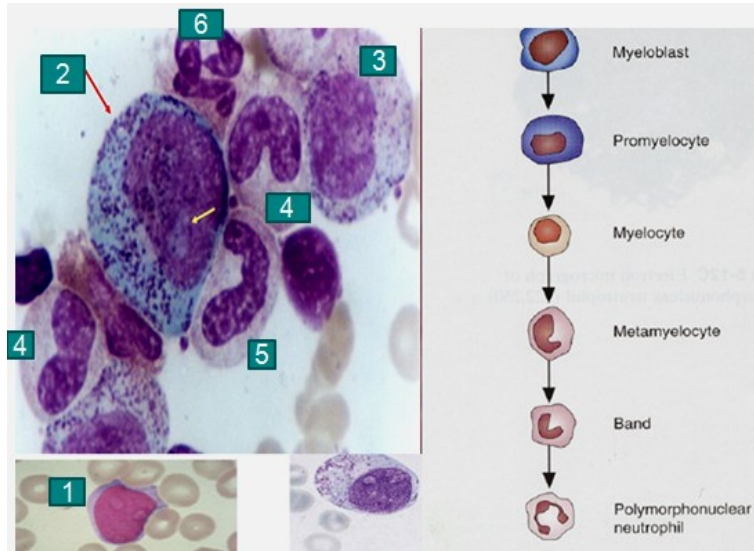


## چرخه تکامل گرانولوسیت‌ها و ناهنجاری‌های مرفولوژی

چرخه تکامل گرانولوسیت‌ها از مایلوبلاست که با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است به شرح زیر است :

Myeloblast → Promyelocyte → Myelocyte → Metamyelocyte → Band → Neutrophil

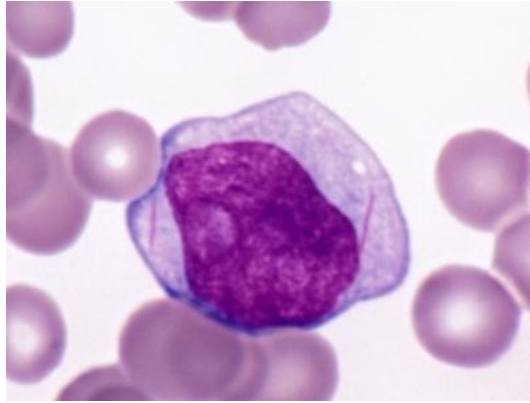


چرخه بلوغ نوتروفیلی از مایلوبلاست تا نوتروفیل بالغ در شکل مشاهده می‌شود.

(1) مایلوبلاست (2) پرومایلو سایت (3) مایلو سایت (4) متامایلو سایت (5) باند (6) نوتروفیل

### مایلوبلاست

مایلوبلاست حدود 15 میکرومتر قطر دارد و دارای هسته‌ای گرد یا بیضی، یا هسته کشیده شبیه مستطیل و کروماتینی بسیار ظریف است. الگوی ظریف کروماتین در همه جای هسته یکنواخت است. تعداد هستک‌ها 2 تا 5 عدد می‌باشد. سیتوپلاسم، آبی و گاهی فاقد گرانول است. گروه FAB مایلوبلاست را به دو تایپ یک و دو تقسیم بندی می‌کند. در بلاست تایپ یک سیتوپلاسم فاقد گرانول است و در تایپ دو ممکن است تا 20 عدد گرانول درشت آزروفیل به رنگ بنفش قرمز در گوشه‌ای از سیتوپلاسم یافت شود. در حالت‌های سرطانی از به هم چسبیدن گرانول‌ها، میله آور و اجسام فای (Phi body) شکل می‌گیرد.



مایلو بلاست با دو عدد آور راد (Auer rod)

### پرومایلو سیت

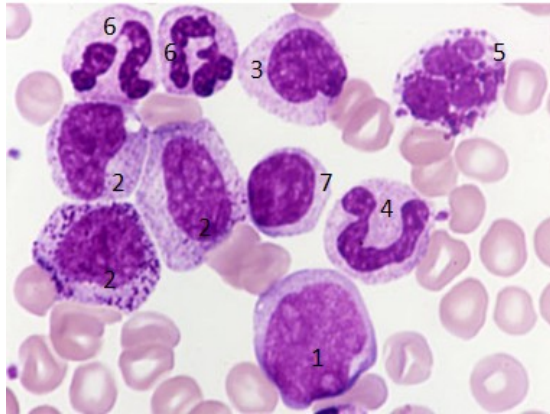
پرومایلو سیت بزرگتر از مایلو بلاست بوده و ظاهری شبیه مایلو بلاست دارد ولی سیتوپلاسم آن حاوی گرانول های آژروفیل است. گرانول های آژروفیل، بنفش قرمز و درشت و یکدست است که ممکن است گوشه ای یا تمام سیتوپلاسم را پر کنند. سیتوپلاسم آبی و هستک هنوز در هسته مشخص است.



