

## یافته‌های مهم گستره خون محیطی در بیماری‌های عفونی و التهابی

● دکتر ناهید نصیری

دکترای تخصصی خون شناسی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی سیراز

● سارا کهن مظفری

کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی

● دکتر حبیب اله گل افسان

دکترای علوم آزمایشگاهی، دکترای تخصصی خون شناسی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی سیراز

[golafshanh@sums.ac.ir](mailto:golafshanh@sums.ac.ir)

### چکیده

مطالعه گستره محیطی در تشخیص زود هنگام برخی از بیماری‌های عفونی و التهابی بسیار سودمند است. در این نوشتار به طور مختصر تغییرات کلی خون محیطی در بیماری‌های عفونی، فیزیولوژی گرنولوپویز لورژنس و تغییرات خون محیطی در مبتلایان به HIV، آنفولانزای H1N1، پاروویروس B19، بیماری التهابی کلواساکی و انواع بیماری‌های عفونی که با واکنش لوکموئید همراه هستند بحث و بررسی خواهد شد.

کلمات کلیدی: عفونت و هماتولوژی، گرنولوپویز لورژنس، آنفولانزای H1N1 و HIV، واکنش لوکموئید

### مقدمه

واکنش به عفونت‌ها و بیماری‌های التهابی موجب تغییرات گسترده‌ای در خون محیطی می‌شود. سن بیمار، وضعیت سیستم ایمنی، عوامل ژنتیکی، پاتوژن‌سپتیکه عفونی، ذخایر گرنولوسیت در مغز استخوان، تاریخچه دارویی و بسیاری عوامل ناشناخته دیگر در واکنش بیمار به عوامل عفونی نقش دارند.

شمارش گلبول‌های سفید شخص بالغ سالم بین ۴۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ در میلی متر مکعب و شمارش مطلق نوتروفیلی (AGC or ANC) در همه دوران زندگی بیشتر از ۱۵۰۰ ( $AGC > 1500$ ) در میلی متر مکعب است. برای محاسبه AGC تعداد کل گلبول‌های سفید، در مجموع درصد سلول‌های نوتروفیل و بلند ضرب می‌شود؛ برای مثال اگر شمار گلبول سفید بیماری ۶۰۰۰ و نوتروفیل بلند به ترتیب ۵۵ و ۵ درصد باشد، میزان AGC برابر ۳۶۰۰ در میلی متر

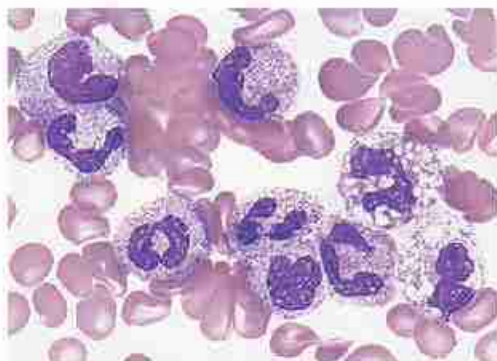
مکعب است. با AGC کمتر از ۵۰۰، احتمال عفونت‌های میکروبی و قارچی افزایش می‌یابد و از این رو بیمار باید ایزوله شود و چنانچه تب دارد باید آنتی بیوتیک‌های گسترده طیف را از طریق وریدی (IV) دریافت کند (۱).

### تغییرات لکوسیتی در عفونت‌ها

تغییرات بیمار مهم لکوسیت‌ها در بیماری‌های عفونی میکروبی عبارت‌اند از:

- ۱- لکوسیتوز یا لکوپتی همراه یا بدون گرایش به چپ
- ۲- واکنش‌های سیتوپلاسمی در نوتروفیل و باند
- ۳- گرنول‌های توکسیک و اجسام دهلی
- ۴- واکنش شبه سرطانی یا لوکموئید

چنانچه از نمونه خون تازه، به ویژه خون بدون ضد انعقاد، به صورت فوری گستره تهیه شود، مشاهده واکنش در سیتوپلاسم نوتروفیل و سلول‌های باند به احتمال فراوان، گویای فاگوسیتوز میکروب در خون (Sepsis) است.



واکنش‌های سیتوپلاسمی در نوتروفیل و بلند گویای فاگوسیتوز فعال در خون محیطی است

مهم‌ترین علل نوتروپنی نوزادی یا نوتروپنی بدو تولد عبارتند از:

- ۱- تولد نوزاد با عارضه افزایش فشار خون در مادر
  - ۲- عفونت فراگیر
  - ۳- نوتروپنی آلو ایمنی
  - ۴- نوتروپنی های ارثی مانند کاستمن
- تجویز ایمونوگلوبولین تزریقی وریدی (IVIg) و فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی (G-CSF) در کاهش عفونت‌های نوزادانی که مبتلا به نوتروپنی هستند سودمند است. عفونت‌های ویروسی شایع‌ترین علت نوتروپنی در کودکان است.

نکته بسیار مهم: در نوزادان به علت کاهش ذخایر گرانولوسیت‌ها یا در قراردی که مغز لستخوان سرکوب شده ناشی از مصرف داروها دارند، این امکان وجود دارد که عفونت یا استرس التهابی موجب ورود سلول‌های بسیار نارس، حتی بلاست به خون محیطی شود و از این رو با مشاهده بلاست در خون محیطی نوزادان نباید فوراً لوسمی را عنوان کرد، بلکه باید منتظر ماند و دید چه رخ می‌دهد. چنانچه حضور سلول‌های بلاست و اکثراً به استرس یا عفونت باشد، ظرف چند روز ناپدید می‌شود، البته شایان یادآوری است که باید احتمال بروز لوسمی‌های دوران نوزادی را نیز در نظر گرفت. گفتمنی است لوسمی‌های دوران نوزادی، غالباً از نوع متوبلاستیک ( $M_4, M_5$ ) یا درگیری پوست و طحال بزرگ است. با مشاهده سلول‌های بلاست در خون نوزاد باید سبب درم دلون یا تریزومی ۲۱ و نیز متوزومی ۷ را در نظر گرفت. لوسمی حاد مگاکاریوبلاستیک ( $AML M_7$ ) در سبب درم دلون و لوسمی میلو متوسپتیک جوانی ( $JMML$ ) با شیوع بیشتری در متوزومی ۷ رخ می‌دهد. (۲)

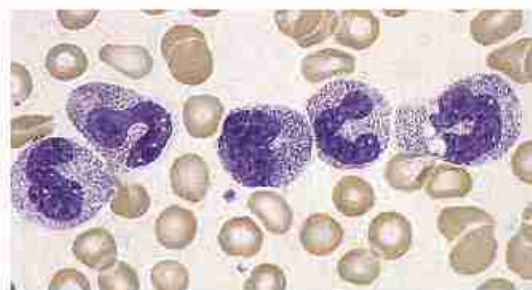
با توجه به این که ذخایر گرانولوسیتی در نوزادان محدود است و این منبع ذخیره‌ای در ابتدای عفونت به خون روانه می‌شود، لکوپنی ( $WBC < 4000$ ) خطرات جدی برای عفونت نوزادان قلمداد می‌شود.

