

مروری بر مبانی انکولوژی و هماتولوژی

(منطبق بر هاریسون
و سیسیل ۲۰۱۸)

گروه علمی مؤسسه انتشاراتی پیشگامان پارسه

دکتر سکینه ابراهیمی

متخصص داخلی

فوق تخصص خون و سرطان بالغین



تعريف آنمی

Hb برای آقایان کمتر از ۱۳ gr/dL و برای زنان کمتر از ۱۲ gr/dL است.

قابل ذکر است که در ارزیابی کم خونی سطح HCT کمتر از سطح Hb مفید است چون به جای اندازه‌گیری مستقیم محاسبه می‌شود.

علایم و نشانه‌ها

آنمی بیشتر در غربالگری‌ها تشخیص داده می‌شود؛ بهندرت بیماران با علایم آنمی مراجعه می‌نمایند. کم خونی حاد در طی ازدستدادن خون با همولیز اتفاق می‌افتد.

با ازدستدادن میزان اندکی خون تغییر در منحنی جدادشدن اکسیژن هموگلوبین اتفاق می‌افتد و باعث افزایش تحويل اکسیژن به بافت‌ها می‌شود.

(از طریق کاهش pH و افزایش CO_2)

نکته

در خون ریزی حاد سطح HB و HCT میزان خون ازدست‌رفته را نشان نمی‌دهد در واقع در شرایط Blood Loss که به صورت حاد اتفاق می‌افتد براساس درصد خون ازدست‌رفته تظاهرات بالینی متفاوت است.

در صورت ازدستدادن ۱۵ - ۱۰ درصد کل حجم خون، علایم به صورت افت فشار و کاهش جریان خون ارگان‌هاست.

ازدستدادن ۳۰ - ۱۵ درصد حجم خون \leftarrow تغییرات اوتستاتیک و افت فشار و تاکی کارדי بارز است.

ازدستدادن بیش از ۳۰ درصد حجم خون \leftarrow که معادل بیش از دو لیتر در یک جنده متوسط است. نشانه‌های شوک هیپولمیک مثل گیجی، تنگی نفس، تعریق و افت فشار و تاکی کارדי ظاهر می‌شود.

در شرایطی که همولیز اتفاق می‌افتد، علایم به علت تخریب گویچه‌های قرمز، همولیز داخل عروقی با رهاشدن Hb آزاد به صورت کمردد حاد، Hb آزاد در ادرار و پلاسمای نارسايی کلیه همراه می‌باشد.

۱. افراد جوان تا زمانی که Hb کمتر از ۸ gr/dL - ۷ باشد هیچ علامتی ظاهر نمی‌شود.

۲. در زمانی که آنمی طی یک دوره چند روزه تا چند هفته رخ می‌دهد، حجم خون طبیعی است و یا مقداری افزایش می‌یابد. با تغییر در منحنی تجزیه اکسیژن تحويل اکسیژن به بافت‌ها تسهیل می‌شود.

بالتنه این مکانیسم جبرانی زمانی است که افت Hb ۳ - ۲ داشته باشیم و محافظت بیشتر با تحويل اکسیژن به اعضای حیاتی، از طریق تغییر مسیر خون از سمت کلیه و روده به پوست صورت می‌گیرد.

approach به آنمی

مواد مهم در رویکرد بیمار مبتلا به آنمی شامل موارد زیر است:

۱. شرح حال

۲. معاینه فیزیکی: ضربان قلب پرقدرت، نبض‌های محیطی قوی و یک سوپل سیستولیک

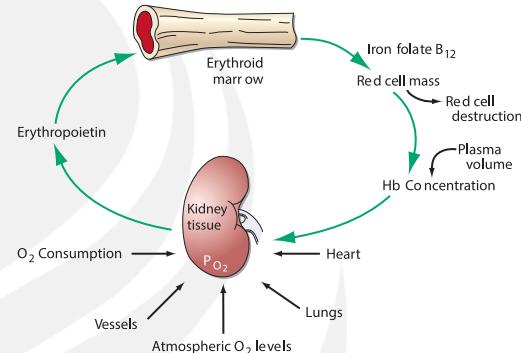
۳. شرح حال دارویی

۴. مصرف الکل

آنمی و پلی‌سایتمی

منطبق بر فصل ۵۹ هاریسون

STEMCELLها سلول‌های بنیادی در مغز استخوان هستند که قادرند تمام انواع سلول‌های خونی را تولید کنند. تنظیم‌کننده اصلی تولید RBC، EPO (اریتروبویوتین است). در نبود EPO سلول‌های پیش‌سا دچار اپوپتوز می‌شوند.



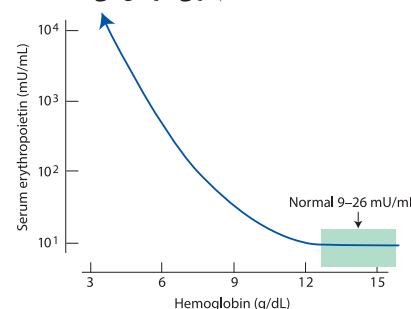
اولین پیش‌ساز اریترونید پرونورموبلاست است که ۴ - ۵ بار تقسیم می‌شود و نتیجه آن تولید ۳۲ - ۱۶ RBC نایاب است. بهنال تحولی EPO یا افزایش RBC پیش‌سازهای اولیه افزایش یافته و RBC بیش‌تری تولید می‌شود. طول عمر ۱۰ - ۱۰۰ روز است و با تولید طبیعی RBC روزانه ۱ - ۱/۸ درصد RBC‌های در گردش جایگزین می‌شوند.

EPO یک هرمون گلیکوپروتئینی است که به وسیله سلول‌های پوشاننده مویرگ‌های اطراف توبول‌های کلیه ایجاد و مقدار اندکی در کلیه تولید می‌شود.

در شرایطی که اختلال در انتقال اکسیژن به کلیه داشته باشیم، مثلاً آنمی هیپوکسی، و در تنگی شریان کلیوی تولید EPO افزایش می‌یابد.

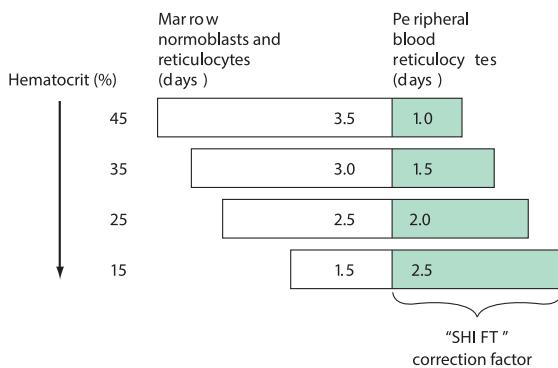
سطح طبیعی ۱۰ - ۲۵ EPO واحد در لیتر است. وقتی سطح Hb به زیر ۱۲۰

می‌رسد سطح EPO متناسب با شدت کم خونی افزایش می‌یابد.



در صورتی که ذخایر کافی از nutrient را داشته باشیم متناسب با شدت آنمی این سطح افزایش پیدا می‌کند و در عرض ۲ - ۱ هفته تولید RBC را به ۴ تا ۵ برابر افزایش می‌دهد.

می‌شوند در گرددش خون به صورت رتیکولوسیت بیش از یک روز باقی مانده و بنابراین تولید روزانه گوچه قرمز را به صورت کاذب بالاتر نشان می‌دهد.



سلول‌های اریتروئید حدوداً طی ۵ - ۴ روز تکامل می‌یابند. هنگامی که Hb طبیعی است، این سلول‌ها حدود یک روز به صورت رتیکولوسیت در گرددش خون باقی مانند، بنابراین درصد رتیکولوسیت بالا نشان داده می‌شود. برای تصحیح دوم عدد به دست آمده از تصحیح اول بر مدت زمانی که رتیکولوسیت‌ها در گرددش خون باقی می‌مانند، تقسیم می‌شود. در صورت فقدان پلی کرومایزی در اسپیر خون محیطی تصحیح دوم لازم نیست.

در آنemi تعداد گلوبول‌های قرمز پایین می‌آید و درصد رتیکولوسیت‌ها موجود در این تعداد بالاتر نشان داده می‌شود. به طور مثال اگر در ۲۰۰ عدد گلوبول قرمز ۲ عدد رتیکولوسیت باشد عدد رتیک یک درصد است. وقتی تعداد گلوبول قرمز به ۱۰۰ برسد دو عدد رتیکولوسیت در این مجموعه صدایی معادل دو درصد است. پس در آنemi این طور به نظر می‌رسد که درصد رتیکولوسیت بالا رفته است. برای این منظور از تصحیح اول استفاده می‌شود و تعداد واقعی رتیکولوسیت را به ما نشان می‌دهد.

آزمون‌های بررسی میزان ذخیره آهن

این آزمایشات شامل موارد زیر است:

۱. آهن سرم

TIBC. ۲

۳. TS (درصد اشباع ترانسفرین)

$$\text{آهن سرم} \times 100 = \frac{\text{Transferin Saturation}}{\text{TIBC}}$$

مقادیر طبیعی آهن سرم: ۵۰ - ۱۵۰ mg/dL

مقادیر طبیعی TIBC: ۳۰۰ - ۳۶۰ mg/dL

مقادیر طبیعی TS: ۲۵ - ۵۰ %

فریتین در مردان: ۱۰۰ mg/dL و در زنان ۳۰ mg/dL

سطح فریتین بین ۱۰ - ۱۵ mg/L تخلیه دمای آهن بدن را نشان می‌دهد.

فریتین به عنوان یک (APR) (واکنش دهنده فاز حاد) است. در شرایط التهابی زمانی که سطحی معادل ۲۰۰ دارد به معنی وجود حداقل مقدار آهن در ذخایر بافتی می‌باشد.

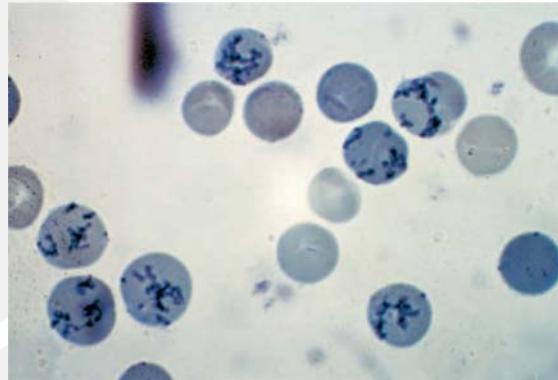
بررسی مغز استخوان در آنemi

در بیماران مبتلا به آنemi به علت کاهش تکثیر در مغز استخوان، علی‌رغم ذخایر آهن طبیعی، انجام این کار ضروری است.



اجسام هاول ژولی

ارزیابی اولیه نوع آنemi براساس سنجش تعداد رتیکولوسیت‌هاست که با رنگ اسیدی Supravital مشخص می‌شود که در واقع در این رنگ آمیزی RNA ریبوزومی باقی‌مانده تهشیش می‌شود.



رنگ آمیزی متیلن بلو رتیکولوسیت - رنگ آمیزی متیلن بلو

تعداد طبیعی رتیکولوسیت‌ها به طور طبیعی ۲ - ۱٪ است و جایگزینی ۱ - ۰٪ درصد جمعیت RBC‌ها را معنکس می‌کند. میزان تولید RBC حدود ۱۰ روز آغاز کم خونی به میزان ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد. برای تخمین پاسخ مغز استخوان، اجرای دو تصحیح ضروری است.

در اولین تصحیح تعداد رتیکولوسیت‌ها را براساس کاهش تعداد RBC‌ها در گرددش خون تعییل می‌کنند. با آنemi درصد رتیکولوسیت افزایش می‌یابد در حالی که تعداد مطلق آن‌ها بدون تغییر می‌ماند. برای تصحیح اول عدد Retic در نسبت Hb به Hb طبیعی ضرب می‌شود یا عدد Retic در نسبت HCT بیمار به HCT نرمال ضرب می‌شود.

Calculation of Reticulocyte Production Index

Correction #1 for Anemia:

This correction produces the corrected reticulocyte count.

In a person whose reticulocyte count is 9%, hemoglobin 7.5 g/dL, and hematocrit 23%, the absolute reticulocyte count = $9 \times (7.5/15)$ [or $\times (23/45)$] = 4.5%

Note: This correction is not done if the reticulocyte count is reported in absolute numbers (e.g., 50,000/ μ L of blood)

Correction #2 for Longer Life of Prematurely Released Reticulocytes in the Blood:

This correction produces the reticulocyte production index.