پرومایلو سیت

### مایلو سیت نوتروفیلی

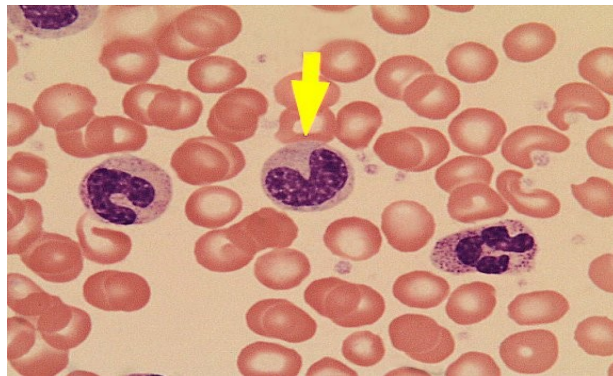
حضور گرانول های ریز خرمایی یا گرانول های اختصاصی یا ثانویه، تولد مایلو سیت نوتروفیلی را اعلام می دارد. مایلو سیت نوتروفیلی در مراحل اولیه فقط دارای تعداد کمی گرانول های ریز در گوشه ای از سلول است. در مرحله بعدی تعداد گرانول های آژروفیل (درشت) و اختصاصی (ریز خرمایی) حدوداً با هم برابر بوده و در مایلو سیت مرحله نهایی، گرانول های ریز خرمایی یکدست، سیتوپلاسم را پر می کند و هسته، گرد و دارای کروماتین فشرده می گردد. توجه داشته باشید که گرانول های آژروفیل از بین نمی روند بلکه ریز شده و از شدت رنگ آنها کاسته می شود.



در شکل سلول بلاست (1)، مراحل مختلف مایلوپوسیت (2)، متامیلوسیت (3)، باند (4)، بازوفیل (5)، نوتروفیل (6) و لنفوسیت (7) مشاهده می‌شود.

### متامیلوسیت نوتروفیلی

میلوسیت مرحله نهایی که سیتوپلاسمی آکنده از گرانول‌های ریز خرمایی رنگ دارد، قابلیت میتوز نداشته بلکه هسته آن لوبیایی می‌گردد که به آن متامیلوسیت گویند. فرورفتگی هسته در متامیلوسیت کمتر یا مساوی شعاع فرضی هسته است.

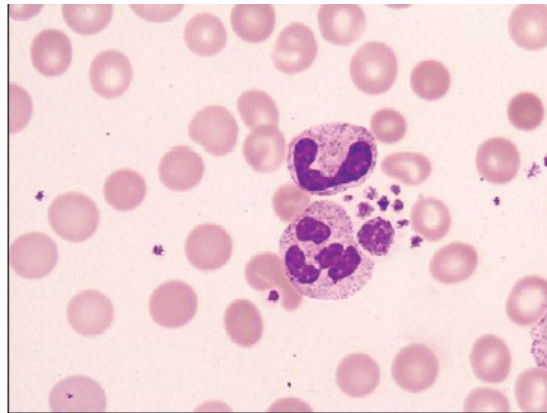


متامیلوسیت نوتروفیلی

### باند یا استاب (Stab)

فرورفتگی هسته متامیلوسیت چنانچه عمیق‌تر و بیشتر از شعاع فرضی هسته گردد به آن باند یا استاب گفته می‌شود. سلول باند هسته‌ای نواری به شکل U و یا S و یا پیچ‌خورده دارد. ممکن است در هسته باند

