بسم الله الرحمن الرحیم

به نام خداوند لوح و قلم
حقیقت نگار وجود و عدم
خدایی که داننده رازهاست
نخستین سرآغاز آغازهاست

IQ+

به IQ+ خوش آمدید

مؤلف:
دکتر عصمت یزدی

نوآوران دانش ماهان
۰۲۱ _ ۴۲۸۸۱۲۰۰
www.noavaranedanesh.ir

اولویت بندی فصول بر مبنای اهمیت امتحانی از نظر مؤلفین:

فصول بسیار مهم	آنمی و پلی سایتمی
	آنمی فقر آهن و سایر آنمی‌های هایپوپرولیفراتیو
	آنمی‌های همولیتیک
فصول مهم	سندرم‌های نارسایی مغز استخوان شامل آنمی آپلاستیک و میلودیسپلازی
	اختلالات هموگلوبین
	بیولوژی ترانسفوزیون
	آنمی‌های مگالوبلاستیک
	سندرم‌های پارانئوپلاستیک: اندوکرینولوژیک/هماتولوژیک
فصول نسبتاً مهم:	اختلالات هموستاز: خونریزی- اختلالات هموستاز: ترومبوز
	اختلالات لنفوسیت‌ها
	لوسمی میلوئید حاد و مزمن
	آنمی ناشی از، از دست رفتن حاد خون
	اختلالات بالینی گرانولوسیت ها و مونوسیت ها

فهرست

فصل اول: آنمی و پلی سیتمی ۹
فصل دوم: آنمی فقر آهن و سایر آنمی‌های هایپوپرولیفراتیو ۱۹
فصل سوم: اختلالات هموگلوبین ۳۹
فصل چهارم: آنمی‌های مگالوبلاستیک ۵۳
فصل پنجم: آنمی‌های همولیتیک ۶۳
فصل ششم: آنمی ناشی از، از دست رفتن حاد خون ۸۱
فصل هفتم: سندرم‌های نارسایی مغز استخوان شامل آنمی آپلاستیک ۸۳
فصل هشتم: بیولوژی ترانسفوزیون ۹۹
فصل نهم: لوسمی میلوئید حاد ۱۰۹
فصل دهم: لوسمی میلوئید مزمن ۱۲۵
فصل یازدهم: اختلالات لنفوسیت‌ها ۱۳۵
فصل دوازدهم: اختلالات هموستاز: خونریزی ۱۴۱
فصل سیزدهم: اختلالات هموستاز: ترومبوز ۱۵۵
فصل چهاردهم: سندرم‌های پارانئوپلاستیک: ۱۶۵

فصل اول: آنمی و پلی سیتمی

۱ـ آقای ۷۵ ساله با صورت گلگون و خارش بعد از استحمام با آب گرم مراجعه می‌کند. در بررسی انجام شده Hb=18 gr/dl دارد. اولین قدم در بررسی این بیمار کدام است؟(دستیاری ۱۴۰۰)

الف) اندازه‌گیری درصد اشباع اکسیژن خون

ب) انجام نمونه‌برداری مغز استخوان

ج) اندازه‌گیری میزان توده RBC

د) اندازه‌گیری سطح EPO

به الگوریتم مهم زیر توجه فرمایید: قدم اول در مواجهه با پلی سیتمی= اندازه گیری RBC mass