In a person whose reticulocyte count is 9%, hemoglobin 7.5 gm/dL, and hematocrit 23%, the reticulocyte production index

$$= 9 \times \frac{(7.5/15)(\text{hemoglobin correction})}{2(\text{maturation time correction})} = 2.25$$

وقتی آنemi ایجاد می‌شود، هر چه شدت آنemi بیشتر باشد رتیکولوسیت‌های زودرس وارد خون محیطی می‌شوند. بنابراین سلول‌هایی که زوده‌نگام از مغز استخوان رها

این پروتئین ممکن است حامل یک اتم آهن (متوفریک) و یا حامل دو اتم آهن (دیفریک) باشد. نیمه عمر پاکسازی آهن ترانسفرین ۶۰ تا ۹۰ دقیقه است.

آهن به رده اریتروئید در مغز استخوان تحويل داده می‌شود. اما این نیمه عمر تحت تأثیر آهن پلاسمای فعالیت مغز استخوان اریتروئیدی می‌شود.

در کمبود آهن و زمانی که تولید RBC به شدت کاهش می‌یابد این نیمه عمر به ۱۵ - ۱۰ دقیقه می‌رسد.

آهن متصل به ترانسفرین روزانه ۱۰ تا ۲۰ بار گردش می‌کند. سطح طبیعی آهن پلاسمای μL^{-1} - ۱۰۰ - ۸۰ است، میزان آنهایی که از مجموعه ترانسفرین عبور می‌کند، ۲۰ تا ۲۴ میلی‌گرم در روز است.

ترانسفرین دیفریک که حامل ۲ اتم آهن است بیشترین میل ترکیبی به رسپتور ترانسفرین را دارد. بیشتر رسپتور ترانسفرین (۳۰ تا ۳۰۰ هزار در هر مول) بر روی اریتروblastهای در حال تکامل است.

آهن متصل به ترانسفرین برای سنتز هم در دسترس سلول قرار می‌گیرد و ترانسفرین به جریان خون رها می‌شود. آهن مازاد بر نیاز سلول، به پروتئین ذخیره‌ای به نام آپوفریتین متصل می‌شود و فریتین را تشکیل می‌دهد. در یک فرد طبیعی نیمه عمر RBC ۱۲۰ روز است. بعد از پایان عمر RBC توسط رتیکولواندوتیال به عنوان سلولی مسن شناسایی شده و فاگوسیتوز می‌شود.

درون سلولهای رتیکولواندوتیال، Hb به گلوبین و سایر پروتئین‌ها به اسیدهای آمنیه تجزیه می‌شوند. آهن به سطح سلول رتیکولواندوتیال برمی‌گردد تا در معرض مولکولهای ترانسفرین قرار بگیرد.

هر یک سی سی از گوچه‌های قرمز mg ۱ عنصر آهن دارد. با درنظر گرفتن این که در یک فرد بالغ تولید گوچه‌های قرمز دو لیتر است، میزان آهن مورد نیاز برای گوچه‌های قرمز که به علت پیری تخریب می‌شود تا 20 mg/dL است.

نکته

مرد بالغ برای تأمین نیازهای خود روزانه 1 mg آهن نیاز دارد. نیاز یک خانم در سنین باروری $1/4\text{ mg}$ می‌باشد. با تحریک شدید روند تولید RBC نیاز به آهن 6 mg تا 8 mg برابر افزایش می‌یابد.

با توجه به روند گردش آهن در بدن چرا در جریان آنمی همولیز داخل عروقی آنمی میکروسیتیک هیپوکرومیک اتفاق می‌افتد؟

در همولیز خارج عروقی آهن حاصل از تخریب در فرایند ساخت RBC شرکت می‌کند، ولی در همولیز داخل عروقی به دلیل از دست رفتن آهن تولید RBC محدود می‌شود. نتیجه این فرایند این است که تولید RBC به بیش از $2/5$ افزایش نمی‌یابد و پاسخ مغز استخوان نیز به دلیل در دسترس نبودن میزان کافی آهن کند است؛ در نتیجه در این موقع کم خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک نظاهر می‌یابد.

تعادل آهن تغذیه‌ای

تنها مکانیسم برای خروج آهن از بدن ازدستدادن خون (از طریق خون‌ریزی گوارشی، عادت ماهیانه فرد یا سایر اشکال خون‌ریزی) و یا ریزش سلول‌های ابی‌تلیوم از پوست، روده و دستگاه ادراری تناسلی می‌باشد.

در کودکان و زنان بالغ میزان آهن در دسترس برای جذب و میزان نیاز بسیار به هم نزدیک است. (در واقع آهن بیشتری در این افراد نسبت به بقیه گروههای سنی لازم است).

آنمی فقر آهن و سایر آنمی‌های هایپوپرولیفراتیو

منطبق بر فصل ۹۳ هاریسون

از بین کم‌خونی‌ها، کم‌خونی ناشی از کاهش تولید، شایع‌ترین آنمی است.

آنمی فقر آهن در درجه اول و بعد از آن آنمی ناشی از التهاب، شایع‌ترین‌ها هستند. کم‌خونی ناشی از التهاب، مشابه فقر آهن تا حدودی به اشکالات متابولیسم آهن مرتبط می‌شوند.

آنمی‌های مرتبط با بیماری کلیوی، التهاب، سرطان و وضعیت‌های کاهش متابولیسم به علت پاسخ غیرطبیعی اریتروپویتین به آنمی می‌باشد.

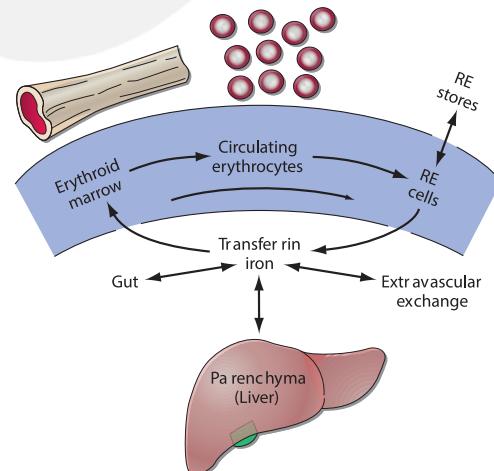
علت آنمی فقر آهن اختلال متابولیسم آهن ناشی از کمبود آهن می‌باشد.

آهن عنصر ضروری برای فعالیت تمام سلول‌های بدن است. نقش اصلی آن در پستانداران حمل اکسیژن به عنوان قسمتی از هموگلوبین است (اکسیژن در عضلات به میوگلوبین وصل می‌شود).

آهن در ساختمان آنزیم‌های حاوی آهن (سیتوکروم موجود در میتوکندری) یک عنصر ضروری است. طبیعتاً بدنبال کمبود آهن تولید Hb در سلول‌های اریتروئید دچار اشکال می‌شود و بدنبال آنمی ایجاد شده انتقال اکسیژن به بافت‌ها کاهش می‌یابد.

	Body Iron Distribution	
	ADULT MALE, 80kg	ADULT FEMALE, 60kg
Hemoglobin	2500	1700
Myoglobin/enzymes	500	300
Transferin iron	3	3
Iron stores	600-1000	0-300

مسیر اصلی تبادل آهن در شکل زیر نشان داده شده است:



آنمی که از رژیم غذایی یا ذخایر بدن آزاد می‌شود به صورت متصل به ترانسفرین در پلاسمای وجود دارد. **ترانسفرین پروتئینی است که آهن را در خون حمل می‌کند.**



۴. برای خانم ۳۵ ساله‌ای به علت فقر آهن $\frac{g}{dl}$ قرص فروش سولفات تجویز کرده‌اید. وی به دلیل تهوع و دل درد مصرف دارو را قطع کرده است. کدام اقدام برای این بیمار مناسب‌تر است؟

- الف) فروش سولفات با دوز کمتر شروع شود.
 - ب) درمان قبلی را تا ایجاد تحمل ادامه دهد.
 - ج) تزریق خون انجام شود.
 - د) آهن دکستران عضلانی تزریق شود.
۵. خانم ۴۰ ساله‌ای ۲ سال قبل به علت پروفوراسیون اولیه زخم پیتیک گاسترکتومی توقال شده است، ولی اکنون حامله است. بابت پیشگیری از آنemi فقر آهن کدام اقدام را انجام می‌دهید؟

- الف) تجویز فروش سولفات
 - ب) مصرف مواد گوشتی بیش‌تر
 - ج) تجویز محلول‌های حاوی آهن
 - د) تزریق عضلانی Irondextran
۶. بیمار آفای ۵۰ ساله‌ای است که مبتلا به فقر آهن می‌باشد و مصرف آهن خوراکی را به خوبی تحمل نمی‌کند. چنانچه وزن بیمار ۶۰ کیلوگرم و CBC وی به شرح ذیل باشد، میزان آهن تزریق مورد نیاز جهت اصلاح هموگلوبین و تکمیل ذخایر آهن این بیمار به کدام عدد ذیل نزدیک‌تر است؟

$$WBC = ۷۰۰۰, PLT = ۲۲۰۰۰, Hb = ۱۰ \frac{g}{dl}$$

- الف) ۷۰۰ میلی‌گرم
- ب) ۱۰۰۰ میلی‌گرم
- ج) ۱۷۰۰ میلی‌گرم
- د) ۲۷۰۰ میلی‌گرم

۷. خانم ۷۰ ساله‌ای به علت ضعف و بی‌حالی پیش‌رونده در طول دو ماه گذشته مراجعه کرده است. اخیراً هنگام بالا رفتن از پله دچار تنگی نفس شدید و درد قفسه سینه می‌گردد. در معاینه رنگ پریدگی شدید دارد. S3 Gallop و در هر دو ریه رال basilar دارد.

$$WBC = ۵۹۰۰, NO = ۸۲, Hb = ۵ / ۹$$

- الف) $PLT = ۳۸۳, MCV = ۵۶, Serum Ferritin < ۱. \frac{Pg}{dl}$
 - ج) $Serum Iron = ۲۴ \frac{mg}{dl}, TIBC = ۷۲۴ \frac{\mu g}{dl} (۲۵۰ - ۴۱۰)$
- کدام‌یک از موارد زیر را پیشنهاد می‌کنید؟

- الف) تزریق خون و بررسی دستگاه گوارش
- ب) تجویز آهن خوراکی و بررسی دستگاه گوارش
- ج) تزریق خون و بررسی دستگاه گوارش در صورت عود کم‌خونی
- د) تجویز آهن خوراکی و بررسی دستگاه گوارش در صورت عود کم‌خونی

نمونه سوالات آزمون

۱. خانم ۲۵ ساله‌ای قصد دارد برای اولین بار حامله شود. نامبرده از سلامت عمومی خوبی برخوردار است. آزمایشات انجام‌شده به شرح زیر است:

$$WBC = ۵۰۰۰, Hb = ۱۲ \frac{g}{dl}, MCH = ۲۷\mu g$$

$$Plt = ۳۰۰۰۰, Serum Iron = ۵۰ \frac{\mu g}{dl} (۵۰ - ۱۵۰)$$

$$TIB = ۳۵۶ \frac{\mu g}{dl} (۲۵۰ - ۳۷۰), Ferritin = ۱۹ \frac{mg}{dl}$$

کدام‌یک از گزینه‌های زیر به ایشان پیشنهاد می‌شود؟

(الف) بالانس آهن نرمال است و نیاز به مکمل آهن ندارد.

(ب) بالانس آهن منفی است و نیاز به مکمل آهن دارد.

(ج) بهتر است حامله شود و از ماه پنجم حاملگی درمان با آهن شروع شود.

(د) بهتر است حامله شود و با غذاهای حاوی آهن نیاز بدن را رفع سازد.