اگر شمارش نوتروفیل بیشتر از  $10000$  باشد یا تعداد خالص سلول بلند بیشتر از  $500/\mu l$  شود، با احتمال ۸۰ درصد، عفونت میکروبی را تأیید می‌کند.

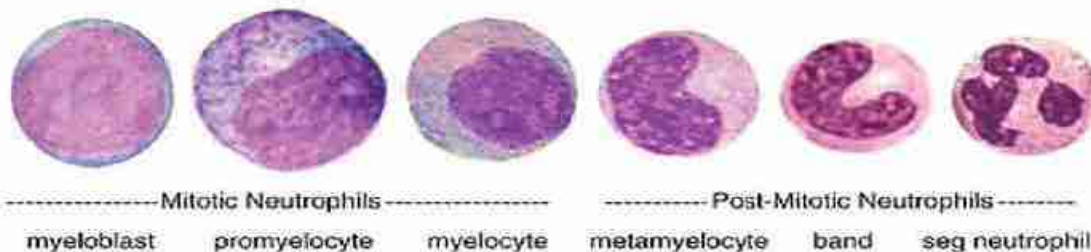
افزایش نسبت سلول‌های نارس نوتروفیلی به کل سری نوتروفیلی بیشتر از  $0/12$  علامتی مهم برای عفونت در نوزادان و کودکان است و این پارامتر، ارزشی بیشتر از شمارش کل گلبول‌های سفید دارد.

لکوپنی و نوتروپنی در اوایل بیماری حصبه و تب مالت از یافته‌های مهم است.

در اسهال خونی با شیگلا، شمارش گلبول سفید متغیر و بیشتر مواقع نرمال است و گاهی تعداد سلول‌های بلند مساوی با نوتروفیل‌ها یا بیشتر از درصد آن‌ها می‌شود که به آن بلدمی می‌گویند. (۱)



در تصویر فوق بلدمی همراه با گرانولاسیون ناکسیک و واکنش سندن سیتوبلاسم مشاهده می‌شود

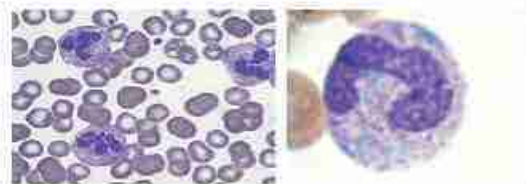




### □ گرانولوپوئز اورژانس در عفونت‌ها

نوتروفیل، سلول کلیدی ایمنی ذاتی است که طول عمری کوتاه دارد و تولید یکتواخت آن ضروری است. هنگامی که عفونت جدی باشد یا بدن قادر به مقابله با عفونت نباشد، روند تولید یکتواخت نوتروفیل به روند تولید لورژانس تبدیل می‌شود. در روند لورژانس، مغز استخوان توانایی دارد فرآورده خود را شش تا هشت برابر افزایش دهد. تولید لورژانس نوتروفیل به حس شدن عوامل بیماری‌زا و تبدیل این حس به هشدارهای مولکولی برای تحریک سنتز نوتروفیل نیاز دارد. سیستم باید به گونه‌ای عمل کند که پس از پاک شدن میکروب از بدن، بتواند به روند تولید یکتواخت باز گردد.

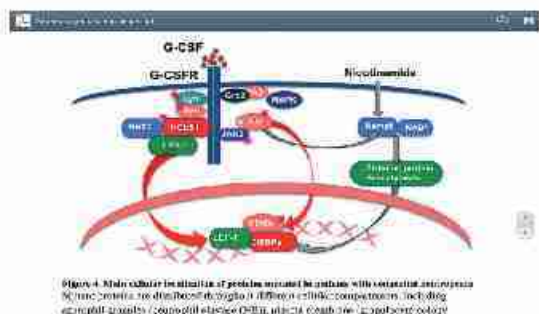
گیرنده‌های Toll-like (TLR) به ویژه  $TLR_4$  در سلول‌های خون ساز و غیر خون ساز عهده دار حس کردن پاتوژن‌ها هستند؛ برای مثال حفاظت مثله در برابر مهاجم میکروب *E. coli* و حس کردن آنتی ژن‌های آلرژی‌زا در آسم، به حس شدن آن‌ها توسط گیرنده  $TLR_4$  بستگی دارد. انتقال حس و تبدیل به سیستم هشدار ممکن است مستقیم یا غیر مستقیم باشد؛ به عنوان مثال منوسیت/ماکروفاژ، گیرنده  $TLR$  دارند و می‌توانند بافت خون ساز را تحریک کنند. گمان می‌رود که روند تولید لورژانس نوتروفیل بیشتر به عهده سلول‌های غیر خون ساز، از قبیل سلول‌های اندوتلیال مغز استخوان یا سلول‌های استرومال باشد. گیرنده‌های Toll-like در الگوهای مختلف روی گستره‌ای از سلول‌های سیستم ایمنی و غیرایمنی قرار دارند و مولکول‌های مخصوصی که از پاتوژن‌ها مشتق می‌شوند، از قبیل لیپوساکاریدهای میکروبی، فلاژلین، ملان و DNA دو رشته‌ای ویروس و ... را شناسایی می‌کنند. این گیرنده از پروتئین‌های میلنجی *IRAK* و  $MYD_{88}$  استفاده می‌کند که در نهایت به فعال سازی فاکتور نسخه برداری *NF- $\kappa$ B* متحرک می‌شود. جهش در پروتئین‌های  $MYD_{88}$  و *IRAK\_4* با آسیب پذیری شدید در مقابل عفونت‌های میکروبی همراه است و به نظر می‌رسد سلول‌های اندوتلیال، به ویژه مربوط به شبکه مویرگی مغز استخوان، بیان بالایی از  $MYD_{88}$  و *TLR* دارند و سیستم پیام رسانی در عفونت‌ها با تحریک این واسطه‌ها موجب ترشح فاکتور محرک گرانولوسیتی (*G-CSF*) و گرانولوپوئز