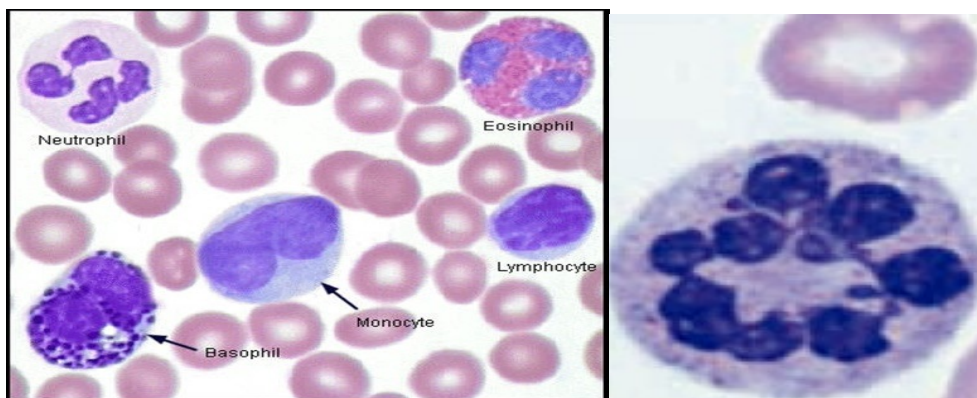
فرورفتگی‌های پهنادار مشاهده شود ولی چنانچه رشته‌ای که پهنادار (فیلامنت) حداقل بین دو قسمت هسته شکل گیرد به آن نوتروفیل گویند.



سلول نوتروفیل با لوب‌های هسته‌ای جدا شده توسط فیلامنت و سلول باند با هسته نعل اسبی

### نوتروفیل

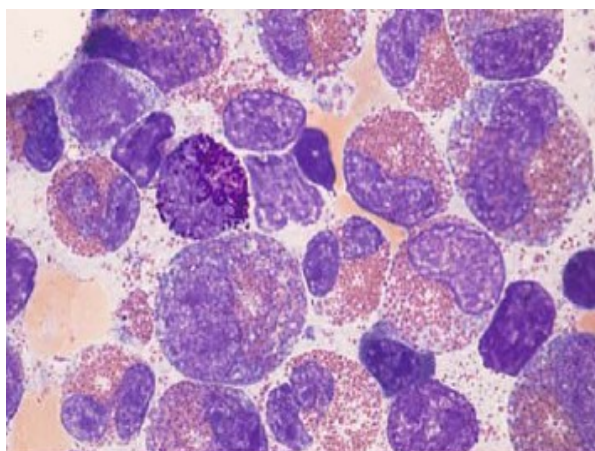
نوتروفیل دارای 2 تا 5 لوب است. حدوداً 10 تا 30 درصد نوتروفیل‌ها دو لوبه، 40-30٪ سه لوبه، 20-10٪ چهار لوبه و کمتر یا مساوی 5٪ از نوتروفیل‌ها 5 لوبه هستند. افزایش بیش از 5 درصدی از نوتروفیل‌های 5 لوبه یا مشاهده حتی یک نوتروفیل دارای مساوی یا بیشتر از 6 لوب با سایز درشت و کروماتین باز بیانگر پدیده هیپرسگمانتاسیون در کم‌خونی مگالوبلاستیک است.



شکل سمت راست سلول‌های طبیعی خون محیطی و شکل سمت چپ یک نوتروفیل هیپرسگمانته را نشان می‌دهد.

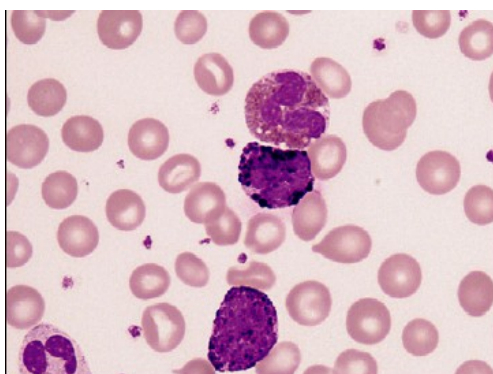
پیش‌سازهای ائوزینوفیل شبیه به نوتروفیل بوده با این تفاوت که اولین مرحله شناسایی با میکروسکوپ نوری، مرحله ائوزینوفیل میلوپیت است. گرانول‌های درشت به رنگ سبز زیتونی که گرایش به رنگ نارنجی

دارند سیتوپلاسم را پر می‌کنند، با بلوغ بیشتر، گرانول‌های مایلوپوسیت‌گرایش به رنگ قرمز نارنجی پیدا می‌کنند. مرحله متامیلوسیت ائوزینوفیل با دندان‌دار شدن هسته و مرحله باند با عمیق‌تر شدن شکاف هسته شکل می‌گیرد. ائوزینوفیل در غالب موارد 2 لوبه است. ائوزینوفیل 3 و 4 لوبه نیز مشاهده می‌شود. ائوزینوفیل سلول بسیار شکننده‌ای است به طوری که در هنگام تهیه گستره محیطی شکسته شده و گرانول‌های درشت نارنجی، اطراف سلول از هم پاشیده شده مشاهده می‌شود. شمارش مطلق ائوزینوفیلی در حالت طبیعی بین 40 تا 350 در میلی‌متر مکعب در روش‌های دستی و دستگاهی است.



