

مروری بر مبانی انکولوژی و هماتولوژی

(منطبق بر هاریسون ۲۰۱۸
و سیسیل ۲۰۱۶)

گروه علمی مؤسسه انتشاراتی پیشگامان پارسه

دکتر سکینه ابراهیمی

متخصص داخلی

فوق تخصص خون و سرطان بالغین



آنمی و پلی‌سایتمی

منطبق بر فصل ۵۹ هاریسون

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.

تعریف آنمی

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

قابل ذکر است که در ارزیابی کم‌خونی 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؛ به ندرت بیماران با علایم آنمی مراجعه می‌نمایند. کم‌خونی حاد در طی ازدست‌دادن خون یا همولیز اتفاق می‌افتد.

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

(از طریق کاهش pH و افزایش CO₂)

نکته
در خون‌ریزی 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.

از دست‌دادن ۳۰-۱۵ درصد حجم خون ← تغییرات ارتوستاتیک و افت فشار و تاکی کاردی باز است.

از دست‌دادن بیش از ۳۰ درصد حجم خون ← که معادل بیش از دو لیتر در یک جثه متوسط است. نشانه‌های شوک هیپولمیک مثل گیجی، تنگی نفس، تعریق و افت فشار و تاکی کاردی ظاهر می‌شود.

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

۱. در افراد جوان تا زمانی که Hb کمتر از ۸-۷ gr/dL 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 Hb تحویل اکسیژن به بافت‌ها تسهیل می‌شود.

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

approach به آنمی

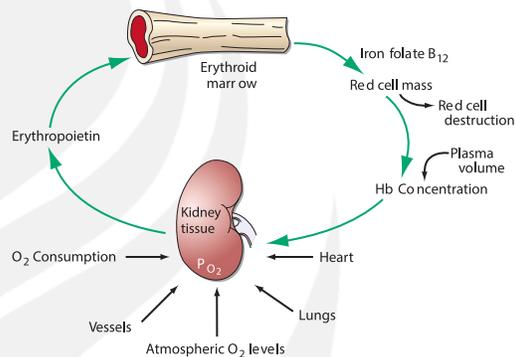
موارد مهم در رویکرد بیمار مبتلا به آنمی شامل موارد زیر است:

۱. شرح حال

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

STEMCELL

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

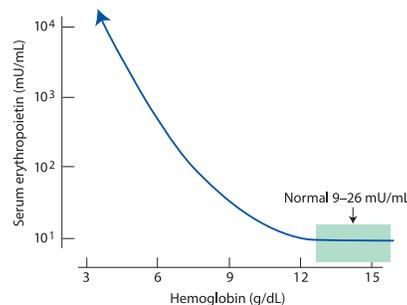


اولین پیش‌ساز اریتروئید پرونورمولاست است که ۵-۴ بار تقسیم می‌شود و نتیجه آن تولید ۳۲-۱۶ RBC نابالغ است. به دنبال تجویز EPO و یا افزایش در بدن پیش‌سازهای اولیه افزایش یافته و RBC بیشتر تولید می‌شود. طول عمر RBC ۱۲۰-۱۰۰ روز است و با تولید طبیعی RBC روزانه ۱-۰/۸ درصد RBCهای در گردش جایگزین می‌شوند.

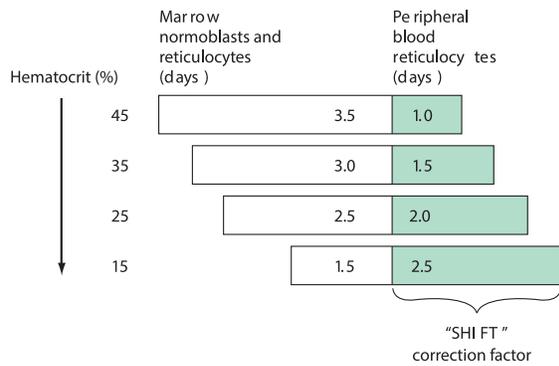
EPO یک هورمون گلیکوپروتئینی است که به وسیله سلول‌های پوشاننده مویرگ‌های اطراف توبول‌های کلیه ایجاد و مقدار اندکی در کلیه تولید می‌شود.

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 EPO ۲۵-۱۰ واحد در لیتر است. وقتی سطح Hb به زیر ۱۰۰ تا ۱۲۰ می‌رسد سطح EPO متناسب با شدت کم‌خونی افزایش می‌یابد.



می‌شوند در گردش خون به صورت رتیلولوسیت بیش از یک روز باقی مانده و بنابراین تولید روزانه گویچه قرمز را به صورت کاذب بالاتر نشان می‌دهد.



سلول‌های اریترئوئید حدوداً طی ۵ - ۴ روز تکامل می‌یابند. هنگامی که Hb طبیعی است، این سلول‌ها حدود یک روز به صورت رتیلولوسیت در گردش خون باقی می‌مانند، هنگامی که سطح Hb پایین باشد رتیلولوسیت‌ها مدت طولانی‌تری در گردش خون باقی می‌مانند، بنابراین درصد رتیلولوسیت بالا نشان داده می‌شود. برای تصحیح دوم عدد به دست آمده از تصحیح اول بر مدت زمانی که رتیلولوسیت‌ها در گردش خون باقی می‌مانند، تقسیم می‌شود. در صورت فقدان پلی کرومازی در اسمیر خون محیطی تصحیح دوم لازم نیست.

در آنمی تعداد گلبول‌های قرمز پایین می‌آید و درصد رتیلولوسیت‌های موجود در این تعداد بالاتر نشان داده می‌شود. به طور مثال اگر در ۲۰۰ عدد گلبول قرمز ۲ عدد رتیلولوسیت باشد عدد رتیک یک درصد است. وقتی تعداد گلبول قرمز به ۱۰۰ برسد دو عدد رتیلولوسیت در این مجموعه صدتایی معادل دو درصد است. پس در آنمی این‌طور به نظر می‌رسد که درصد رتیلولوسیت بالا رفته است. برای این منظور از تصحیح اول استفاده می‌شود و تعداد واقعی رتیلولوسیت را به ما نشان می‌دهد.

آزمون‌های بررسی میزان ذخیره آهن

این آزمایشات شامل موارد زیر است:

۱. آهن سرم

۲. TIBC

۳. TS (درصد اشباع ترانسفرین)

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

مقدار طبیعی آهن سرم: ۵۰ - ۱۵۰ mg/dL

مقدار طبیعی TIBC: ۳۶۰ - ۳۰۰ mg/dL

مقدار طبیعی TS: ۵۰٪ - ۲۵٪

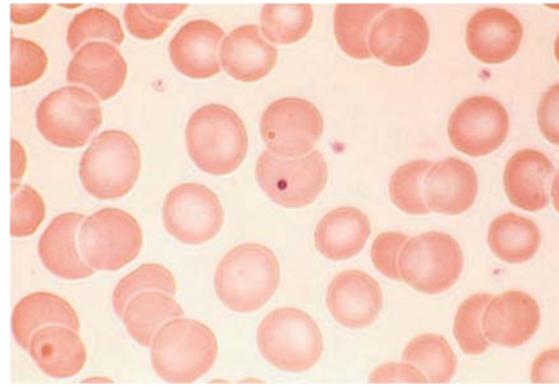
فریتین در مردان: ۱۰۰ mg/dL و در زنان ۳۰ mg/dL

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

فریتین به عنوان یک Acute phase reactant (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.

