مقدمه مولف:

سپاس خالق یکتا را که توفیق نگارش و تالیف جزیی کوچک از دریای فراخ علم خویش را به این بنده‌ی حقیر عطا نمود .

علم هماتولوژی و سرطان شناسی از علوم برجسته و بسیار مهم در زمینه‌ی تشخیص و درمان انواع بیماری‌ها و امراض خونی از جمله اختلالات ناشی از پیش سازهای خونی و لکوسیت‌ها می‌باشد.

دنیای هماتولوژی به طور کلی به ۴ بخش تقسیم می‌شود که شامل :

۱. **خون سازی و اختلالات مربوط به RBC**
۲. **اختلالات مربوط به گلبول‌های سفید و ناهنجاری‌های مرتبط**
۳. **پلاکت‌ها و اختلالات مرتبط با آن**
۴. **بانک خون و طب انتقال خون**

در این زمینه‌ها افراد زیادی از قرون پیش تاکنون تلاش نموده و به نتایج و مستندات زیادی دست یافته‌اند که فراخی و گستردگی آن را به جرات می‌توان گفت که در هیچ کتابی نمی‌توان گنجاند.

کتاب حاضر حاصل تلاش‌های این حقیر در زمینه‌ی **اختلالات مربوط به گلبول‌های سفید و ناهنجاری‌های مرتبط** می‌باشد، همچنین در ابتدای کتاب برای آشنایی بیشتر خواننده با پایه و اساس هماتولوژی، مبحث خون سازی را به صورت مختصر و خلاصه ارائه نموده‌ایم.

به طور کلی این کتاب به ۳ بخش تقسیم می‌شود که بخش اول مبحث خون‌سازی و بخش دوم اختلالات خوش‌خیم لکوسیت‌ها را مد نظر قرار داده که مشتمل بر ۵ فصل می باشد و بخش سوم شامل ۱۱ فصل باقی مانده بوده که تمامی اختلالات بدخیم لکوسیت‌ها اعم از لوسمی‌های مزمن ، لوسمی‌های حاد ، دیس کرازی‌های پلاسماسل، لنفوم‌ها و سایر مباحث مرتبط را به طور جامع و کامل مد نظر قرار می‌دهد.

هدف اصلی ما از نگارش این کتاب که طیف گسترده‌ای از دانشجویان و اساتید را شامل می شود، آشنایی بیشتر و درک خواننده از انواع اختلالات گلبول‌های سفید چه از نوع بدخیم و چه از نوع خوش خیم و اختلالات مرتبط می‌باشد و سعی شده در آن تمامی نکات لازم برای تشخیص و به تبع درمان بهتر انواع اختلالات لکوسیت‌ها مدنظر قرار گیرد.

این بخش از هماتولوژی یکی از پیچیده ترین بخش‌های هماتولوژی بوده که بعد از آخرین طبقه بندی WHO در سال ۲۰۰۸ پیچیدگی‌های آن نیز دو چندان شده و در این کتاب سعی نمودیم تا تمامی مطالب را به صورت طبقه‌بندی شده و به سبک الگوریتمی با شیوه‌ای جدید و روان بیان نماییم تا به خواننده در فهم مطالب کمک نماییم.

تمامی مباحث این کتاب، از کتب رفرنس مرجع در زمینه‌ی هماتولوژی برگرفته شده و سعی نموده ایم تا با کنار هم آوردن و ذکر مطالب مختلف در کنار هم به صورت مقایسه‌ای ، خواننده را در فراگیری و درک مطالب یاری نماییم.

خواندن این کتاب را به دانشجویان رشته‌های پزشکی، علوم آزمایشگاهی، رزیدنت‌های پاتولوژی، متقاضیان شرکت در آزمون های کارشناسی ارشد و phd هماتولوژی، اساتید و رزیدنت‌های تخصص هماتولوژی و انکولوژی و تمامی دوستداران علم هماتولوژی و انکولوژی توصیه می‌کنیم.

در پایان از اساتید عزیزم آقای دکتر حسین آیت اللهی و آقای دکتر امیرسید علی مهبد که در تالیف و نگارش این اثر کمک‌های شایانی به اینجانب نموده‌اند تشکر نموده و از خداوند متعال برای این عزیزان سعادت و سربلندی را مسئلت می‌نمایم.

