

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

خط خون

مجموعه‌ای از کیس‌های هماتولوژی و انکولوژی،
با محوریت آموزش کیس محور، تصاویر، تشخیص مدیریت تا درمان

گردآوری و تالیف:

دکتر سید مجتبی نگو قدم مطلق

متخصص داخلی و دارای رتبه ۱ بورد تخصصی



موسسه آموزشی نوآوران دانش‌آماهان

www.noavaranedanesh.ir

مقدمه مؤلف

بسم الله النور

سلام. یه سلام جانانه به همه عشاق طب داخلی!
من اصولا خیلی اهل سخنرانی و قلم فرسایی و اطاله‌ی کلام نیستم! اما خوب حقیقتا از اونجایی که این کتابی که دستتون گرفتین احتمالا در نوع خودش کتاب جالب و کم نظیری هست و حقیقتا وقت خیلی زیادی از من گرفته، بد ندیدم قبل از اینکه شروع کنید به خوندنش چند کلمه راجع بهش باهاتون صحبت کنم!
حقیقتش این وجیزه‌ای که دستتون گرفتین نه تست هست، نه تکست هست، نه اطلس هست نه هیچ چیز دیگه! فی الواقع فقط "خون" هست و "خون" و "خون"؛ و به معنای واقعی کلمه "خون" به پا کرده!
به قول مولانای عزیزم سعی کردم تو این کتاب:
حرف و گفت و صوت را بر هم زدم...
تا که بی این هرسه با تو دم زدم...

حجم مجلد حاضر (که ان شا الله اولین جلد از این سری خواهد بود) یه جوریه که واقعا خوندنش برای علاقه مندان هماتولوژی و طب داخلی شاید بیشتر از چند روز زمان نبره ولی مطمینا بعد از خوندنش تا حد زیادی نگرش و دید گاهتون نسبت به هماتولوژی تغییر میکنه. آغاز هر قسمت از کتاب این جوریه که از بین سوالات و تستهای چند سال اخیر برد و ارتقای داخلی تستهای استاندارد که نکات بالینی جالب و کاربردی ای داشته انتخاب شده و بعد به بهانه‌ی اون تست نحوه رویکرد درست بالینی به یکی از شکایتهای شایع و مهم حیطه هماتولوژی بررسی شده و بعد به بهانه‌ی اون رویکرد سعی شده تصاویر و جداول مرتبط بالینی خدمتتون ارائه بشه. حقیقتا فرمت کتاب جوریه که از یه استاجر علاقه مند (به هماتو) تا یه فلوی درس خون رو پوشش میده. راستی منابع اصلی مطالب کتاب هم خود هاریسون و سیسیل به انضمام چاپ جدید دو تا تکست اصلی رشته‌ی هماتو یعنی هافمن و ویلیامز بوده و سعی شده مطالبشون تا حد مقدور ساده و شیرین و جذاب انتخاب بشه.
خلاصه توصیه میکنم فارغ از هیاهوی امتحانات و تستها و گایدلاینها و... بشینین سر فرصت این کتاب رو بخونین و فیدبکش رو بهم بدین.

آخر سر هم جا داره از انترن خیلی خوب و درس خونم دکتر دانشفرد که انگیزه ی برگزاری کلاسهای خودمونی هماتو و تالیف این کتاب رو ایجاد کرد خیلی تشکر کنم. با یه بیت ناب از مولانای جان مقدمه رو تموم میکنم و دعوتتون میکنم به ضیافت هماتو:

این همه گفتیم، لیک اندر بسیج

بی عنایات خدا هیچیم، هیچ

۱. آقای 55 ساله با سردرد و تاری دید متناوب مراجعه کرده است. در آزمایشات انجام شده:

WBC: 16 000 Hb: 16 8
Hct: 47% MCV: 80 6
RDW: 17 RBC: 6 800 000
Plt: 550 000 Ferritin: 45

در بررسی لام خون محیطی به جز می کروسیتوز مختصر یافته ای ندارد. نمونه بر داری مغز استخوان هیپرسولولار و افزایش هر سه رده سلولی دیده می شود. بررسی طحال نرمال است. و رنگ آمیزی آهن مغز استخوان +1 گزارش می شود. بررسی از نظر Jak-2 و سایتونیک منفی است. محتملترین تشخیص کدام است؟ مازندران 97