در شکل فوق چرخه بلوغ سلول نوتروفیل مشاهده می‌گردد. ورود سلول‌های نارس نوتروفیلی به خون محیطی در عفونت‌های میکروبی بازتابی از تخلیه شدن منبع ذخیره گرانولوسیت‌ها در مغز استخوان است. گفتنی است که چنانچه وضعیت ذخیره گرانولوسیت‌ها به علت مصرف داروها و الکلیسم کاهش داشته باشد یک استرس عفونی و التهابی ممکن است سلول‌های پیر نارس، حتی سلول بلاست را وارد خون کند. این پدیده در عفونت‌های نوزاد به علت کاهش ذخایر گرانولوسیتی با شیوع بیشتری مشاهده می‌شود. مشاهده واکوتل در سیتوپلاسم نوتروفیل و بلند به شرط این که گستره محیطی فوری تهیه شده باشد نمایانگر فاگوسیتوز فعال و اختصاصیت بیش از ۹۰ درصد برای عفونت‌های خونی دارد. گرانولاسیون تاکسیک و اجسام دهلی بازتابی از ورود نوتروفیل‌های تولید شده با میتوز با عجله‌ای و پرشی (*Skipped division*) از سلول‌های میلو بلاست در پاسخ به نیاز فوری آن‌ها در خون محیطی می‌باشد. گفتنی است که در شرایط نرمال تولید نوتروفیل از میلو بلاست در طی دوره ۱۴ روزه صورت می‌گیرد ولی در موارد لورژانس این پروسه بسیار کوتاه می‌شود.

### □ عفونت با میکروب‌های گرم منفی

عفونت‌های میکروبی ممکن است با افزایش یا کاهش شمارش گلبول‌های سفید همراه باشد. گاهی در عفونت با میکروب‌های گرم منفی افزایش قابل ملاحظه گلبول‌های سفید مشاهده نمی‌شود و حتی ممکن است با لکوپتی ظاهر شود و جالب این که الگوی لکوپتی با میکروب‌های گرم منفی ممکن است با الگوی کبد کلستاتیک (*Cholestatic*) همگام شود. بدین مفهوم که افزایش خفیف بیلی روبین و فسفاتاز قلیایی هم مشاهده می‌گردد. عفونت با میکروب‌های کوكسی پاتوژن معمولاً با شمارش زیاد گلبول‌های سفید همراهی دارد (۱).



در موارد اضطراری تهاجم میکروب به بدن، تولید روند طبیعی نوتروفیل، که سرباز بدن است به روند تولید اورژانس تبدیل می‌شود. فاکتور نسخه برداری **EBPβ (Enhancer binding protein beta)** که مسئول برداری ژن‌های نوتروفیلی در موارد اورژانس است، در پاسخ به سیگنال‌های G-CSF فعال شده و تولید اورژانس نوتروفیل و جلوگیری از آپوپتوز آن‌ها را به عهده می‌گیرد. به نظر می‌رسد که روند تولید نوتروفیل‌ها در وضعیت اورژانس، با واسطه پروتئین‌های جوانی و کنترل‌کننده متابولیسم سلول که به نام سرتوین (sirtuin) شناخته می‌شود و نیز از طریق مسیر نیکوتین آمید یا نیاسین که تحت عنوان ویتامین B3 شناخته می‌شود، صورت می‌گیرد. گفتنی است که تجویز ویتامین B3 در افزایش تولید نوتروفیل، حتی در افراد سالم سودمند است (۳).

### □ عفونت با ویروس HIV

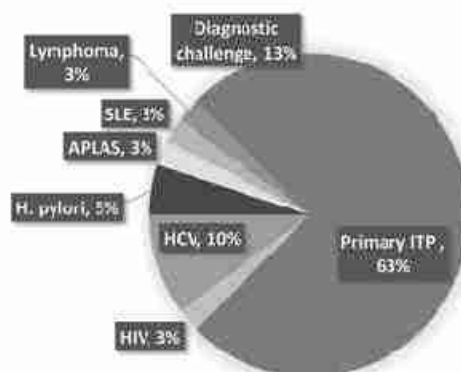
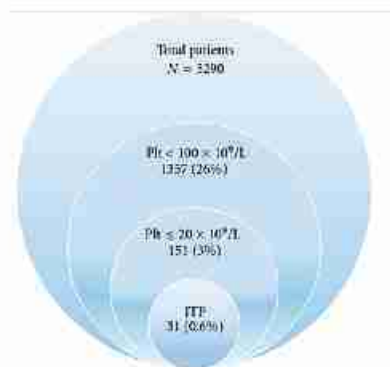
تظاهرات هماتولوژی در بیماران مبتلا به HIV در طی دوران بیماری و در رابطه با مصرف داروهای ضد ویروسی دارای تغییرات چشمگیر است. در مرحله ابتدای حاد به ویروس، ممکن است نمای خون محیطی شبیه به مونونوکلئوز عفونی شود و شاهد لنفوسیت‌های آتیپیک در خون محیطی بود. گفتنی است که طبق مطالعه گسترده‌ای که بر روی بیماران مبتلا به HIV صورت گرفته (N=5290) در حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد از موارد تنها علائم آزمایشگاهی کاهش شمارش پلاکت و نمای خون محیطی شبیه به ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک بوده است.

اورژانس می‌شود که در مقایسه با روند عادی متفاوت است. روند عادی تولید نوتروفیل متأثر از فاکتور نسخه برداری **C/EBPα** است. این فاکتور نسخه برداری با بیان ژن گیرنده G-CSF موجب تکثیر پیش‌سازهای نوتروفیلی و تمایز آن‌ها به سلول نوتروفیل می‌شود. در حالی که **C/EBPα** روند تولید نوتروفیل را به عهده دارد، اثرات محدودکننده تولید نوتروفیل را نیز دارا می‌باشد و از این طریق، تولید یکنواخت و متعادل نوتروفیل را کنترل می‌کند. این فاکتور نسخه برداری با جلوگیری از بیان ژن‌های چرخه سلولی، از قبیل  $CDK_2$ ،  $CDK_4$  و MYC از تکثیر زیاد نوتروفیل در حالت عادی جلوگیری می‌کند. انتقال پیام از گیرنده‌های شناخت پاتوژن از طریق MYD متجر به تولید تبوه G-CSF می‌شود.