دکتر حسین آیت اللّهی

کتاب نکات برتر و الگوریتمی هماتولوژی / لکوسیت و اختلالات که توسط آقی احسان یزدان دوست تالیف گردیده است و به حق ، ایشان زحمات فراوانی را جهت رسیدن به مطلوب ترین نتیجه متقبل شده‌اند، یکی از کتاب‌های مفید در زمینه خون شناسی آزمایشگاهی و بالینی می‌باشد و جهت یادگیری و تفهیم مبانی خون شناسی و شرکت در آزمون‌های مرتبط بسیار مفید و کمک کننده خواهد بود.

یکی از نکات مهم در تالیف این کتاب استفاده از معتبرترین مراجع علم هماتولوژی و هماتوپاتولوژی می‌باشد که این مسئله بر ارزش آن افزوده و خواننده را تا حدی از مطالعه‌ی کتاب‌های مرجع در رابطه با مباحث ارائه شده فارغ می‌سازد.

امیدوارم که این اثر برای افراد علاقمند به این رشته مثمر ثمر باشد و در تعالی دانش آنان جهت خدمت به ایران بزرگ اثرگذار باشد.

دکتر حسین آیت اللّهی
دانشیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
فلوشیپ فوق تخصص پاتولوژی مولکولی و سیتوژنتیک

دکتر امیر سید علی مهبد

به نام یزدان پاک

همکار عزیزم **جناب آقای احسان یزدان دوست** و **استاد گرامی جناب آقای دکتر حسین آیت‌اللهی** کتاب شما بزرگواران را بطور کامل مطالعه کردم . ضمن عرض تبریک به شما بزرگواران به عنوان فردی که تاحدی دست در آتش داشته و در امر ترجمه و تألیف کتاب‌های مرتبط با رشته علوم آزمایشگاهی فعالیت نموده‌ام به خوبی می‌دانم که برای تألیف چنین کتابی چقدر زحمت کشیده‌اید و چه مدت وقت صرف نموده‌اید زیرا تألیف کتاب براساس الگوریتم، نیاز به مطالعه بسیار زیاد و صرف وقت طولانی دارد تا اعم مطالب به اختصار بیان شود. مطالعه این کتاب را بنده به تمامی افرادی که خواستار ادامه تحصیل در مقاطع کارشناسی ارشد و دکترای رشته خون‌شناسی هستند، قویاً توصیه می‌کنم. امیدوارم در آینده‌ای نه چندان دور شاهد تألیف کتاب‌های مشابهی از این عزیزان در مباحث خون‌شناسی پایه، کم خونی‌ها، انعقادهای اوّلیه و ثانویه و بالاخص ایمنوهماتولوژی نیز باشیم.

با آرزوی سلامتی و توفیق برای شما عزیزان

دکتر امیر سید علی مِهبُد

آذرماه ۱۳۹۵

بخش اول: مروری بر خون سازی ۷

بخش دوم: اختلالات خوش خیم لکوسیت‌ها ۲۷

فصل اول: مقدمات ۲۸

فصل دوم: اختلالات کمی لکوسیت‌ها(گرانولوسیت‌ها، منوسیت‌ها و بیماری‌های مرتبط) ۳۵

فصل سوم: لنفوسیت‌ها و بیماری‌های غیر نئوپلاستیک مرتبط با آن‌ها ۶۷

فصل چهارم: تغییرات مورفولوژیک لکوسیت‌ها ۱۰۰

فصل پنجم : اختلالات عملکردی لکوسیت‌ها ۱۱۸

بخش سوم: اختلالات بدخیم لکوسیت‌ها ۱۳۱

فصل ششم: مقدمات و کلیات بدخیمی‌های هماتولوژیک ۱۳۲

فصل هفتم: رنگ آمیزی‌های سایتو شیمیایی (اصول، روش‌ها، کاربرد) ۱۴۳

فصل هشتم: لوسمی‌های میلوییدی حاد(AML) ۱۵۹

فصل نهم: نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو (Myeloproliferative neoplasm) ۲۲۳