۲. خانمی ۲۰ ساله به علت خستگی مراجعه نموده است. آزمایشات بیمار به شرح زیر می‌باشد:

$$Hb = ۱۳ \frac{g}{dl}, MCV = ۸۱, Protoporphyrin = ۱۵۰$$

$$Iron saturation = \% ۸ / ۸, SI = ۴۵, TIBC = ۴۰۰$$

$$Ferritin = ۱۴ \frac{mg}{dl}$$

این بیمار در چه مرحله‌ای قرار دارد؟

(الف) Normal

(ب) Negative Iron Balance

(ج) Iron Deficientery Thropoiesis

(د) Iron Deficiency Anemia

۳. مرد ۶۰ ساله‌ای به علت کم‌خونی شدید بعد از یک عمل جراحی زانوی راست مراجعه نموده است. بیمار در گذشته مرتب خون اهدا می‌کرده و از قرص آسپرین روزانه استفاده می‌نموده است. همچنین ۲ واحد خون قبل از عمل داده که در حین عمل به وی تزریق شده است. یک هفتۀ بعد از عمل فشار خون طبیعی است. نبض بیمار ۷۵ در دقیقه می‌باشد.

$$Hb = ۸g, WBC = ۷۵۰۰, MCV = ۶۵$$

جراح بیمار دستور تزریق ۲ واحد خون را برای بیمار پیشنهاد نموده است. کدام‌یک از درمان‌های زیر را انتخاب می‌کنید؟

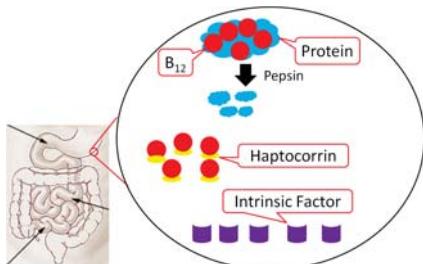
(الف) تزریق ۲ واحد خون

(ب) تجویز آهن خوراکی

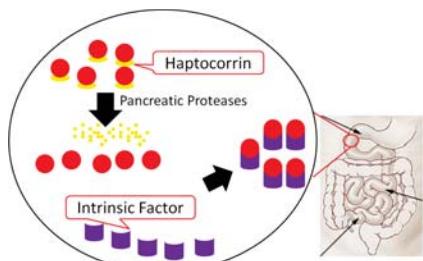
(ج) بررسی دقیق از محل زخم و وجود خون‌ریزی

(د) تجویز خون کامل

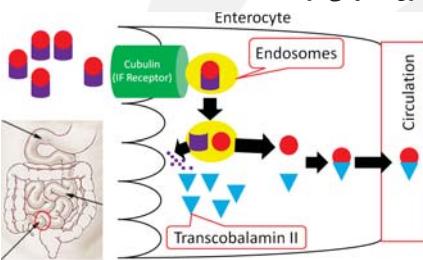
کوبالامین موجود در غذا توسط آنزیم‌های معده، دوازده‌ه و زنون از پروتئین‌ها آزاد می‌شود و به سرعت با گلیکوپروتئین برازی (هپاتوکورین) ترکیب می‌شود.



در روده باریک هپاتوکورین تحت تأثیر تریپسین پانکراس تجزیه می‌شود. کوبالامین به IF متصل می‌شود (IF در سلول‌های جداری فوندوس و جسم معده تولید می‌شود و به موازات اسید هیدروکلریک ترشح می‌شود).



ترکیب B₁₂-IF وارد اینثوم می‌شود. پس از یک تأخیر ۶ ساعته B₁₂ متصل به کوبالامین در جریان خون ظاهر می‌شود.



AMN IF نیز به کوبالین‌های روی غشاء ریزپریز سلول روده متصل می‌شود و به وسیله AMN (آمنیونس) اندوستینوز می‌شود. کوبالین‌ها رسپتور B₁₂-IF هستند.

روزانه ۰/۵ تا ۵ میکروگرم کوبالامین وارد صfra می‌شود. کوبالامین صfra به IF متصل می‌شود و قسمت عمده‌ای از آن همراه با کوبالامین آزادشده از سلول‌های روده‌ای ریزش یافته، بازجذب می‌شود. مقدار عمده‌ای از کوبالامین وارد چرخه روده‌ای کبد می‌شود و کسانی که سوءجذب دارند بسیار سریع‌تر از آن‌هایی که گیاه‌خوارند دچار کمبود کوبالامین می‌شوند.

دو پروتئین ناقل B₁₂ در پلاسما وجود دارد: ۱) TCI و ۲) TCII.

۱. TCI: یک هپاتوکورین است و منبع آن گرانول‌های ویژه نوتوفیل است. دو سوم TCI با کوبالامین اشاع می‌شود و پیوند محکمی دارد. رسپتور گلیکوپروتئینی روی سلول‌های کبدی در برداشت TCI در پلاسما دخیل‌اند.
۲. TCII: این پروتئین در کبد و سایر بافت‌ها از جمله ماکروفاژ، اینثوم و اندوتلیوم ساخته می‌شود. TCII به ازای هر لیتر پلاسما ۲۰ - ۶۰ نانوگرم کوبالامین حمل می‌کند و به راحتی B₁₂ را به مغز استخوان، جفت و دیگر بافت‌ها تحویل می‌دهد.

آنمی مگالوبلاستیک

منطبق بر فصل ۹۵ هاریسون

در آنمی مگالوبلاستیک اختلال در تکامل RBC است. مغز استخوان پرسلول است و اریتروبویوت غیر مؤثر دارد و علت آن کمبود B₁₂, اسیدفولیک و یا ناهنجاری‌های ژنتیکی و اکتسابی است. ویژگی همه آنمی‌های مگالوبلاستیک اختلال در ساخت DNA است.

علل آنمی مگالوبلاستیک:

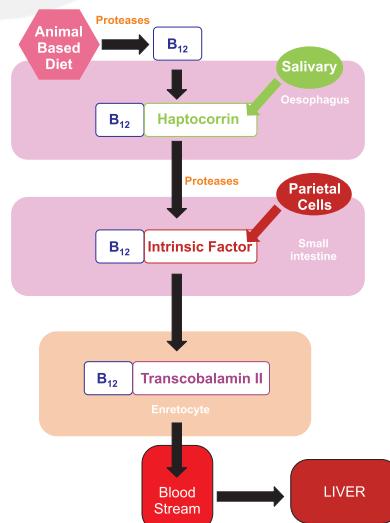
۱. کمبود کوبالامین و اختلال در متاپولیسم آن
۲. کمبود فولات و اختلال در متاپولیسم
۳. درمان با داروهای ضدفولات (مثل MTX)

منابع غذایی و مقدار مورد نیاز B₁₂

۱. فقط توسط ارگانیسم‌ها تولید می‌شود.
۲. در نشخوارکنندگان از پیشین روده بدست می‌آورند.
۳. در انسان تنها منبع، غذا با منشا حیوانی است (گوشت، ماهی و محصولات لبنی) سیزیحات و میوه‌ها عاری از B₁₂ هستند. رژیم غذایی ۳۰ - ۵ میکروگرم B₁₂ دارد. بالغین ۳ - ۱ میکروگرم از ادرار دفع می‌کنند (۱% ذخایر بدن). نیاز روزانه به آن ۱ - ۳ میکروگرم است. اگر دریافت ویتامین برای ۴ - ۳ سال کامل قطع شود این میزان برای دفع نیازهای بدن کافی است.

جذب B₁₂

جذب B₁₂, در مخاط دهان، دوازده‌ه و اینثوم رخ می‌دهد (کمتر از ۱ درصد) جذب B₁₂, در اینثوم با واسطه IF است.



نکته

تومورهایی که با حالت پلیمورفیسم و آنزیم‌های واپسیه به فولات شناسایی شده است شامل لنفوم فولیکولی، سرطان پستان و سرطان معده می‌باشد. مکمل اسیدفولیک افزایش یا کاهش مهمی در بروز سرطان در ۵ سال اول درمان ندارد.

اسیدفولیک باعث رشد تومور شده پس در تومور اثبات شده جایگاهی ندارد، مگر آنکه مگالوبلاستیک به دلیل کمبود فولات وجود داشته باشد.

درمان افراد مبتلا به هموسیتین اوری با B_{12} و B_6
در مقیاس دارویی توانسته کاهش در حادث قلبی عروقی را نشان دهد.

تظاهرات هماتولوژیک

یافته‌های اسید خون محیطی:
۱. RBC .۱ ماکروسیت.

۲. MCV بالای ۱۰۰ است مگر تالاسمی یا فقر آهن داشته باشد که در این صورت MCV نرمال می‌شود.

۳. نوتروفیل هایپرسگمانته (پنج سگمانه)

۴. کاهش تعداد گرانولوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها (اما معمولاً بالای ۱۵۰۰ است).

۵. کاهش پلاکت (بهندرت کمتر از ۴۰ هزار است).

شدت همه تغییرات بسته به شدت کم‌خونی است. در بیماران بدون کم‌خونی حضور چند ماکروسیت و نوتروفیل هایپرسگمانته در خون محیطی می‌تواند تنها نشانه اختلال زمینه‌ای باشد.

اسیدفولیک خطر استروک را کاهش می‌دهد اما از مرگ پیشگیری نمی‌کند. در یک مطالعه، کاهش استروک در افرادی که اناناپریل و اسیدفولیک بالا دریافت کرده‌اند در مقایسه با اناناپریل به تنها یک دیده شده است.

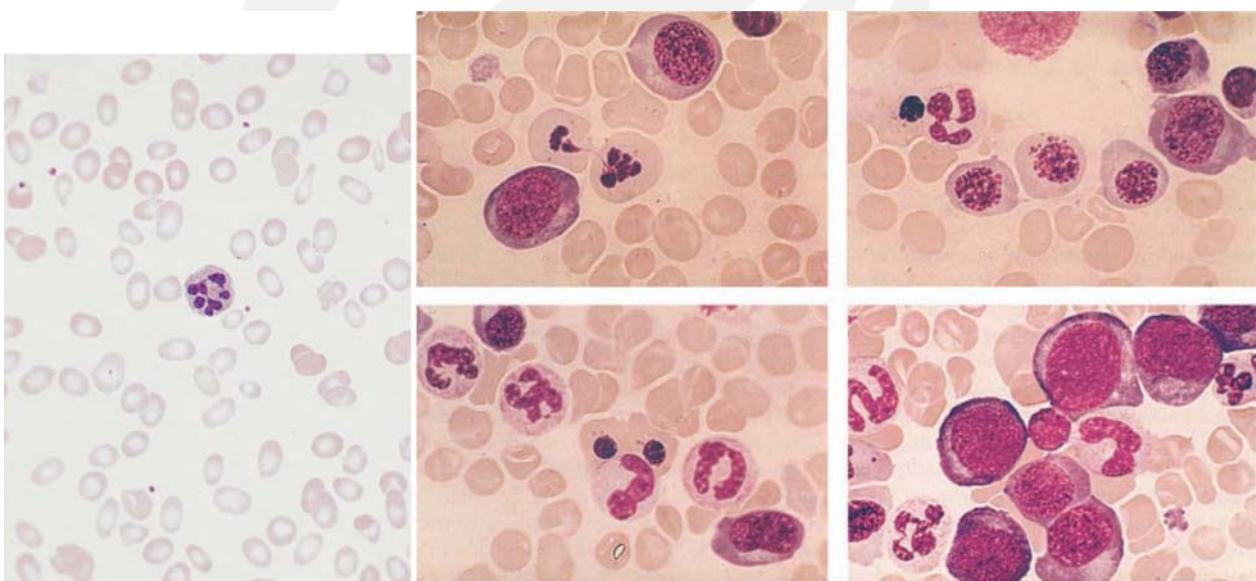
ترومبوzoz وریدی در کسانی که کمبود اسیدفولیک و B_{12} داشته‌اند در مکان‌های غیرمعمول ایجاد می‌شود. بهطور مثال در این افراد ترومبوzoz ورید مرکزی بعد از سطح هموسیتین بالا اتفاق می‌افتد.

بدخیمی‌ها

استفاده از اسیدفولیک در حاملگی باعث کاهش ALL در بچگی شده است. پلیمورفیسم C677T MTHFR ارتباط منفی با لوکمی از نوع Mix Lineage و ارتباط مثبت با هیپرديپلوئیدی در خردسالان مبتلا به ALL یا لوکمی میلوئید حاد یا ALL کودکی دارد.

پلیمورفیسم A1298C با لوکمی هیپرديپلوئید مرتبط است.

پلیمورفیسم C677T با کاهش کانسرکولورکتال همراه است.



نمای مغز استخوان در آنکی مگالوبلاستیک شدید (نوتروفیل هایپرسگمانته)

در موارد شدید تجمع سلول‌های ابتدایی در مغز استخوان نمایی شبیه لوکمی میلوئید حاد ایجاد می‌کند. در آنکی خفیف تشخیص تغییرات مغز استخوان مشکل است.