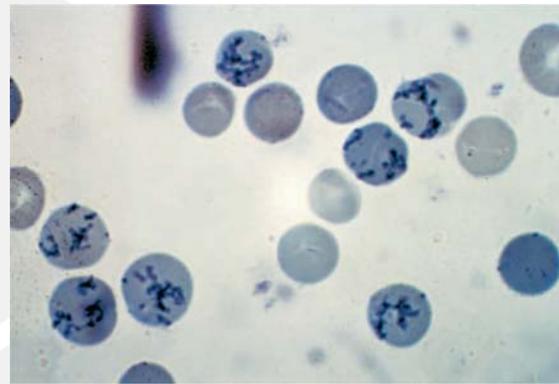
بررسی مغز استخوان در آنمی

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



اجسام هاول ژولی

ارزیابی اولیه نوع آنمی براساس سنجش تعداد رتیلولوسیت‌هاست که با رنگ اسیدی Supravital مشخص می‌شود که در واقع در این رنگ‌آمیزی RNA ریبوزومی باقی‌مانده ته‌نشین می‌شود.



رتیلولوسیت - رنگ آمیزی متیلن بلو

تعداد طبیعی رتیلولوسیت‌ها به طور طبیعی ۱٪ - ۲٪ است و جایگزینی ۱ - ۰/۸ درصد جمعیت RBCها را منعکس می‌کند. میزان تولید RBC حدود ۱۰ روز از آغاز کم‌خونی به میزان ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد. برای تخمین پاسخ مغز استخوان، اجرای دو تصحیح ضروری است.

در اولین تصحیح تعداد رتیلولوسیت‌ها را براساس کاهش تعداد RBCها در گردش خون تعدیل می‌کنند. با آنمی درصد رتیلولوسیت افزایش می‌یابد درحالی‌که تعداد مطلق آن‌ها بدون تغییر می‌ماند. برای تصحیح اول عدد Retic در نسبت Hb بیمار 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 آنمی ایجاد می‌شود، هر چه شدت آنمی بیشتر باشد رتیلولوسیت‌های زودرس وارد خون محیطی می‌شوند. بنابراین سلول‌هایی که زود هنگام از مغز استخوان رها

نمونه سؤالات آزمون

۴. در کدام‌یک از بیماران زیر شمارش رتیکولوسیت خون محیطی پس از تصحیح (corrected Retic Count) کمتر از حد نرمال است؟

- الف) بیمار مبتلا به کمبود G6PD حین حمله همولیز
- ب) بیمار جوان با خون‌ریزی شدید گوارشی
- ج) بیمار مبتلا به TTP
- د) بیمار با آنمی مگالوبلاستیک (کمبود Vit B₁₂)

۵. بیماری به‌علت ضعف و بی‌حالی مراجعه کرده است. در معاینه ملتحمه Pale داشته و علائم حیاتی Stable است. آزمایشات به شرح زیر است:

$$WBC \rightarrow 7800, Hb \rightarrow 6 \frac{gr}{dl}$$

$$MCV \rightarrow 90, Plt \rightarrow 252000, Retic = \%4$$

$$LDH = 350 (300 - 400)$$

کدام تشخیص مطرح می‌شود؟

- الف) نارسایی کلیه
- ب) همولیز داخل عروقی
- ج) خون‌ریزی حاد
- د) همولیز خارج عروقی

۶. بیماری به‌علت اریتروسیتوز تحت مطالعه است. کدام یافته زیر در جهت قطعی کردن تشخیص پلی‌سایتمی اولیه می‌باشد؟

- الف) کاهش اریتروپوئین
- ب) افزایش فعالیت رده اریتروئید در مغز استخوان
- ج) افزایش شمارش لوکوسیت و پلاکت در خون محیطی
- د) فقدان بیماری کبدی، ریوی و کلیوی

۱. آقای ۶۰ ساله‌ای به دلیل رنگ‌پریدگی و تپش قلب مراجعه کرده است. در آزمایشات $MCV90Fl, Hb = 9/8 \frac{gr}{dl}, WBC \rightarrow 8000, PLT \rightarrow 240000$ لام خون محیطی نرمال است. بهترین تست برای شروع بررسی کدام است؟

- الف) شمارش رتیکولوسیت
- ب) فریتین سرم
- ج) آهن و ترانسفرین سرم
- د) فولات و کوبالامین سرم

۲. خانمی ۲۸ ساله به‌علت آنمی و ایکتر مراجعه کرده است. خواهر بیمار در ۳۰ سالگی کله سیستکتومی و اسپلنکتومی شده است. در معاینه به جز رنگ‌پریدگی و اسکلرای ایکتریک نکته دیگری ندارد. در آزمایشات رتیکولوسیت ۸٪، $Hb = 8 \frac{gr}{dl}$ ، بیلی‌روبین توتال ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، $MCV = 25$ و $LDH = 1000$ است. جهت تشخیص بیمار همه موارد زیر کمک‌کننده است به جز...

- الف) بررسی لام خون محیطی (ب) تست اسمتیک فراژیلبیتی
- ج) آسپیراسیون مغز استخوان (د) تست کومبس

۳. بیماری مبتلا به آرتریت روماتوئید که تحت درمان دارویی می‌باشد، مراجعه کرده است. آزمایشات بیمار به شرح زیر هستند:

$$TIBC = 200 \frac{\mu g}{d} (\text{Normal} = 250 - 370)$$

$$\text{Serum Iron} = 42 \frac{\mu g}{dl} (\text{normal} = 50 - 150)$$

$$\text{Retic production Index} = 3$$

$$Hb \rightarrow 9 \frac{g}{dl}$$

کدام‌یک از تشخیص‌های زیر محتمل‌تر است؟

- الف) کم‌خونی فقر آهن (ب) کم‌خونی بیماری مزمن
- ج) کم‌خونی همولیتیک (د) کم‌خونی ناشی از نارسایی کلیه

یادداشت:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

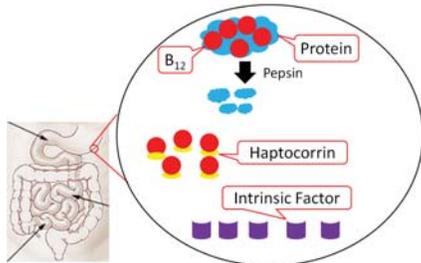
.....

.....

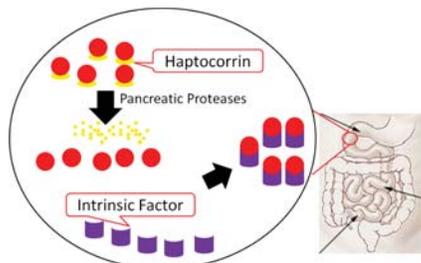
.....

.....

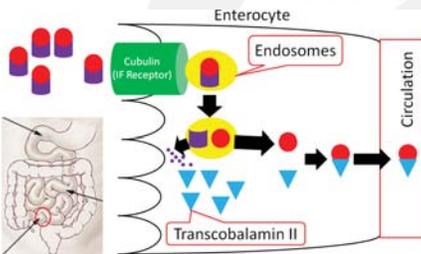
کوبالامین موجود در غذا توسط آنزیم‌های معده، دوازدهه و ژژنوم از پروتئین‌ها آزاد می‌شود و به سرعت با گلیکوپروتئین بزاقی (هپتوکورین) ترکیب می‌شود.



در روده باریک هپتوکورین 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 B_{12} ، IF وارد ایلئوم می‌شود. پس از یک تأخیر ۶ ساعته B_{12} متصل به کوبالامین II در جریان خون ظاهر می‌شود.



IF نیز به کوبلین‌های روی غشاء ریزپرز سلول روده متصل می‌شود و به وسیله AMN (آمینونلس) اندوسیتوز می‌شود. کوبلین‌ها رسپتور B_{12} - IF هستند.