فصل دهم: بدخیمی‌های میلودیسپلاستیک /میلو پرولیفراتیو (MDS/MPS) ۲۷۴

فصل یازدهم: سندرم‌های میلودیسپلاستیک(MDSها) ۲۹۰

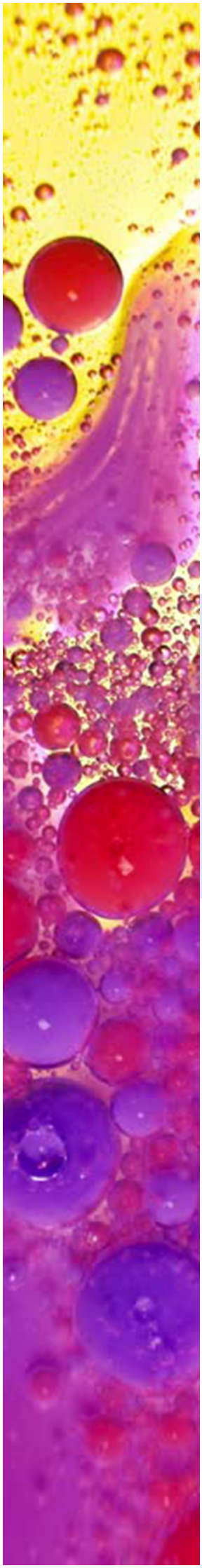
فصل دوازدهم: لوسمی حاد لنفوبلاستیک (ALL) ۳۰۲

فصل سیزدهم: اختلالات لنفوپرولیفراتیو B بالغ ۳۲۵

فصل چهاردهم: اختلالات لنفوپرولیفراتیوT ۳۵۷

فصل پانزدهم: گاماپاتی‌ها و دیس کرازی‌های پلاسماسل ۳۶۷

فصل شانزدهم: لنفوم‌های هوچکین ۳۸۶



بخش اول

مروری بر خون‌سازی

هماتولوژی

اختصارات: **خون heme:** **شناختن logy:**

علم مطالعه‌ی خون و اجزای آن شامل سلول‌های خونی و انعقاد می‌باشد.

ارزیابی تعداد اریتروسیت‌ها، لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها توسط شمارش‌گرهای دستی و خودکار محور تشخیص و درمان بیماری‌های هماتولوژیک است.

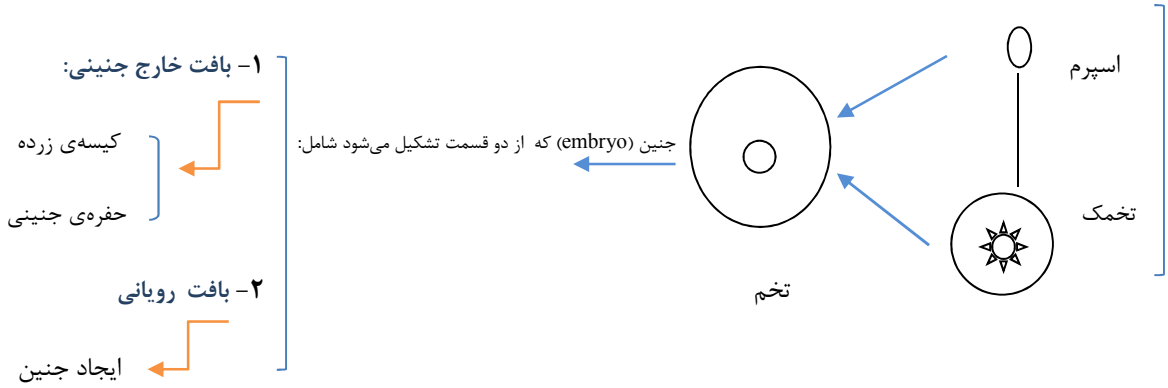
این علم شامل بررسی غلظت، ساختار و عملکرد سلول‌های موجود در خون و پیش سازهای آنها می‌باشد.

بررسی **گسترش خون محیطی** و یا **بیوپسی یا آسپیره مغز استخوان** اساس تشخیص بیماری‌های هماتولوژیک می‌باشد.

آغاز زندگی

زندگی از ابتدای دوران جنینی آغاز می‌شود.

ما در این مرحله **امبریوژنز** (embryogensis) و ایجاد جنین را داریم.