اصطلاح مگالوبلاستوئید به سلول‌هایی که هم هسته‌هایی با ظاهر نابالغ دارند و هم به طور ناقص هموگلوبین دار شده‌اند، اطلاق می‌شود و معمولاً در MDS دیده می‌شود.

تغییرات کروموزومی

۱. شکست تصادفی

۲. کاهش جمع شدگی

۳. پخش شدن سانترومر

تغییرات مغز استخوان

۱. مغز استخوان پرسول است و علت آن تجمع سلول‌های بدبو ناشی از مرگ انتخابی سلول‌های بالغ‌تر در اثر آپوپتوز است.

۲. هسته اریتروبلاست شکل خود را علی‌رغم بالغ و Hb دارشدن سیتوپلاسم حفظ می‌کند. هسته سلول‌ها از نرم‌وبلاست بزرگ‌تر هستند و ممکن است تعداد زیادی سلول با هسته‌های لنفوئیدی خارج از مرکز و یا قطعات هسته دیده شوند.

۳. متامیلوسیت‌های ژانت (غول‌بیکر) و بدشکل

۴. مگاکاریوسیت‌های هایپرپلی‌پلوبیتی.

ممولاً علت آنemi اپلاستیک ناشناخته است؛ گاهی با اخذ شرح حال می‌توان علت احتمالی را یافت.

Classification of Aplastic Anemia and Single Cytopenias

ACQUIRED	INHERITED/CONSTITUTIONAL
Aplastic Anemia	
Secondary	Fanconi anemia
Radiation	Dyskeratosis congenita/telomere disease
Drugs and chemicals	Shwachman-Diamond syndrome
Regular effects	Familial aplastic anemia/leukemia predisposition syndromes: GATA2, RUNX1, CTLA4 , and others
Idiosyncratic reactions	
Viruses	
Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis)	
Hepatitis (non-A, non-B, non-C hepatitis)	Nonhematologic syndromes (Down, Dubowitz, Seckel)
Parvovirus B19 (transient aplastic crisis, pure red cell aplasia [PRCA])	
HIV-1 (AIDS)	
Immune diseases	
Eosinophilic fasciitis	
Hypoimmunoglobulinemia	
Large granular lymphocytosis (LGL)	
Thymoma/thymic carcinoma	
Graft-versus-host disease in immunodeficiency	
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	
Pregnancy	
Idiopathic	
Cytopenias	
PRCA (see Table 98-4)	Congenital PRCA (Diamond-Blackfan anemia)
Neutropenia/agranulocytosis	
Idiopathic	Kostmann syndrome
Drugs, toxins	Shwachman-Diamond syndrome
LGL	Reticular dysgenesis
Pure white cell aplasia (+/- thymoma)	
Thrombocytopenia	
Drugs, toxins	Amegakaryocytic thrombocytopenia
Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia	Thrombocytopenia with absent radii Other rare germline mutations

علل آنemi اپلاستیک

رادیوتراپی: باعث آسیب به DNA می‌شود. MDS و لوکمی از عوارض دیررس رادیوتراپی است در حالی که آنemi اپلاستیک این گونه نیست.

مواد شیمیایی: بنزن می‌تواند عامل آنemi اپلاستیک، لوکمی حاد و ناهنجاری‌های مغز استخوان باشد. میزان مواجهه و استعداد ژنتیکی فرد، عامل ایجاد لوکمی می‌باشد.

داروها: اثر این داروها وابسته به دوز می‌باشد و در تمام دریافت‌کنندگان داروها دیده می‌شود. تعدادی از داروها هم به صورت ایدیوسنکراتیک و غیروابسته به دوز باعث سرکوب مغز استخوان می‌شوند. بیماران مبتلا به ترومبوسیاتونپنی ممکن است با مصرف NSAID دچار پتشی شوند.

یادداشت:

سندروم‌های نارسایی مغز استخوان (آنemi اپلاستیک و میلودیسپلазی)

منطبق بر فصل ۹۸ هاریسون

این نوع آنemi به صورت نورومکروم و نوروموسیت یا ماکروسویت است. Retic کاهش یافته است. MDS، PRCA (اپلاستیک خالص گوییده‌های قرمز) و میلوفیتیزی عفونت و یا التهاب و سرطان این حالت را ایجاد می‌کنند. تظاهر این نارسایی از یک آنemi تا پان‌سایتوپنی متغیر است.

Differential Diagnosis of Pancytopenia

Pancytopenia with Hypocellular Bone Marrow

Acquired aplastic anemia	Constitutional aplastic anemia (Fanconi anemia, dyskeratosis congenita, and others)
	Hypocellular myelodysplastic syndrome
	Rare aleukemic leukemia
	Some acute lymphoid leukemia
	Rare lymphomas of bone marrow
	Copper deficiency

Pancytopenia with Cellular Bone Marrow

Primary bone marrow diseases	Secondary to systemic diseases
Myelodysplastic syndromes	Systemic lupus erythematosus
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Hypersplenism
	B ₁₂ , folate deficiency
	Copper deficiency
Myelofibrosis	Alcohol
Aleukemic leukemia	HIV infection
Myelophthisis	Brucellosis
Bone marrow lymphoma	Sarcoidosis
Hairy cell leukemia	Tuberculosis
	Leishmaniasis
	Sepsis

Hypocellular Bone Marrow ± Pancytopenia

Q fever
Legionnaires' disease
Anorexia nervosa, starvation
Mycobacterium

آنemi اپلاستیک

ممکن است سرشته با اکتسایی باشد. نوع ژنتیکی آن در مواردی مثل آنemi فانکونی دیس کراؤز مادرزادی دیده می‌شود که به صورت ناهنجاری‌های جسمانی ویژه و پان‌سایتوپنی تظاهر می‌یابد.

موتاسیون در MPL, CATA2, RUNX1 باعث تظاهر نارسایی مغز استخوان در افراد بالغ به ظاهر سالم می‌شود.

نوع اکتسایی نیز ممکن است در مصرف داروها باشد. آنemi اپلاستیک با هر دو بیماری MDS و PNH مرتبط است.

میزان ابتلای مرد و زن در این بیماری یکسان است. شیوع آن در نوجوانان در دهه بیست عمر و اوچ دوم آن در دوران سالخوردگی است.

ATP مختل می‌شود. با بالارفتن سن RBC فعالیت بیشتر آنزیم‌های آن کاهش می‌یابد، سلول‌های پیر به C3 متصل و اپسونیزه می‌شوند و توسط سیستم رتیکولو اندوتیال برداشته می‌شود. هرگونه نارسایی در سوخت‌وساز در نهایت به آسیب ساختمانی غشاء RBC و کاهش طول عمر RBC منجر می‌شود.

اگر سرعت تخریب RBC از توانایی مغز استخوان برای تولید RBC فراتر برود اختلال همولیتیک به جهت کم خونی همولیتیک تظاهر می‌یابد.

آزمون طلایی برای اثبات کاهش طول عمر RBC انجام مطالعه بقای RBC است:

Cr 51 توسط RBC شاندار می‌شود. فعالیت رادیواکتیو باقی‌مانده را طی چند روز تا چند هفته اندازه‌گیری می‌کنند.

اگر همولیز دار باشد، با ترشح EPO از کلیه، آنمی جبران می‌شود و در این حالت همولیز اصطلاحاً جبران می‌شود. در این موارد پیامد خاصی دیده نمی‌شود جز این که نیاز به اسیدوفولیک افزایش می‌یابد. اگر همولیز راجعه با پایدار باشد افزایش تولید BIL تشکیل سنتگ‌های صفرایی را تسهیل می‌کند. بعد از همولیز زمانی که بروند ۵۰ مغز استخوان کاملاً معادل تخریب گویچه‌های قرمز است همولیز جبران شده است و بنابراین کم خونی رخ نمی‌دهد.

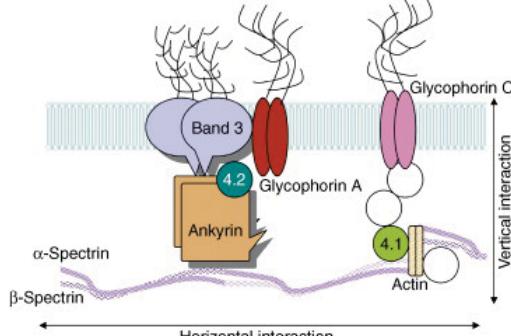
در بعضی موارد همولیز ارثی، همولیز جبران شده است و در شرایطی مثل **بارداری**، **کمبد فولات**، **نارسایی کلیه** همولیز از حالت جبران شده خارج، و آنمی ایجاد می‌شود.

در بیماران مبتلا به همولیز عفونت با پاروویروس B باعث افت شدید Hb می‌شود که به آن **کریزاپلاستیک گفته** می‌شود.

آنمی همولیتیک ارثی ممکن است به علت‌های زیر رخدده:

- اختلال در Hb
- کمپلکس غشاء
- اسکلت سلولی
- دستگاه سوخت‌وساز

غشاء‌ی چربی در لایه کلسترون و فسفولیپید را در خود جای داده است و حاوی تعدادی پروتئین می‌باشد. پروتئین‌ها به دو طرف غشاء گسترش پیدا کرده‌اند.



پروتئین‌ها از طریق تکیه‌گاهی از جنس GPI (گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول) به غشاء محکم شده‌اند. غشاء گیرندهای برای **کمپلمان** و سایر لیگاندها دارد. فراوان ترین این پروتئین‌ها **گلیکوفورین‌ها** و پروتئینی موسوم به **باند ۳** است که یک ناقل آبیونی است. در زیر غشاء و مماس با آن، شبکه‌ای از پروتئین هست که اسکلت سلولی را تشکیل می‌دهد. پروتئین اصلی اسکلت سلولی **اسپکترین** است که دو جزء α و β دارد. غشاء به واسطه مجموعه پروتئینی (شامل انکرین، پروتئین‌های موسوم به باند ۱:۴، باند ۲:۴) به اسکلت سلولی متصل می‌شود.

آنمی همولیتیک

منطبق بر فصل ۹۶ هاریسون

به طور کلی علت ایجاد آنمی کاهش تولید یا افزایش تخریب یا ازدستدادن حاد خون می‌باشد. آنمی همولیتیک می‌تواند ارثی یا اکتسابی، حاد یا مزمن باشد و شدت آن از خفیف تا شدید می‌باشد.

محل همولیز می‌تواند داخل عروق یا خارج عروقی باشد و یا علت Intra capsular یا extra capsular داشته باشد.

Classification of Hemolytic Anemias		
	INTRACORPUSCULAR DEFECTS	EXTRACORPUSCULAR FACTORS
Inherited	Hemoglobinopathies Enzymopathies Membrane-cytoskeletal defects	Familial (atypical) hemolytic-uremic syndrome
Acquired	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Mechanical destruction (microangiopathic) Toxic agents Drugs Infectious Autoimmune

تظاهرات بالینی

در برخی موارد به صورت حاد است مثل G6PD که یک اورژانس پزشکی تلقی می‌شود و در مواردی مثل اسپروسویتوز یا بیماری آگلوتینین سرد تشخیص سال‌ها به تأخیر می‌افتد. علامت اصلی در این‌ها **زردی** است. در بیشتر موارد **طحال بزرگ** است و گاهی **کبد** نیز بزرگ می‌شود. در همه موارد کم خونی مادرزادی ممکن است تغییرات استخوانی دیده شود (البته نه بهشت تالاسمی).

ویژگی‌های آزمایشگاهی

LDH, Indirect Bil, AST و **Retic** بالا می‌رود. اروبیلینوژن هم در ادرار هم در مدفعه ظاهر می‌یابد. RBC مکروسویت می‌شود. در خون محیطی پلی‌کرومایزی دیده شود. BMA و BMB ضرورتی ندارد اما در آنمی همولیتیک هایپرپلازی ارتوئید دیده می‌شود.