میزان G-CSF در روند تولید اورژانس نوتروفیل، بیش از صد برابر عادی می‌شود. گیرنده G-CSF در پیوند با لیگاند آن، از طریق سیستم پیام‌دهی **JAK/STAT3** پیام را به هسته منتقل می‌کند. پس از پاک‌سازی بدن از میکروارگانیسم‌ها، میزان G-CSF تعدیل می‌شود و در این حالت، **C/EBPα** فاکتور نسخه برداری اصلی تولید و کنترل نوتروفیل‌ها می‌شود. گفتنی است G-CSF نه تنها در تولید نوتروفیل، بلکه در رها سازی نوتروفیل‌ها از مغز استخوان به خون محیطی، از طریق ضعیف کردن پیوند اتصالات  $CXCR_2$ - $CXCL_{12}$  بین سلول مادر و سلول‌های استرومال نقش دارد. فاکتور G-CSF در فاگوسیتوز و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن برای نابودی میکروب‌ها نیز نقشی بسزای ایفا می‌کند. (۲)

در حضور تبوه G-CSF، پروتئین میلنجی **STAT<sub>3</sub>** بیان فاکتور نسخه برداری **C/EBPβ** را افزایش می‌دهد؛ به طوری که این فاکتور عهده دار تولید اورژانس نوتروفیل می‌گردد. فاکتور نسخه برداری **C/EBPβ** در رقابت با **C/EBPα** از غیر فعال شدن ژن‌های چرخه سلولی جلوگیری می‌کند و موجب تکثیر پیش‌سازهای نوتروفیلی و تولید نوتروفیل در شرایط اورژانس می‌شود. (۳)

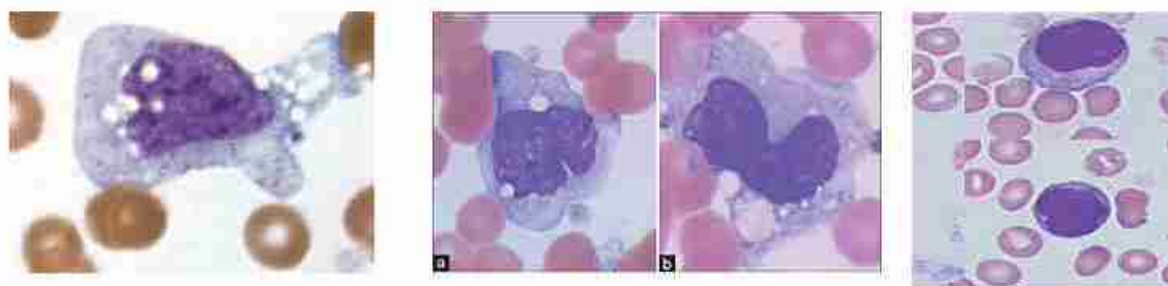




پلاکت‌های درشت مشاهده می‌شود. گفتنی است که هماتیت C در مواردی شبیه ITP در می‌آید و چنانچه برای بیمار درمان استروئید تجویز گردد، التهاب کبد به صورت برقی آسا (Fulminant Hepatitis) در آمده و منجر به فوت بیمار می‌شود. در عفونت مزمن با ویروس HIV، گستره محیطی کم خونی و تغییرات دیسپلاستیک از قبیل نوتروفیل‌های شبه پلگر، مونوسیت‌های بزرگ و اکونله و اشکال آتیپیک لنفوسیت به ویژه از نوع پلاسماسایتوئید را نشان می‌دهند. داروهای ضد ویروسی ممکن است با نمای ماکروسیتیک همراه شود و گزارشاتی از قبیل افزایش سطح هموگلوبین A<sub>2</sub> در رابطه با استفاده از داروهای ضد ویروسی در دست است (۴).

نمای ترومبوسیتوپنی ایمنولوژیک با کاهش شدید پلاکت‌ها در خون محیطی و افزایش اندازه آن‌ها (افزایش MPV و کاهش پلاکت) در مواردی گوناگون با توجه به تصویر فوق مشاهده می‌شود. در یک مطالعه بر روی ۵۲۹۰ بیمار مبتلا به HIV حدود ۳۲٪ بیماران دارای ترومبوسیتوپنی بوده‌اند (۴).

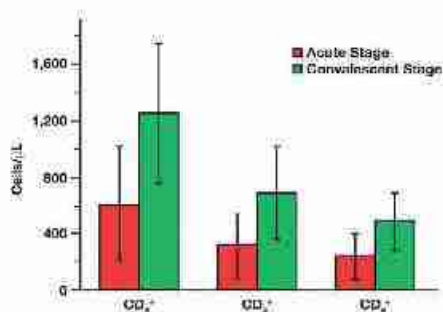
از این رو با مشاهده ترومبوسیتوپنی نباید قوری قضاوت ترومبوسیتوپنی ایمنولوژیک کلاسیک کرد بلکه بایستی بیمار از نظر ویروس HIV، هماتیت C، هلیکوباکتریلوری، لپتوس و تیروتوکسیکوز مورد آزمایش قرار گیرد. در حالات فوق در گستره خون محیطی بیمار نمای ترومبوسیتوپنی ایمنولوژیک به همراه کاهش شدید پلاکت‌ها و مورفولوژی



در گستره محیطی بیماران مبتلا به HIV لنفوسیت‌های آتیپیک، مونوسیت‌های واکنل و نوتروفیل‌های شبه پلگر مشاهده می‌گردد

□ گستره خون محیطی در آنفلوآنزای H1N1  
مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به آنفلوآنزای H1N1 تغییرات هماتولوژیکی وسیع را در افراد مبتلا نشان می‌دهد. لکوپنی، مونوسیتوز، ترومبوسیتوپنی، ترومبوسیتوز، هموفاگوسیتوز، پان سیتوپنی و بای سیتوپنی در بیماران گزارش شده است.