این سلول تخم که در این مرحله ایجاد می‌شود در واقع یک سلول **استم سل** (stemcell) می‌باشد.

سلول بنیادی (stem cell): سلولی مادر و پایه‌ی تمام انواع سلول‌های بدن می‌باشد و قادر است به انواع مختلفی از سلول‌ها تمایز پیدا کند.

مثال: stem cell ← تمایز - بلوغ ←

- سلول عصبی
- سلول ماهیچه‌ای
- انواع سلول‌های خونی
- و .... انواع دیگری از سلول‌ها

خون‌سازی: هماتوپوئز (hematopoesis)

به روند تولید سلول‌های خونی گفته می‌شود.

اولین جایی که خون‌سازی آغاز می‌شود ← کیسه زرده (yolk sac)

yolk : زرده تخم مرغ می‌باشد

Sac: کیسه

خون‌سازی در کیسه زرده (yolk sac) از روز ۱۴ جنینی اغاز می‌شود و در روز ۱۹ به بیشترین مقدار خود می‌رسد.

خون‌سازی در کیسه زرده در حدود دو ماهگی متوقف می‌شود.

کیسه زرده یک بافت خارج جنینی (extera embryo) می‌باشد.

خون‌سازی در کیسه زرده از نوع خون‌سازی داخل عروقی می‌باشد (intra vascular). این در حالی است که خون‌سازی در کبد و مغز استخوان از نوع خارج عروقی (extera vascular) می‌باشد.

قطر yolk sac حدود 5mm می‌باشد.

← خون‌سازی در این مرحله extra emberyonic (خارج جنینی) است.

مراحل خون‌سازی در دوران جنینی:

ابتدا کیسه زرده ← سپس PASP (محلی به نام para aortic splanic pleural) ← سپس PASP تغییر شکل داده و به اندام رویانی AGM (Aorta Gonado Mesonefrous) تبدیل می‌شود. ← سپس کبد (خونسازی تا یک هفته بعد از تولد ادامه می‌یابد)

← مغز استخوان (تمامی استخوان ها)

نکته: پارت بالا مراحل خون‌سازی تنها در دوران جنینی و قبل از تولد را نشان می‌دهد.

نکته: به هنگام خونسازی در کبد، طحال نیز مدتی خونسازی را انجام میدهد.

نکته: جفت و غدد لنفاوی نیز ممکن است مدتی خون‌سازی داشته باشند.

خون‌سازی بعد از تولد:

در زمان نوزادی تمامی BMها فعالیت خون‌سازی دارند.

اما در هنگام طفولیت (کودکی) جایگزینی پیش رونده بافت چربی صورت می‌گیرد.

← این سلول‌های چربی در واقع سلول‌های رتیکولار ادوانتیس (advaentitial cell) هستند که‌تری گلیسیرید اشباع جذب کرده‌اند.

نکته: خونسازی در نوزادان در تمام استخوان‌ها انجام میگیرد.

نکته: در فرد بالغ خون‌سازی بیشتر در استخوان‌های مرکزی اسکلت و انتهای پروگزیمال استخوان ران (فمور)(femor) انجام می‌شود.

خون‌سازی:

- نوزادان: تا تقریبا ۵ سالگی ← کلیه استخوان‌ها
- بالغین: مهره ها- دنده ها- جناق (stenum)-جمجمه- استخوانهای خاجی و لگن- انتهای پروگزیمال ران

اولین استخوانی که توانایی خون‌سازی خود را از دست می‌دهد Terminal phalang (بخش انتهایی انگشت دست) می‌باشد،که در یک سالگی این اتفاق می‌افتد.

سلولاریته: عبارت است از نسبت سلول‌های خون ساز (اعم از پیش سازهای RBC و WBC) بـه کـل سـلول‌هـای مغـز اسـتخوان(اعم از سلول‌های چربی وسلول‌های خون ساز)

نکته: سلولاریته در شکل صفحه بعد به این معنا است که در انواع مختلف مغز استخوان درصدهای متفاوتی از سلول‌های خونی و چربی را داریم (که این سلولاریته با توجه به سن و نوع استخوان متفاوت می‌باشد.)