Features Common to Most Patients with a Hemolytic Disorder	
General examination	Jaundice, pallor
Other physical findings	Spleen may be enlarged; bossing of skull in severe congenital cases
Hemoglobin level	From normal to severely reduced
MCV, MCH	Usually increased
Reticulocytes	Usually Increased
Bilirubin	Almost always increased (mostly unconjugated)
LDH	Increased (up to 10x normal with intravascular hemolysis)
Haptoglobin	Reduced to absent if hemolysis is at least in part intravascular)

در آنمی همولیتیک چه اتفاقی برای RBC می‌افتد؟

با بالا رفتن سن RBC (سن معمول ۱۲۰ RBC روز است) میتوکندری در RBC نابود می‌شود و به دنبال آن فسفریلایسیون اکسیداتیو از بین می‌رود، بنابراین تولید

تقطیم‌بندی AML

طبق WHO تقطیم‌بندی براساس ویژگی‌های ایمونو‌فوتاپی خصوصیات بالینی، ناهنجاری مولکولی سیتو‌ژنتیکی و مورفو‌لوزی می‌باشد. برای تشخیص AML بلاست بالای ۲۰ درصد نیاز است.

WHO 2016 Classification of Acute Myeloid Leukemia and Related Neoplasms

Acute myeloid leukemia (AML) with recurrent genetic abnormalities
 AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
 Acute promyelocytic leukemia with PML-RARA
 AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
 AML with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
 AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
 AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
 Provisional entity: AML with BCR-ABL1
 AML with mutated NPM1
 AML with biallelic mutations of CEBPA
 Provisional entity: AML with mutated RUNX1
 AML with myelodysplasia-related changes
 Therapy-related myeloid neoplasms
 AML, not otherwise specified (NOS)
 AML with minimal differentiation
 AML without maturation
 AML with maturation
 Acute myelomonocytic leukemia
 Acute monoblastic/monocytic leukemia
 Pure erythroid leukemia
 Acute megakaryoblastic leukemia
 Acute basophilic leukemia
 Acute panmyelosis with myelofibrosis
 Myeloid sarcoma
 Myeloid proliferations related to Down syndrome
 Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
 Myeloid leukemia associated with Down syndrome

فاکتورهای پروگنوسیتیک

۱. مهمترین فاکتور پروگنوسیتیک در زمان تشخیص یافته‌های کروموزومی است.

پروگنوز خوب:

t(۱۵,۱۷), CBFB, t(۸,۲۱), Inv(16), RUNX1 - RUNX1T1, CBF - myH1

پروگنوز متوسط:

FLT3 - ITD + NMP1, t(۹,۱۱), MLLT3 - KMT2A که در گروه خوب و بد قرار نگیرد.

پروگنوز بد:

GATA2, t(۳ : ۳), Inv (3), t(۹,۲۲), 11q23, t(۶,۹), FLT3 موتاسیون، مونوزومی ۵، مونوزومی ۷، کاریوتایپ Complex, کاریوتایپ ASXL1 مونوزومی، موتاسیون P53، موتاسیون RUNX1 و موتاسیون

InV16• با اوزینوفیل‌های غیرطبیعی مغز استخوان• با وجود Aurerod (اجسام میله‌ای باریک در بلاست‌ها) و سارکوم میلوئید همراهی دارد. • t(۹,۲۱) و درگیری 11q23 با اختصاصات متوسیتی همراه است. (۱۵,۱۲) t(۱۵,۱۷) با dIC مرتبط است.

شیوع (۱۵,۱۷) t(۸,۲۱) در جوانان و (۵q) del (7q) در افراد مسن بیشتر است.

لوکمی میلوئید حاد

منطبق بر فصل ۱۰۰ هاویسون

این بیماری به صورت انفیلتراپیون خون مغز استخوان و سایر بافت‌ها با سلول‌های نوپلاسمی سیستم خون‌ساز مشخص می‌شود. شایع‌ترین لوکمی در افراد مسن با متوسط سن ابتلای ۶۷ سال است و سوروبیوال ۵ ساله ۲۷٪ می‌باشد.

در خیلی موارد Idiopathic است، تماس شغلي و رادیاسیون و زنتیک می‌تواند عامل باشد اما در این خصوص شواهد قوی نداریم. نقش ویروس‌ها نیز در بعضی مطالعات مطرح شده اما قطعی نیست. موتاسیون‌های زنی که با افزایش سن اتفاق می‌افتد می‌تواند عامل AML باشد.

نقایص ژنتیکی مرتبط با AML

۱. موتاسیون‌های ژرم‌لاین شامل GATA2, ETV6, ANKRD26, RUNX1 و CEBPA عامل DDX6 است.

نکته

موتاسیون ETV6, ANKRD₂₆, RUNX1 با اختلالات پلاکتی همراه است.

۲. سندروم‌های نارسایی مغز استخوان؛ مثل آنمی فانکونی، سندروم شواخمن دیاموند یا آنمی دیاموند بلک فان.

۳. اختلال بیولوژی تلومراز؛ مثل کراتوزیس کلنزنیتا

۴. سندروم‌های ژنتیکی با آنپلاؤنیدی کروموزومی سلول‌های سوماتیک؛ مثل سندروم داون یا تریزومی ۲۱ (سندروم داون در افراد زیر ۴ سال با ژن GATA مرتب است).

بیماری‌های ژنتیکی مرتبط با AML

آنمی فانکونی، سندروم بلوم، آناکسی تلانزکتازی که نقص در ترمیم DNA دارند. سندروم Kostman که اختلال در رسپتور GCSF و نوتروفیل الاستاز است.

داروهای مرتبط با ایجاد AML

۱. عوامل آلکیلان، ۶ - ۴ سال بعد از مصرف در افرادی که MDS دارند و مونوزومی یا خدشهای روی کروموزوم ۵ و ۷ دارند، باعث AML می‌شوند.

۲. مهارکننده‌های توبو ایزومراز II. یک تا سه سال بعد از تماس در افرادی که خدشهای در کروموزوم ۱۱q23 AML مونوسیتیک ایجاد می‌کنند.

۳. بنزن، کلرامفنیکل و فنیل بوتاژون، با احتمال کمتر ممکن است باعث AML شوند.

رادیاسیون

معمولًا ۵ تا ۷ سال بعد از پرتو درمانی خصوصاً اگر بیمار عوامل آلکیلان را دریافت کرده باشد AML ایجاد می‌شود.

دسترسی محدود است

CML

منطبق بر فصل ۱۰۱ هاریسون

زن ABL روی کروموزوم ۹ و زن BCR روی کروموزوم ۲۲ وجود دارد. با این جایه‌جایی ABL-BCR یک پروتئین جدید با وزن مولکولی ۲۱۰ کیلو Dalton ایجاد می‌شود. این زن باعث تکثیر بیش از حد و کاهش آپوپتوز سلول‌های CML می‌شود؛ با فعالیت این زن کم رشد نرمال سلول‌ها سرکوب می‌شود و سلول‌های CML پدید می‌آیند.

نقطه شکست BCR بیشتر سانترومی است. سکانس کوتاه‌تر از BCR به ABL وصل می‌شود و محصول این واکنش ایجاد انکوپروتئین ۲۱۰ کیلو Dalton است.

زمانی که این نقطه شکست در BCR به صورت تلومری نسبت به منطقه BCR مازور رخ می‌دهد قطعه بزرگتری زن BCR را در کنار ABL قرار می‌گیرد و انکوپروتئین ۲۳۰ کیلو Dalton ایجاد می‌کند.

ترانسلوکاسیون ۲۳۰ BCR - ABL با سیر آرامتری از CML همراهی دارد.

توسط BCR - ABL و PCR Fish شناسایی می‌شود.

در واقع CML با حضور یک اختلال ABL - BCR در یک بیمار با نتپلاسم میلوبرولیفراتیو مشخص می‌شود. عده‌ای از بیماران ویژگی‌های بالینی یا مورفولوژیک آنپیک دارند مثل Atypical CML یا CML که این افراد به TKI پاسخ نمی‌دهند و پرونگوز ضعیفتری دارند.

در CML آنپیک جهش در زن SETBP1 وجود دارد و در CML آنپیک و CNL جهش در گیرنده فاکتور محرک کلونی گرانولوستیت (CSF3R) (Dideh) می‌شود.

مکانیسم تبدیل شدن CML به یک فاز بلاستیک

علت وقایع مولکولی است که عبارتند از جهش در TP53، رتینوپلاستوما (RB1)، فاکتورهای رونویسی میلوبئید که تنظیم کننده چرخه سلولی است.

البته مهم‌تر از همه خود BCR - ABL است که باعث ناپایداری ژنتیکی و تجمع جهش‌های اضافی و تبدیل بیماری به فاز بلاستی می‌شود.

اثرات درمان با TKI در CML

۱. ثبات ژنوم CML و کاهش بیشتر میزان ترانسفورماتیون به سمت فاز بلاستیک.

۲. کاهش تبدیل ناگهانی به فاز بلاستیک در بیماری که پاسخ سایتوژنتیک دارد.

البته نادر است که بعد از سال سوم درمان با TKI بیمار به سمت فاز بلاستیک برسود حتی اگر در CML تحت درمان با TKI پاسخ سایتوژنتیک نداشته باشیم با سیر کندی به سمت CML می‌رود.

مکانیسم‌های مقاومت به TKI

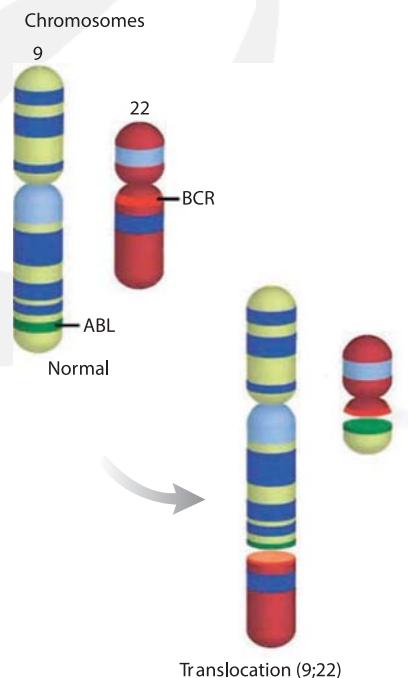
ایجاد جهش در ABL که از اتصال TKI به محل اتصال ATP جلوگیری می‌کند و ایجاد جهش‌های مختلف در این خصوص علت مقاومت می‌باشد. مقاومت به Imatinib (نسل اول TKI) باعث ایجاد نسل دوم و سوم TKI شد. نسل دوم شامل dasatinib و nilotinib و نسل سوم شامل ponatinib است.

اثربخشی نسل دوم و سوم علیه جهش T315I می‌باشد.

CML یک اختلال سلول‌های بنیادی است که به علت محصول ژنی ABL - BCR می‌شود. این زن به علت جایه‌جایی بین بازوی بلند کروموزوم ۹ و ۲۲ ایجاد می‌شود و کروموزوم فیلادلفیا نامیده می‌شود.

این اختلال ۱۵٪ موارد لوکمی را دربر می‌گیرد. در مردان شیوع بیشتری دارد و متوسط سن زمان تشخیص ۶۵ - ۵۵ سال است. در بچه‌ها به ندرت اتفاق می‌افتد. به طور کلی ۲۳٪ موارد زیر ۲۰ سال سن دارند. پس از سن ۴۰ - ۵۰ شیوعش افزایش می‌یابد. سابقه فامیلی نقشی در ایجاد CML ندارد و شناس این بیماری در دوقلوهای مونوژنیکوت یا بستگان بیمار افزایش نمی‌یابد.

سموم، کودها، حشره‌کش‌ها، ویروس‌ها نقشی ندارند و عوامل آلکیلان یا پرتوتابی نیز CML نیستند. ۱۰ - ۵ سال بعد از مواجهه با پرتوتابی یونیزان خطر وجود دارد. در رادیولوژیستها و کسانی که در وضعیت هسته‌ای کار می‌کنند به دلیل محافظت کافی شناس CML بالا نیست.



(ABL - BCR) که در بیش از ۹۰٪ موارد CML وجود دارد. این جایه‌جایی بین بازوهای بلند کروموزوم ۹ و ۲۲ ایجاد می‌شود.

این اتفاق در تمام سلول‌های هماتوپویتیک وجود دارد اما در بقیه سلول‌های بدن وجود ندارد.



عوامل شیمی درمانی در CML

هیدروکسی اوره: برای کاهش burden بیماری، یا در ترکیب با TKI برای پاسخ سایتوزنیک و هماتولوژیک

بوسولفان: ندرتاً در درمان CML مزمن استفاده می‌شود عوارض آن شامل: سرکوب میلئیدی تأخیری، بیماری شبیه آدیسون، فیبروز قلبی وریوی و میلوفیبروز است. دوز پایین سیتارابین، دستیابین، آنتراسیکلین، مرکاپتوپریون، ۶ تیوگوانین، تیوتا و آنادرولید در مراحل متفاوت CML و کنترل burden بیماری مؤثر هستند.