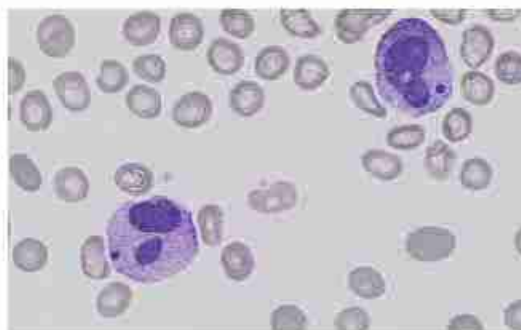
با وجود این تغییرات وسیع به نظر می‌رسد هنگامی که تعداد لنفوسیت‌های CD3 کمتر از ۷۰۰ گردد اختطاری جدی برای ذات الریه می‌باشد و بیمار نیاز به رسیپراتور و بخش آی سی یو دارد در حالی که شمارش بالای ۷۰۰ به ندرت عوارض فوق را در بر دارد.  
از طرف دیگر حضور لکوپنی در مراحل اولیه ابتلا به H1N1، اختطاری جهت عفونت ثانویه میکروبی و تصمیم برای شروع به موقع آنتی بیوتیک می‌باشد. عوارض هماتولوژیک غالباً در دوره نقاهت به وضعیت عادی باز می‌گردد (۵).



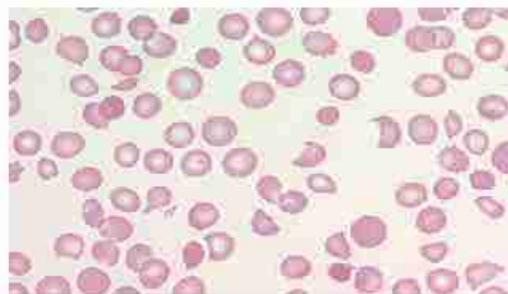
شمارش لنفوسیت‌های خون محیطی در مرحله حاد و دوران نقاهت مبتلایان به آنفلوآنزای H1N1

□ عفونت با پاروویروس B19 (Parvovirus B19)

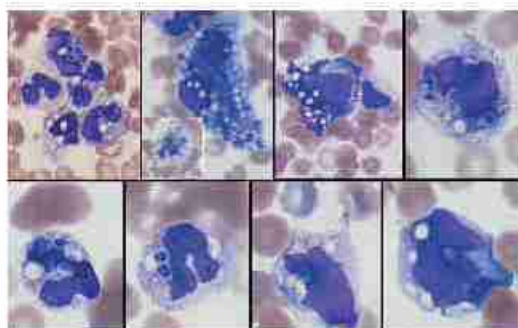
پاروویروس B19 بیماری ویروسی شایع و بسیار مبری می‌باشد که با ته‌اجم و تخریب سلول‌های پیش ساز اریتروئیدی موجب بروز بحران آپلاستیک (Aplastic Crisis) می‌گردد. بدین مفهوم که گلبول‌های قرمز هسته دار در مغز استخوان به طور موقت ناپدید شده و شمارش رتیکولوسیت به حدود صفر می‌رسد. این بیماری



تکه‌های جدا شده از هسته شبیه به هاول زولی بادی در سنتوبلاسم نئوروفیل‌ها و بتاند در مبتلایان به HIV، تجویز داروهای ضد ویروسی و شیمی درمانی مشاهده گردیده است.



عفونت با HIV ممکن است شبیه به کم خونی میکرو آنزوبانیک مانند TTP کلاسیک با گلبول‌های قرمز شکسته و کاهش بلاکت مشاهده شود.



عفونت با اسبور های قارچ هستوبلاسم کپسولانوم در نئوروفیل و مونوسیت های بیمار مبتلا به HIV





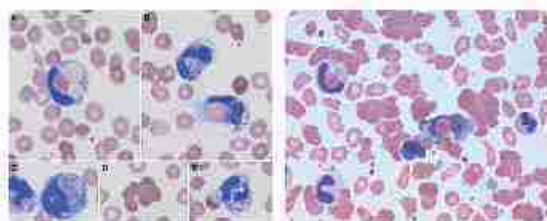
□ بیماری‌های عفونی با تصویر همولیز

کم خونی اتوایمون ممکن است به واسطه اتوآنتی‌بادی‌های سرد در عفونت با مایکوپلاسما و عفونت با EBV شکل گیرد. اتو آنتی I در عفونت مایکوپلاسما و اتو آنتی I در عفونت با EBV مشاهده می‌شود. افزایش عیار آنتی‌بادی سرد و مشاهده آگلوتیناسیون گلبول‌های قرمز همراه با تعدادی سفروسیت و گلبول‌های پلی کرومازی در گستره محیطی از نکات تشخیصی است.



آگلوتیناسیون سرد موجب کاهش کاذب تعداد گلبول‌های قرمز و افزایش باورنکرذنی اندکس‌های گلبول قرمز می‌شود

کم خونی همولیتیک اتو ایمون سرد ممکن است، به صورت آنتی‌بادی دانات لاند اشتایتر ظاهر شود که به آن هموگلوبین لوری حمله‌ای سرمایی گفته می‌شود. در این حالت، عفونت با اتو آنتی P همراه می‌باشد. اتو آنتی P از جنس IgG دو فازه است؛ یعنی در سرما با گلبول‌های قرمز واکنش می‌دهد و در گرما با فعال کردن کمپلمان موجب همولیز و دفع ادرار قرمز می‌شود. اتو آنتی P در عفونت‌های سیفلیس، اوریون، سرخچه و واریسلا دیده شده است. در این بیماری‌ها چنتچه نمونه خون بدون ضد انعقاد نخست به مدت ۱۵ دقیقه در ۴ درجه و سپس ۱۵ دقیقه در ۳۷ درجه قرار گیرد، شاهد همولیز گلبول‌های قرمز خواهیم بود.



اریتروفاگوسیتوز از یافته‌های مهم خون محیطی در هموگلوبین لوری حمله‌ای سرمایی و کم خونی‌های اتو ایمیون است

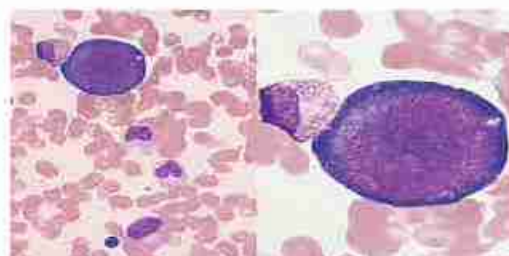
از طریق تنفس بسیار مری بوده و تحت عنوان بیماری پنجم نیز شناخته می‌شود که با گونه‌های قرمز و تب ظاهر می‌شود. ابتلای خاتم حامله به این ویروس و انتقال آن به جنین ممکن است با هیدروپس فتالیس همراه شود.