#### مراحل چرخه بلوغ ائوزینوفیل

سیر تکاملی بازوفیل‌ها شبیه به ائوزینوفیل است با این تفاوت که مرحله مایلوپوسیت بازوفیلی با مشاهده گرانول‌های درشت تیره رنگ نمایان می‌شود. دندان‌دار شدن هسته، مرحله متامیلوسیت و عمیق‌تر شدن هسته، مرحله باند را نمایان می‌سازد. در بازوفیل بالغ پوشش گرانول‌های درشت تیره به حدی است که لوبولاسیون هسته را نمی‌توان به وضوح مشاهده کرد. گرانول‌های بازوفیل در آب محلول بوده و از این رو در رنگ‌آمیزی گیمسا مشاهده نمی‌شوند. **نکته مهم:** در شمارش افتراقی مرحله نابالغ سری نوتروفیل جداگانه با درصد هر سلول گزارش می‌گردد ولی سلول‌های نابالغ ائوزینوفیلی و بازوفیلی به صورت سری نابالغ ائوزینوفیل یا سری نابالغ بازوفیل گزارش می‌گردد. برای مثال چنانچه بیماری دارای 5٪ و 3٪ و 2٪ از اشکال نارس ائوزینوفیل در مراحل مایلو و متا و باند باشد بیمار دارای 10٪ سری نارس ائوزینوفیل است.



اُتوزینوفیل (بالا)، بازوفیل (پایین). گرانول‌های اُتوزینوفیل بزرگ و به رنگ نارنجی بوده و معمولاً سطح هسته را نمی‌پوشانند، گرانول‌های بازوفیل بزرگ و شدیداً بازوفیلیک بوده و روی هسته را می‌پوشانند.

### تغییرات لکوسیتی

پاسخ به عفونت‌ها و بیماری‌های التهابی با تغییرات گسترده خون محیطی همراه می‌باشد. سن بیمار، وضعیت سیستم ایمنی، عوامل ژنتیکی، پاتوژن‌نسیته عامل عفونی، ذخایر گرانولوسیت ها در مغز استخوان، تاریخچه دارویی و بسیاری از عوامل ناشناخته دیگر در پاسخ بیمار به عوامل عفونی نقش دارد. شمارش گلبول‌های سفید یک شخص بالغ سالم بین 4000 تا 10000 در میلی‌متر مکعب و شمارش مطلق نوتروفیلی (AGC or ANC) در تمام دوران زندگی بیشتر از 1500 (AGC > 1500) در میلی‌متر مکعب است. برای محاسبه AGC تعداد کل گلبول‌های سفید در مجموع درصد سلول‌های نوتروفیل و باند ضرب می‌شود. برای مثال اگر شمارش گلبول سفید بیماری 6000 و نوتروفیل و باند به ترتیب 55 و 5 درصد باشد میزان AGC برابر 3600 در میلی‌متر مکعب است. با AGC کمتر از 500 شانس عفونت‌های میکروبی و قارچی افزایش می‌یابد.

### تغییرات لکوسیتی در عفونت‌ها

مهم‌ترین تغییرات لکوسیت‌ها در بیماری‌های عفونی میکروبی عبارتند از:

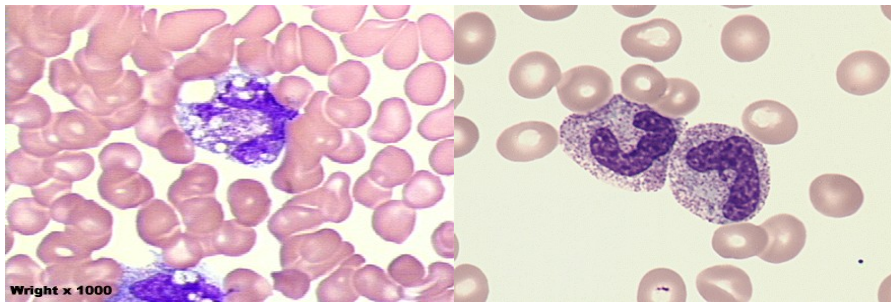
1 - لکوسیتوز یا لکوپنی همراه یا بدون گرایش به چپ