یادداشت:

لوكافرز: در بیماران با لکوستیوز شدید و عوارض خاص از لکوستاز به ندرت استفاده می‌شود، هرچند تکدوز سیتارابین با دوز بالا و یا هیدروکسی اوره با دوز بالا به همراه درمان لیزومور می‌تواند به اندازه لوكافرز مؤثر باشد و عوارض کمتری داشته باشد.

حملگی و CML

۱. بلافلاله باید دارو قطع شود (TKI)

dasatinib هر دو ممکن است باعث مالفورماسیون اسکلتی و کلیوی، نورولوژیک شوند.

۲. اگر عالیم شدید باشد، لوكافرز در سه ماهه اول بارداری توصیه می‌شود و سپس هیدروکسی اوره تا پایان زایمان ادامه باید.

۳. گزارش‌هایی از درمان موفق با اینترفرون در حاملگی وجود دارد. هر چند که INFα ممکن است خطر سقط خودبه‌خود داشته باشد.

اختلالات کروموزومی به دنبال درمان با TKI

ممکن است این بیماران تحت درمان با TKI دچار اختلال کروموزومی در سلول‌های ph منفی شامل نقص کروموزوم Y، تریزوی ۸، کروموزوم ۵ و ۷ بشوند.

این ناپایداری‌های کروموزومی ممکن است در فالوپ به صورت خودبه‌خود ناپدید شوند.

گاهی اختلال در کروموزوم ۵ و ۷ کلونال هستند و بیمار را به سمت MDS یا AML می‌برند.

بیمارانی که طول عمر بالایی با درمان پیدا می‌کنند، ممکن است در درازمدت به سمت AML و بدخیمی‌های هماتولوژیک بروند.

پروگنووز و سیر CML

میزان بقای ۸ تا ۱۰ ساله ۸۵٪ است.

در ۲ سال طول درمان، ۲٪ شانس ترانسفورماسیون وجود دارد. با TKI نسل دوم شانس ترانسفورماسیون کمتر است. بیماران معمولاً قبل از ترانسفورماسیون دچار تفاوت به شکل عود سایتوزنیک و سپس عود هماتولوژیک و سپس ترانسفورماسیون می‌شوند.

حصول پاسخ سایتوزنیک کامل به endpoint درمانی مازور تبدیل شده است و تنها همراه با بهبود در بقاست. حصول پاسخ مولکولی مازور با کاهش خطر عود و پیشرفت، با کاهش ترانسفورماسیون در CML همراه است اما اثری روی بقا ندارد.

هرگاه پاسخ مولکولی بیش از ۲ سال طول بکشد، می‌توان به خانم‌هایی که قصد بارداری دارند اجازه قطع درمان را داد.

نیود پاسخ مولکولی کامل یا مازور نباید به عنوان شکست درمان TKI یا اندیکاسیونی برای تغییر درمان TKI و یا درنظر گرفتن SCT آلوژن باشد.

پرسش‌های پژوهشی

Clinical Features of Sickle Hemoglobinopathies				
Condition	Clinical Abnormalities	Hemoglobin Level, g/L (g/dL)	MCV, fL	Hemoglobin Electrophoresis
Sickle cell trait	None; rare painless hematuria	Normal	Normal	HbS/A: 40/60
Sickle cell anemia	Vasoocclusive crises with infarction of spleen, brain, marrow, kidney, lung; aseptic necrosis of bone; gallstones; priapism; ankle ulcers	70–100 (7–10)	80–100	HbS/A: 100/0 HbF: 2–25%
S/ β ⁰ thalassemia	Vasoocclusive crises; aseptic necrosis of bone	70–100 (7–10)	60–80	HbS/A: 100/0 HbF: 1–10%
S/ β ⁺ thalassemia	Rare crises and aseptic necrosis	100–140 (10–14)	70–80	HbS/A: 60/40
Hemoglobin SC	Rare crises and aseptic necrosis; painless hematuria	100–140 (10–14)	80–100	HbS/A: 50/0 HbC: 50%

کریزیسکتراسیون طحالی: انسداد ورید طحالی که به علت داسی شکل شدن و تجمع RBC در ورید طحالی رخ می دهد با افت شدید هموگلوبین، رتیکولوسیتوز و هیپوتانسیون همراه پا اسیلونمگالی متوسط تا شدید است.

درمان

در سیکل سل در کودکی طحال به دلیل انفارکتوس مکرر از بین می‌رود و به آن اتواسپلنتومی می‌گویند (معمولًاً در ۱۸ تا ۳۶ ماه اول زندگی). در صورتی که در سن بالای ۵ سال در بیمار مبتلا به سیکل سل طحال لمس شود.

- انسداد عروق در ارگان‌های مختلف تظاهرات متفاوتی دارد، Retinal Detachment خون‌ریزی، نئوواسکولاریزاسیون در اثر انسداد عروق شبکیه رخ می‌دهد.
- نکروز پایی کلیه در اثر انسداد عروق اتفاق می‌افتد و پاسخ ایزوسترنوری می‌شود.
- نکروز آپسیتیک در استخوان‌ها و مفاصل، ارتروپاتی مزمن و استئومیلیت به واسطه



دناک انگشتان و داکتیلیت، انفا کتوس، Hand foot syndrome

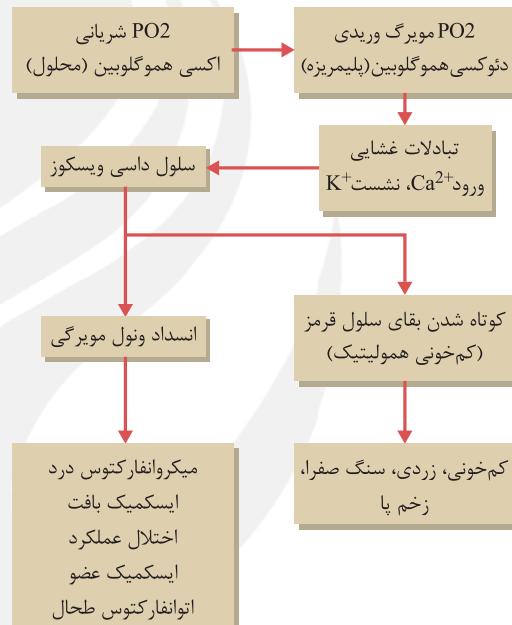


- سکته مغزی همورازیک که بیشتر در اطفال ایجاد می شود و تنها به شکل تغییر شناختی، ظاهر پیدا می کند.

علایم بالینی

همولیز بار تیکولوسمیتوز قابل توجه دارند. گرانولوسیستیوز که طی مسیرهای دردناک و یا بدنبال عفونت‌ها مشاهده می‌شود، به صورت انسداد عروقی یا درد، تندرننس حاد، تب و تاکی پنه خود را نشان می‌دهد.

کریزهای دردناک: شایع‌ترین تظاهر بالینی در سیکل سل است. به دنبال انسداد عروقی دچار درد، تندرنس حاد، تب و تاکی کاردی می‌شوند. دفعات و شدت آن متغیر است. درد در هر جایی از بدن وجود دارد و از چند ساعت تا چند هفته ممکن است طها بگشود.



بیش از سه بار کریز در سال باعث کاهش بقا می‌شود. یک علت مرگ‌ومیر دیررس نکته: گستاخی کاره است که باعث نابارانگاری کاره شود.

- ۱. عفونت
- ۲. تب
- ۳. فعالیت بیش از حد
- ۴. اضطراب
- ۵. تنفس رات ناگهانی و غیرعادی در دمای بدن
- ۶. هیپوکسی
- ۷. مواد حاصله ایزوفلزیک



فصل ۸ اختلالات هموگلوبین

از داروهای اکسیداتیو در این بیماران باید اجتناب شود. در الکتروفورز اختصاصی HbH معلوم می‌شود HbF، HbA2 بالا نیست.

آنمی هیپوکروم میکروسیت دارند و HbA پایین ولی A2 نرمال دارند. بیشتر در نژاد آفریقایی است.

- الکتروفورز آلفا تالاسمی triat:

$$Hb = 12 - 13 \text{ g / dl}$$

$$HbA = 85 - 95$$

$$HbA2 = 1 - 2\%$$

$$HbF = 0 - 1\%$$

هیدروپس فتالیس (Hb Bart)

چهار ژن α حذف شده در جنین و چهار زنجیره γ به هم متصل می‌شوند و هموگلوبین بارت را ایجاد می‌کنند. این هموگلوبین تمایل شدید به اکسیژن دارد و اکسیژن را در بافت‌های جنبی رها نمی‌کند. بنابراین آسفیکسی بافتی، ادم و هیدروپس جنبی، نارسایی احتقانی قلب و مرگ داخل رحم اتفاق می‌افتد.

۱. اکتسابی: HbH

۲. میلودیسپلازی

۳. اریترولوسمی (M6 AML نوع

۴. اختلالات میلپرولیفرانیو

در بیماران تالاسمی مشاوره ژنتیک و آموزش به بیمار ضروری است. از طریق آمینوسترن و یا بیوپسی ویلوس‌های کوریونی و تست PCR می‌توان تشخیص پیش از تولد تالاسمی انجام شود.

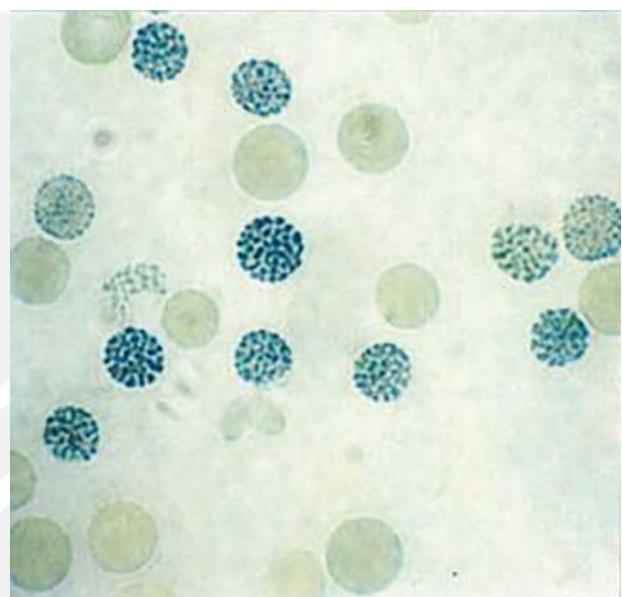
- در صورت ازدواج فرد بتا تالاسمی میتوان با فرد α تالاسمی در فرزندی که این آلفا - بتا تالاسمی می‌شوند وضعیت بهتری دارند. زیرا بین زنجیره α و β تعادل ایجاد می‌شود. این افراد آنمی خفیفی دارند و الکتروفورز طبیعی دارند.

- در صورت ازدواج فرد تالاسمی آلفا با فرد چار سیکل سل، فرزند سیکل آلفا - تالاسمی وضعیت بهتری دارد. زنجیره β اضافی رسوب می‌کند و دیگر داسی نمی‌شود.

آلفا تالاسمی بعد از رد بتا تالاسمی، فقر آهن و با روشنایی Hb chain Analysis

- در صورت توارث HbF و HpFH بدون علامت هستند چون HbF مانع پلیمریزه شدن HBS می‌شود.

سه ژن α حذف شده، زنجیره‌های β جفت‌نشده تجمع می‌یابد. تترامر B4 در گلوبول‌های قرمز در گردش رسوب می‌کند و نمایی شبیه توب گلف ایجاد می‌کند. آنمی همولیتیک متوسط تا شدید با اریتروپوئز غیر مؤثر، حالتی شبیه تالاسمی اینترمدیا در این بیماران ایجاد کرده است.



گاهی تا میانسالی نیاز به ترانسفوزیون ندارند. در بیمارانی که آنمی شدید دارند و یا نیاز به ترانسفوزیون داشته باشند باید Splenectomy انجام شود.