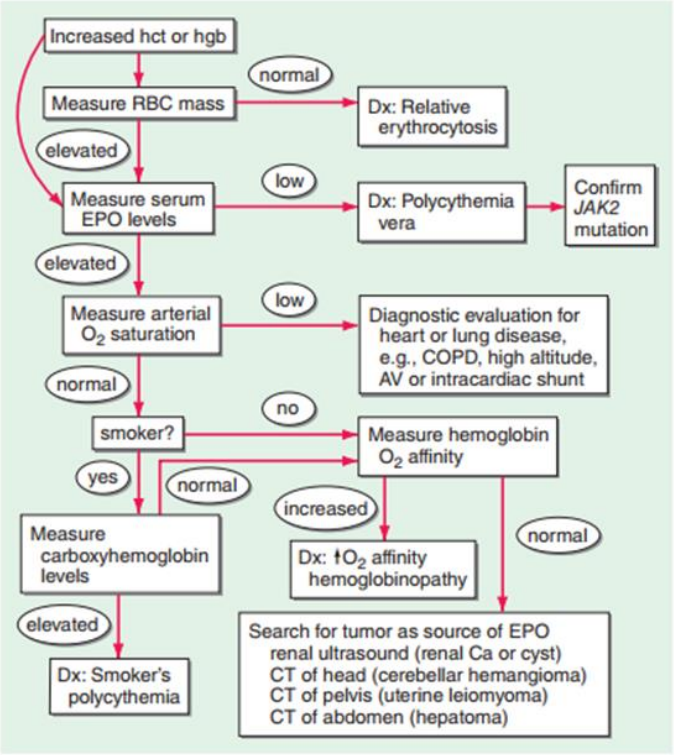

FIGURE 63-18 An approach to the differential diagnosis of patients with an elevated hemoglobin (possible polycythemia). AV, atrioventricular; Ca, calcium; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CT, computed tomography; EPO, erythropoietin; hct, hematocrit; hgb, hemoglobin; IVP, intravenous pyelogram; RBC, red blood cell.

- **اریتروسیتوز**=افزایش توده سلول قرمز
- مقادیر غیرنرمال (توجه: مقادیر هموگلوبین اندکس بهتری نسبت به هماتوکریت هستند):

- **آقایان:** هموگلوبین > ۱۷، هماتوکریت > ۵۰٪
- **خانم‌ها:** هموگلوبین > ۱۵، هماتوکریت > ۴۵٪

اولین قدم: اثبات توده سلول قرمز افزایش یافته با استفاده از تست رقیق کردن ایزوتوپ (RBCهای نشان‌دار شده خود بیمار با ^{51}Cr تزریق شده و ۲ ساعت بعد رادیواکتیویته خون بیمار اندازه‌گیری می‌شود)

- در صورت نرمال بودن (کمتر از 36 ml/kg در آقایان و کمتر از ۳۲ در خانم ها) = پلی‌سایتمی کاذب
- در صورت بالا بودن ← چک سطح EPO
  - EPO پایین یا غیر قابل اندازه گیری: چک موتاسیون(های) JAK2 و سونوگرافی سایز طحال
    - **نکته:** در ۹۰ تا ۹۵٪ بیماران PV موتاسیون JAK2 (Val617Phe) مثبت است، در تعداد زیادی از بقیه بیماران موتاسیون exon 12 مثبت است.
    - سایر موارد به نفع تشخیص PV: لوکوسیتوز، افزایش تعداد مطلق بازوفیل، ترومبوسیتوز.
    - **دو نکته بالینی:**
    - اندازه‌گیری توده سلول قرمز به ندرت انجام می‌شود (به طور شایعتر سطح EPO چک می‌شود).
    - بسیاری از پزشکان هم زمان سطح EPO و JAK2 را همزمان درخواست می‌کنند.

  - **EPO بالا:** هایپوکسی یا تولید اتونوم EPO
    - اشباع اکسیژن کمتر از ۹۲٪: بررسی بیماری‌های قلبی و ریوی
    - اشباع اکسیژن نرمال و کربوکسی هموگلوبین بالا: "smoker's polycythemia" ← تشویق به ترک سیگار و اگر نتوانند، فلبوتومی.
    - اشباع اکسیژن نرمال در فرد غیرسیگاری:
      - هموگلوبین غیرنرمال (high O2 affinity)
      - تومور تولید کننده EPO:
        - هپاتوما، لیومیوم رحمی، کانسر یا کیست کلیوی (با CT شکم و لگن تشخیص داده می‌شوند)
        - همانژیوم مخچه‌ای (معمولاً با علائم فوکال نورولوژیک تظاهر می‌کند)