2 - واکوئل‌های سیتوپلاسمی در نوتروفیل و باند

3 - گرانول‌های توکسیک و اجسام دوی

4 - واکنش شبه سرطانی یا لوکموئید

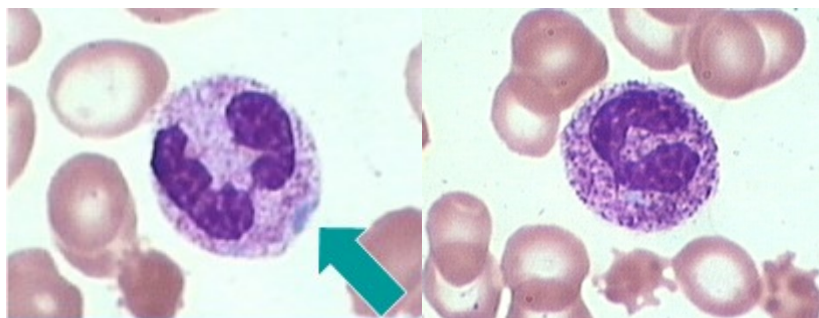
**نکته مهم:** چنانچه از نمونه خون تازه به ویژه خون بدون ضد انعقاد به صورت فوری گستره تهیه شود، مشاهده واکوئل در سیتوپلاسم نوتروفیل و سلول های باند به احتمال زیاد گویای فاگوسیتوز میکروب در خون (Sepsis) می باشد.



گرانولاسیون توکسیک و واکوئل در نوتروفیل و باند

با مانده شدن خون و فاگوسیتوز کریستال‌های ضد انعقاد، واکوئل‌های کاذب سیتوپلاسمی ایجاد می‌شود. گرانول‌های توکسیک و اجسام دوی بیانگر تقسیم میتوز با عجله (skipped division) در مغز استخوان برای تولید سری نوتروفیلی بوده و حاکی از تخلیه شدن منبع ذخیره ای گرانولوسیت‌ها در مغز استخوان است.

گرانولاسیون توکسیک به صورت گرانول‌های درشت تیره رنگ و اجسام دوی به صورت کیست‌های آبی رنگ در حاشیه سیتوپلاسم گرانولوسیت‌ها ظاهر می‌شود.



گرانولاسیون نؤکسیک و جسم دولی (فلش) به صورت کیست آبی رنگ در حاشیه سلول نوتروفیل مشاهده می شود.

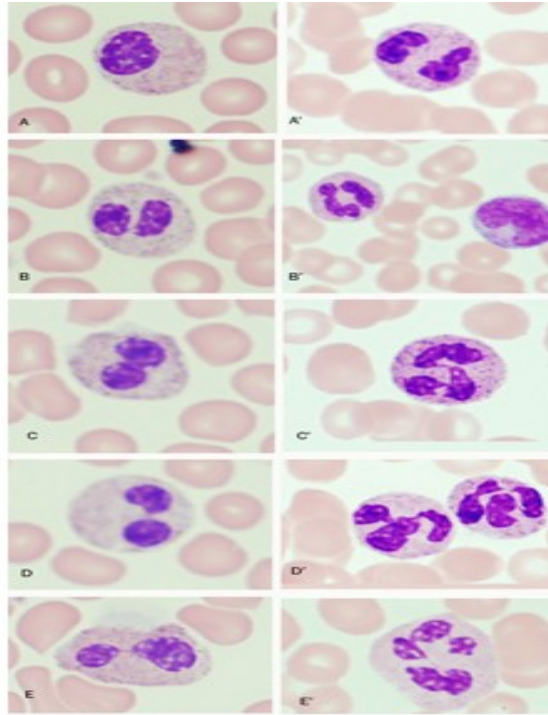
**نکته مهم:** لکوسیتوز غیر عفونی در آسیب بافتی پس از جراحی، سوختگی ها، سکته قلبی، خونریزی به ویژه خونریزی در حفره های بدن مشاهده می گردد. لکوسیتوز فیزیولوژیک پس از ورزش، تزریق اپی نفرین، تشنج، تاکی کاردی حمله ای، درد و هیجان مشاهده گردیده که پس از ساعتی استراحت به حالت طبیعی باز می گردد.