گونه‌های قرمز در مبتلایان به پاروویروس B19

گستره محیطی در افرادی که زمینه بیماری‌های هماتولوژیک ندارند علائمی ایجاد نکرده و بیماری ظرف دو تا سه هفته بهبود می‌یابد، هر چند که تولید رتیکولوسیت به حدود صفر می‌رسد. عفونت پاروویروس در بیمارانی که زمینه کم خونی شدید از قبیل تالاسمی، سفروسیتوز یا آنمی دانسی دارند با کم خونی شدید، ناپدید شدن گلبول‌های قرمز هسته دار و رتیکولوسیت نزدیک به صفر ظاهر می‌شود. عفونت با پاروویروس در مبتلایان به ایدز با طولانی شدن بحران آپلاستیک همراه است.

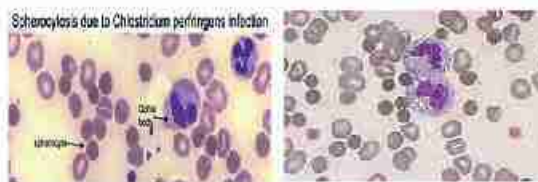
در مبتلایان به کم خونی، پس از بهبودی از این بیماری ویروسی، انبوهی از گلبول‌های قرمز هسته دار وارد خون می‌شود و پس از مدتی گستره محیطی به حالت قبل بر می‌گردد. در مرحله بحران آپلاستیک با تهاجم حاد ویروس به پیش سازهای گلبول قرمز، فقط می‌توان تعداد محدودی پرونورموبلاست‌های پلنت و احتمالاً با لنکولوپون ویروسی در هسته را در مغز استخوان مشاهده کرد (۶).



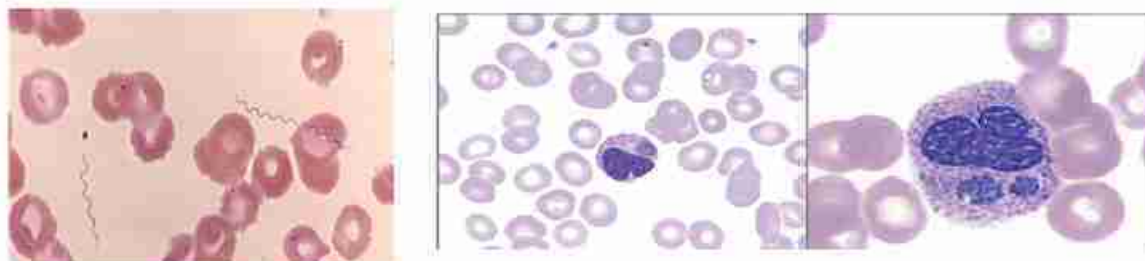
پرونورموبلاست‌های غول آسا در مغز استخوان مبتلایان به بحران آپلاستیک

لنگل‌های مالاریا، بلیزیتوز و میکروب بلرتونلا (عامل تب اورویا)، مستقیماً به گلبول‌های قرمز هجوم می‌برند و موجب همولیز می‌شوند. همولیز بسیار شدید به همراه ادرار سیاه زنگ در پلاسمودیوم فالسی پاروم بر پایه همولیز اتو ایمنون و مثبت شدن کومپز مستقیم گزارش شده است. عفونت‌های میکروبی با ایجاد مواد اکسیدان ممکن است در افرادی که دچار کمبود G6pd هستند، موجب همولیز شدید به واسطه اجسام هاینز گردد که در این میان، می‌توان به عفونت‌های سالمونلا، ای کلی، استرپتتاهمولیتیک، ویروس هپاتیت و آنفلوآنزا A اشاره کرد. همراهی هپاتیت با کمبود G6pd موجب افزایش بیش از حد بیلی روبین می‌شود (۱).

میکروب کلسترییدیوم پرفرینزنس از عوامل سقط عفونی و عفونت مجاری صفراوی و عفونت زخم است که با تولید سم لستیناز همولیز ایجاد می‌کند و منجر به تولید تعداد زیادی اسفروسیت در خون محیطی می‌شود.



عفونت با میکروب کلسترییدیوم پرفرینزنس به علت تولید سم لستیناز با بروز مورفولوژی اسفروسیتوز و همولیز شدید همراهی دارد



#### □ واکنش‌های شبه سرطان

گاهی عفونت یا استرس موجب افزایش بیش از حد گلبول‌های سفید، بالغ بر ۳۰ تا ۵۰ هزار یا بیشتر در میلی‌متر مکعب از گلبول‌های سفید در خون می‌شود. چنانچه این درجه از لکوسیتوز شدید با گرایش به چپ و حضور سری نارس نوتروفیلی همراه شود، تصویری شبیه به لوسمی مزمن مایلویتیک (CML) ایجاد می‌کند. عفونت در زمینه یک اختلال زمینه‌ای روماتولوژی، بدخیمی، گلوومرولونفریت و همچنین برخی تومورهای توپر ممکن است با واکنش لوکموئید نوتروفیلیک همراه باشد. اغلب این تومورها با تک‌روز در جرم تومور همراهی دارند. سرطان‌های پرونش و کلیه و معده در این گروه قرار دارند. لکوسیتوز ناشی از تومورها با درجه کمتری، میل به چپ دارد. لکوسیتوز شدید ناشی از عفونت‌ها که بر اثر آن،

در بیماری که تب دارد بایستی حتماً گستره محیطی برای لنگل‌های داخل و خارج سلولی بررسی گردد. برای مثال سوش‌های بورلیا در تب راجعه و بیماری لایم (Lyme) در میان گلبول‌های قرمز مشاهده می‌شود. مراحل لنگل مالاریا در گلبول قرمز و گاهی رنگدانه‌های فاگوسیتوز شده آن، درون ماکروفاژ ممکن است مشاهده شود. گفتنی است لنگل مالاریا با هجوم به پلاکت‌ها یا پدیده‌های ایمونولوژیک قادر به تخریب پلاکت و کاهش شمارش آن است و از این رو، برای هر بیمار تب دار که دچار کاهش پلاکت است، توصیه می‌شود دقت بیشتری برای یافتن لنگل مالاریا صرف شود. میکروب ارلیشپوز که از کنه به انسان سرایت می‌کند و در نوتروفیل یا عتوسیت، لنگلوزیون‌های میکروکلنی پدید می‌آورد، با تب و ترومبوسیتوپنی همراه است.