The α Thalassemias	HEMOGLOBIN A, %	HEMOGLOBIN H (α4), %	HEMOGLOBIN LEVEL, g/L (g/dL)	MCV, fL
Normal	97	0	150 (15)	90
Silent thalassemia: - α/ αα	98-100	0	150 (15)	90
Thalassemia trait: -α/- α homozygous α-thal-2 or -/- αα heterozygous α-thal-1	85-95	Rare red blood cell inclusions	120-130 (12-13)	70-80
Hemoglobin H disease: -/- α heterozygous α-thal-1/α-thal-2	70-95	5-30	60-100 (6-10)	60-70
Hydrops fetalis: -/- homozygous α-thal-1	0	5-10	Fatal in utero or at birth	

واریانهای ساختاری تالاسمی

۱. هموگلوبین لپور (leporin)

۲. هموگلوبین E ($\alpha_2\beta_2$) در اثر جابه‌جایی گلوتامین به جای لیزین ۵۰ درصد زنجیره β ترجمه نمی‌شود.

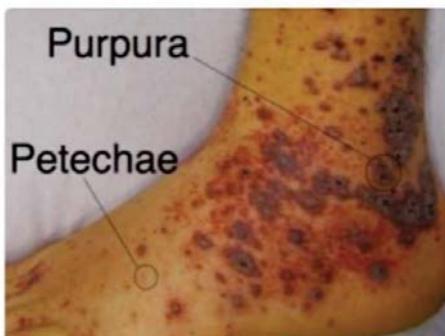
هتروزیگوت: عالیمی شبیه تالاسمی بتامیتوئر دارد.

هموزیگوت: نسبت به نوع هتروزیگوت اختلالات شدیدتری دارند. آنمی میکروسیتیک دارند که بهدرت کمتر از ۱۰ است و معمولاً بی‌علامت هستند.

۳. هموگلوبین $\alpha_2\beta_2$: زنجیره α سالم است به انتهای زنجیره β . زنجیره δ متصل می‌شود. (نیمی زنجیره β و نیمی زنجیره δ است) ظاهرات بالینی شبیه تالاسمی میتوان دارند. فرد مبتلا به هموگلوبین لپور در صورت ازدواج با فرد بتا تالاسمی میتوان، فرزند مبتلا به تالاسمی مژوزور دارند.

اختلالات هموستاز: خونریزی

منطبق بر فصل ۵۱ سیسیل



بررسی‌های اولیه در بیماران دارای خونریزی شامل موارد زیر است:

۱. CBC (بهخصوص عدد پلاکت مهم است).
 ۲. PBS (اسمیر خون محیطی)
 ۳. PT: در نقصان فاکتورهای وابسته به ویتامین K افزایش می‌یابد.
 ۴. PTT: (زمان ترومبوپلاستین نسی) در کمبود ۸، ۹ و ۱۱ افزایش می‌یابد.
 ۵. TT: (زمان تومبین) برای ارزیابی سطح فیبرینوز عملکردی است.
- در صورت طولانی شدن و اختلال در این آزمایشات چند دسته بیماری را باید مدنظر قرار داد:**
- I. VWD, ترومبوسايتوپنی یا عملکرد غیرطبیعی پلاکت
 - II. مقادیر کم چندین فاکتور انعقادی در نتیجه کمبود ویتامین K مثلاً در DIC یا بیماری کبدی
 - III. کمبود یک فاکتور در کل به صورت ارشی
 - IV. مهارکننده فاکتورهای انعقادی
 - کمبود فاکتورهای ۱، ۲ و ۵ موجب افزایش PT و PTT هر دو می‌شود.

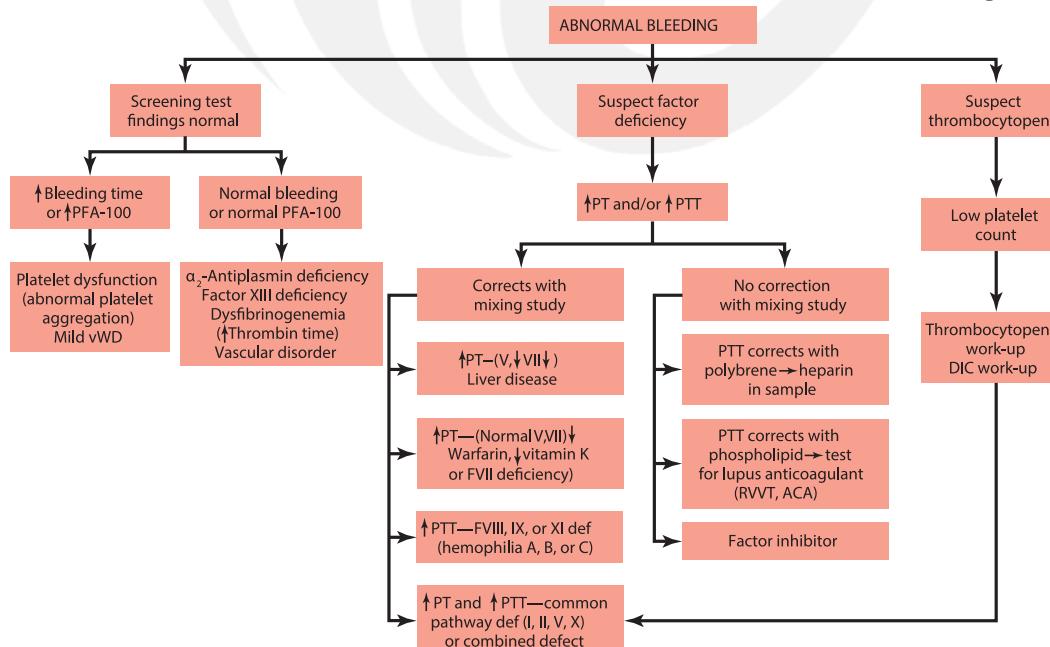
برای افتراق این‌که افزایش PT و PTT بعلت نقصان یا وجود مهارکننده در خون است، آزمایش Mixing باید انجام شود.

خونریزی

این اختلالات ممکن است مادرزادی و یا اکتسابی باشد.

در ارزیابی بالینی خونریزی نکات زیر اهمیت دارد:

۱. شرح حال از خونریزی و اپیستاکسی، منوراژی، هماتوم و شرایطی مثل ترومما، جراحی و اقدامات دندانپزشکی که خونریزی طی آن‌ها اتفاق می‌افتد.
۲. شرح حال مصرف دارو مثل ASA و سایر داروهای ضدانعقاد.
۳. شرح حال خانوادگی (مثلاً در بیمار هموفیلی در دایی بیمار شرح حال هموفیلی ممکن است وجود داشته باشد).
۴. خونریزی ممکن است از رگ‌های ریز به صورت پتشی یا از رگ‌های بزرگتر باشد که باعث ایجاد هماتوم و پورپورا (کبودی‌های بزرگ) باشد.
۵. در بیماران مبتلا به ترومبوسايتوپنی که نقصان کیفی پلاکت عروقی و یا VWD خونریزی در غشاء مخاطی و یا در دستگاه گوارش رخ می‌دهد.
۶. در خانم‌ها گاهی منوراژی تنها نشانه اختلال خونریزی است.
۷. خونریزی از رگ‌های بزرگ در ارگان‌ها، مفاصل یا عضلات بیشتر با کمبود فاکتورها و هموفیلی همراه است.



عوارض هموفیلی

به صورت بدشکلی شدید مفاصل، آرتربیت، آتروفی عضلات است. در گذشته شناس عفوت‌های منتقل‌شونده از طریق فرآورده‌ها در اینها افزایش می‌یافتد (مثل HIV، B، C).

فرآورده‌های کنسانتره در حال حاضر از نظر ویروس غیرفعال شده‌اند.

درمان

هموفیلی شدید: ۲۵-۴۰ unit/kg سه مرتبه در هفته و دوز یک‌جا در زمان خونریزی داخلی احتمالی، ترومای پابرجا و فرایند دندانپزشکی تجویز می‌شود.

هموفیلی A: در جراحی مینور عموماً فاکتور لازم ندارند ولی DDAVP $\frac{1}{2} \mu\text{g}/\text{kg}$ آمینوکاپروئیک اسید ۴ گرم هر ۴ تا ۶ ساعت.

در زمان جراحی یا ترومما: فاکتور ۸ هر ۸ تا ۱۲ ساعت 1 unit/kg ۱ فعالیت فاکتور را ۲٪ افزایش می‌دهد.

هموفیلی A و B

شایع‌ترین اختلال بعد از VWD هستند. شیوع هموفیلی A بیشتر از B است. در هموفیلی A، ۵۰٪ کاملاً فاکتور ۸ را ندارند و بقیه، کمبود خفیف فاکتور دارند. در هموفیلی B نقص عملکرد و عدم فعالیت فاکتور ۹ وجود دارد.

بر اساس کمبود فاکتور به سه نوع خفیف بیش از ۵ درصد، متوسط یک تا ۵ درصد و شدید کمتر از یک درصد تقسیم می‌شوند.

علایم و نشانه‌های هموفیلی A و B شدید

به صورت خونریزی در ماهیچه‌ها، مفاصل، داخل مغز و خلف صفاق و بافت نرم است. این بیماری واسطه به X است، بنابراین در افراد مذکور دیده می‌شود.

در مواردی به علت جهش زنی رخ می‌دهد و در نتیجه هیچ سابقهٔ فامیلی مربوط به این مشکل ندارند. در هموفیلی متوسط خونریزی بعد از جراحی و ترومما است. خونریزی در بیماران با هموفیلی خفیف تا زمان بلوغ و بعد از جراحی است.

راهنمای جایگزینی فاکتورها در هموفیلی A و B

آمیب	دوز اولیه	نگهدارنده	دوز اولیه فاکتور VII (U/kg)	نگهدارنده فاکتور IX (U/kg)
پروفیلاکسی دندانپزشکی	۲۰	۱۲ هر ۱۲ ساعت	۱۰ - ۲۰	۲۰ هر ۱۲ ساعت
همارتروز	۱۰ - ۲۰	۱۲ هر ۲۴ ساعت	۳۰ - ۶۰	۲۰ هر ۲۴ ساعت
هماتوم عضلات	۲۰ - ۳۰	۱۲ هر ۲۰ ساعت	۳۰ - ۵۰	۳۰ هر ۲۴ ساعت
ترووما با جراحی	۵۰	۲۰ - ۳۰ هر ۸ ساعت	۶۰ - ۱۰۰	۴۰ - ۸۰ هر ۸ ساعت

تشخیص کمبود فاکتور ۱۳: با تست حلالیت افزایش یافته لخته در اوره است، اگر لخته در $\frac{\text{mol}}{\text{L}}$ اوره حل شود لازم است تست الایزا برای تشخیص کمبود فاکتور ۱۳ انجام شود.

درمان کمبود فاکتور ۱۳: کربایو یا کنسانتره فاکتور ۱۳ که با توجه به نیمه‌عمر بالای این فاکتور درمان هر ۳ تا ۴ هفته کافی است.

اختلالات اکتسابی فاکتورها

مهارکننده‌ها

در ۲۵٪ موارد هموفیلی A و ۲ تا ۶ درصد هموفیلی B اتفاق می‌افتد. بر علیه فاکتور ۸ و در هموفیلی B بر علیه فاکتور ۹ آنتی‌بادی ایجاد می‌شود که باعث اختلال عملکرد فاکتور می‌شود. در آزمایشگاه این آنتی‌بادی با واحد بتسدا BU اندازه‌گیری می‌شود.

در صورتی که $> 10 \text{ BU}$ باشد باعث توقف کامل عملکرد می‌شود.

درمان

استفاده از فاکتور ۷ نوترکیب IgG، سرکوب‌کننده‌های ایمنی، پلاسمافرز و القای تحمل ایمنی (یعنی FEIBA).

a. FEIBA با دوز ۱۰۰-۵۰ واحد به ازاء کیلوگرم a

b. فاکتور VII فعال: با دوز ۹۰ میکروگرم در کیلوگرم هر ۲ ساعت تا زمان کنترل خون‌ریزی. این محصول در کمبود فاکتور ۷ با دوز $\frac{1}{30}-\frac{1}{15} \mu\text{g}/\text{kg}$ ۱۵ استفاده می‌شود.

مهارکننده اکتسابی فاکتور ۸

در افراد مسن که سابقه‌ای از خون‌ریزی یا هموفیلی ندارند دیده می‌شود و معمولاً در وضعیت‌هایی مثل بدخیمی‌ها، اختلالات اتوایمیون، بارداری، اختلالات لنفوپرولیفراتیو اتفاق می‌افتد.