روزانه ۰/۵ تا ۵ میکروگرم کوبالامین وارد صفر می‌شود. کوبالامین صفر به IF متصل می‌شود و قسمت عمده‌ای از آن همراه با کوبالامین آزاد شده از سلول‌های روده‌ای ریزش‌یافته، با جذب 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 B_{12} در پلاسما وجود دارد: (۱) TCI (۲) TCII

نکته

۱. TCI: یک هپتوکورین است و منبع آن گرانول‌های ویژه نوتروفیل است. دوسوم TCI با کوبالامین اشباع 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، ایلنوم و اندوتلیوم ساخته می‌شود. TCII به ازای هر لیتر پلاسما ۶۰ - ۲۰ نانوگرم کوبالامین حمل می‌کند و به راحتی B_{12} 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 پرسول است و اریتروپوئز غیرمؤثر دارد و علت آن کمبود B_{12} ، اسیدفولیک و یا ناهنجاری‌های ژنتیکی و اکتسابی است. ویژگی همه آنمی‌های مگالوبلاستیک اختلال در ساخت DNA است.

علل آنمی مگالوبلاستیک:

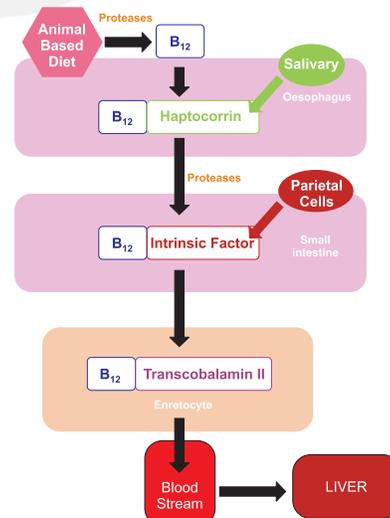
۱. کمبود کوبالامین و اختلال در متابولیسم آن
۲. کمبود فولات و اختلال در متابولیسم
۳. درمان با داروهای ضد فولات (مثل MTX)

منابع غذایی و مقادیر مورد نیاز B_{12}

۱. فقط توسط ارگانسیم‌ها تولید می‌شود.
 ۲. در نشخوارکنندگان از پیشین روده به دست می‌آورند.
 ۳. در انسان تنها منبع، غذا با منشأ حیوانی است (گوشت، ماهی و محصولات لبنی).
- سبزیجات و میوه‌ها عاری از B_{12} هستند. رژیم غذایی ۳۰ - ۵ میکروگرم B_{12} دارد. بالغین ۱ - ۳ 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 B_{12}

جذب B_{12} ، در مخاط دهان، دوازدهه و ایلنوم رخ می‌دهد (کم‌تر از ۱ درصد) جذب فعال B_{12} ، در ایلنوم با واسطه IF است.





نکته

AA و PNH می‌توانند دو سوی یک طیف بیماری باشند. بنابراین در PNH، در افراد جوان ممکن است آپلازی واضح مغز استخوان دیده شود و در AA ممکن است سال‌ها بعد PNH همولیتیک بروز کند.

اختلالات سرشستی

۱. آنمی فانکونی: بیماری AR با پان‌سایتوپنی، ناهنجاری‌های انسدادی تکاملی و افزایش خطر بدخیمی همراه است. این بیماران معمولاً قد کوتاه و لکه‌های cafeauilait، ناهنجاری انگشت رادیوس و دستگاه ادراری تناسلی دارند. در انتها شایع‌ترین نقص ژنتیکی جهش در FANCA است. کروموزوم‌ها به شدت نسبت به اثر عوامل ایجادکننده پیوند متقاطع در DNA حساس هستند.



۲. دیسکراتوز مادرزادی: با لکوپلازی غشای مخاطی، ناخن‌های دیستروفیک، هیپریپیگمانتاسیون مشبک و AA در کودکی تظاهر می‌یابد. شکل وابسته به X به علت جهش در ژن DKC1 است. شکل AD با جهش TERC همراهی دارد.



۳. شوخ من - دیاموند: به صورت نوتروپنی - نارسایی پانکراس و سوء جذب در ابتدای زندگی تظاهر می‌یابد. این بیماران جهش در SBDS دارند که این جهش روی عملکرد مغز استخوان تأثیر می‌گذارد. تظاهر ممکن است به صورت AA یا یک آنمی ماکروستیک یا ترومبوسایتوپنی باشد.

خاکستری شدن موها در این بیماری یک کلید تشخیص است. در سابقه بالینی ممکن است سیروز کبدی یا فیبروز ریوی دیده شود.

جایگزینی چربی در مغز استخوان در نمونه بیوپسی مغز استخوان و MRI، در آنمی آپلاستیک دیده می‌شود.

Some Drugs and Chemicals Associated with Aplastic Anemia

Agents that regularly produce marrow depression as major toxicity in commonly used doses or normal exposures:

Cytotoxic drugs used in cancer chemotherapy: alkylating agents, antimetabolites, antimetotics, some antibiotics

Agents that frequently but not inevitably produce marrow aplasia:

Benzene

Agents associated with aplastic anemia but with a relatively low probability: Chloramphenicol

Insecticides

Antiprotozoals: quinacrine and chloroquine, mepacrine

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (including phenylbutazone, indomethacin, ibuprofen, sulindac, aspirin)

Anticonvulsants (hydantoins, carbamazepine, phenacemide, felbamate)

Heavy metals (gold, arsenic, bismuth, mercury)

Sulfonamides: some antibiotics, antithyroid drugs (methimazole, methylthiouracil, propylthiouracil), antidiabetes drugs (tolbutamide, chlorpropamide), carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide and methazolamide)

Antihistamines (cimetidine, chlorpheniramine)

-Penicillamine

Estrogens (in pregnancy and in high doses in animals)

Agents whose association with aplastic anemia is more tenuous:

Other antibiotics (streptomycin, tetracycline, methicillin, mebendazole, trimethoprim/sulfamethoxazole, flucytosine)

Sedatives and tranquilizers (chlorpromazine, prochlorperazine, piperacetazine, chlordiazepoxide, meprobamate, methyprylon)

Allopurinol

Methyldopa

Quinidine

Lithium

Guanidine

Potassium perchlorate

Thiocyanate

Carbimazole

عفونت‌ها: شایع‌ترین آن‌ها هیپاتیت است. هیپاتیت سرم منفی (غیر A، غیر B، غیر C) اغلب مردان جوان هستند که ۱ تا ۲ ماه پس از بهبود التهاب کبدی دچار پان‌سایتوپنی می‌شوند. نارسایی برقی‌آسای کبدی و سرکوب مغز استخوان به دنبال این عفونت در اطفال دیده می‌شود.

پاروویروس B19 که باعث PRCA می‌شود. معمولاً باعث نارسایی عمومی مغز استخوان نمی‌شود. به ندرت مونوکلئوز عفونی باعث آنمی آپلاستیک می‌شود.

به دنبال بسیاری از عفونت‌های ویروسی و باکتریایی سرکوب مغز استخوان دیده می‌شود که خفیف است و بعد از رفع عفونت برگشت پذیر می‌باشد.

بیماری ایمنولوژیک: به دنبال GVHD ناشی از انتقال خون آپلازی اتفاق می‌افتد. آنمی آپلاستیک گاهی قویاً با بیماری‌های کلاژن واسکولار، فاشیت ائوزینوفیلی (سندرومی که با سفتی دردناک بافت‌های زیرپوستی مشخص می‌شود) تیموم و هایپوگاماگلوبولینمی دیده می‌شود. در لوپوس هیپوپلازی مغز استخوان و پان‌سایتوپنی مشاهده می‌شود.