ورود سلول های نارس نوتروفیلی به خون را میل به چپ گویند. گرایش به چپ بیانگر تهی شدن ذخایر گرانولوسیتی بالغ و گسیل سلول های نارس نوتروفیلی به خون محیطی است.

### آنومالی پلگر

آنومالی پلگر آتوزوم غالب بوده و گمان می رود ناشی از جهش در ژن گیرنده لامین B (Lamin B receptor) باشد. کاهش لوبولاسیون گرانولوسیت ها در مراحل آخر چرخه بلوغ از ویژگی این آنومالی می باشد، به طوریکه در گونه هتروزیگوت آنومالی بین 60-90 درصد از نوتروفیل ها دولوبه یا دارای هسته دمبلی شکل می باشند. در آزمایشگاه بایستی دقت کرد تا این آنومالی از گرایش به چپ و باندمی (Bandemia) که از یافته های عفونت هستند افتراق داده شود. آنومالی پلگر در نوع هموزیگوت با نوتروفیل های بالغ که دارای هسته های گرد و دمبلی شکل هستند بروز کرده که در پاره ای از موارد با اختلالات اسکلتی همراه می باشد. گفتنی است که در کمبود ویتامین B12 و اسید فولیک نوتروفیل های پلگر مانند نوتروفیل های نرمال دارای افزایش لوب می گردند که پس از درمان مجدداً دو لوبه می شوند. ساختار گرانول ها در آنومالی پلگر طبیعی بوده و از این رو بیماران مستعد عفونت نمی باشند. گفتنی است که کمبود لاکتوفرین از محتویات گرانول های ثانویه با عفونت همراه بوده و می تواند شبیه نوتروفیل های دو لوبه در آید.

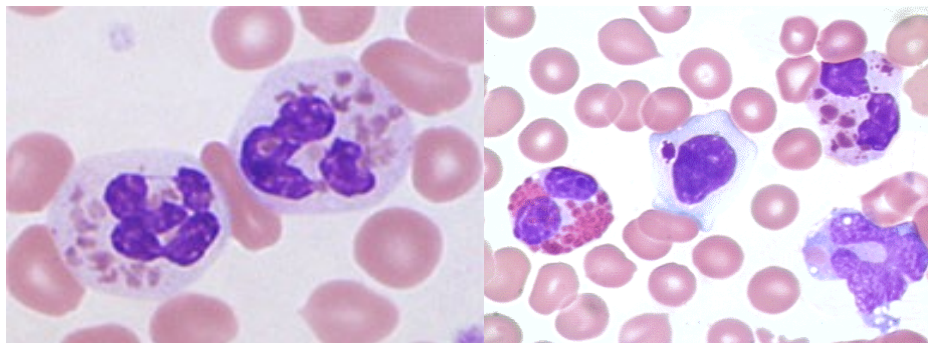




ستون سمت راست نوتروفیل‌های طبیعی و ستون سمت چپ نوتروفیل‌های آنومالی پلگر را نشان می‌دهد.

### آنومالی چدیاک هیگاشی

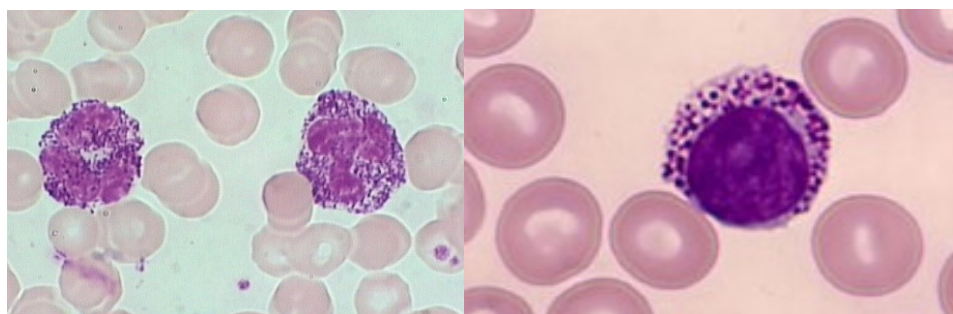
آنومالی چدیاک هیگاشی بر خلاف آنومالی پلگر با عفونت‌های مکرر همراه بوده و اختلال ناشی از جهش در ژن کنترل‌کننده ترافیک لیزوزومی بر روی کروموزوم شماره 1 می‌باشد. ادغام گرانول‌های اولیه و ثانویه موجب شکل‌گیری گرانول‌های بسیار درشت و ژینانت در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک‌هسته‌ای می‌گردد. مراحل نهایی بیماری ممکن است با تکثیر لنفوهیستوسیت‌ها شبیه لنفوم ظاهر شود.