شواهدی به دست آمده است که نشان می‌دهد ناپدید شدن سلکتین A از سطح لنفوسیت‌ها، در پدیده لنفوسیتوز نقش دارد.

در اتیولوژی لنفوسیتوز حاد عفونی ویروس‌های مختلفی، مانند کوکساکسی و اکوویروس و آدنوویروس شناخته شده است. بیماری با تب، درد شکمی، راش پوستی و اسهال بروز می‌کند. نوع مزمن لنفوسیتوز عفونی با بزرگی لوزدها و غدد لنفاوی و طحال بزرگ همراه است و ممکن است موجب افزایش منوسیت و آنوزیتوفیل، علاوه بر لنفوسیتوز در گستره محیطی شود (۱).

### □ بیماری کاواساکی

بیماری کاواساکی یک بیماری دوران بچگی است که با تب و التهاب عروق بروز می‌کند. پدیده التهابی با درگیری عروق کرونر خطر آنوریسم و پارگی عروق را به دنبال دارد. درمان به موقع خطر آنوریسم را از ۲۵ درصد به حدود ۳ تا ۵ درصد تقلیل می‌دهد. بیماری به طور عمده در کودکان بین ۶ ماه تا پنج سال رخ می‌دهد. با توجه به این که پاتولوژی بیماری مشخص نیست تشخیص روی معیارهای بالینی از قبیل تب بالای ۳۹ درجه برای بیش از ۵ روز، التهاب ملتحمه، قرمز شدن لب و زبان شبیه توت قرنگی و قرمزی و ورم دست و پا است (۹).



### □ کودک مبتلا به کاواساکی

استفاده از IVIG و آسپرین در درمان این بیماری به کار می‌رود. شیوع این بیماری التهابی در اطفال از ۲۵ تا ۲۵۰ در هر ۱۰۰ هزار متغیر است. گستره محیطی بیماران مبتلا به کاواساکی، کم خونی، لکوسیتوز متوسط تا شدید، ترومبوسیتوز حتی با شمارش پلاکت یک تا دو میلیون با مورفولوژی پلاکت‌های ریز، از ویژگی‌های هماتولوژیک این بیماری است.

سلول‌های نارس بیشتری به خون محیطی وارد می‌شود، اغلب با گرانولوسیتون تاکیک و اجسام دهلی و واکنش شدن نوتروفیل‌ها همراه است. عفونت‌های ناشی از نایسریا منتزیت، عفونت خونی یا استاف، اندوکاردیت، دیفتری و گاهی سل ممکن است با تصویر لوکمونید دیده شود.

با آنالیز کروموزوم قیلا دلفیا که در لوسمی مزمن مایلوپلیتیک مثبت است، می‌توان آن را از واکنش لوکمونید نوتروفیلیک تشخیص داد. گفتنی است در مرحله حاد عفونت، سلول‌های نوتروفیل و بازوفیل در گستره محیطی مشاهده نمی‌شود و از این رو لکوسیتوز شدید ممکن است با میل به چپ با بازوفیلی یا نوتروفیلی مطرح کننده CML باشد.

نکته مهم: در بیماران مبتلا به اگرانولوسیتوز (Agranulocytosis) ناشی از مصرف دارو یا شیمی درمانی که مغز استخوان سرکوب شده دارند، عفونت یا استرس التهابی ممکن است به طور موقت، تصویری شبیه به لوسمی مایلوپلاستیک (AML) نمایان شود گاهی این تصویر متعاقب خارج شدن از فاز اگرانولوسیتوز رخ داده که به آن خیز افزایش گلبول‌های سفید (Rebound raise) گفته می‌شود که در این حالت سلول‌های نارس نوتروفیلی حتی سلول‌های بلاست در خون محیطی ممکن است یافت شوند (۲).

### □ لنفوسیتوز

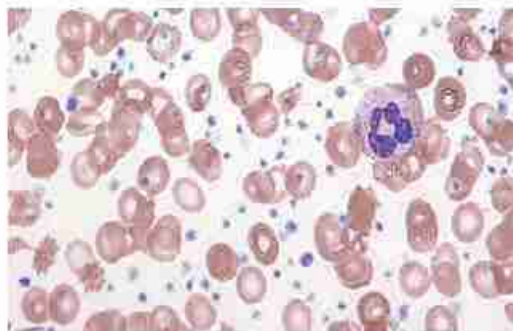
دامنه طبیعی تعداد مطلق لنفوسیت در افراد بزرگسال، بین ۱۵۰۰ تا ۴۰۰۰ در هر میلی‌متر مکعب و بین ۱۵۰۰ تا ۸۸۰۰ در کودکان است.

### □ واکنش شبه سرطانی از نوع لنفوسیتیک

سیاه سرفه و لنفوسیتوز حاد عفونی با لکوسیتوز بیشتر از ۳۰۰۰۰ حتی تا  $100,000/\mu l$  که در آن ۶۰ تا ۹۵ درصد از گلبول‌های سفید، لنفوسیت‌های بالغ و کوچک هستند، جلوه می‌کند و تصویری شبیه به لوسمی مزمن لنفوسیتیک (CLL) در کودکان ایجاد می‌کند. گمان می‌رود میکروب بوردتلا که عامل سیاه سرفه است، با ترشح سم LPF در ترافیک لنفوسیتی اختلال ایجاد می‌کند، یعنی موجب فراخوانی لنفوسیت‌ها از غدد لنفاوی به خون و مانع بازگشت آن‌ها به غدد لنفاوی می‌شود. اخیراً