حاملگی: به ندرت در حاملگی AA اتفاق می‌افتد و با زایمان یا سقط رفع می‌شود.

PNH: جهش اکتسابی در ژن A - PIG در سلول‌های بنیادی اتفاق می‌افتد. در صورت تکثیر این سلول‌های ریشه‌ای جهش یافته، سلول‌هایی با کمبود پروتئین‌های غشایی متصل به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول به وجود می‌آید. بنابراین در این بیماران حتی اگر تظاهر بیماری همولیز باشد نقص خون‌سازی دیده می‌شود. امکان مشاهده این سلول‌های جهش یافته در AA و MDS وجود دارد.



درمان القایی در AML (Induction chemotherapy)

سیتارابین نوع آنتی‌متابولیت اختصاصی برای مرحله S چرخه سلولی است که پس از فسفردار شدن درون سلولی و تبدیل به یک تری‌فسفات فعال ساخت DNA را مختل می‌کند.

نقش اصلی آن‌ها مهار توپوایزومراز II است که به شکستن DNA می‌انجامد.

زیر ۶۵ سال ترکیب سیتارابین ($200\text{g} - 100$) روز به علاوه دانوروبیسین ($90\text{mg} - 60$) یا ایداروبیسین (12mg) روز اول، دوم و سوم، دانوروبیسین با دوز $45\text{mg} / \text{m}^2$ نتایج پایین تری داشته است. بیماری که با رژیم Induction اولیه شکست می‌خورد مجدداً یک‌بار دیگر با همان رژیم یا با دوز کمتر مورد درمان قرار می‌گیرند.

بالای ۶۵ سال دانوروبیسین با دوز 90mg توصیه نمی‌شود. به دلیل Toxicity درمان با عوامل هیپومتیلاسیون (دسی‌تابین یا آزاسیتیدین)، کلوفارابین یا درمان‌های تحقیقاتی پیشنهاد می‌شود.

درمان بعد از بهبود (post remission)

بعد از درمان القایی برای افزایش سورویوال و حذف سلول‌های لوسمیک باقی‌مانده درمان نگهدارنده توصیه می‌شود.

نوع درمان نگهدارنده براساس وزن، سن و وضعیت مولکولار سیتوژنتیک تعیین می‌شود.

افراد جوان: در بیماران جوان دوز بالا و یا متوسط سیتارابین برای ۴ روز پیشنهاد شده است. طبق مطالعات اخیر به نظر نمی‌رسد که دوز بالای سیتارابین ($3\text{g} / \text{m}^2$) روز اول، سوم و پنجم روی سورویوال اثر داشته باشد.

انجمن اروپا دوز متوسط سیتارابین IDAC را با میزان $1-1/5\text{gr} / \text{m}^2$ هر ۱۲ ساعت از روز اول تا سوم برای ۴ روز، در بیماران با ریسک مطلوب تا متوسط پیشنهاد می‌دهد. **HTC در افراد جوان:** بعد از اولین CR برای بیماران با ریسک متوسط در نظر گرفته می‌شود.

رژیم conditioning در پیوند باید با دوز کاهش‌یافته باشد. **بهترین استراتژی برای جلوگیری از عود، پیوند است.** در پیوند آلوژن با اثر GVL باقی‌مانده سلول‌های لوسمیک از بین می‌روند (Graft Versus Leukemia) از طرفی وجود اثر GVL. مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از GVHD را افزایش می‌دهد.

نکته

در افراد با ریسک متوسط پیوند در CR1 تا سن ۷۵ سال توصیه می‌شود به شرطی که دهنده HLA match داشته باشد. با پیوند ۴۰٪ cure دارند.

در کسانی که دهنده match ندارند، HLA miss match از غیرویشاوند، هاپلوخویشاوند و پیوند از خون بند ناف به‌عنوان درمان جایگزین پیشنهاد می‌شود. پیوند هاپلو از والدین یا بچه‌ها برای پیوند آلوژن می‌تواند مناسب باشد.

در مقایسه با شیمی‌درمانی و پیوند اتولوگ پیوند آلوژن در AML باعث ریمیسیون می‌شود.

نکته

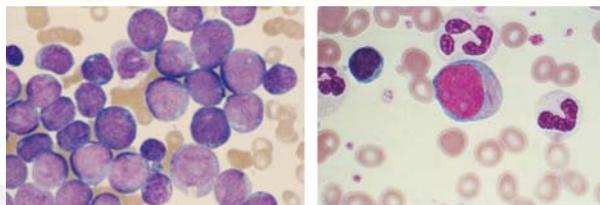
نقش پیوند اتولوگ در AML: بعد از این که بیمار به CR رسید یک رژیم میلوابلیتیو دریافت می‌کند و سپس تحت پیوند از سلول‌های جمع‌آوری شده از خود شخص (بعد از CR) قرار می‌گیرد. بیش‌تر بیماران با ریسک متوسط و خوب از پیوند اتولوگ سود می‌برند.

نکته

- در چه شرایطی درمان اتولوگ در موارد relaps یا refractory پیشنهاد می‌شود؟
- بیماران با ریسک مطلوب در CR2 به شرطی که CR1 بیش از ۱۲ ماه طول کشیده باشد.

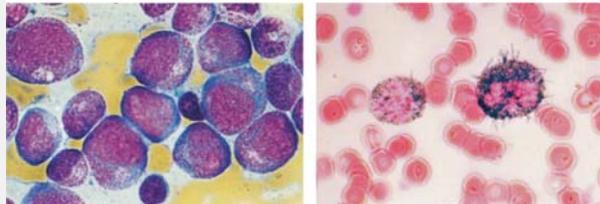
راسبوزیکاز که یک اوریگ‌اکسیداز نوترکیب است برای درمان نوروباتی اسیداوریک مفید بوده و با یک دوز منفرد در عرض چند ساعت اسیداوریک سرم را به سطح عادی باز می‌گرداند.

لیزوزیم شاخص تمایز منوسیتیک و علت اختلال در عملکرد توپول‌های کلیوی می‌باشد.



میلو بلاست با کروماتین نارس و هستک

میلو بلاست‌های محتوی اجسام Auer



سلول‌های پرومیلو بلاستی لوکمیک دارای گرانول‌های سیتوبلاسمی برجسته

رنگ آمیزی پراکسیداز در گرانول‌های سلول‌های AML

درمان AML

شامل دو مرحله Induction و consolidation است.

هدف اولیه القای CR است. بقیه درمان‌ها برای افزودن طول عمر بیمار است.

درمان اولیه براساس سن، ریسک سایتوژنتیک و مولکولار است. رژیم استاندارد سیتارابین، انتراسیکلین در بیماران زیر ۶۰ سال کاربرد دارد؛ درمان در افراد بالای ۶۰ سال بحث‌برانگیز است.

براساس ریسک فاکتورهای کروموزومی مسیر درمان مشخص می‌شود.

۱. ریسک مطلوب: درمان القایی با سیتارابین + دانوروبیسین → CR → درمان تحکیمی با سیتارابین با دوز متوسط
۲. ریسک متوسط: درمان القایی با سیتارابین + دانوروبیسین → CR → درمان تحکیمی ترجیحاً با پیوند آلوژن است. درمان با سیتارابین با دوز متوسط و یا درمان اتولوگ در سن زیر ۶۰ سال توصیه شده است.
۳. ریسک بد: درمان القایی با سیتارابین + دانوروبیسین → CR → درمان تحکیمی پیوند آلوژن است.

در همه این گروه‌ها درمان‌های جدید تحقیقاتی می‌تواند گزینه دیگری باشد.

در شرایطی که بیمار با درمان‌های اولیه یا بعد از درمان‌های تحکیمی دچار عود می‌شود یا مقاوم باشد درمان Salvage پیشنهاد می‌شود و وقتی با درمان به CR2 رسید در صورت وجود دهنده مناسب، پیوند می‌شود.

اختلالات هموگلوبین

منطبق بر فصل ۹۴ هاریسون

نکته

مقدار اندکی از HbF کماکان پس از تولد ساخته می‌شود. محدودی از کتون‌های RBC به نام Fcell گروه کوچکی از پیش‌سازهای اریترئوئید را تولید می‌کنند که توانایی ساخت HbF را حفظ می‌کند. بنابراین در شرایط استرس اریترئوئیدی HbF افزایش می‌یابد که شامل موارد زیر است:

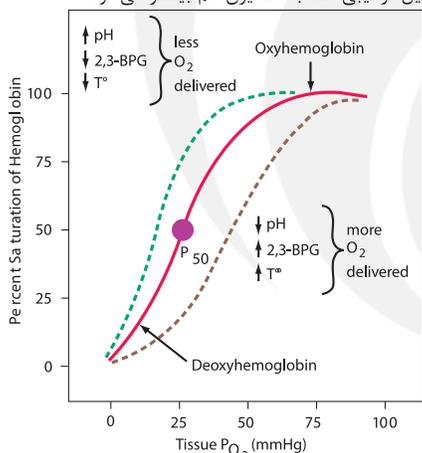
۱. آنمی همولیتیک شدید
۲. تالاسمی یا آنمی سیکل سل
۳. پیوند مغز استخوان
۴. شیمی درمانی سرطان

با تجویز هیدروکسی اوره در آنمی داسی شکل سطح HbF بالا می‌رود.

عملکرد هموگلوبین

تترامر هموگلوبین که متشکل از ۴ زنجیره گلوبین است که در درون گلبول‌های قرمز به صورت محلول و سیال است. در اختلالات هموگلوبین در صورت فقدان زنجیره α و یا زنجیره β یا اختلال در ساختار آن‌ها این حالات از بین می‌رود و زنجیره‌های نامحلول در RBC باعث می‌شود که RBC انعطاف خود را از دست بدهد و RBC ضمن عبور از طحال دچار لیز شود. هر چه میزان این زنجیره‌های نامحلول بیشتر باشد شدت لیز بیشتر است.

هموگلوبین در آئوتول‌ها که فشار اکسیژن بالاست به اکسیژن متصل می‌شود و در بستر مویرگی از اکسیژن جدا می‌شود. در واقع در فشارهای پایین هموگلوبین تهی از اکسیژن می‌شود و با بالا رفتن فشار اکسیژن، اتصال به اکسیژن به آرامی شروع می‌شود و شیب منحنی اکسیژن هموگلوبین به سمت بالا می‌رود. هر چه اکسیژن بیش‌تری متصل شود میل ترکیبی Hb به اکسیژن هم بیشتر می‌شود.



تمایل اتصال به اکسیژن از طریق عوامل متعددی تنظیم می‌شود:

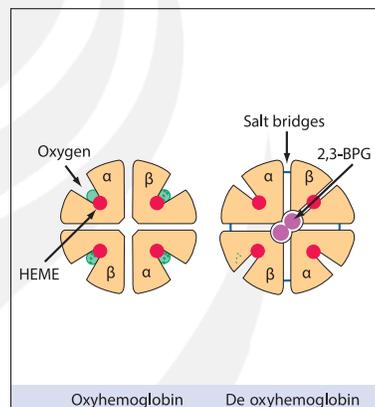
- pH
- 2,3 BPG
- درجه حرارت

نکته

هر چه pH پایین‌تر باشد یعنی در محیط اسیدی میل ترکیبی Hb به اکسیژن کمتر است. این پدیده را اثر Bohr می‌نامند.

اختلالات ساختاری هموگلوبین

هموگلوبین از زنجیره‌های گلوبین و هم تشکیل شده است. هموگلوبین عمده بزرگسالان HbA است که از دو زنجیره α گلوبین و β گلوبین تشکیل شده است. هر زنجیره دارای یک حلقه پروتوپورفیرین IX حاوی یک اتم آهن فرو (Fe^{2+}) است، هر مولکول هم به یک مولکول اکسیژن متصل می‌شود. بنابراین هر مولکول هموگلوبین به چهار مولکول اکسیژن متصل می‌شود.



انوع هموگلوبین انسانی

HbF ($\alpha_2\gamma_2$): از دو زنجیره α و دو زنجیره γ تشکیل شده است.

HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$): از دو زنجیره α و دو زنجیره δ تشکیل شده و قسمت کمی از هموگلوبین بالغین را تشکیل می‌دهد.

HbA ($\alpha_2\beta_2$): از دو زنجیره α و دو زنجیره β تشکیل شده است. اصلی‌ترین هموگلوبین بالغین است. برای زنجیره α ، دو ژن α از هر والد به فرزند ارث می‌رسد ($\alpha\alpha$) و برای زنجیره β از هر واحد یک ژن β (β/β) ارث می‌رسد.

در دوران جنینی در هفته ۶ بعد از لقاح گلبول‌های قرمز تولید می‌شوند که جای هموگلوبین رویانی پورتلند، گاور I و گاور II است در هفته ۱۱ - ۱۰ هموگلوبین جنینی HbF ساخته می‌شود و در هفته ۳۸ بارداری، تقریباً فقط HbA (نوع بالغین) ساخته می‌شود سپس عملاً تا قبل از هفته ۳۸ نیاز به زنجیره بتا وجود ندارد. مقدار اندکی از HbF کماکان بعد از تولد ساخته می‌شود. ناهنجاری‌های گلوبین α در رحم مادر و پس از تولد علامت‌دار هستند اما هموگلوبین پاتی‌های زنجیره بتا گلوبین تا سن ۳ تا ۹ ماهگی غالباً بدون علامت هستند، تا این که پس از این زمان HbA با HbF جایگزین خواهد شد.

نمونه سوالات آزمون

۱. علت شایع Painful Crisis در بیماری کم‌خونی داسی شکل کدام است؟

- الف) انسداد عروق کوچک
- ب) خون‌سازی خارج مغز استخوان
- ج) خون‌ریزی داخل ارگان‌ها
- د) اترواسکلروزیس عروق کوچک

۲. عفونت با میکروارگانسیم‌های کپسول‌دار با کدام یک از آنمی‌های زیر شایع‌تر است؟

- الف) تالاسمی ماژور
- ب) سیکل سل
- ج) اسفروسیتوز
- د) کمبود آنزیم G6PD

۳. در برنامه پیشگیری از تالاسمی، زوجین زیر با توضیحاتی می‌توانند ازدواج کنند، زیرا فرزنددی با مشکلات جدی و یا نیاز به تزریق مکرر خون و دسفرال برای ایشان نمی‌ماند.

- الف) هر دو ناقل آلفا تالاسمی
- ب) هر دو ناقل بتا تالاسمی
- ج) یکی ناقل هموگلوبین لیور و دیگری ناقل بتا تالاسمی
- د) یکی ناقل سیکل و دیگری ناقل Hbc

۴. زوج جوانی برای مشاوره ازدواج نزد شما آمده‌اند. خانم دچار آلفا تالاسمی ۱ و آقا دچار آلفا تالاسمی ۲ می‌باشند. در صورت ازدواج احتمال بروز کدام هموگلوبینوپاتی زیر در فرزندشان وجود دارد؟

- الف) هیدروپس فتالیس
- ب) هموگلوبین H
- ج) α - thalassemia - 1
- د) α - thalassemia

۵. خانم جوانی با سابقه عفونت ادراری به دلیل کم‌خونی به درمانگاه مراجعه کرده است. در بررسی آزمایشگاهی: $Hb = 10 / 5 \frac{gr}{dl}$ ، $HCT = 34\%$ ، $MCV = 66$ ، $MCH = 26$ ، آهن سرم و TIBC سرم نرمال و فریتین مختصری افزایش دارد. در الکتروفورز هموگلوبین $HbA_2 = 3 / 5\%$ ، $HbF = 2\%$ و $HbA = 94 / 5\%$ است.

محتمل‌ترین تشخیص در ایشان کدام است؟

- الف) آلفا تالاسمی مینور
- ب) بیماری التهابی مزمن

ج) آنمی سیدروبلاستیک

د) بتا تالاسمی مینور

۶. مرد ۲۲ ساله‌ای با سابقه آنمی سیکل سل به دنبال عفونت چرکی گلو و بی‌اشتهایی دچار درد حاد کمر، شکم و اندام‌ها شده است. رادیوگرافی قفسه سینه وی طبیعی است. تمام اقدامات زیر را در درمان حاد توصیه می‌کنید به جز:

- الف) تجویز مایع
- ب) تجویز مسکن
- ج) تجویز اکسیژن
- د) تجویز داروی ضدانعقاد

۷. بیمار ۲۴ ساله جهت بررسی آنمی مراجعه کرده است. در سابقه چندین بار در زمان کودکی به علت درد ساق پاها بستری شده است. ما در بیمار آنمی میکروسیتیک بدون علامت داریم و پدر بیمار هموگلوبین نرمال دارد. در آزمایشات انجام شده:

$Hb = 10 \frac{g}{dl}$, $MCV = 73$, $Hbs = 62\%$, $HbA = 25 / 2\%$
 $HbA_2 = 4 / 8\%$, $HbF = 8\%$ و در لام خون محیطی گلبول‌های قرمز هیپوکروم، میکروسیت، target cell مشاهده می‌گردد. سیکل سل مشاهده نشد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

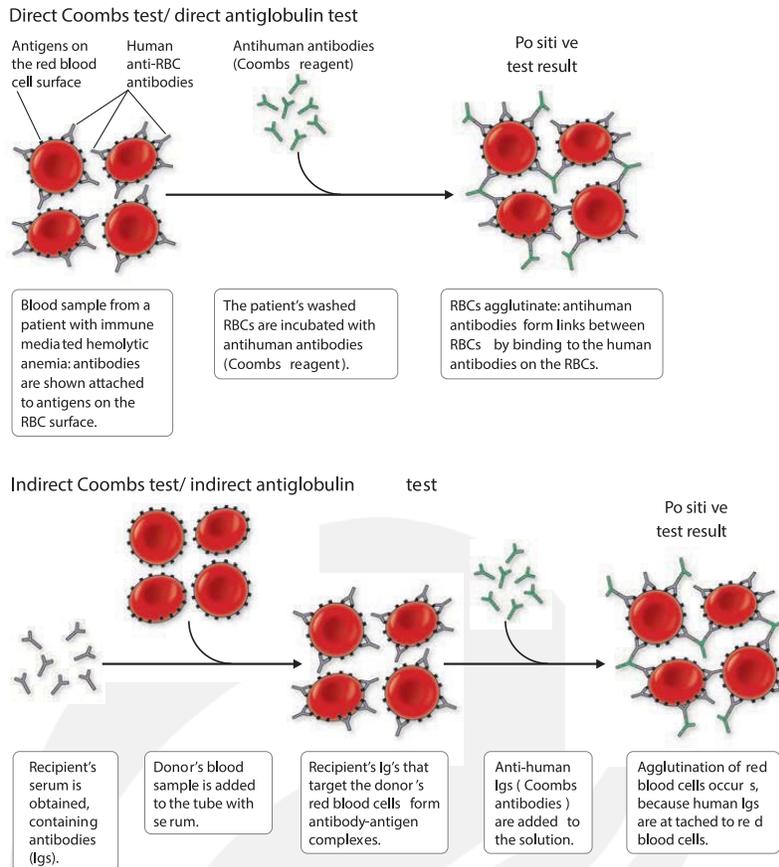
- الف) Sickle cell trait
- ب) S - B⁺ thalassemia
- ج) S - B⁰ thalassemia
- د) S - HPFH (hereditary Persistence Fetal Hemoglobin)

۸. پدر و مادر کودک ۸ ساله‌ای برای بررسی وجود تالاسمی در فرزندشان طبق نظر پزشک آزمایشات زیر را انجام داده‌اند، معاینه طبیعی بوده با توجه به آزمایشات کدام یک از تشخیص‌های زیر مطرح می‌شود؟

$Hb = 10$, $MCV = 65$, $PLT \& WBC = normal$
 $MCH = 19$, $Hb electrophoresis = HbA = 0$
 $HbS = 70\%$, $HbA_2 = 5\%$, $HbF = 0$

- الف) Sickle cell anemia
- ب) Sickle cell anemia + α thalassemia
- ج) Sickle B⁰ thalassemia
- د) Sickle B⁺ thalassemia

۹. نوجوان ۱۶ ساله‌ای با تنگی نفس شدید و درد قفسه سینه در ۲۴ ساعت گذشته به اورژانس ارجاع داده شده است.



● **Fluid over load:** فرآورده‌های خونی افزایش‌دهنده‌های عالی حجم است. ولی ممکن است به سرعت منجر به افزایش حجم به دنبال ترانسفوزیون می‌باشد. تظاهرات به صورت تنگی نفس با اشباع کمتر از ۹۰٪ انفیلتراسیون دوطرفه ریه و افزایش فشار سیستولیک است. قبل از ترانسفوزیون سطح BNP (Brain Natriuretic Peptide) $< 1/5$ است و بعد از ترانسفوزیون شدیداً افزایش می‌یابد. برای جلوگیری از این عارضه تنظیم دقیق حجم و استفاده از دیورتیک کمک می‌کند.

● **هیپوترمی:** فرآورده خونی سرد (4°C) یا یخ‌زده (-18°C) در صورت تزریق موجب هیپوترمی می‌شود که گره سینوس دهلیزی در معرض مایعات سرد قرار می‌گیرد. برای رفع این مشکل از یک گرم‌کننده درجا باید استفاده کرد.

● **سمیت الکترولیتی:** نشت پتاسیم از RBC در هنگام ذخیره، به غلظت K در واحد تزریقی را افزایش می‌دهد. در نوزادان و نارسایی کلیه خطر ایجاد هایپرکالمی دارد. بنابراین باید RBC تازه یا شسته‌شده در آن‌ها استفاده کرد.

سیرتات برای جلوگیری انعقاد استفاده می‌شود. کلسیم را به دام می‌اندازد و از شروع آبشار انعقادی جلوگیری می‌کند. اگر علائم هیپوکسمی داشتند درمان با کلسیم تزریقی شروع شود.

● **اضافه بار آهن:** هر واحد RBC شامل ۲۵۰ - ۲۰۰ میلی‌گرم آهن است. با تزریق ۱۰۰ واحد RBC اضافه بار تام آهن ۲۰ گرم است. درمان با EPO (در صورت اندیکاسیون) از تزریق خون و اضافه بار آهن جلوگیری می‌کند. دفروکسامین و دفراسیروکس به عنوان شلاتور استفاده می‌شود اما پاسخ ایده‌آلی نمی‌دهد.

● **واکنش هایپر تانسیو:** در بیمارانی که از ACE استفاده می‌کنند اتفاق می‌افتد. فرآورده‌های خونی محتوی برادی کینین هستند که به طور طبیعی توسط ACE تجویز می‌شود. بیمارانی که ACEI استفاده می‌کنند دچار افزایش سطوح برادی کینین و هیپوتانسیون ناشی از آن می‌شوند.

آلویمونیزاسیون: فرد دریافت‌کننده ممکن است نسبت به تعدادی از آنتی‌ژن‌های موجود بر روی عوامل سلولی خون و پروتئین‌های پلاسمایی آلویمونیزه شود. آلوانتی‌بادی‌ها قبل از انتقال خون شناسایی می‌شوند.

نکته
زنان سنین باروری که به آنتی‌ژن‌های خاص RBC (D, C, E, kell و دافی) حساس شده‌اند خطر ایجاد جنین با بیماری همولیتیک نوزادی را دارند.

برای جلوگیری از آلویمونیزاسیون، cross match قبل از انتقال خون توصیه می‌شود. آلویمونیزاسیون نسبت به آنتی‌ژن پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها باعث ایجاد مقاومت در برابر تزریق پلاکت می‌شود. در این افراد باید از پلاکت با HLA یکسان و SDAP (پلاکت Singel donor)، برای کاهش لکوسیت فرآورده استفاده کرد.

واکنش‌های غیرایمونولوژیک:

۱. افزایش حجم مایعات
۲. هیپوترمی
۳. سمیت الکترولیتی
۴. اضافه بار آهن
۵. افت فشار
۶. اختلال در ایمنی

هموستاز طبیعی

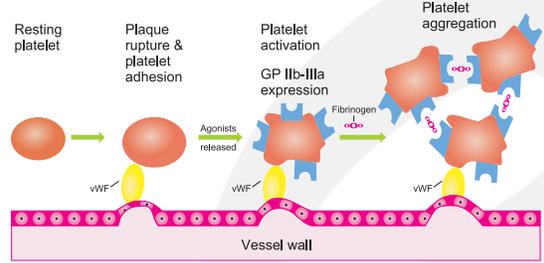
منطبق بر فصل ۵۰ سیسیل

هموستاز تعادل فیزیولوژیک بین عوامل پیش‌انعقادی و ضدانعقادی است. در شریان‌ها حتی یک آسیب کوچک عروقی باعث از دست رفتن مقدار زیادی خون می‌شود. رگ آسیب‌دیده دچار اسپاسم می‌شود. سیستم انعقادی در شریان‌ها به سرعت وارد عمل می‌شود و پلاکت‌ها در این پاسخ نقش اساسی دارند و بلافاصله تویی پلاکتی در محل آسیب ایجاد می‌کنند. به این پاسخ هموستاز اولیه می‌گویند. در ادامه آبشار انعقادی فعال و موجب تشکیل لخته می‌شود که به آن هموستاز ثانویه می‌گویند. در سیستم وریدی به دلیل میزان خون کمتر در جریان خون، خون‌ریزی آهسته‌تر است و نقش پلاکت‌ها در این سیستم کم‌رنگ‌تر است.

نکته
فاکتور فون ویلبراند در اندوتلیوم و مگا کاربوسیت‌ها ساخته می‌شود و هم به صورت فعال در خون ترشح می‌شود و هم در اجسام ویل پالاد در سلول‌های اندوتلیال ذخیره می‌شود.

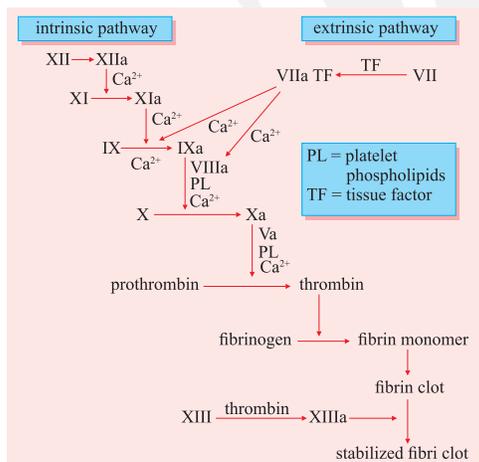
تشکیل تویی پلاکتی

بعد از آسیب سلول اندوتلیال عروق، کلاژن زیر آن نمایان می‌شود. فاکتور فون ویلبراند (VWF) به کلاژن ساب‌اندوتلیال متصل می‌شود و پلاکت نیز با کمک گلیکوپروتئین IB (که یک رسپتور پلاکتی است) به VWF متصل می‌شود. پس از این اتصال ADP و ترومبوکسان A2 از پلاکت‌ها آزاد می‌شود و باعث فعال شدن و تجمع پلاکت‌ها در مکان آسیب‌دیده می‌شوند. اتصال پلاکت به کلاژن ساب‌اندوتلیال با واسطه VWF باعث کندشدن سرعت پلاکت‌ها در محل آسیب می‌شود و پلاکت‌ها شکل دیسکوئید خود را از دست می‌دهند. گیرنده گلیکوپروتئینی IIIa و IIb در سطح پلاکت فعال می‌شود و تغییر شکل می‌دهد بنابراین پلاکت‌های فعال از طریق این گیرنده و به واسطه فیبرینوژن به هم متصل می‌شوند و تویی پلاکتی تشکیل می‌شود که جایگاهی برای آبشار انعقادی و تشکیل ترومبین است.



تشکیل لخته فیبرینی

انعقاد از دو مسیر داخلی و خارجی می‌شود و منجر به تشکیل فعال‌کننده پروترومبین می‌شود. فاکتور ده فعال یا پروترومبیناز فعال‌کننده پروترومبین، را به ترومبین تبدیل می‌کند و مراحل بعدی انعقاد شکل می‌گیرد. در اثر صدمات جدار عروق فاکتور بافتی tissue factor وارد سیستم عروقی می‌شود. مسیر خارجی انعقاد از طریق آزادشدن tissue factor (فاکتور III) فعال می‌شود. ابتدا فاکتور VII فعال می‌شود و سپس فاکتورهای مسیر مشترک شامل فاکتور X، V، II (پروترومبین)، I (فیبرینوژن) فعال می‌شوند.



در اثر صدمات بافتی و صدمه به سلول‌های اندوتلیال بافت کلاژن زیر این عروق در معرض دسترسی پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی قرار می‌گیرد و مسیر واقعی آغاز می‌شود. در این مسیر Pre-kalikein، XII، XI، IV، VIII فعال می‌شوند. در ادامه مسیر مشترک فعال می‌شود. پس از تشکیل لخته فاکتور XIII موجب تثبیت لخته می‌شود.

نکته
نقش محوری در کنترل هموستاز وریدی بر عهده میزان تولید ترومبین است و هموستاز شریانی بر عهده پلاکت‌هاست.
بنابراین درمان ترومبوز شریانی استفاده از آنتی‌پلاکت مثل آسپرین و گلوپیدوگرویل است و در سیستم وریدی مهارکننده‌های ترومبین مثل وارفارین و هپارین است.

در حالت معمول سلول‌های اندوتلیال تعادل هموستاز را از طریق محصولاتی که ترشح می‌کنند، حفظ می‌کند.

PROPERTIES OF ENDOTHELIAL CELL COAGULANTS	
PROCOAGULANT	ANTICOAGULANT
Collagen	Vasodilation
Factor VIII	Adenosine diphosphatase
Fibronectin	Heparan sulfates
Integrins	Nitric oxide
Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1)	Prostacyclin
Selectins (E and P)	Thrombomodulin
Vasoconstriction	Tissue factor pathway inhibitor
von Willebrand factor	Tissue plasminogen activator

ترکیب NO و پروستاگلین، ترومبومولین، ADPase (ادنوزین دی‌فسفاتاز) و کمی‌هپارین که توسط سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شوند، عواملی هستند که مانع اتصال پلاکت به جدار رگ می‌شوند.

پروتئین‌های پیش‌انعقادی و چسبنده مثل ترومبوسپاندین، فیبرونکتین، کلاژن هم به صورت لیگاند برای گرفتن پلاکت‌ها و هم به صورت یک فعال‌کننده برای پلاکت‌های چسبیده به هم عمل می‌کند و موجب ترشح گرانول‌های پلاکتی می‌شوند که مواد موجود در آن‌ها از جمله ADP در روند تجمع پلاکتی مؤثر است.



سندروم‌های هماتولوژیک

این سندروم‌ها در مقایسه با سندروم‌های اندوکراین کمتر شناخته شده‌اند.

Paraneoplastic Hematologic Syndromes		
SYNDROME	PROTEINS	CANCERS TYPICALLY ASSOCIATED WITH SYNDROME
Erythrocytosis	Erythropoietin	Renal cancers, hepatocarcinoma, cerebellar hemangioblastomas
Granulocytosis	G-CSF, GM-CSF, IL-6	Lung cancer, gastrointestinal cancer, ovarian cancer, genitourinary cancer, Hodgkin's disease
Thrombocytosis	IL-6	Lung cancer, gastrointestinal cancer, breast cancer, ovarian cancer, lymphoma
Eosinophilia	IL-5	Lymphoma, leukemia, lung cancer
Thrombophlebitis	Unknown	Lung cancer, pancreatic cancer, gastrointestinal cancer, breast cancer, genitourinary cancer, ovarian cancer, prostate cancer, lymphoma

اریتروسیتوز

تولید نابه‌جای EPO توسط سلول‌های سرطانی باعث ایجاد اریتروسیتوز می‌شود. هورمون‌ها و لنفوکین‌ها هم ممکن است باعث تحریک رهاسازی EPO شوند اما توانایی ایجاد اریتروسیتوز را ممکن است نداشته باشند.

RCC، هیپاتوم و همانژیوبلاستوم مخچه‌ای سبب اریتروسیتوز می‌شوند. در بیمار دچار اریتروسیتوز و کانسر اگر علتی برای سطح بالای EPO پیدا نشده باشد، می‌توان به‌عنوان سندروم پارانتوپلاستیک در نظر گرفت.

درمان

برداشت تومور سبب رفع اریتروسیتوز می‌شود. اگر نتوان برداشت باید با رادیوتراپی یا شیمی درمانی، درمان شود. فلوبوتومی علایم اریتروسیتوز را کم می‌کند.

گرانولوسیتوز

در ۳۰٪ تومورهای توپیر دیده می‌شود (معمولاً $WBC > 8000$ است).

تومورهای نظیر سرطان ریه، تخمدان، مثانه، فاکتور محرک رشد کلونی گرانولوسیت (G-CSF) و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) یا IL6 ترشح می‌کند. البته اتیولوژی گرانولوسیتوز هنوز کاملاً شناخته‌شده نیست.

گرانولوسیتوز در سرطان‌های مجاری گوارشی، پستان و تومورهای مغزی، تخمدان و هورمون‌ها و RCC و تومور ریه دیده می‌شود.

گرانولوسیتوز پارانتوپلاستیک معمولاً بی‌علامت است و با درمان سرطان خودبه‌خود رفع می‌شود.

ترومبوسیتوز

۲۵٪ بیماران که ترومبوسیتوز دارند دارای یک سرطان زمینه‌ای هستند. IL6 در پلاسما بیماران کانسری بالاست، IL6 باعث تولید پلاکت می‌شود. عامل دیگر ترومبوسیتوز است که باعث تکثیر مگاکاریوسیت‌ها و محرک تولید پلاکت‌ها است. اما به طور کلی علت ترومبوسیتوز در کانسر ناشناخته است. بیمارانی که ترومبوسیتوز دارند تقریباً همگی بی‌علامت‌اند و ارتباط بین ترومبوسیتوز و ترومبوز شناخته نشده است. در کانسر ریه - دستگاه گوارش - پستان، اندومتر - تخمدان و لنفوم مشاهده می‌شود. وجود ترومبوسیتوز در مراحل پیشرفته کانسر دیده می‌شود و پیش‌آگهی را ضعیف می‌کند. ترومبوسیتوز پارانتوپلاستیک نیز نیاز به درمان ندارد. درمان رفع کانسر زمینه‌ای است.

انوزینوفیلی

در یک درصد بیماران کانسری دیده می‌شود. در لنفوم لوکمی به‌دنبال تولید IL5 ایجاد می‌شود. معمولاً انوزینوفیلی بدون علامت است. در لنفوم سرطان ریه، سرطان گردن، گوارش، کلیه و سرطان پستان اتفاق می‌افتد.

بیماران با انوزینوفیل بیشتر از ۵۰۰۰ خس خس و تنگی نفس دارند. CXR ارتشاحات منتشر را نشان می‌دهد.

درمان:

رفع بیماری زمینه‌ای؛ در بیمارانی که علامت‌دار می‌شوند، کورتون توصیه می‌شود.

ترومبوفلیت و ترومبوز ورید عمقی

DVT و آمبولی ریه شایع‌ترین وقایع ترومبوتیک در کانسر است.

نکته

در ترومبوفلیت مهاجم یا راجعه ممکن است اولین تظاهر کانسر باشد؛ در ۱۵٪ از موارد این‌ها دچار کانسر هستند. **trousseau syndrome**: وجود همزمان ترومبوز وریدی محیطی و کارسینوم‌های احشایی (به‌خصوص در کانسر پانکراس دیده می‌شود).

علت بروز ترومبوز در بیماران کانسری و این‌که شانس ترومبوز بعد از جراحی دو برابر است به موارد زیر مربوط می‌شود:

۱. بی‌حرکی
۲. توقف یا کندشدن جریان خون
۳. کاتتر داخل وریدی مزمن
۴. آزادشدن سایتوکاین‌های التهابی از تومورها و چسبندگی پلاکت‌ها و تجمع آنها
۵. داروهای شیمی‌درمانی به‌خصوص آنهایی که باعث آسیب اندوتلیال می‌شود.

ریسک سالیانه ترومبوز در بیماران کانسری ۶ برابر جمعیت عمومی است.

داروهای شیمی‌درمانی که شانس ترومبوز را بالا می‌برند:

۱. پلئوماسین
۲. ال - آسپرییناز
۳. نیتروژن موستارد
۴. آنالوگ‌های تالیدوماید
۵. سیس پلاتین
۶. دوز بالای بوسولفان
۷. دوز بالای کارموستین

نکته

بیماری ترومبوفلیت اولیه هم ممکن است با سرطان مرتبط باشد. در APS آنتی‌فسفولیپید سندروم حدود ۲۰٪ کانسر دارند. بیمارانی که APS و کانسر دارند ۳۳ - ۴۵٪ ترومبوز دارند.

علایم بالینی dVT و ترومبوز آمبولی: dVT با درد و تورم پاها و گرمی و قرمزی تظاهر می‌یابد. بیمار مبتلا به آمبولی ریه نیز با دیس پنه و درد قفسه سینه و سنکوپ مراجعه می‌کند ممکن است تاکی کاردی، سیانوز و هیپوتانسیون داشته باشند.