به عنوان نمونه در سن ۵۰ سالگی سلولاریته

- در ستون مهره‌ها ٪۷۵
- در استخوان جناق ٪۶۰
- در ستیغ ایلیاک (بخشی از استخوان لگن) ٪۵۰
- در دنده‌ها ٪۳۰

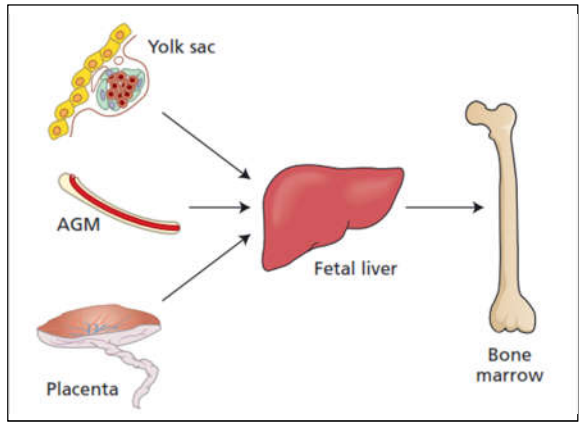
نکته: شروع خون‌سازی در کبد از هفته ۶ و در مغز استخوان از هفته ۱۲ جنینی می‌باشد و تا پایان عمر ادامه دارد.

نکته: با اینکه خون‌سازی از هفته ۱۲ در مغز استخوان شروع می‌شود ولی مغز استخوان از ماه‌های ۶ و۷ عضو اصلی خون‌سازی است.

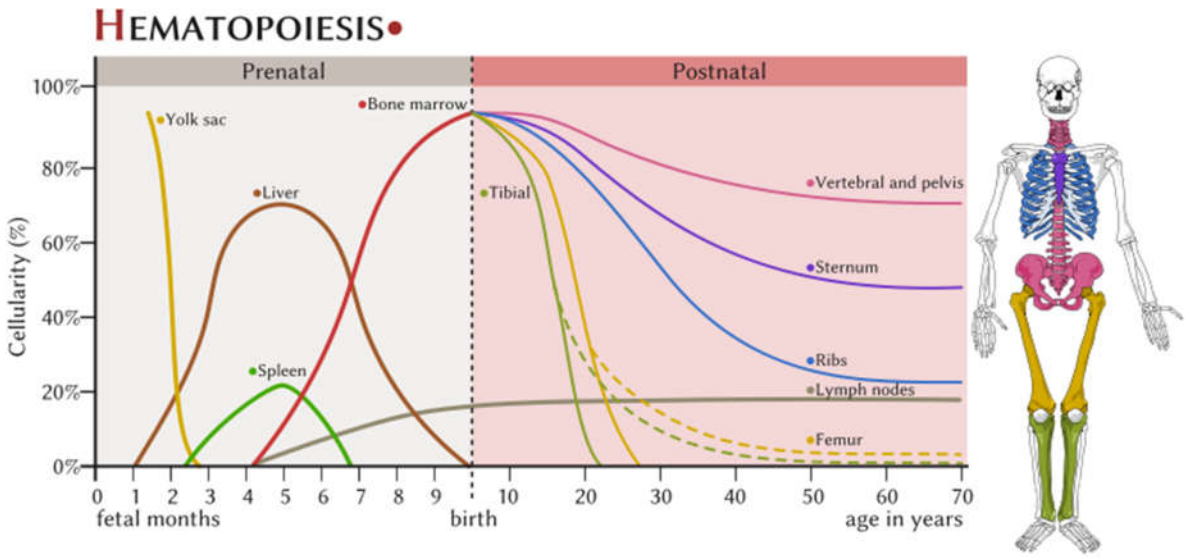
جنینی:

جایگاه‌های خون‌سازی ما به قرار زیر است.

- ۰-۲ ماه ← کیسه‌ی زرده ← خون‌سازی ← داخل عروقی
- ۲-۷ ماه ← کبد و طحال ← خون‌سازی ← خارج عروقی
- ۵-۹ ماه ← مغز استخوان ← خون‌سازی ← خارج عروقی
- **بالغین:** مهره‌ها – دنده‌ها – جناق – جمجمه- استخوان‌های خاجی و لگن



شکل زیر مکان‌های خون‌سازی قبل و بعد از تولد را نشان می‌دهد.