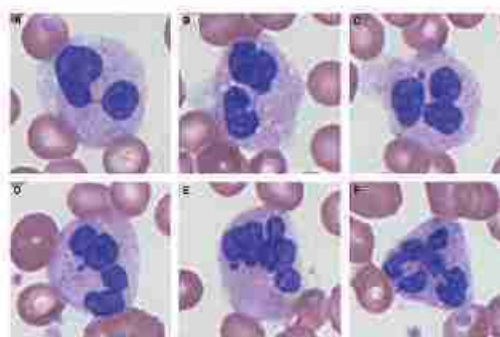
علت منوسیتوز هستند. افزایش شمارش منوسیت در همراهی با تغییرات دیس پلاستیک گلبول‌های سفید از قبیل اشکال پلگر کاذب و هایپوگرولولاریتی نوتروفیل‌ها از تغییرات مهم نخست در ستردهای مایلودیس پلاستیک است. منوسیتوز در عفونت‌های سل، اندوکاردیت تحت حاد (SBE) و تب مالت مشاهده می‌شود. افزایش شمارش منوسیت بعد از عفونت حاد باکتریال و یا افزایش منوسیت بعد از گرنتولوسیتوپنی یا اگرنتولوسیتوز بیلتگر بهبودی از عفونت و تجدید حیات خون‌سازی است. منوسیت‌ها دارای منبع ذخیره‌ای در مغز استخوان نیستند، از این رو فلز بهبودی اگرنتولوسیتوز با منوسیتوز همراه می‌شود. افزایش منوسیت در ستردهای نوتروپنی نیز گزارش گردیده است. برخی از تومورهای لنفوئیدی با ترشح M-CSF موجب منوسیتوز می‌گردند که با فعالیت بیماری در ارتباط است. در ۲۵ درصد موارد از لنفوم‌ها چکین، منوسیتوز مشاهده می‌شود که البته ارتباطی با پیش‌آگهی ندارد. چنانچه منوسیتوز بدون علت واضح باشد بایستی بدخیمی‌های بافت توپر را نیز در نظر داشت. افزایش منوسیت در روز سوم از سکتة قلبی به لوج خود رسیده و ارتباط با میزان آنزیم CPK دارد و ارتباط مستقیمی بین وسعت ناحیه نفاکتوس و شمارش منوسیت وجود دارد و تداوم منوسیتوز در ارتباط با نارسایی پمپاژ قلبی به دنبال سکتة قلبی گزارش شده است. منوسیتوز در افسردگی در رابطه با افزایش سطح اندورفین‌ها و کلهش فاگوسیتوز آن گزارش شده است. (۳)

از نسبت تعداد منوسیت به لنفوسیت در پیگیری فعالیت عفونت سل استفاده می‌شود. مقدار طبیعی این نسبت ۱/۳ است و چنانچه در بیماری سل این مقدار به عدد یک نزدیک شود، با آگودای فعال و پیش‌آگهی نامطلوب همراه است. برگشت این نسبت به مقدار طبیعی نشان دهنده درمان مناسب است. منوسیتوز در بیماری‌های التهابی بافت همبند، کولیت اولسردار، عفونت‌های پروتوزوایی مانند مالاریا گزارش شده است. در بیماری کالا آزار تب و پان‌سپتوپنی مشاهده می‌شود و چنانچه از باقی‌کوت اسلاید تهیه شود ممکن است بتوان لنگل لیمن را درون سیتوپلاسم منوسیت مشاهده کرد. منوسیتوز طولانی مدت ممکن است زنگ خطری برای تومورها و سرطان‌های منوسیتیک و ستردهای پیش‌سرطانی باشد (۱).



افزایش پلاکت‌ها همراه با اندازه ریز پلاکتی

نشان دهنده عفونت یا بیماری‌های التهابی است. در یک مطالعه ادعا شده که حضور نوتروفیل‌های ۴ تا ۶ لوبه با سیتوپلاسم و لوب‌های ورم‌کرده در کواکسانی از نکات مهم تشخیصی است و از طرف دیگر افزایش لوکوسیت‌ها با مورفولوژی پلگروئید بازتابی از نیاز به طولانی کردن درمان با IVIG ذکر شده است (۱۰).



مورفولوژی نوتروفیل‌های ورم‌کرده با افزایش و کاهش لوبول‌ها در بیماری کواکسانی

#### □ منوسیتوز و اهمیت بالینی آن

سلول منوسیت ۱ تا ۹ درصد شمارش افتراقی گلبول‌های سفید رایبه خود اختصاص می‌دهد و شمارش مطلق آن در دو هفته اول زندگی حدود ۱۰۰۰ در میکرولیتر است که به تدریج به حدود ۴۰۰ در میکرولیتر اکت می‌کند. شمارش بیشتر از ۸۰۰ در میکرولیتر را منوسیتوز گویند. منوسیت‌ها سه روز در گردش خون به سر می‌برند و نسبت مخزن حاشیه‌ای به گردشی آن ۳/۵ به یک است. بیماری‌های بدخیم بافت خون‌ساز و بیماری‌های کلاژن واسکولار و بدخیمی‌های دیگر از مهم‌ترین



## References

- 1- *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* Richard A. McPherson, Matthew R. Pincus, Elsevier, 23th, 2018
- 2- *Postgraduate Haematology* A. Victor Hoffbrand, Wiley-Blackwell, 7th, 2016
- 3- *Severe congenital neutropenias*: Julia Skokowa, David C Dale, Ivo P Touw, Cornelia Zeidler, and Karl Welte, *Nat Rev Dis Primers* 2017 Jun 8; 3: 17032
- 4- *Hematological Manifestations of Infectious Disease*: Aravind Raj Sanjeevaiah, Santhosh Sadashiv, Divya Bhargavi Mella, Neeta Pathe Mand Mary Claire Maxwell NP-C, *JOJ Nurse Health Care*, Volume 8 Issue 1 - May 2018.
- 5- *Comparison of hematological findings in H1N1 infections with hematological findings in other viral agents*: Hakan SARBAY, *Medeniyet Medical Journal* 2018; 33(3) 167-172
- 6- *Prevalence of Cytopenia and Evaluation of Its Clinical Significance in Children with influenza A(H1N1)*: Hamza Yazgan, Osman Yokus, Hülya Çaşkurlu, Timuçin Akkaş, Mehmet Demirdoven, Ahmet Ruhu Toraman, Muzaffer Çakmak, Ahmet Gürel. *Eur J Gen Med* 2010; 7(4) 414-418
- 7- *Laboratory diagnosis of 2009 H1N1 influenza A virus*: Andrea K Boggild, MD, Allison J McGeer, MD. *Crit Care Med* 2010. Vol. 38, No. 4.
- 8- *Kawasaki and risk factors for worse prognosis*: Thales Araujo de Oliveira, Luiz Carlos Bandoli Gomes Junior, Priscilla Aguiar Araujo, Beatriz Soffe, Cynthia Torres França da Silva, *Residência Pediátrica* 2017, 7(2) 73-76.
- 9- *Transient Deformation of Neutrophils in Kawasaki Disease*: Yumi Koike, Ryu Yanagisawa, Yoshifumi Ogiso, Yoshiaki Cho, Kisei Minami, Kouichi Takeuchi, Kazuo Sakashita, and Tsukasa Higuchi, *J Pediatr* 2016.