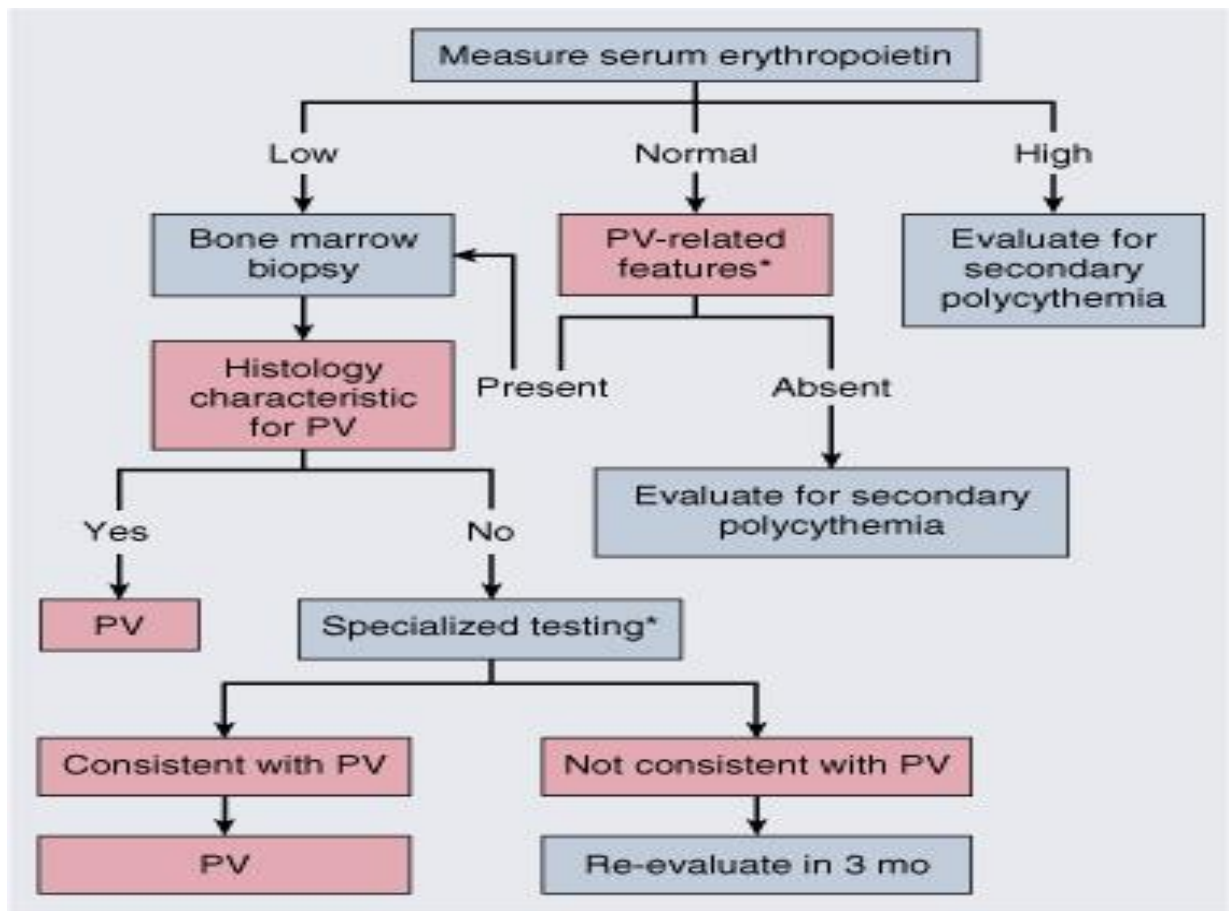
B4: کلونی های اریترئوئید خود مختار (Endogenous erythroid colonies): یعنی کلونی هایی که رشد غیر قابل کنترل و

غیر وابسته به EPO دارند. برای تشخیص این موضوع، کلونی فرد سالم را با کلونی فردی که پلی سایتمی ورا (PV) دارد را در یک محیط قرار می دهند، بعد از مدتی مشاهده میشود که رشد کلونی فرد سالم متوقف می شود ولی کلونی فرد با PV به رشد خود ادامه میدهد، سپس به محیط EPO اضافه میکنند پس مشاهده میشود که کلونی فرد سالم شروع به رشد میکند و کلونی فرد با PV رشدش افزایش می یابد. که این نشان میدهد که لابه لای کلونی های فرد با PV، کلونی های سالم نیز وجود دارد که رشد آنها با EPO افزایش می یابد.

برای تشخیص: باید 2B یا A دیگر + A1 + A2 باشد.



تشخیص پلی سایتمی ورا



© 2004, 2000 Elsevier Inc. All rights reserved.

توضیح شکل : ابتدا اندازه گیری میشود

• اگر EPO بالا بود ← پلی سایتمی ثانویه

• اگر EPO نرمال بود ← مشخصات PV را بررسی میکنیم ← اگر وجود نداشت ← از نظر پلی سایتمی ثانویه بررسی میکنیم .

زیر توضیح داده شده)

• اگر EPO پایین بود ← بیوپسی مغز استخوان میکنیم ← اگر مشخصات PV = پان هایپر پلازی را دیدیم که تشخیص PV میدهیم .

• اگر اریتروئید هایپر پلازی دیدیم ← تست های خاصی انجام میدهیم که مشخص شود این ناشی از PV است یا علل دیگری مطرح است.

WHO criteria

ماژور : 1- $Hb > 18/5$ در آقایان و $Hb > 16/5$ در خانمها 2- موتاسیون JAK2

مینور : 1- هایپر پلازی مغز استخوان 2- EPO سرم کمتر از مقدار نرمال 3- رشد بدون کنترل مغز استخوان

محیط in vitro طبق همان روشی که گفته شد .



تشخیص PV زمانی است که یا 1 مینور + 2 ماژور یا 2 مینور + 1 ماژور داشته باشیم .

درمان PV :

فلبوتومی برای کاهش ویسکوزیته و رسیدن HC به 45

هیدروکسی اوره ها که جنبه های پرولیفراتیو را کنترل میکنند ولی شانس AML را بالا میبرند .

دوستان توجه بفرمایند که حتما مباحث ترومبوسیتوپنی اولیه و میلو فیبروز را از روی کتاب و یا اسلاید ها مطالعه کنند چون استاد فرمودند که 50٪ سوالات این قسمت از این 2 مبحث خواهد بود .

نگارش و تایپ : فاطمه خجسته رحیمی ، زینب هاشمی جواهری