هماتوپوئز (خون‌سازی):

به روند تولید سلول‌های خونی گفته می‌شود.

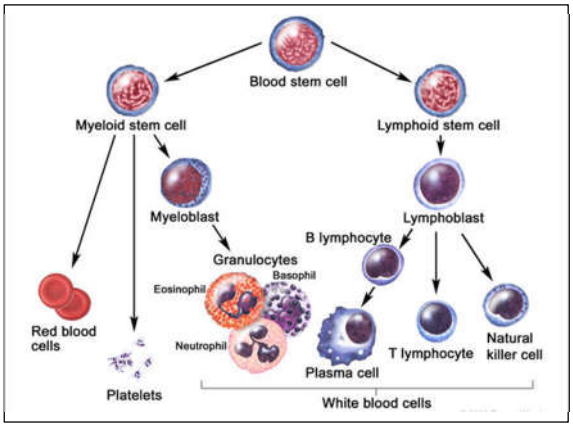
همه‌ی سلول‌های خونی از یک سلول بنیادی هماتوپویتیک اولیه در مکان‌های‌های خون‌سازی از جمله مغزاستخوان منشا می‌گیرند.

Hematopoiesis شامل:

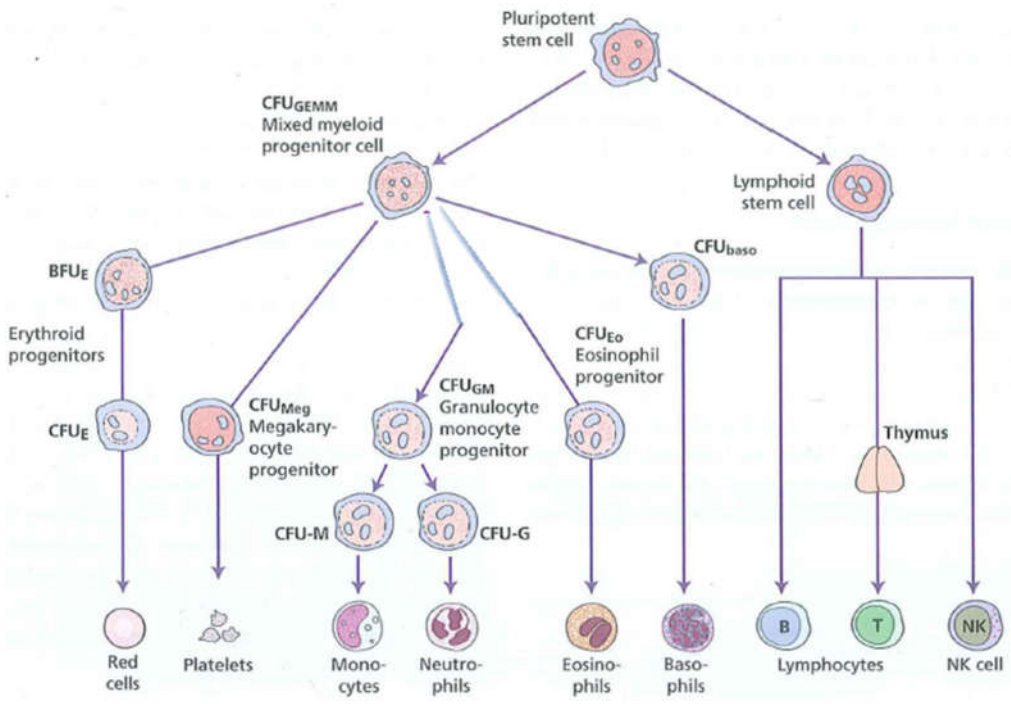
- ۱- **اریتروپویز** ← اریتروسیت
- ۲- **مگا کاریو پویز** (ترمبوپوئز) ← **مگا کاریوسیت** (ترمبوسیت)(plt)
- ۳- **لکوپوئز** ← لکوسیت (WBC)

لکوپوئز

- **لنفوپوئز** ← لنفوسیت (lymphocyte)
- **گرانوپویز** ← گرانولوسیت
  - نوتروفیل (NEU)
  - ائوزینوفیل (EO)
  - بازوفیل (Baso)
- **مونوپوئز** ← مونوسیت (monocyte)



شکل زیر چارت خون‌سازی از سلول استم سل اولیه تا سلول‌های بالغ خون محیطی را نشان می‌دهد.



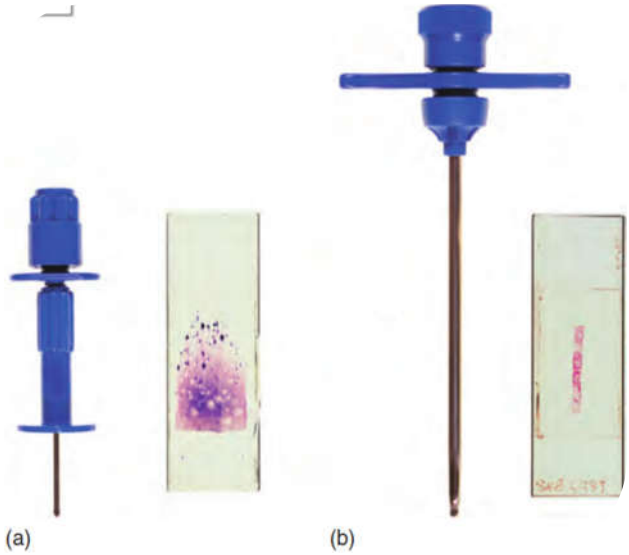
جدول زیر انواع سلول‌های خونی موجود در خون محیطی (PBS) را به همراه نیمه عمر آن‌ها در خون محیطی، تعداد و عملکرد آن‌ها را نشان می‌دهد.

Cell	Diameter (μm)	Lifespan in blood	Number	Function
Red cells	6–8	120 days	Male: $4.5–6.5 \times 10^{12}$/L Female: $3.9–5.6 \times 10^{12}$/L	Oxygen and carbon dioxide transport
Platelets	0.5–3.0	10 days	$140–400 \times 10^{9}$/L	Haemostasis
Phagocytes				
Neutrophils	12–15	6–10 h	$1.8–7.5 \times 10^{9}$/L	Protection from bacteria, fungi
Monocytes	12–20	20-40 h	$0.2–0.8 \times 10^{9}$/L	Protection from bacteria, fungi
Eosinophils	12–15	Days	$0.04–0.44 \times 10^{9}$/L	Protection against parasites
Basophils	12–15	Days	$0.01–0.1 \times 10^{9}$/L	
Lymphocytes B T	7–9 (resting) 12–20 (active)	Weeks or years	$1.5–3.5 \times 10^{9}$/L	B-cells: immunoglobulin synthesis T-cells: protection against viruses; immune functions

نمونه مغز استخوان برای بررسی هماتوپوئز و بدخیمی‌ها و ناهنجاری‌های خونی مربوطه:

نمونه آسپیره: عبارت است از برداشت مایع مغزاستخوان به وسیله‌ی سوزن‌های مخصوص آسپیراسیون با استفاده از سوزن‌های مخصوص آسپیره (الینویز)

نمونه بیوپسی: عبارت است از برداشت یک تکه از بافت مغزاستخوان توسط سوزن‌های جمشیدی



شکل بالا
a : سوزن آسپیره برای تهیه نمونه آسپیره به همره اسمیر تهیه شده از آن را نشان می‌دهد.
b : سوزن بیوپسی یا جمشیدی برای تهیه نمونه بیوپسی (تحت عنوان ترفین بیوپسی) به همراه مقطع بافتی (trephine section) تهیه شده از آن را نشان می‌دهد.

مغزاستخوان متشکل از ترابکول‌های استخوانی و بافت هماتوپویتیک و چربی بین ترابکول‌های استخوانی می‌باشد.

وزن ← ۱۳۰۰-۱۵۰۰ گرم

برای بررسی مورفولوژی سلول‌ها، آسپیراسیون بهتر از بیوپسی است.

مکان‌های ارجح برای بررسی مغزاستخوان شامل :

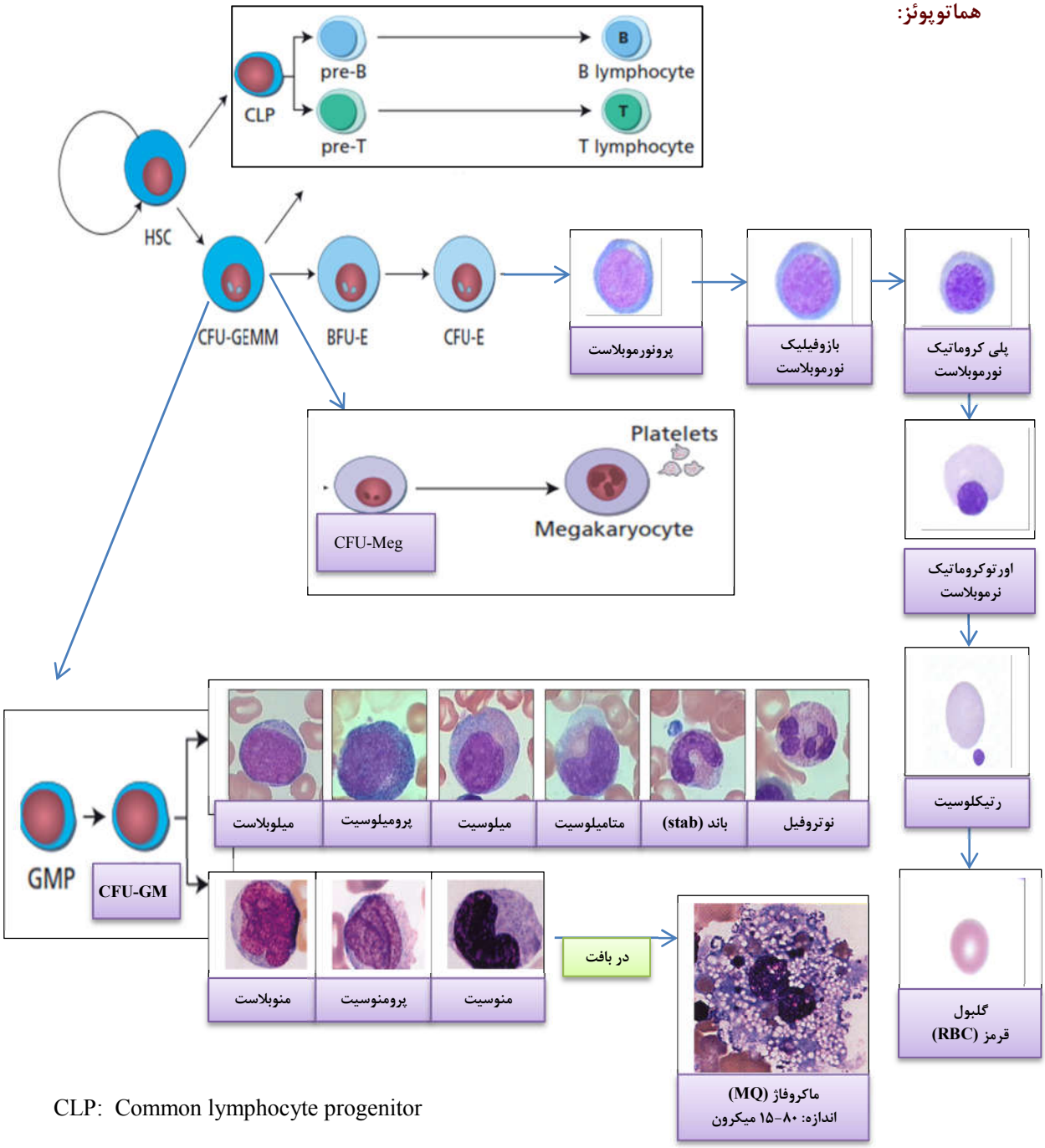
۱- استخوان ایلیاک (خار خلفی ایلیاک) ← بهترین مکان ← Posterior superior iliac spine

۲- جناغ (در حد بین دنده‌ی دوم) ← به علت مجاورت با قلب خطرناک است

۳- قسمت قدامی ساق ← در بچه‌های کوچک (استخوان تیبیا)

۴- Anteior iliac crest (قسمت قدامی ایلیوم)

هماتوپوئز:



CLP: Common lymphocyte progenitor

CFU: colony forming unit

BFU: burst forming unit