الف: پلی سیتمی ورا

ب: بتا تالاسمی می نور

ج: اریتروسیتوز هیپوکسیک

د: آنمی فقر آهن

کلید تشخیصی اصلی در این بیمار بر مبنای رویکرد صحیح به اریتروسیتوز می باشد. در بیمار مبتلا به اریتروسیتوز مهم ترین تشخیص های افتراقی در جدول زیر خلاصه شده اند.

| TABLE 99-2 Causes of Erythrocytosis | |
|---|---|
| Relative Erythrocytosis | |
| Hemoconcentration secondary to dehydration, diuretics, ethanol abuse, androgens, or tobacco abuse | |
| Absolute Erythrocytosis | |
| Hypoxia | Tumors |
| Carbon monoxide intoxication | Hypernephroma |
| High-oxygen-affinity hemoglobins | Hepatoma |
| High altitude | Cerebellar hemangioblastoma |
| Pulmonary disease | Uterine myoma |
| Right-to-left cardiac or vascular shunts | Adrenal tumors |
| Sleep apnea syndrome | Meningioma |
| Hepatopulmonary syndrome | Pheochromocytoma |
| Renal Disease | Drugs |
| Renal artery stenosis | Androgens |
| Focal sclerosing or membranous glomerulonephritis | Recombinant erythropoietin |
| Postrenal transplantation | Familial (with normal hemoglobin function) |
| Renal cysts | Erythropoietin receptor mutations |
| Bartter's syndrome | VHL mutations (Chuvash polycythemia) |
| | 2,3-BPG mutation |
| | PHD2 and HIF2 α mutations |
| | Polycythemia vera |

Abbreviations: 2,3-BPG, 2,3-bisphosphoglycerate; VHL, von Hippel-Lindau.

به صورت بالقوه در فردی که دارای اریتروسیتوز می‌باشد هر یک از این تشخیص‌ها می‌تواند مطرح باشد. با این حال بسته به شرایط بالینی بسیاری از این تشخیص‌ها در مراحل اولیه با شرح حال دقیق و معاینه فیزیکی و آزمایشات ابتدایی رد شده و لیست تشخیص‌های افتراقی باقی مانده غالباً بسیار محدود تر است. رویکرد صحیح به اریتروسیتوز بر اساس الگوریتم زیر شروع می‌شود:

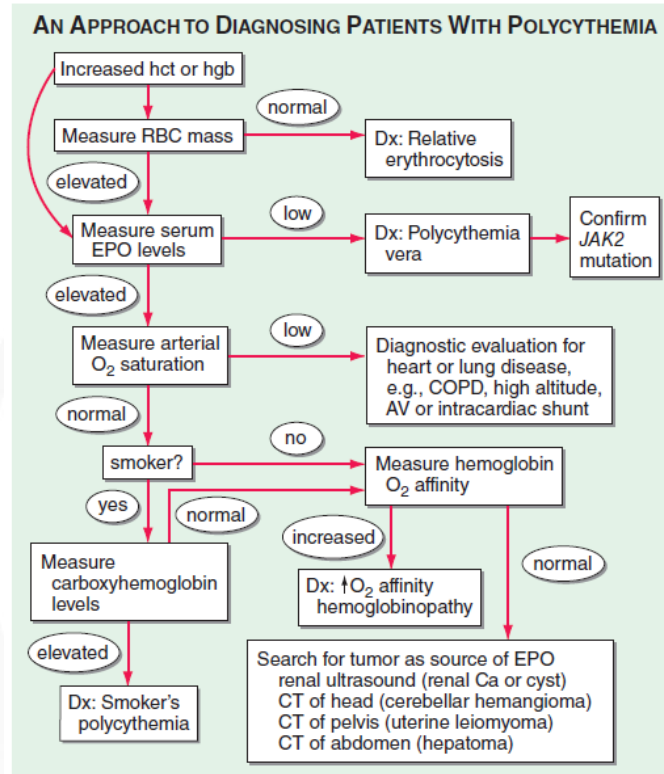


FIGURE 59-18 An approach to the differential diagnosis of patients with an elevated hemoglobin (possible polycythemia). AV, atrioventricular; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CT, computed tomography; EPO, erythropoietin; hct, hematocrit; hgb, hemoglobin; IVP, intravenous pyelogram; RBC, red blood cell.

اگر چه به علت فقدان دسترسی به تست‌های سنجش توده گلبول‌های قرمز در عمل پابندی به این رویکرد مشکل است. به همین علت جهت رویکرد ساده‌تر به اریتروسیتوز طبق کتاب می‌توان از یافته‌های زیر کمک گرفت:

۱- در مردان دارای هماتوکریت بالای ۶۰ (هموگلوبین حدود ۲۰) و زنان دارای هماتوکریت بالای ۵۵ (هموگلوبین حدود ۱۸) نیازی به سنجش توده RBC نیست زیرا در این درجه از اریتروسیتوز همواره افزایش حقیقی توده RBC وجود دارد و علل اریتروسیتوز کاذب به ندرت قادر به ایجاد این سطح از پلی‌سیتمی می‌باشند.

۲- در صورت همراهی اریتروسیتوز با می‌کروسیتوز ۳ تشخیص افتراقی اصلی شامل ۱- تالاسمی بتا می‌نور، ۲- پلی‌سیتمی ورا و ۳- اریتروسیتوز هیپوکسیک می‌باشند

۳- در بیماری که علاوه بر اریتروسیتوز دچار لکوسیتوز و ترومبوسیتوز (بدون علت ثانویه قابل تشخیص) باشد تقریباً تشخیص دیگری به جز پلی‌سیتمی ورا مطرح نمی‌باشد. شایان ذکر است از آنجا که پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید جزو واکنشگرهای فاز حاد می‌باشند بالا رفتن آنها در جریان بیماری‌های اخیر التهابی یا روماتولوژیک دور از انتظار نبوده و معیار قابل اطمینانی جهت مطرح ساختن پلی‌سیتمی اولیه نمی‌باشد.

۴- وجود طحال بزرگ (بدون علت ثانویه) در جریان اریتروسیتوز قویاً به نفع وجود بیماری می‌لوپرولیفراتیو بوده و بررسی تشخیصی را بسیار محدودتر می‌کند. اگر طحال به صورت قابل توجهی بزرگ باشد (بالای ۸ سانتی‌متر زیر لبه دنده و یا وزن حدودی بالای ۱ کیلوگرم) بیماری‌های می‌لوپرولیفراتیو (به جز ترومبوسیتوز اولیه) در اولویت تشخیصی بوده و دیگر تشخیص‌های مطرح جهت بیمار عبارتند از:

TABLE 62-3 Diseases Associated with Massive Splenomegaly*

| | |
|---------------------------------------|------------------------------|
| Chronic myeloid leukemia | Gaucher's disease |
| Lymphomas | Chronic lymphocytic leukemia |
| Hairy cell leukemia | Sarcoidosis |
| Myelofibrosis with myeloid metaplasia | Autoimmune hemolytic anemia |
| Polycythemia vera | Diffuse splenic hemangiomas |

*The spleen extends >8 cm below left costal margin and/or weighs >1000 g.

۵- وجود موتاسیون در هر یک از لوکوس های ژن JAK-2 تشخیص بیماری های میلوپرولیفراتیو را اثبات نموده و نیازی به ادامه روند تشخیصی نمی باشد. با این حال منفی شدن تست JAK-2 تنها در ۲ درصد بیماران پلی سیتمی ورا قابل انتظار است که در این صورت در گام بعد باید به بررسی اگزون ۱۲ ژن JAK2 پردازیم.



اسپلنومگالی شدید در بیمار مبتلا به پلی سیتمی ورا

پاسخ: گزینه «الف» صحیح است.

#Lymphoma

۲- آقای 65 ساله با پان سایتوپنی و اسپلنومگالی مراجعه کرده است. آسپیراسیون مغز استخوان Dry tap و در فلوسیتومتری خون محیطی سلول های تومورال از نظر TRAP و CD 22 و CD 103 مثبت بوده است. کدام تشخیص زیر مطرح است؟ مازندران ۹۷

الف) DLBCL

ب) HCL

ج) لنفوم فولیکولار

د) لنفوم بزرگ

در مورد بیمار فوق نکات مهم کلینیکی-پاراکلینیکی در ۳ محور قابل رویکرد است.

۱- پان سیتوپنی

۲- اسپلنومگالی

۳- یافته‌های بیوپسی مغز استخوان

اختصاصی‌ترین مورد از بین موارد بالا یافته‌های مغز استخوان این بیمار است. با این حال از نظر آموزشی بهتر است بیمار را از هر ۳ رویکرد مورد بررسی قرار دهیم.

در صورتی که اسپلنومگالی بیمار را محور رویکرد تشخیصی قرار دهیم حتماً باید این نکته را مد نظر قرار دهیم که پان سیتوپنی علاوه بر این که ممکن است جزو تابلوی اولیه یک بیمار مبتلا به اسپلنومگالی باشد، می‌تواند معلول اسپلنومگالی نیز باشد (سندروم هیپراسپلنسیسم). برای مثال اغلب بیماران مبتلا به سیروز پیشرفته یا ترومبوز مزمن ورید طحالی دچار درجاتی از بای سیتوپنی یا پان سیتوپنی می‌باشند که عموماً نیز بی‌علامت بوده و نیاز به درمان ندارد. در این بیمار شواهدی به نفع بیماری‌های غیر خونی که بتواند به صورت اولیه اسپلنومگالی ایجاد کند وجود ندارد و بهترین راه بررسی مغز استخوان جهت بررسی بیماری‌های هماتولوژیک می‌باشد. تشخیص‌های افتراقی اسپلنومگالی را در جدول زیر مشاهده می‌فرمایید.

| TABLE 62-2 Diseases Associated with Splenomegaly Grouped by Pathogenic Mechanism | |
|--|--|
| Enlargement Due to Increased Demand for Splenic Function | |
| Reticuloendothelial system hyperplasia (for removal of defective erythrocytes) | Malaria |
| Spherocytosis | Leishmaniasis |
| Early sickle cell anemia | Trypanosomiasis |
| Ovalocytosis | Ehrlichiosis |
| Thalassemia major | Disordered immunoregulation |
| Hemoglobinopathies | Rheumatoid arthritis (Felty's syndrome) |
| Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | Systemic lupus erythematosus |
| Pernicious anemia | Collagen vascular diseases |
| Immune hyperplasia | Serum sickness |
| Response to infection (viral, bacterial, fungal, parasitic) | Immune hemolytic anemias |
| Infectious mononucleosis | Immune thrombocytopenias |
| AIDS | Immune neutropenias |
| Viral hepatitis | Drug reactions |
| Cytomegalovirus | Angioimmunoblastic lymphadenopathy |
| Subacute bacterial endocarditis | Sarcoidosis |
| Bacterial septicemia | Thyrotoxicosis (benign lymphoid hypertrophy) |
| Congenital syphilis | Interleukin 2 therapy |
| Splenic abscess | Extramedullary hematopoiesis |
| Tuberculosis | Myelofibrosis |
| Histoplasmosis | Marrow damage by toxins, radiation, strontium |
| | Marrow infiltration by tumors, leukemias, Gaucher's disease |
| Enlargement Due to Abnormal Splenic or Portal Blood Flow | |
| Cirrhosis | Splenic artery aneurysm |
| Hepatic vein obstruction | Hepatic schistosomiasis |
| Portal vein obstruction, intrahepatic or extrahepatic | Congestive heart failure |
| Cavernous transformation of the portal vein | Hepatic echinococcosis |
| Splenic vein obstruction | Portal hypertension (any cause including the above): "Banti's disease" |
| Infiltration of the Spleen | |
| Intracellular or extracellular depositions | Hodgkin's disease |
| Amyloidosis | Myeloproliferative syndromes (e.g., polycythemia vera, essential thrombocytosis) |
| Gaucher's disease | Angiosarcomas |
| Niemann-Pick disease | Metastatic tumors (melanoma is most common) |
| Tangler disease | Eosinophilic granuloma |
| Hurler's syndrome and other mucopolysaccharidoses | Histiocytosis X |
| Hyperlipidemias | Hamartomas |
| Benign and malignant cellular infiltrations | Hemangiomas, fibromas, lymphangiomas |
| Leukemias (acute, chronic, lymphoid, myeloid, monocytic) | Splenic cysts |
| Lymphomas | |
| Unknown Etiology | |
| Idiopathic splenomegaly | Iron-deficiency anemia |
| Berylliosis | |

در صورتی که پان سیتوپنی بیمار را محور رویکرد تشخیصی قرار دهیم همواره شرح حال و معاینه فیزیکی مهمترین اولویت بررسی بیمار می‌باشد. برای مثال انواع آپلازی‌های مادرزادی مغز استخوان (مانند دیسکراتوز مادرزادی، سندروم فانکونی و انواع تلومروپاتی‌ها) تظاهرات بالینی بسیار اختصاصی دارند که پزشک را از بسیاری از تست‌های تشخیصی تکمیلی بی‌نیاز می‌کند. تشخیص‌های افتراقی پان سیتوپنی در دو جدول زیر قابل مشاهده‌اند. نکته مهم اینست که اگر نمونه مغز استخوان بیمار مبتلا به پان سیتوپنی اگر کاهش سلولاریته مغز استخوان و جایگزینی آن با بافت چربی مشاهده شود بیمار در دسته آپلازی‌ها مغز استخوان قرار می‌گیرد که تشخیص‌های افتراقی آن به صورت مبسوط در جدول 98-2 قابل مشاهده است.

| TABLE 98-1 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 | |

| TABLE 98-2 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 | |
| Hypogammaglobulinemia | |
| 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 |

در آخرین روش رویکرد به این بیمار می‌توانیم یافته‌های مغز استخوان وی را محور بررسی تشخیصی قرار دهیم. در گام اول مهم است که با تشخیص‌های افتراقی بیماری که آسیب‌رسانی مغز استخوان وی ناموفق (یا به اصطلاح خشک) بوده است آشنا شویم. موارد همراه

با Dry tap یا dry aspiration در جدول زیر قابل مشاهده است. اغلب موارد Dry tap ناشی از وجود درجات پیشرفته فیبروز مغز استخوان است. به همین دلیل جا دارد در همین مرحله به تشخیص افتراقی‌های فیبروز مغز استخوان نیز اشاره گذرایی داشته باشیم:

| TABLE 99-3 Disorders Causing Myelofibrosis | |
|---|------------------------------|
| MALIGNANT | NONMALIGNANT |
| Acute leukemia (lymphocytic, myelogenous, megakaryocytic) | HIV infection |
| Chronic myeloid leukemia | Hyperparathyroidism |
| Hairy cell leukemia | Renal osteodystrophy |
| Hodgkin's disease | Systemic lupus erythematosus |
| Primary myelofibrosis | Tuberculosis |
| Lymphoma | Vitamin D deficiency |
| Multiple myeloma | Thorium dioxide exposure |
| Myelodysplasia | Gray platelet syndrome |
| Metastatic carcinoma | |
| Polycythemia vera | |
| Systemic mastocytosis | |

| TABLE 106-3 Differential Diagnosis of "Dry Tap"—Inability to Aspirate Bone Marrow | |
|---|------|
| Dry taps occur in about 4% of attempts and are associated with: | |
| Metastatic carcinoma infiltration | 17% |
| Chronic myeloid leukemia | 15% |
| Myelofibrosis | 14% |
| Hairy cell leukemia | 10% |
| Acute leukemia | 10% |
| Lymphomas, Hodgkin's disease | 9% |
| Normal marrow | Rare |

علاوه بر خشک بودن آسپیراسیون بیمار یافته‌های بیوپسی وی نیز قویا مطرح کننده تشخیص لوسمی سلول‌های مویی می‌باشد. از این می‌ان رنگ امیزی TRAP و CD-103 قویا به نفع این تشخیص بوده و دیگر تشخیص‌ها را بسیار کم‌رنگ می‌کند. لازم است دستیاران عزیز داخلی (به خصوص عزیزانی که خواستار دست یافتن به رتبه‌های برتر بودند) حتما با یافته‌های immunohistochemistry و Flow cytometry در انواع مهمتر و شایع‌تر بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو آشنا باشند. به همین منظور توجه شما را به دو جدول بسیار مهم زیر جلب می‌کنم (جدول تکمیلی ۱ را نیز مطالعه فرمایید):

(ماهان)