گرانول‌های ژینانت در سیتوپلاسم نوتروفیل و سلول‌های تک‌هسته‌ای در آنومالی چدیاک

## آنومالی آلدِر ریلی

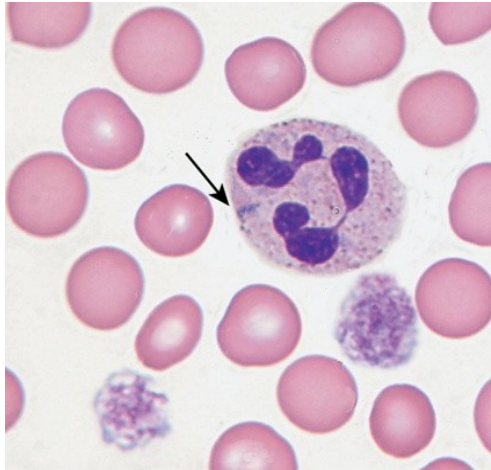
در این آنومالی گرانول‌های درشت آژروفیل به رنگ آبی تیره یا پوست پیازی تیره در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها با رنگ‌های رومانوفسکی مشاهده می‌شود. اختلال در متابولیسم موکوپلی ساکاریدها موجب انباشت سیتوپلاسم از موکوپلی ساکارید می‌گردد. بیماری به شیوه اتوزوم مغلوب به ارث رسیده و اختلالی در کارآیی نوتروفیل‌ها مشاهده نمی‌گردد. گاهی گرانول‌های آلدِر در سیتوپلاسم لنفوسیت‌ها همراه با هاله‌ای روشن در اطراف، مشاهده می‌شود که به آن سلول گاسر (Gasser cell) گفته می‌شود. در آزمایشگاه بایستی دقت کرد که گرانول‌های آلدِر با گرانول‌های توکسیک اشتباه نشود. گرانول‌های آلدِر با رنگ تولویدین بلو به صورت متاکروماتیک در آمده در حالیکه گرانول‌های آژروفیل رنگ نمی‌گیرند. آنومالی آلدِر ممکن است با اختلالات استخوان و کارتیلاژ همراه باشد.



گرانول‌های تیره موکوپلی ساکاریدی در آنومالی آلدِر

## آنومالی مای هگلین

این آنومالی به صورت اتوزوم غالب به ارث رسیده و با آنکلوزیون‌های آبی رنگ شبیه به اجسام د ولی در گرانولوسیت‌ها و منوسیت‌ها جلوه می‌کند. کاهش شمارش پلاکت با مرفولوژی پلاکت‌های ژینانت در این آنومالی ممکن است با خونریزی همراه شود. جهش در ژن زنجیره سنگین میوزین غیر ماهیچ — (MYH 9) بر روی کروموزوم 22 به عنوان عامل بیماری شناخته شده و گمان می‌رود که آنکلوزیون‌های سیتوپلاسمی تجمع زنجیره‌های سنگین میوزین باشد.