درمان: فاکتور هفت نوترکیب و یا antiCD20، FEIBA.

کمبود فاکتور ۵

در هر دو فاکتور ۵ پلاسما و پلاکت کمبود دارند و خون‌ریزی در مفاصل و عضلات دیده می‌شود. بیماران با کمبود فاکتور ۵ پلاسما معمولاً علایمی را نشان نمی‌دهند.

در جراحی و ترومما مشکلی ندارند. گاهی کمبود فاکتور ۵ و ۸ با هم به ارث می‌رسد.

کمبود فاکتور یازده

نسبت به هموفیلی A و B خون‌ریزی کمتری دارند. براساس نحوه توارث AR است در بزرگسالی علامت‌دار می‌شوند. معمولاً به صورت افزایش فیبرینولیز بعد از جراحی بروستات دیده می‌شود.

کمبود فاکتور ۵

خون‌ریزی شدید است و می‌تواند اکتسابی باشد. مثلاً در بیماری آمبیوتیدوز زنجیره‌های سیک غیرطبیعی باعث می‌شود که فاکتور ۵ از جریان خون حذف شود و این افراد دچار خون‌ریزی به دفعات کم شوند.

کمبود فاکتور ۱۳

خون‌ریزی کم با موقع تأخیری بعد از جراحی یا ترومما، کمبود فاکتور ۱۳ در نوزادان منجر به خون‌ریزی تأخیری از بند ناف می‌شود.

معیار CHADS - ۲ شامل:

Cardiac Failure .۱
HTN .۲
Age .۳
Diabet .۴
Stroke .۵

نکته
 درمان آنتی فسفولیپید در طی بارداری

ASA با دوز کم ۱۶۰ mg روزانه

هپارین (UFH به میزان ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ واحد در روز)

(با هدف anti - xa بین ۰/۳u/ml - ۰/۱)

اگر بیماری به دلیل ابتلا به VTE تحت درمان با داروی ضدانعقاد قرار گیرد در طی کمتر از یک ماه از زمان شروع آن نیاز به عمل جراحی داشته باشد. بهتر است جراحی به تأخیر بیفتند ولی اگر جراحی ضروری باشد، پیش از جراحی ضدانعقاد قطع شود و Tem porary Ivc Filter قرار داده شود.

وقتی که بیش از یک ماه از شروع وارفارین گذشته باشد و بیمار نیاز به جراحی پیدا کند، حداقل ۴ روز پیش از جراحی وارفارین قطع شود و هنگامی که INR به کمتر از ۱/۵ رسید، جراحی انجام می‌شود و ۲۴ - ۱۲ ساعت پس از عمل جراحی هپارین واریدی یا شروع می‌شود سپس وارفارین اضافه می‌شود و هنگامی که برای حداقل ۲ روز متولی INR به محدوده مطلوب رسید هپارین قطع می‌شود.

در زمان زایمان توصیه می‌شود هپارین قطع شود هرچند که اگر سطح ant - xa کمتر از ۰ / ۷u/ml باشد احتمال خونریزی زیاد نیست.

در صورت استفاده از هپارین در مواردی که از بی‌حسی اپیدورال استفاده شود ممکن است هماتوم نخاعی ایجاد شود. سولفات پروتامین می‌تواند اثر UFH را خنثی کند.

سولفات پروتامین تنها حدود ۱۰ درصد می‌تواند اثر Lmwh را خنثی کند.

در طی دوره پس از زایمان و شیردهی می‌توان از هپارین یا وارفارین استفاده کرد.

درمان ضدانعقادی در طول جراحی

در بیماری که فیبریلاسیون دھلیزی دارد و تحت درمان با وارفارین است و نیاز به عمل جراحی دارد. اگر براساس معیارهای CHADS - ۲ احتمال ترومبوامبولی کم باشد وارفارین در طول عمل جراحی قطع می‌شود و اگر احتمال ترومبوامبولی زیاد است وارفارین در طول عمل جراحی با هپارین جایگزین می‌شود.

نکته:

به دلیل ایجاد GVME (Graft - Versus - malignancy effect) پیوند آلوزنیک نسبت به پیوند اتو لوگ در القاء درمان موفق تر است. اخیراً با استفاده از دوزهای غیرسروکوب گر مغز استخوان این اثر بیشتر مشاهده می شود. اخیراً استفاده از خون بند ناف برای پیوند آلوزن استفاده می شود. عوارض پیوند سلول بنیادی عمدهاً به سمیت شیمی درمانی و رادیوتراپی برای ارگان های حیاتی شامل ریه و کبد مربوط می شود. عوارض مرگومبر بلند مدت پیوند آلوزن، GVHD است که مربوط به عارضه داروهای سروکوب گر اینمی است که برای درمان استفاده می شود.

اندوکرین تراپی

سرطان های مثل کانسر پروستات و پستان که از بافت های هورمونی منشأ می گیرند حتی بعد از متاباستاز هم نسبت به مکانیسم های کنترل هورمونی حساس هستند.

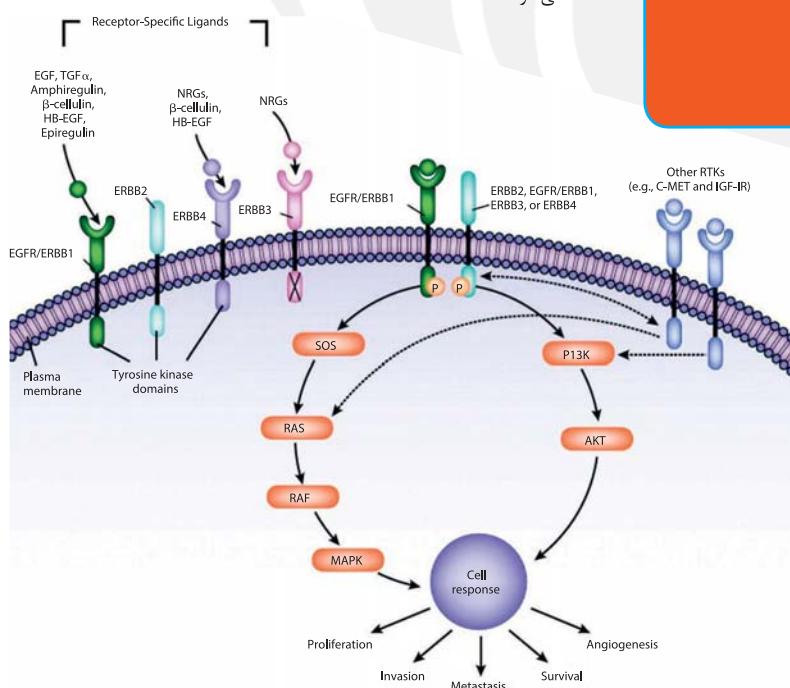
- در سرطان پستان متاباستاتیک گیرندهای هورمونی استروژن و پروژسترون در سلول های سرطان بروز می کند. بنابراین عدهای از این بیماران به تاموکسیفین (تنظیم کننده استروژن) یا مهار کننده آروماتاز (مانند لتروزوول، آناستروزوول، اگزمستان که تولید استروژنید را درون غده آدرنال مهار می کند)، پاسخ می دهدن.
- در سرطان پروستات آگونیست های هورمونی رها کننده هورمون لوئیزینه کننده یعنی لوپرولاید یا گوسرلین مؤثر هستند. در واقع این داروها تستوسترون را در حد یک مرد عقیم نگه می دارند.

نکته

تاموکسیفین بروز سرطان پستان را در زنان سالم در معرض خطر بالای ابتلاء به سرطان پستان تا ۵۰٪ کاهش داده است.
این دارو به عنوان پیشگیری شیمیابی بسیار مؤثر می باشد.

Target therapy

داروهایی هستند که به طور اختصاصی سلول های بد خیم را تحت تأثیر قرار می دهدن. Factor Growth و سیگنال های مولکولی که برای پرولیفراسیون سلول های تومور، پروتئین های سیکل سلولی و تنظیم آبیوتوز و آنزیوتوز و اینمی تومور هست هدف قرار داده می شود.



در شرایط تومور متاباستاتیک درمان شیمی درمانی می تواند بقاء را افزایش دهد و عالیم مربوط به سرطان و کیفیت زندگی بیمار را بهبود بخشد.

دلالی متعددی برای عدم توانایی دوزهای استاندارد شیمی درمانی در درمان سرطان وجود دارد:

- کینتیک سلول تومور به صورت ذاتی علیه شیمی درمانی از سلول محافظت می کند.

بیشتر تومورهای انسانی از کینتیک رشد Gompertzian تبعیت می کنند؛ مثلاً روند دوربرادرشدن سلول های توموری با افزایش اندازه تومور به طور پیش روندهای کند می شود، لذا قسمت رشدی تومورها وقتی در بیشترین حد است که تومور از نظر بالینی قابل یافتن نیست. بنابراین، این مسئله دلیل تثویر است که شیمی درمانی در فاز ادجوات می تواند موفقیت آمیز باشد.

- سلول های سرطانی می توانند به شیمی درمان مقاوم باشند. یکی از انواع آن، مقاومت ذاتی است که با واسطه پمپ ترشحی غشای سلول هایی که در طی تکامل حفظ شده اند به نام گلیکوپروتئین p ایجاد می شود.

۳ گاهی بعد از مواجهه سلول های سرطانی با داروهای شیمی درمانی مقاومت ایجاد می کند.

مثلاً سلول های تومورال می توانند برداشت MTX را با کاهش بروز انتقال فولات و با افزایش بروز آنزیم هدف تیمیدیلات سنتاز، وقتی تحت درمان با ۵FU هستند کاهش دهنده یا جهش در زن p53 باعث مقاومت می شود. در غیاب یک p53 با عملکرد مناسب، سلول های سرطانی در مقابل آپوپتوز ناشی از شیمی درمانی محافظت می شوند.

پیوند سلول های بنیادی

ابتدا با دوزهای سروکوب گر مغز استخوان، شیمی درمانی به بیمار داده می شود. سپس با انفوژیون سلول های بنیادی از خون یا مغز استخوان، مغز استخوان سروکوب شده را مجدداً بازسازی می کنند.

منبع این سلول های بنیادی یا خود بیمار (پیوند اتو لوگ) یا از دهنده ای است که از نظر HLA با بیمار سازگار باشد (پیوند آلوزن).

به دنبال پیوند افزایش بقاء در بیماری های زیر دیده می شود:

- CML
- لکفوم هوچکین و غیرهوچکین AML
- MM
- MM



نمونه سؤالات آزمون

۱. شایع ترین علت ایجاد هایپرکلسما در بد خیمی ها چیست؟

(الف) تولید ۲۵ و ۱ هیدروکسی ویتامین D

ب) تولید PTHRP

ج) افزایش PTH درونزاد

د) گزینه الف و ب

۳. آقای ۶۰ ساله ای به علت هیپوگلیسمی مکرر با علت نامشخص بستری می شود. در صورتی که علت تومور ال برای هیپوگلیسمی وی مطرح باشد، کدامیک از کانسرهای زیر می تواند عامل هیپوگلیسمی بیمار باشد؟

(الف) همانژیپری سیتوما

ب) تومورهای هپاتوسلولار

ج) کارسینوم آدرنال

د) همه موارد فوق

۴. بیماری مبتلا به کانسر پستان تحت شیمی درمانی قرار می گیرد و از بیمارستان ترجیح می شود. برای پروفیلاکسی از DVT چه دارویی تجویز می کنند؟

(الف) انوکساضارین

ب) وارفارین

ج) ریواروکسابان

د) هیچ کدام

۵. کدامیک از سایتوکین های زیر عامل ایجاد ائزوینوفیلی است؟

الف) IL1

ب) IL5

ج) TNF α

د) اینترلوکین ۱۲

۲. بیمار آقای ۷۰ ساله ای است که با شرح حال همپوشانی بستری می شود. در بررسی های انجام شده توده در قفسه سینه دارد. در لوب میانی ریه چپ، در آزمایشات انجام شده

 $WBC = ۴۵۰۰, Na = ۱۱۸, Hb = ۱۰, K = ۴$

$MCV = 80, PLT = 156000$ دارد. با توجه به تغییرات آزمایشگاهی احتمال چه کانسری بیشتر برای بیمار مطرح است؟

(الف) SCLC

ب) ادنوکارسینوم

ج) متاستاز به ریه

د) SCLC و کارسینوئید

یادداشت: