

مقاله خودآموزی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله امتیاز بازآموزی تعلق می گیرد.



کم خونی در بیماریهای مزمن

نویسنده: دکتر سید نصر... سیار

استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

مقدمه: □

کم خونی در عده ای از بیماریهای مزمن دیده می شود بدون اینکه مغز استخوان از نظر فیزیکی گرفتاری داشته باشد. اسامی مختلفی باین کم خونی داده می شود مانند کم خونی ثانوی-سمپتوماتیک-سیدروپنیک. این کم خونی ها شیوع زیادی دارند و از نظر تشخیصی مشکلاتی برای پزشکان ایجاد می کنند و حتی بیماران مدتها برای معالجه کم خونی تحت درمانهای غیر ضروری قرار می گیرند. (۹) علائم بیماری اصلی معمولاً راهنمای تشخیص است ولی بعضی اوقات کم خونی است که اولین مرتبه جلب توجه می کند و در ضمن بررسی علت آن بیماری اولیه کشف می گردد. کم خونی مدتی (حدود یکماه) پس از شروع بیماری ایجاد می گردد و معمولاً خفیف است. در این بیماران کمبود مواد لازم برای خونسازی (مانند آهن، فولیک اسید و ویتامین B12) دیده نمی شود مگر در موارد خاصی که کمبود این مواد هم به علت اصلی کم خونی اضافه شده باشد مرفولوژی گلبولهای قرمز کم خونی نورموسیتی نورموکرم و گاه میکروسیتی هیپوکرم یا ماکروسیتی را نشان می دهد. وجه مشترك همه آنها اینست که:

۱- ظرفیت خونسازی مغز استخوان کم شده است.

۲- طول عمر گلبولهای قرمز کوتاه شده

است (باستثناء موارد مربوط به غدد درون ریز)

لازم به ذکر است که در این مقاله مروری بر خود کم خونی

بیماریهای مزمن مورد نظر است ولی در عین حال بطور کوتاه

درباره تغییرات لکوسیت ها-پلاکت ها و اختلالات انعقادی و

منظره مغز استخوان بحث خواهد شد. در ضمن شرح

مختصری هم درباره کم خونی و تغییرات گلبولی بیماریهای

انگلی و ویروسی (ایدز) داده خواهد شد.

طبقه بندی: کم خونی بیماریهای مزمن را می توان به طریق

زیر طبقه بندی کرد. (۶)

۱- کم خونی بیماریهای انفلاماتوار مزمن

الف- عفونت ها

ب- بیماریهای کلاژن

ج- سرطانها

۲- کم خونی نارسائی مزمن کلیه

۳- کم خون بیماریهای کبد

۴- کم خونی نارسائی غدد درون ریز

پاتوزن کم خونی در بیماریهای انفلاماتوار مزمن: در

عفونت های مزمن- بیماریهای کلاژن و سرطاناتها، کم خونی شایع است که معمولاً نورموسیتی نورموکرم می باشد پاتوژن آن به اختصار بشرح زیر است:

۱- کاهش خونسازی در مغز استخوان که خود دو علت عمده دارد:

الف- کاهش تولید اریتروپوئین- تین- در کم خونی ها معمولاً متناسب با هیپوکسی بافت تولید اریتروپوئین تین افزایش می یابد که خود باعث افزایش خونسازی در مغز استخوان می گردد. در این بیماران هیپوکسی بافتی نمی تواند متناسب با کم خونی باعث تحریک و تولید اریتروپوئین تین شود. (۳)

ب- بلوکاز آهن درما کاروفازها- آهن حاصل از انهدام گلبولهای قرمز عمدتاً در ماکروفازها بلوکه شده و به مقدار کافی برای خونسازی در دسترس گلبولهای قرمز هسته دار قرار نمی گیرد (۱) چون در این بیماران انترلوکین آ ترشح می شود که باعث افزایش تولید آپوفری تین در ماکروفازها می گردد. آپوفری تین آهن را بخود گرفته بصورت فری تین درمی آید که در سلول نگاه داشته می شود. مکانیسم تولید ایتروکین به این ترتیب است که آنتی ژن با گیرنده های غشاء لمفوسیت های T بسته میشود که در نتیجه لمفوسیت T فعال می گردد که آن هم ماکروفازها را فعال می کند تا ایتروکین آ ترشح کنند. این ایتروکین آ بر روی ماکروفازهای فاگوسیتیک اثر کرده باعث ساخته شدن آپوفری تین در آنها می گردد.

آزاد شدن لاکتوفورین: لاکتوفورین پروتئین مشابه ترانسفرین است که در ترشحات بدن (مانند شیر) وجود دارد. لاکتوفورین در دانه های اختصاصی نوتروفیلها هم یافت می شود. در جریان فاگوسیتوز یا تحریک نوتروفیلها بوسیله ایتروکین آ آزاد شده و در بافت اطراف لکوسیتها منتشر می شود. این لاکتوفورین با آهن بسته شده و آن را به کبد و طحال می برد و توسط رسپتور ماکروفازها آهن بداخل آنها منتقل می گردد (۱۲) عمل نگاهداری آهن در ماکروفازها وسیله دفاعی بدن است که آهن در اختیار باکتریها برای رشد و نمو شان قرار نمی گیرد ولی در عین حال محدودیت خونسازی هم بوجود می آید (۴)

۲- در نتیجه بلوکه شدن آهن در ماکروفازها آهن سرم کاهش می یابد ولی در عین حال فری تین سرم افزایش پیدا می کند.

۳- ترانسفرین به مقدار کمتری ساخته می شود در نتیجه ترانسفرین سرم کم می شود.

۴- کاهش ساتوراسیون ترانسفرین تا ۱۵ درصد کمتر (در حال طبیعی حدود ۳۰٪ است)

۵- آهن مغز استخوان (ماکروفازها) افزایش می یابد.

۶- مقدار پروتوپورفیرین گلبولهای قرمز زیاد می شود زیرا بعلت کمبود آهن هم HEME به مقدار کمتری ساخته می شود و پروتوپورفیرین ساخته شده در گلبول قرمز باقی می ماند.

۷- طول عمر گلبولهای قرمز کوتاه می شود که ممکن است بعلت از دیاد فعالیت فاگوسیتی ماکروفازها باشد.

۸- علل دیگر مانند: خونریزیها - همولیز- میکروآنژیوپاتی- کمبود آهن و ویتامین B12 و اسید فولیک باعث تشدید کم خونی می شوند.

□ کم خونی عفونتهای مزمن

کم خونی در جریان بیماریهای مزمن باکتریال بخصوص چرکی دیده می شود. این عفونتها عمدتاً عبارتند از: توپرکولوز- آندوکاردیت تحت حاد- استئومیلیت- آبسه ریه- برونشکتازی چرکی- پیلونفریت- عفونتهای مزمن دستگاه تولید مثل زنان- تیفوئید.

کم خونی غالباً یک ماه پس از ابتلای بیماری شروع می شود و هموگلوبین ۱۲-۹ گرم است ولی در عفونتهای خیلی شدید کمتر از این مقدار هم می شود.

کم خونی نورموسیتی نورموکرم گاهی نورموسیتی هیپوکرم و یا میکروسیتی هیپوکرم است.

رتیکولوسیتها معمولاً افزایش ندارند.

تعداد لکوسیتها و فرمول لکوسیتها بسته به نوع و شدت عفونت متفاوت است مثلاً در عفونت های چرکی شدید غالباً لکوسیتوز توام با افزایش پولی نوکلترها و گردش به چپ (وجود تعدادی باتونه- متامیلوسیت یا میلوسیت در خون) با

افزایش دارد.

۴- آهن سرم معمولاً کاهش دارد (فری تین سرم معمولاً افزایش دارد)

۵- در موارد مالاریای مزمن که طحال هم گاهی خیلی بزرگ می شود هیپراسپلنسیسم باعث ایجاد کم خونی-لکوپنی و ترومبوسیتونی می گردد.

توکسو پلاسموز: هموگلوبین معمولاً طبیعی است ولی بندرت کم خونی همولیتیک با کومز منفی دیده می شود و در بعضی موارد هم لمفوسیتوز توام با لمفوسیت های آتیپیک مشابه مونونوکلئوز عفونی دیده می شود. (۳)

کالا آزار (لیسمانیوز احشائی): کم خونی چند هفته پس از شروع بیماری پیش می آید و لکوسیت ها و پلاکت های خون هم معمولاً کم می شوند در نتیجه پان سیتونی بوجود می آید. لکوسیت حدود ۳/۰۰۰ شایعست و گاهی لکوسیت ها تا ۵۰۰ در میلی متر مکعب سقوط می کنند (۱۳).

کم خونی علل متعدد دارد مانند: اتوایمون همولیتیک-هیپراسپلنسیسم-خونریزیهای گوارشی (۶) در مغز استخوان هیپرپلازی دودمانهای میلوئید و اریتروئید دیده می شود و مگاکاریوسیتها افزایش دارند جسم لیشمان در داخل ماکروفاژهای مغز استخوان دیده می شود.

آنکی لوستومیاز: از علل عمده کم خونی میکروسیتی هیپوکرم یعنی فقر آهن می باشد.

بیماریهای ویروسی: چون بیماری ایدز در بسیاری از کشورها شیوع داشته و در حال گسترش است لذا درباره تغییرات هماتولوژیک آن باختصار بحث می شود:

برای اولین بار در سال ۱۹۷۹ مواردی از آن در امریکا دیده شد و در سال ۱۹۸۱ شرح بیماری داده شد. این بیماران بعلت نقصان شدید مصونیت به عفونت های مختلف فرصت طلب و بعضی نشوپلاسم ها مبتلا می شوند علت آن را در بیماران امریکائی ابتدا ویروس HIV-1 می دانستند و نوع HIV-2 را

دانه های توکسیک در داخل نوتروفیلها دیده می شود. استثنائاً لکوسیت ها تا بیش از ۹۰/۰۰۰ هم ممکن است بالا روند. (۷) به مواردی که لکوسیت ها افزایش زیاد دارند و (یا) سلولهای نارس هم در خون دیده می شود راکسیون لوکموئید می گویند. پلاکت ها اکثراً طبیعی یا بطور راکسیونل افزایش دارند.

در آزمایش مغز استخوان دودمانهای میلوئید و اریتروئید و مگاکاریوسیتی بطور طبیعی دیده می شود و در مواردی پلاسموسیت ها افزایش یافته اند. عفونت با کلستریدیوم و لشای اکثراً بدنبال سقط و یا زایمان پیش می آید و بعلت اثر مستقیم توکسین بر روی گلبولهای قرمز همولیز شدید با اسفروسیتوز ایجاد می شود ولی رتیکولوسیت ها ممکن است افزایش زیادی پیدا نکنند. لکوسیتوز توام با بیماری است.

بیماریهای انگلی: تغییرات عناصر خونی در بیماریهای انگلی جزو کم خونی بیماریهای مزمن بحث نمی شود و معمولاً تحت عناوین جداگانه دیگر بررسی می شود ولی بی مناسبت نمی دانیم که در این موارد هم بحث کوتاهی بعمل آید:

مالاریا: کم خونی در مالاریای حاد و یا مزمن دیده می شود. در نوع فالسیپاروم کم خونی شدیدتر از انواع دیگر است.

مرفولوژی گلبولهای قرمز در جریان حملات معمولاً ماکروسیتی است و رتیکولوسیت ها هم افزایش می یابد. لکوسیت ها در جریان حملات مالاریا معمولاً بالا می روند ولی در مالاریای مزمن کم شده اند. (۱۳) علل متعددی در کم خونی مالاریا دخالت دارد. (۸)

۱- پاره شدن گلبولهای قرمز (و ریختن مروزوئیت ها در خون) که این فعل انفعالات در خون مویرگی بیشتر دیده می شود.

۲- کم خونی همولیتیک بعلت آنتی بادی (IgG) در بعضی موارد در بچه ها دیده می شود که بنظر می رسد سهم مهمی در تولید کم خونی نداشته باشد.

۳- خونسازی بی کفایت ineffective در مغز استخوان که از علل مهم کم خونی است. ذخیره آهن مغز استخوان هم

- ۲- اثر جلوگیری کننده از خونسازی باعث کاهش لمفوسیت‌های CD4 به نسبت CD8
- ۳- کم شدن تولید اریتروپوئین تین علیرغم اینکه اعمال کلیه طبیعی است.
- ۴- کم خونی باعث عفونتها و انفلاماسیون در جریان بیماری
- ۵- اثر تضعیف کننده داروهای ضد ویروس و ضدباکتریها بر روی خونسازی
- ۶- در بعضی موارد کم خونی همولیتیک اتوایمیون با کومز مثبت دیده می شود.
- ۷- مواقعی که بیماران مبتلا به لمفوم یا سارکوم کاپوزی شده اند کم خونی مربوط به آنها هم اضافه می شود.

لکوپنی: نوتروپنی توام با لمفوپنی یا بدون آن در ۸ درصد مبتلایان بدون علامت و ۷۵٪-۷۰ افرادی که بیماری پیشرفته دارند دیده می شود. کم شدن تدریجی لمفوسیت‌های CD8 قابل ملاحظه و بهر مقدار که نسبت آنها کمتر شود عفونتها شدت بیشتری پیدا می کنند. علاوه بر کاهش تعداد نوتروفیلها اعمال آنها و ماکروفاژها از قبیل کموتاکسی فاگوسیتوز-کشتن باکتریها نیز مختل می شود. (۱۲).

ترومبوسیتوپنی: پلاکت کمتر از ۱۰۰/۰۰۰۰ در ۳ تا ۱۲ درصد مبتلایان بدون علامت و ۳۰ تا ۶۰ درصد بیماران پیشرفته دیده می شود. ترومبوسیتوپنی معمولاً شدید نیست و بندرت بحدی پائین می آید که باعث خونریزی می شود ولی در بیماران هموفیل که طبعاً اختلالات انعقادی هم دارند ممکن است خونریزی پیش بیاید (۱۲). مغز استخوان در موارد ترومبوسیتوپنی شدید منظره ITP را دارد. موارد ابتلا به TTP (ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا) در بیماران مبتلا به ایدز بیشتر از افراد مشابه سالم است.

آنتی کوآگولان: در خون عده‌ای از مبتلایان آنتی کوآگولان (آنتی فسفولیپیدآنتی بادی) مشابه مبتلایان به SLE دیده می شود.

منحصر به شرق افریقا می پنداشتند ولی بعداً معلوم شد که هر دو نوع در بسیاری از کشورها رواج دارد و متأسفانه بیماری ایدز سریعاً در حال گسترش است.

ویروس بیماری تمایل زیادی به لنفوسیت‌هایی دارد که حامل آنتی ژن CD4 هستند (T helper Cell) و در مبتلایان به مرور زمان از تعداد این لمفوسیت‌ها کاسته می شود.

چون لمفوسیت‌های CD4 وظیفه مهمی در تنظیم سیستم ایمنی بدن دارند کاهش تعداد آنها و اختلال در اعمالشان باعث اختلالات ایمونولوژیک در سطوح مختلف می شود در نتیجه لمفوسیت‌های CD8 (Suppressor) نمی توانند در مقابل سیتومگالوویروس و ویروسهای دیگر عمل دفاعی خود را انجام دهند بعلاوه عمل محرکه لمفوسیت‌های CD4 بر روی لمفوسیت‌های B و NK و منوسیتها نیز نقصان یافته یا از بین می رود. چون تعدادی از منوسیتها و ماکروفاژها هم آنتی ژن CD4 دارند لذا ویروس در آنها هم جایگزین می شود. ولی این سلولها به وسیله ویروس از بین می روند لذا منبع نگاهداری ویروس و تخلیه آن در بدن می شوند و در عین حال از اعمال متعدد دفاعی آنها کاسته می شود (۱۲).

□ **عوارض کم خونی:** در ۱۵ درصد از بیمارانی که بدون علامت هستند کم خونی خفیف پیش می آید ولی بتدریج که بیماری پیشرفت می کند و عفونتهای مختلف هم اضافه می شود در ۹۰٪-۷۵ این افراد کم خونی دیده می شود. (۱۲) در گروهی مقدار هموگلوبین ۱۱/۷-۹/۷ گرم بوده است و کم خونی نورموسیتی نورموکرم است ولی در افرادی که تحت درمان با زیدویدین Zidovidine هستند کم خونی ماکروسیتی می گردد بدون اینکه مربوط به کمبود ویتامین B12 یا اسیدفولیک باشد.

□ **علل کم خونی متعدد و باختصار عبارتند از:** (۱۲)

- ۱- آنتی بادی‌های موجود در سرم بیماران بر روی فاکتورهای رشد دودمانهای اریتروئید میلوئید و مگاکاریوسیتی در مغز استخوان اثر مهار کننده دارند.

□ کم خونی بیماریهای کولازن و اسکولر

هموگلوبین بین ۹ تا ۱۱ گرم است و کم خونی نورموسیتی نورموکرم است علت آن مانند کم خونی بیماریهای انفلاماتوار مزمن است در مواقعی که گرفتاری و نارسائی کلیه پیش می آید کم خونی بعلت نارسائی کلیه هم به آن اضافه می شود. (۳)

در ۵ درصد مبتلایان کم خونی همولیتیک اتوایمون با کومز مثبت پیش می آید.

لکوسیت ها: لکوپنی توام با لمفوپنی در جریان بیماری شایعست در عین حال نوتروفیلها کاهش پیدا می کنند. بندرت تعدد لکوسیت ها کمتر از ۲۰۰۰ در میلی متر مکعب می شود (۳)

ترومبوسیتوپنی: تعدد پلاکت ها معمولاً کمتر از طبیعی است ولی گاهی کاهش شدید است و بندرت ترومبوسیتوپنی شدید مشابه ITP پیش می آید.

کم خونی همولیتیک اتوایمون یا پورپورای تومبوسیتوپنی ایمون (ITP) ممکن است ماهها حتی سالها قبل از شروع بیماری لوپوس پیش بیاید (۱۲)

لوپوس آنتی کوآگولان: در مبتلایان ظهور آنتی کوآگولان که معمولاً با فسفولیسیدها بسته است شایعست پیامدهای آن عبارتست از:

- ۱- فقط PTT طولانی است بدون تظاهرات بالینی
- ۲- ترومبوزهای مکرر وریدی و شریانی (و آمبولی)
- ۳- در صورتیکه توام با ترومبوسیتوپنی باشد خونریزی شدید آنتی بادی ایجاد شده اگر بر علیه فاکتور VIII یا IX باشد غالباً توام با خونریزی است.

سلول LE: در ۸۰ تا ۹۰ درصد مبتلایان به لوپوس و در بعضی بیماران مبتلا به بیماریهای دیگر کولازن و اسکولر سلول LE مثبت است.

آزمایش باختصار عبارت از اینست که مقداری از خون بیمار را در لوله آزمایش ریخته آن را دفیبریته کرده یا می گذاریم تا منعقد شود سپس مدتی در حرارت ۳۷ درجه قرار می دهیم

آرتريت رماتوئيد: در بسیاری از بیماران کم خونی پیش می آید نورموسیتی نورموکرم و گاهی هیپوکرم می باشد مقدار هموگلوبین ۱۱-۹ گرم در زنها و در مردها کمی بالاتر است. بندرت ممکن است سقوط هموگلوبین بیشتر و به حدود ۸-۷ گرم برسد.

علاوه بر پاتوژنزکلی کم خونی در بیماریهای انفلاماتوار مزمن عوامل زیر اختصاصاً در تولید و شدت کم خونی این بیماران دخالت دارد (۳ و ۶)

- ۱- کم خونی فقر آهن بعلت اشکالات تغذیه ای و خونریزیهای گوارشی در اثر مصرف طولانی مدت داروهای آنتی انفلاماتوار
- ۲- کم خونی بعلت کمبود اسیدفولیک ناشی از اختلالات گوارشی و کمبود غذایی
- ۳- کم خونی همولیتیک اتوایمون که بعلت زمینه خاص این بیماران ممکن است پیش بیاید.

گلبولهای سفید: معمولاً طبیعی است. گاهی لکوسیتوز و زمانی لکوپنی پیش می آید.

سندرم فلتی (Felty): عبارتست از آرتريت رماتوئيد مزمن بعلاوه اسپلنومگالی و نوتروپنی (۳ و ۱۱)

تعداد لکوسیت ها بین ۱ تا ۴ هزار و تعداد نوتروفیلها کاهش یافته است درباره علت نوتروپنی بحث های زیادی هست ولی از بین رفتن در طحال- کاهش تولید در مغز استخوان و تولید آنتی بادی بر علیه نوتروفیلها همگی مطرح است. بررسی در گروهی از بیماران دچار سندرم فلتی نشان داده (۲) که در ۳۲ درصد از آنان Large granular lymphocyte در خون دیده می شود که با رنگ آمیزی رایت بخوبی قابل تشخیص است ولی در عده ای دیگر دیده نمی شود.

□ لوپوس اريتماتوسيستمیخ

کم خونی در اکثر بیماران مبتلا به SLE دیده می شود.

الف: علل شایع

- ۱- کم خونی مشابه بیماریهای انفلاماتوار مزمن
- ۲- خونریزی ها
- ۳- عفونت

ب: علل با شیوع کمتر

- ۱- متاستاز سرطان به مغز استخوان
 - ۲- تغذیه ناکافی
 - ۳- اختلال اعمال کلیه
 - ۴- همولیز
 - ۵- اثر داروهای مصرفی معالج بر روی مغز استخوان
- شدت و نوع کم خونی بسته به موارد مختلف و با توجه به مراتب نامبرده فوق متفاوت و کم خونی نورموسیتی نورموکرم یا میکروسیتی هیپوکرم است.
- علل کم خونی بیماریهای انفلاماتوار مزمن قبلاً شرح داده شده است.

خونریزی در سرطانهای دستگاه گوارش بخصوص معده و کولون شایعست و کم خونی می تواند علت مراجعه اولیه بیمار باشد و قاعده کلی بر این است که در هر مرد و زن مسنی (پس از قطع قاعدگی) که کم خونی فقر آهن دیده شود بررسی دستگاه گوارش از نظر احتمال سرطانها ضرورت دارد.

عفونتها می توانند در بعضی سرطانها مانند سرطان برنش باعث تشدید کم خونی شوند.

متاستاز سرطانها به مغز استخوان: در ۲۰

درصد سرطانها پیش می آید و پس از ریه و کبد مغز استخوانها سومین محل متاستاز است^(۳) سرطانهایی که بیشتر به مغز استخوان متاستاز می دهند در مردها سرطان پستان و در زنها سرطان پستان است. در درجه بعد سرطانهای ریه - کلیه - تیروئید - معده و ملانوم بدخیم قرار دارد. محل رشد متاستاز بیشتر استخوانهایی است که مغز استخوان حاوی بافت خونساز است. یعنی استخوانهای ستون مهره ها - دنده ها - لگن استرنوم - جمجمه و انتهای فوقانی استخوان فمور و هومروس.

آنتی بادی از نوع IgG در سرم مبتلایان بر روی نوتروفیلها اثر کرده هسته آنها را دپولی مریزه می کند که این هسته بصورت جسم یکتواختی در می آید و توسط نوتروفیلهای سالم فاگوسیته می شود. در گذشته، از این آزمایش برای تشخیص SLE استفاده می شد ولی امروزه بعلت انجام آزمایشات سرمی دقیق مانند ANA و Double stranded DNA آزمایش مذکور تقریباً متروک شده است.

پولی آرتریت نودوزا: کم خونی نورموسیتی

نورموکرم شایعست در مواردی که گرفتاری کلیه در کار است کم خونی شدید می شود. خیلی بندرت کم خونی همولیتیک اتوایمون هم پیش می آید.

لکوسیتها معمولاً افزایش دارند و حدود ۱۵ تا ۳۰ هزار می شوند در $\frac{1}{4}$ موارد بخصوص در افرادی که گرفتاری ریوی پیدا می کنند اتوزینوفیلی واضح دیده می شود.

در ماتومیوزیت: کم خونی خفیف نورموسیتی نورموکرم

شایعست. لکوسیتها معمولاً طبیعی و گاهی افزایش واضح دارند. بندرت اتوزینوفیلی پیش می آید.

آرتریت تامپورال: کم خونی نورموسیتی نورموکرم یا

هیپوکرم شایعست. گلبول های سفید طبیعی یا افزایش متوسط دارند. بندرت اتوزینوفیلی دیده می شود.

اسکلرودرما: در سی درصد موارد کم خونی پیش می آید**□ کم خونی در سرطانها**

در سرطانهای منتشر و پیشرفته کم خونی شایعست بسیاری از بیماران در اوایل بیماری کم خونی ندارند ولی به مرور زمان با گسترش بیماری کم خونی ایجاد می شود.

پاتوژنز کم خونی بسته به محل آناتومیک سرطان و گرفتاری ثانوی مغز استخوان متفاوت و به اختصار بشرح زیر می باشد: (۳)

نارسائی کلیه دارد (۶) ولی با عللی که باعث نارسائی کلیه شده است بستگی ندارد. در مواقعی که علت نارسائی کلیه پولی کیستیک است کم خونی شدت کمتری دارد و در مواردی که عفونت (مانند پیلونفریت) یا خونریزی هم اضافه شده است کم خونی شدیدتر است.

مقدار هموگلوبین و هماتوکریت بسته به افزایش اوره و در بیماران مختلف متفاوت است با BUN بیش از ۱۲۰ میلی گرم (اوره حدود ۲۵۶ میلی گرم) هماتوکریت ۱۵ تا ۲۵ درصد (هموگلوبین ۴ تا ۸ گرم) دیده می شود. (۱۱)

کم خونی معمولاً نورموسیتی نورموکرم و گاهی میکروسیتوز و هیپوکرمی و یا ماکروسیتوز دیده می شود. در اورمی پیشرفته در بین گلبولهای قرمز تعدادی BURR-CELL (گلبول قرمز با خارهایی در سطح آن) دیده می شود در مواردی که اشکال مختلف گلبولهای قرمز مانند فراگماته-شیستوسیت-مثلی-کلاه خودی دیده شود کم خونی میکروآنجیوپاتیک همولیتیک در کار هست.

□ پاتوژنز کم خونی (۳ و ۶)

- ۱- کاهش تولید اریتروپوئین تین
 - ۲- کوتاه شدن طول عمر گلبولهای قرمز که رابطه مستقیم با افزایش اوره خون ندارد.
 - ۳- خونسازی غیر مؤثر
 - ۴- خونریزیها و از دست دادن خون در موقع دیالیز و بمرور کم خونی فقر آهن
 - ۵- کمبود اسیدفولیک به علت تغذیه ای و دیالیز
 - ۶- در بعضی موارد همولیز بعلمت اختلال راه هگزوزمونوفسفات پیش می آید که با مصرف داروهای اکسیدان شدت می یابد.
- در بین عللی که ذکر شد کاهش تولید اریتروپوئین تین نقش بیشتری در تولید کم خونی دارد زیرا با مصرف آن مقدار هموگلوبین و هماتوکریت بیماران افزایش قابل ملاحظه ای پیدا می کند. ولی در موارد کم خونی بعلمت بیماریهای مزمن دیگر یا سیستمیک مصرف اریتروپوئین تین اثر متوسطی در افزایش هموگلوبین دارد (۵)

کم خونی در این بیماران شایعست بخصوص نوع لکواریتروبیلاستیک یعنی کم خونی توام با وجود گلبولهای قرمز هسته دار (اریتروبیلاست) و لکوسیت های نارس از دودمان میلوئید در خون. نبودن این نوع کم خونی نفی متاستاز سرطان به مغز استخوان را نمی کند و در بعضی موارد هم ممکن است منظره خون لکواریتروبیلاستیک باشد بدون اینکه کم خونی پیش آمده باشد که این خود نشانه متاستاز سرطان به مغز استخوان است.

مغز استخوان: از استخوان استرنوم و یا ایلیاک پونکسیون می کنیم در صورتی که به ناحیه مورد تهاجم برخورد کنیم معمولاً مغز استخوان با پونکسیون خارج نمی شود زیرا فیروز شده است و اگر مقدار کمی هم پونکسیون شد بایستی از آن اسمیر تهیه نمود چون سلولهای سرطانی در اسمیرهای تهیه شده ممکن است دیده شود که معمولاً بصورت توده هایی می باشد که از آنها سلولهایی جدا شده است از مشاهده منظره مرفولوژیک آنها جز موارد استثنائی نمی توان نوع سرطان را تشخیص داد. بیوپسی از استخوان ایلیاک اطلاعات بیشتری درباره متاستاز استخوانی به ما می دهد چون بافت برداری در سطح وسیعی انجام می شود که امکان وجود سلولهای متاستاتیک در آن بیشتر است. تغذیه ناکافی و نرسیدن مواد خونساز کافی به بدن در تشدید کم خونی مؤثر است.

در مواقعی که گرفتاری کلیه و یا سرطان آن وجود دارد کم خونی مربوطه نیز به کم خونی اصلی اضافه می شود. همولیز استثنائاً در سرطانها پیش می آید و یا ممکن است میکروآنجیوپاتی هم مزید بر علت گردد.

داروهای که برای شیمی درمانی سرطانها بکار می روند موجب هیپوپلازی کم یا بیش شدید مغز استخوان می گردند. در نتیجه بیمار دچار کم خونی-لکوپنی و ترومبوسیتوپنی می شود لذا در موقع شیمی درمانی سرطانها و پس از آن آزمایش مکرر خون از این نظر ضرورت دارد.

□ کم خونی در نارسائی مزمن کلیه

کم خونی تقریباً همیشه در نارسائی مزمن کلیه توام با افزایش متابولیت ها دیده می شود و شدت آن معمولاً بستگی با شدت

گلوبول سفید در اکثر موارد طبیعی بعضی اوقات افزایش یا کاهش دارد.

پلاکت: تعداد پلاکت ها معمولاً طبیعی است ولی اختلال اعمال پلاکتی شایعست لذا زمان سیلان در این موارد طولانی می شود و بیماران دچار خونریزیهای پوستی و مخاطی می شوند یا در حین اعمال جراحی خونریزیهای زیاد دارند. علل متعددی برای این اختلالات پلاکتی ذکر شده است از جمله کم شدن مولتی سرهای MULTIMERS فاکتور ون و یلبراند با مولکولهای درشت در پلاسما و کم شدن محتوای فاکتور ون و یلبراند در پلاکت ها (۱۱).

مغز استخوان با سلولاریته طبیعی یا افزایش مختصر دودمان اریترئوئید نورموپلاستیک و نسبت آن طبیعی یا کمی افزایش یافته و در اورمی های خیلی پیشرفته هیپوپلاستیک است. ذخیره آهن طبیعی است. (۳)

در بررسی هائی که ما از خون و مغز استخوان ۵۰ مورد بیمار مبتلا به اورمی مزمن که دیالیز نشده بودند در مجتمع بیمارستانی امام خمینی انجام دادیم نتایج زیر بدست آمد که آنها را به اختصار ذکر می کنیم. (۱۰)

در افرادی که اوره خون بین ۶۹ تا ۲۰۰ میلی گرم بود حد متوسط هموگلوبین ۸ گرم و بین ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم حد متوسط ۷/۲ گرم و بین ۴۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم حد متوسط هموگلوبین ۶/۴ گرم بود.

علاوه بر کم خونی نورموسیتی نورموکرم به موارد زیادی کم خونی نورموسیتی هیپوکرم با میکروسیتی هیپوکرم برخورد کردیم $\frac{۲}{۳}$ آنها در مغز استخوان ذخیره آهن داشتند و بقیه نداشتند یعنی دچار کم خونی فقر آهن بطور همزمان بوده اند که خود نشان دهنده شیوع فقر آهن در ایران است.

تعداد لکوسیتها در ۶۸ درصد طبیعی ۲۸ درصد افزایش و ۴ درصد کاهش داشت.

تعداد پلاکت ها در ۹۰ درصد موارد طبیعی و در ده درصد کاهش داشت.

مغز استخوان در ۸۸ درصد موارد با سلولاریته طبیعی و در ۶ درصد هیپوسلولار بوده است و در بقیه موارد با خون مخلوط

شده بود که سلولاریته آن مشخص نشد.

□ کم خونی در بیماریهای کبدی

کم خونی در بیماریهای مزمن کبدی شایعست و در مبتلایان به سیروز دیده می شود ولی رابطه مستقیم با افزایش آنزیم ها کبدی یا دوران بیماری کبد ندارد (۳) هموگلوبین حدود ۱۱ گرم و بندرت ممکن است اگر عوارضی پیش نیاید کمتر از ۱۰ گرم شود. (۱۲)

کم خونی خود بیماری کبدی (PER SE) نورموسیتی نورموکرم یا کمی ماکروسیتی است و در موارد کمبود اسیدفولیک بطور واضح ماکروسیتی است و در مواردی که فقر آهن در کار هست میکروسیتی هیپوکرم می باشد. در مواقعی که ایکتر وجود دارد تارگت سل در سطح لام دیده می شود بعلاوه تارگت سل بعلت هیپرلیپیدمیا هم ایجاد می شود که در نتیجه افزایش کلاسترول جدار گلبولهای قرمز است و در موارد پیشرفته تر، آکانتوسیت (SPURR CELL) در خون دیده می شود (۱). آکانتوسیت گلوبول قرمزی است که خارهای نامنظمی در سطح آن دیده می شود.

□ پاتوژنز کم خونی بیماریهای کبدی

بشرح زیر است (۱۲)

- ۱- کاهش خونسازی در مغز استخوان
- ۲- کوتاه شدن طول عمر گلبولهای قرمز
- ۳- همودیلوسیون که مقدار هموگلوبین و هماتوکریت را کمتر از میزان واقعی خود نشان می دهد در بیماران مبتلا به سیروز علاوه بر موارد فوق الذکر علل زیر در تشدید کم خونی دخالت دارند.
- ۱- خونریزیهای گوارشی (واریس مری - اولسریپتیک - هموروئید)
- ۲- کمبود اسیدفولیک بخصوص در افراد معتاد به الکل
- ۳- هیپراسپنیم که باعث از بین رفتن گلبولهای قرمز و سفید و پلاکت بیشتری در طحال می شود.
- ۴- همولیز یا خونریزی در قسمت های دیگر بدن (با شیوع کمتر)

داده که هورمون رشد-تیروکسین-گلکوکورتیکوئیدها و ستوسترون در محیط کشت سلولی (IN VITRO) باعث ازدیاد رشد دودمان اریتروئید می شوند.

نارسائی هیپوفین: در نارسائی هیپوفیز بهر علتی که باشد کم خونی پیش می آید. مقدار هموگلوبین ۸-۱۱ گرم است و کم خونی نورموسیتی نورموکرم می باشد ولی بندرت ماکروسیتی یا میکروسیتی هم می شود (۱۲).

پاتوژن کم خونی آنست که ترشح هورمونهای غدد درون ریز که بوسیله هورمونهای هیپوفیزی تحریک و کنترل می شوند کم می شود و در عین حال کاهش هورمون رشد هم که اثر مستقیم روی خونسازی دارد خود باعث کاهش فعالیت دودمان اریتروئید در مغز استخوان می شود.

لکوسیتها معمولاً طبیعی، گاهی لکوپنی توام با نوتروپنی و لمفوسیتوز نسبی پیش می آید.

کم خونی به درمان با مواد خونساز مانند آهن- فولیک اسید و ویتامین B12 مقاوم است ولی با درمان بیماری اصلی تدریجاً بر طرف می گردد.

کم کاری تیروئید: کم خونی در $\frac{1}{3}$ تانیمی از بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی دیده می شود مقدار هموگلوبین معمولاً بیش از ۱۰ گرم است. چون حجم پلاسما هم در این بیماران ممکن است کاهش بیابد لذا حجم توتال گلبولهای قرمز بدن با مقایسه با هماتوکریت (حجم درصد گلبولهای قرمز خون) کاهش بیشتری را نشان می دهد. هورمونهای تیروئید در بدن انسان و در محیط کشت سلولی باعث افزایش و رشد سلولهای دودمان اریتروئید می شوند. کم خونی هیپوتیروئیدی از نوع نورموسیتی نورموکرم و گاهی ماکروسیتی است. در مواردی که کم خونی میکروسیتی هیپوکرم است بایستی توجه شود که کم خونی فقر آهن به کم خونی بیماری اصلی اضافه شده است. علت کم خونی فقر آهن در زنها منوراژی و اختلال جذب آهن بعلت آکلرئیدری در عده ای دیگر از بیماران می باشد. البته خود هورمون تیروئید هم در جذب روده ای آهن دخالت دارد (۱۲)

۵- کم خونی همولیتیک اتوایمون (که بندرت پیش می آید) موضوع قابل بحث آنست که در سیروزهای الکلیک تغییرات قابل ملاحظه، بیشتر در دستگاه خونساز دیده می شود که باختصار عبارتند از (۶):

۱- الکل، مستقیماً خونسازی در مغز استخوان را کاهش می دهد و در افرادی که در زمان آزمایش مغز استخوان الکل مصرف کرده اند اریتروبلاستهای (گلبولهای قرمز هسته دار) جوان در مغز استخوان واکوئوله می شوند.

۲- سیدرو بلاست حلقوی در مغز استخوان دیده می شود. توضیح آنکه: سیدرو بلاست گلبول قرمز هسته داری است که با رنگ آمیزی برای آهن (فروسیانوردوپتاسیم و اسیدکلرئیدریک) در آن ذرات ریز آهن بصورت آبی رنگ مشهود است. در افراد طبیعی در حدود ۴۰ درصد از اریتروبلاستها یک یا دو دانه ریز آبی رنگ (آهن) دارند در موارد پاتولوژیک تعداد دانه های ریز افزایش می یابد و در کم خونی سیدرو بلاستیک ذرات ریز آبی رنگ بصورت حلقه ای دور تا دور هسته اریتروبلاستها دیده می شوند.

۳- کمبو اسیدفولیک
۴- ترومبوسیتوپنی و اختلال فاکتورهای انعقادی که باعث خونریزیهای بیشتر می شود.

۵- اختلال در راه سوختن قند از طریق هگزوزمونوفسفات مشابه آنچه که در اورمی ها دیده می شود.

۶- آهن مغز استخوان معمولاً افزایش دارد ولی بعلت خونریزیهای تدریجی کم می شود تا زمانی که به آخر برسد که شروع کم خونی فقر آهن است.

□ کم خونی در نارسائی غدد درون ریز

کم خونی خفیف در نارسائی غدد درون ریز دیده می شود که نورموسیتی نورموکرم است. طول عمر گلبولهای قرمز طبیعی است و بنظر می رسد که در این بیماریها بعلت کم شدن سوخت و ساز بدن نیاز بافتها به اکسیژن کم می شود در نتیجه فعالیت خونسازی مغز استخوانها هم کاهش می یابد. بسیاری از اوقات بیماران بعلت کم خونی مورد بررسی قرار می گیرند و بعداً علت اصلی کشف می گردد. تحقیقات انجام شده نشان

بیماری آدیسون: در این بیماری حجم توتال گلبولهای قرمز کم می شود ولی بعلت اینکه حجم پلاسما هم کم شده است کم خونی غالباً آشکار نمی گردد بطوریکه آزمایش هموگلوبین و هماتوکریت حدود ارقام طبیعی است که یا مختصری کاهش دارد و مورفولوژی گلبولهای قرمز نورموسیتی نورموکرم است با شروع درمان و افزایش حجم پلاسما کم خونی واضح تر می گردد ولی پس از گذشت مدتی از درمان تدریجاً برطرف می شود^(۱۲).

تعداد گلبولهای سفید معمولاً طبیعی است و در مواردی کاهش مختصر دارد. شمارش لمفوسیت ها طبیعی یا افزایش مختصر دارد. در مواقع عفونتها و یا کریز بیماری ممکن است لکوسیتوز خفیف ایجاد شود چون اصولاً رآکسیون های لکوسیتوز در این بیماران محدود است^(۳).

هیپوگوناדיسم: مقدار هموگلوبین در دختران و پسران قبل از بلوغ برابر یکدیگر می باشد ولی در مردان مقدار هموگلوبین ۲ گرم بیش از زنان است چون در موقع بلوغ پسران بعلت فعالیت هورمون های جنسی مقدار هموگلوبین یک مرتبه افزایش می یابد. در افرادی که بیضه ها نارسائی عملی داشته باشند یا بعلت عمل جراحی برداشته شوند مقدار هموگلوبین بدن کم شده و مشابه زنان می گردد. بهمین جهت از هورمون جنسی مرد برای درمان کم خونی ها استفاده می شود.

□ پرکاری پاراتیروئید:

هیپرپاراتیروئیدی شدید اولیه در مواردی باعث کم خونی نورموسیتی نورموکرم می گردد که علت آن بطور کامل روشن نیست ولی بعضی از کارهای تحقیقاتی نشان داده است که اضافه کردن هورمون پاراتیروئید به محیط کشت سبب کاهش فعالیت دودمان اریروئید شده است^(۱۲).

زمانی که کم خونی ماکروسیتی است کمبود اسیدفولیک بعلت تغذیه ای و یا کمبود ویتامین B12 بعلت زمینه اتوایمون می تواند موجب باشد^(۱۲). موضوع قابل ذکر آنکه کم خونی پرنیشیوز در مملکت ما بندرت دیده می شود. اگر کمبود این مواد در کار نباشد کم خونی ماکروسیتی مربوط به خود هیپوتیروئیدی است. پس از شروع درمان نارسائی تیروئید کم خونی در مدت ۶ ماه برطرف می گردد^(۱۲).

چسبندگی پلاکت ها در بیماران کم می شود در نتیجه تمایل بخونریزی پیدا می کنند ترومبوسیتوپنی اتوایمون هم در هیپوتیروئیدی دیده میشود. مقدار فاکتور VIII هم کاهش می یابد که پس از درمان اصلاح می شود^(۸).

پرکاری تیروئید: مقدار هموگلوبین در هیپرتیروئیدی معمولاً طبیعی است ولی در ۱۰ تا ۱۵ درصد از موارد شدید کم خونی خفیف نوروسیتی نورموکرم و یا کمی ماکروسیتی پیش می آید ضمناً الکتروفورز هموگلوبین افزایش مختصر هموگلوبین A2 را نشان می دهد ولی افزایش به اندازه که در بیماران مبتلا به تالاسمی مینور دیده می شود نمی باشد.

پاتوژنز کم خونی کاملاً روشن نیست ولی افزایش حجم پلاسما و خونسازی نامؤثر از علل آن هستند.

گلبولهای سفید معمولاً طبیعی ولی گاهی کم می شود شمارش لمفوسیت ها طبیعی ولی گاهی افزایش دارد نکته قابل ذکر آنست که در موقع عفونت یا کریز بیماری لکوسیتوز قابل ملاحظه پیش می آید.

از عوارض درمان این بیماران با متی مازول لکوپنی شدید یا آگرانولوسیتوز است که ممکن است در جریان درمان پیش بیاید.

ترومبوسیتوپنی اتوایمون گاهی پیدا می شود. فعالیت فاکتور VIII افزایش می یابد^(۱۲).

منابع:

1. Babior B.M. et al; Haematology, A pathophysiological approach second Ed. New york: churchill livingstone, 1990:54,109-110.
2. Bhavanim B.S. J. et al: Large lymphocyte expansions in felty's syndrome, analysis using immunophenotyping pcr and morphological examination, blood, 84 ,10, Nov, 1994;1152
3. De gruchy: clinical haematology in medical practice; fifth ed. Oxford, blackwell scientific, publications, 1989:103-104, 107-108,111-113, 230-234.
4. Emmanuel C,B, :Hematology, baltimore, harwal publishing company, 1992:68.
5. Goldman, L: hematology, philadelphia, American colledge of physician, 1995:948.
6. Harrison's : Principles of internal medicine, thirteenth Ed. vol2,New York, mcgrow hill company, 1994:897,1439,1732-34.
7. Hoffbrand A.V. : Clinical haematology(Sandoz Atlas), basle, sandoz Ltd. 1988:123.
8. Hoffman R. Hematology, Basic principle and practice, first Ed.. New York, churchill livingston, 1991:1752,1764,1785.
9. Mazza J. : Manual of clinical hematology, first Ed. Boston, Little, brown and company, 1988:34
10. Sayar S.N. naficy M. Peripheral blood and bone marrow changes in chronic renal failure, Acta medica Iranica, 16 1-2,1973:42-45
11. Williams J.W., Heamatology fourth Ed. Vol 2,NewYork,McGraw Hill Publishing company, 1990:1587.
12. Wintrobe, Clinical Hematology ninth Ed. Vol:1,2 Philadelphia, lea and febiger, 1993:847,899,903-904,1343,1691.
13. Whitby: Disorders of the Blood, Tenth Ed. London, J & A. churchill. Ltd, 1969,640.