آنومالی مای هگلین

### مرفولوژی لنفوسیت‌های آتیپیک در گستره محیطی

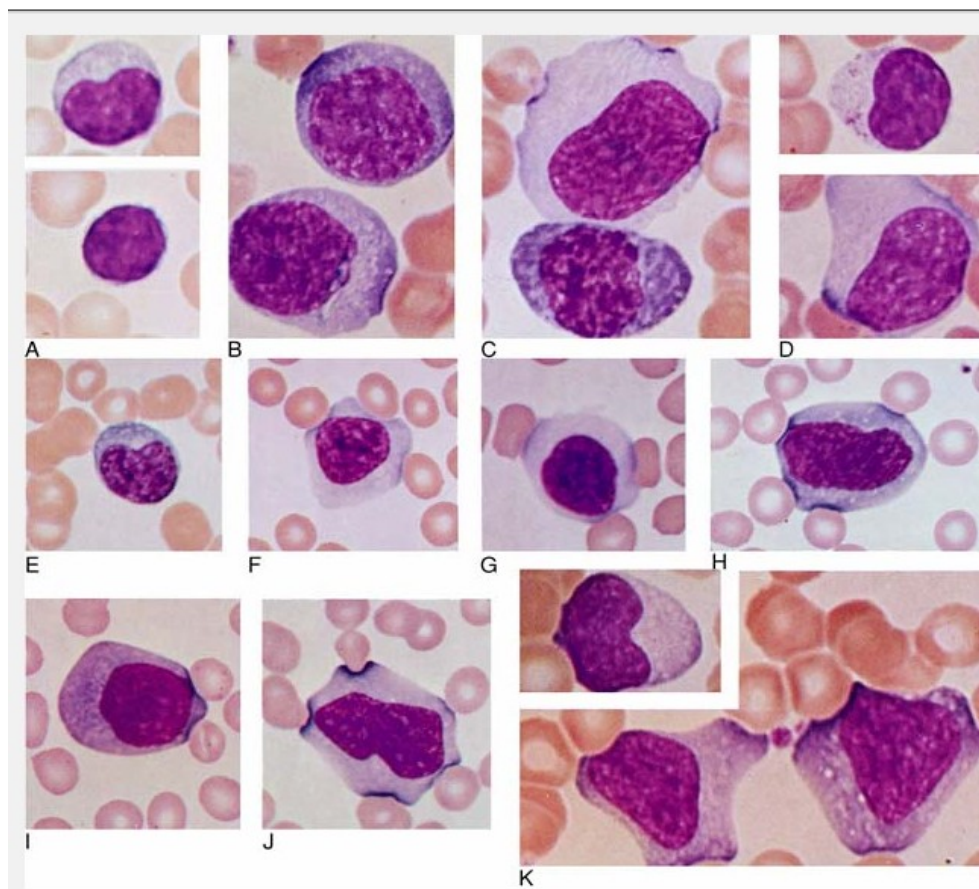
- 1 - نهایت تغییرات شکل و اندازه در لنفوسیت‌ها
- 2 - افزایش شدت رنگ آبی سیتوپلاسم لنفوسیت‌ها
- 3 - چین خوردگی غشای لنفوسیت‌های آتیپیکال در اثر فشار ناشی از گلبول‌های قرمز، گاهی حاشیه چین خوردگی‌ها نسبت به بقیه سیتوپلاسم به رنگ آبی شدیدتر است (ballerina skirt).
- 4 - ایجاد پاهای کاذب شبیه آمیب از سیتوپلاسم لنفوسیت‌های آتیپیک و گاهی با ایجاد یک پای کاذب طولانی، لنفوسیت شبیه به آینه دستی (Hand mirror) می‌شود.
- 5 - حجیم شدن سیتوپلاسم و روانه شدن سیتوپلاسم در لابلاهای گلبول‌های قرمز
- 6 - هسته‌های لوبوله شبیه برگ شبدر، هسته‌های نواری که سیتوپلاسم را قسمت می‌کند.
- 7 - کف آلود یا واکوئله شدن سیتوپلاسم
- 8 - کنار رفتن هسته در یک حاشیه از سیتوپلاسم همراه با سیتوپلاسم آبی سیر که به سلول شبه پلاسماسل یا پلاسماسیتوئید مشهور است. چنانچه لنفوسیت به شکل پلاسماسیتوئید حاوی انکلوژیون‌های گرد و کروی فراوان باشند به آن Mott cell گویند.

9 - وجود هستک در هسته با کروماتین فشرده و سیتوپلاسم زیاد که سلول آتیپیک را شبیه به بلاست می‌کند و به اینگونه سلول‌ها، بلاست‌های غیر لوسمی (non leukemic blast) گفته می‌شود.

10 - آنکلوژیون‌های سیتوپلاسمی شبیه کریستال یا حباب فراوان، که گمان می‌رود رسوب ایمونوگلوبولین باشند.

**نکته مهم:** سلول‌های سرطانی بر خلاف لنفوسیت‌های آتیپیک دارای تغییرات در اندازه و اشکال متنوع نیستند و در غالب موارد کاهش همزمان پلاکت و کم‌خونی مشاهده می‌شود.

**نکته:** لنفوسیت‌های دو هسته‌ای بندرت و به میزان 4 عدد به ازای هر 10000 لنفوسیت در اشخاص سالم ممکن است یافت شود. درصد این سلول‌ها در افراد سیگاری و در مواجهه با اشعه یونیزان بیشتر می‌شود.



میدان‌های مختلف میکروسکوپی در بیمار مبتلا به منونوکلئوز عفونی مشاهده می‌شود. به اشکال مختلف لنفوسیت‌های آتیپیک توجه فرمائید.