پاسخ: گزینه ج صحیح است

۲ـ در کدام یک از موارد کم خونی شاخص شمارش رتیکولوسیت معمولا زیر ۲ است؟ (دستیاری ۱۴۰۱)

الف) ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا

ب) خونریزی حاد

ج) اسفروسیتوز ارثی

د) آنمی فقر آهن

به الگوریتم بسیار مهم زیر توجه فرمایید.

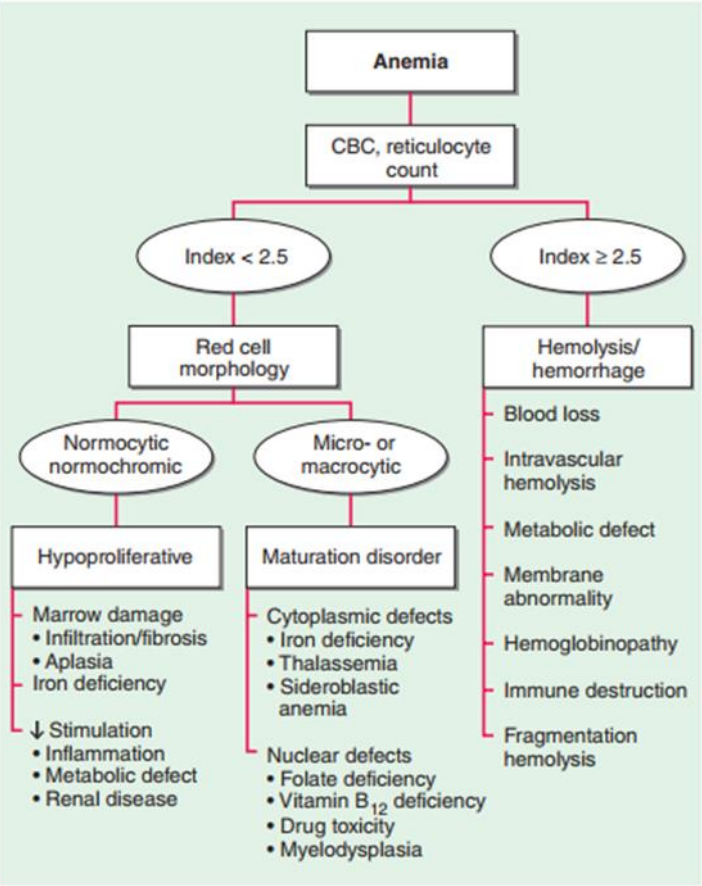

FIGURE 63-17 The physiologic classification of anemia. CBC, complete blood count.

پاسخ :گزینه د صحیح است

۳ـ خانم ۳۵ ساله ای با HCT= 51% و Hb= 17 g/dL مراجعه کرده است. سابقه مترف سیگار ندارد و معاینهٔ نرمال است و پالس اکسمتری طبیعی است. سطح اریتروپویتین خون پایین گزارش می شود. کدام بررسی زیر مناسب تر است؟ (دستیاری ۱۴۰۱)

الف) اندازه گیری O2 affinity

ب) اندازه گیری کربوکسی هموگلوبین

ج) بررسی موتاسیون JAK2

د) انجام CT مغز، شکم و لگن

(مراجعه شود به پاسخ سوال ۱)

پاسخ :گزینه ج صحیح است

۰۲۱۴۲۸۸۱۲۰۰ noavarandanesh dastyari.nd www.noavaranedanesh.ir

۴ـ آقای ۵۵ ساله‌ای با سردرد و سرگیجه و اختلال بینایی مراجعه نموده‌اند، در بررسی‌های اولیه:

HCT=57% و Hb=19 g/dL گزارش شده است. در معاینه طحال لمس می‌شود، RBC mass افزایش یافته است. سطح اریتروپویتین (EPO) کمتر از نرمال گزارش می‌شود. اقدام بعدی جهت تشخیص بیماری زمینه‌ای کدام است؟(دستیاری ۹۹)

الف) اندازه‌گیری مونواکسیدکربن

ب) چک O_2 Saturation Arterial

ج) چک موتاسیون Jak_2

د) سی تی اسکن شکم و لگن

مراجعه شود به پاسخ سوال ۱ و الگوریتم مهم آن.

پاسخ: گزینه ج صحیح است

۵ـ آقای ۵۰ ساله با شکایت از سردرد و سرگیجه مراجعه کرده است .در آزمایشات:

WBC=7600
Hb=18gr/dl
Plt=350000
O2 saturation =90%

و سطح اریتروپویتین سرم افزایش یافته است .محتملترین علت اریتروسیتوز در این بیمار کدام است؟ (پره انترنی ۱۴۰۱)

الف) پلی سیتمی ورا

ب) بیماری کلیه پلیکیستیک

ج) بیماری انسادی مزمن ریه

د) هموگلوبینوپاتی ارثی

مراجعه شود به پاسخ سوال ۱.

پاسخ :گزینه ج صحیح است

۶ـ مرد ۶۵ ساله‌ای با ضعف و بی‌حالی مراجعه کرده است. در معاینه ملتحمه Pale و اسکلراایکتریک است. آزمایشات به قرار زیر است:

WBC= 4100, PMN=65%, Lym=30%, Mixed=5%
RBC=2100000, Hb=6.7 g/dl, HCT=19%, MCV=108
PLT=150000, MCH=23, LDH=2100, AST=35, ALT=28
T.Bil=3.5, D.Bil=0.5, ALP=250

کدام آزمایش در رسیدن به تشخیص در این مرحله کمک بیشتری می‌کند؟ (پرانترنتی شهریور ۹۸ـ قطب ۹ کشوری (دانشگاه مشهد))

الف) سطح B12 و فولات سدیم

ب) شمارش رتیکولوسیت

ج) تست کومبس

د) نمونه‌برداری مغز استخوان

فصل پنجم: آنمی‌های همولیتیک

۱ـ آقای ۲۵ ساله به علت سوزش ادرار و تکرر ادرار، قرص کوتریماکسازول مصرف کرده است. اکنون به علت ضعف و بی‌حالی، تغییر رنگ ادرار (ادرار تیره)، تشدید درد شکم مراجعه کرده‌اند، در معاینه ایکتر دارد. طحال بیمار در معاینه لمس نمی‌شود. در آزمایش‌های انجام شده:

WBC:7000/µL, Hb: 7 g/dL, MCV: 106 fL, Plt:250,000/ µL
Bill total: 3 mg/dL, Bill direct: 0.5 mg/dL, Retic: 10%

در لام خون محیطی bite cells و انیزوسیتوز دارند. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟.(دستیاری ۱۴۰۰)

الف) کمبود G6PD
ب) اتوایمون همولیتیک آنمی
ج) اسفروسیتوز ارثی
د) آنمی مگالوبلاستیک

آنمی همولیتیک حاد (AHA) در اثر سه نوع تریگر، ایجاد می‌شود: ۱. دانه‌های باقلا (fava beans) ۲. عفونت‌ها ۳. داروها به جدول داروهای دارای ریسک همولیز در بیماران G6PD توجه فرمایید.

	ریسک قطعی	ریسک احتمالی	ریسک مشکوک
آنتی مالاریاها	پریماکین داپسون/کلرپروگوانیل	کلروکین هیدروکسی کلروکین	کینین
سولفونامیدها/سولفون‌ها	داپسون	سولفامتوکسازول سولفاسالازین سولفادیمیدین	سولفی سوکسازول سولفادیازین
آنتی باکتریال/آنتی‌بیوتیک	کوتری موکسازول نالیدیکسیک اسید نیتروفورانتویین نیریدازول	سیپروفلوکساسین نورفلوکسازین	کلرامفنیکل ρ-آمینوسالیسیلیک اسید
آنتی‌پیرتیک/آنالژزیک	استانیلید فنازوپیریدین	دوز بالای استیل سالیسیلیک اسید (>3 g)	استامینوفن فناستین
سایر داروها	راسبوریکاز نفتالن متیلن بلو	آنالوگ‌های ویتامین K آسکوربیک اسید (>1g)	دوکسوروبیسین پروبنسید

پاسخ: گزینه الف صحیح است

۲ـ مرد ۲۵ ساله ای به دلیل دوره هایی از دل درد شدید و پان سیتوپنی تحت بررسی می باشد .در آزمایشات آنمی میکروسیتیک و هموگلوبینوری بدون گلبول قرمز در ادرار دارد .در لام خون محیطی گلبول های قرمز هیپوکروم و میکروسیتیک بوده و یافته مورفولوژیک دیگری در رده های خونی مشاهده نشد .کدام یک از تشخیص های زیر محتمل تر است؟

الف) Hemolytic Uremic Symdrome

ب) Myelodysplastic Syndrome

ج) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

د) Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

- **یافته های آزمایشگاهی در PNH ۱)** آنمی – معمولا **نرمو/ماکروسیتیک، مرفولوژی** سلول قرمز **نرمال** و شدت خفیف تا بسیار شدید- شایع ترین یافته می‌باشد. بالا بودن MCV ناشی از **رتیکولوسیتوز** است که می‌تواند به ۲۰٪ یا تا 400,000/µL برسد. در صورتیکه بیماردر اثر هموگلوبینوری و از دست دادن مزمن آهن دچار فقر آهن شود آنمی **میکروسیتیک** ایجاد می‌شود. ۲) افزایش خفیف تا متوسط بیلی روبین **غیر کنژوگه** ۳) افزایش شدید **LDH** ۴) هاپتوگلوبین غیر قابل detect ۵) هموگلوبینوری در نمونه ادرار راندوم یا ادرار سریال ممکن است دیده شود. ۶) BM: سلولار با هایپرپلازی اریتروئید شدید اغلب همراه با تغییرات دیس اریتروپویتیک (مشابه تغییرات مشاهده شده در سندرم‌های میلودیسپلاستیک). در مرحله‌ای از بیماری BM هایپوسلولار یا واضحا آپلاستیک می‌شود.

پاسخ: گزینه د صحیح است

۳ـ آقای ۲۵ ساله به دنبال سرفه و مصرف کوتریموکسازول دچار تب و لرز، ادرار تیره و کمر درد می‌شود. در CBC آنمی مشهود می‌باشد. رویت کدام گزینه در لام خون محیطی منطبق با تشخیص این عوارض است؟(دستیاری ۹۹)

الف) اسفروسیت

ب) بایت سل

ج) شیستوسیت

د) تارگت سل

حمله همولیز با **ضعف و بی‌حالی، درد شکم** یا **کمر** شروع شده و در عرض چند ساعت تا 3-2 روز **زردی** و **ادرار تیره** ظاهر می‌شود. شروع علائم بویژه در **فاویسم کودکان** می‌تواند به **شدت ناگهانی** باشد. آنمی **متوسط تا بسیار شدید**، و **نرموکرومیک-نرموسیتیک** است و به علت همولیز **داخل** عروقی **هموگلوبینمی، هموگلوبینوری، LDH بالا، هاپتوگلوبین سرمی پایین تا صفر**، دیده می‌شود. در PBS **آنیزوسیتوز، پلی کرومازی**، و **اسفروسیت** و **تیپیک‌ترین** ویژگی کمبود G6PD یعنی **hemighostها** (پویکیلوسیت‌های عجیب و غریب با هموگلوبین ناهمگن) و **bite cell** یا **blister cell** (سلول‌های قرمزی که بخشی‌هایی از آنها گاز زده شده) دیده می‌شود.

به پاسخ سوال ۱ بویژه جدول داروهای مسئول همولیز در G6PD توجه فرمایید.

پاسخ :گزینه ب صحیح است

۴ـ بیمار خانم ۳۰ ساله با حال عمومی بد به اورژانس مراجعه کرده است. در معاینه ایکتریک بوده و در آزمایشات به شرح زیر می‌باشد:

WBC: 11000/mm^3 , Hb: 5 g/dl , Plt: 140000/mm^3 , MCV: 104 fL
Retic: 18 %
LDH: 1200 IU/L
Direct coombs: Positive

خط اول درمان کدام است؟(دستیاری ۹۹)

الف) ایمنوگلوبولین وریدی
ب) پردنیزولون
ج) سیکلوسپورین
د) اسپلنکتومی

تست کومبز مثبت – به جز موارد استثنا مانند ترانسفوزیون قبلی- برای AIHA (آنمی همولیتیک اتوایمیون) **تشخیصی می**باشد. در موارد AIHA با کومبز منفی باید در نظر داشت که ممکن است به خاطر قوی بودن آنتی بادی باشد (تعداد کمی از آن برای اپسونیزه شدن سلول قرمز کافی ست. تست کومبز نمی تواند این تعداد کم را کشف کند).

درمان AIHA: **ترانسفوزیون** خون در موارد شدید تقریبا همیشه لازم است. اما ممکن است همه یا بسیاری از واحدهای خون کراس مچ شده **ناسازگار** باشند. در این موارد باید خون ABO-matched ولی **ناسازگار** تزریق کرد و بیمار را **زنده نگه** داشت. در مواردی که آنمی تهدیدکننده حیات نباشد ترانسفوزیون باید متوقف شده و درمان با **پردنیزون** (1mg/kg در روز) بلافاصله شروع شود. که در **نیمی** از بیماران بهبودی سریع ایجاد می‌کند.

ریتوکسی ماب (anti-CD20)- که قبلا درمان **خط دوم** محسوب می‌شد- با دوز کم (100 mg در هفته، ۴ بار) به عنوان بخشی از درمان **خط اول** و در **کنار پردنیزون** استفاده می‌شود. این رویکرد موجب **کاهش عود** می‌شود.

سایر درمان‌ها در موارد مقاوم یا عودکننده: **اسپلنکتومی** (میزان پاسخ مشابه ریتوکسی ماب، **ریسک سپسیس و ترومبوز را افزایش می‌دهد**)، درمان‌های خط دوم و سوم (آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین، مایکوفنولات، IVIG). در موارد بسیار مقاوم **سیکلوفسفامید با دوز بالا** (50 mg/kg روزانه برای ۴ روز) و به دنبال آن داروهای محرک مغزاستخوان، یا **آلمتوزوماب** (**anti-CD52**) را باید در نظر داشت. در موارد آنمی شدید همراه با **رتیکولوسیتوپنی** استفاده از **EPO** کمک کننده است.

پاسخ :گزینه ب صحیح است

۵ـ کودک ۶ ساله به دنبال عفونت ادراری و مصرف آنتی بیوتیک دچار ضعف و بی حالی درد شکم و زردی شده است .بیمار از تغییر رنگ ادرار شکایت دارد .با توجه به آزمایشات انجام شده اخیر:

Hb=6gr/dl
LDH=1800
Direct Coombs: negative
G6PD level: normal
Bilirubin total=5 mg/dl

Bilirubin direct=0.3 mg/dl

کدامیک از گزینه های زیر در مورد این بیماری صحیح نیست؟(پره انترنی ۱۴۰۱)

الف)روش سنتی تشخیص بیماری با رنگ آمیزی سوپرا وایتال با methyl violet است.

ب)همولیز در این بیماری منحصراً به صورت داخل عروقی میباشد.

ج)نارسایی حاد کلیه به دنبال همولیز در این بیمار نادر است.

د)در این بیماری ریسک ایجاد neonatal jaundice وجود دارد.

به نکات زیر در مورد بیماری G6PD توجه فرمایید:

عمده بیماران در طول زندگی **بی علامت** می‌مانند. **شایع‌ترین** تظاهرات بالینی بیماری زردی نوزادی (**NNJ**) و **فاویسم** است. همه بیماران ریسک افزایش یافته برای ابتلا به **NNJ** و خطر ابتلا به **HA حاد** در مواجهه با عوامل اکسیداتیو دارند.

NNJ ناشی از کمبود G6PD: به ندرت هنگام تولد وجود دارد و **پیک** بروز بالینی آن در **روز ۲ تا ۳ پس از تولد** می‌باشد اما در بیشتر موارد آنمی شدید **نیست**. NNJ می‌تواند بویژه در همراهی با **پره ماچوریتی، عفونت، عوامل محیطی** (مانند استفاده از توپ‌های نفتالن-کافور در لباس و ملحفه نوزاد)، یا موتاسیون ژن اوریدیل ترانسفراز (سندرم **ژیلبرت**)، بسیار شدید شود. NNJ ناشی از کمبود G6PD باید به سرعت درمان شود زیرا خطر **کِرن ایکتروس** و **آسیب دائمی نورولوژیک** وجود دارد.

آنمی همولیتیک حاد (AHA) در اثر سه نوع تریگر، ایجاد می‌شود: ۱. دانه‌های باقلا (fava beans) ۲. عفونت‌ها ۳. داروها به جدول داروهای دارای ریسک همولیز در بیماران G6PD توجه فرمایید.

حمله همولیز با **ضعف و بی‌حالی، درد شکم** یا **کمر** شروع شده و در عرض چند ساعت تا 3-2 روز **زردی** و **ادرار تیره** ظاهر می‌شود. شروع علائم بویژه در **فاویسم کودکان** می‌تواند به **شدت ناگهانی** باشد. آنمی **متوسط تا بسیار شدید**، و **نرموکرومیک-نرموسیتیک** است و *بخشی از آن* به علت همولیز **داخل** عروقی می باشد که موجب **هموگلوبینمی، هموگلوبینوری، LDH بالا، هاپتوگلوبین سرمی پایین تا صفر**، می‌شود. در PBS **آنیزوسیتوز، پلی کروماز**ی، و **اسفروسیت** و **تیپیک‌ترین** ویژگی کمبود G6PD یعنی **hemighostها** (پویکیلوسیت‌های عجیب و غریب با هموگلوبین ناهمگن) و **bite cell** یا **blister cell** (سلول‌های قرمزی که بخشی‌هایی از آنها گاز زده شده) دیده می‌شود.

رنگ‌آمیزی سوپراویتال با متیل ویولت-یک تست قدیمی که امروزه به ندرت انجام می شود- **Heinz bodyها** (رسوب هموگلوبین و همی کروم دناتوره) که نشان‌دهنده آسیب اکسیداتیو به سلول قرمز است و در **هموگلوبین‌های ناپایدار نیز** دیده می‌شود، نشان می‌دهد. به علت **وجود بخش قابل توجهی از همولیز خارج عروقی بیلی روبین غیرکنژوگه بالا** و **زردی** نیز دیده می‌شود.

جدی‌ترین عارضه AHA بروز **نارسایی حاد کلیوی** است (در کودکان بسیار نادر است). AHA ناشی از کمبود G6PD **همیشه** بهبود کامل می‌یابد.

پاسخ: گزینه ب صحیح است