اختلالات هماتولوژیکی در لوپوس سیستمیک

● دکتر ناهید نصیری
دکترای تخصصی خون شناسی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

● دکتر حبیب اله گل افشان
دکترای علوم آزمایشگاهی، دکترای تخصصی خون شناسی
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
golafshanh@sums.ac.ir

❑ چکیده

بیماری لوپوس سیستمیک یک بیماری خود ایمنی با درگیری چند ارگان می‌باشد. از شایع‌ترین تظاهرات هماتولوژی آن می‌توان به کم خونی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و سندرم ضد فسفولیپید اشاره کرد که با سقط مکرر و استعداد به لختگی همراه است. فیبروز خود ایمن مغز استخوان یکی دیگر از عوارض بیماری‌های اتوایمیون به ویژه لوپوس سیستمیک است که بایستی با دقت از فیبروز اولیه ایدیوپاتیک افتراق داده شود.

کلمات کلیدی: فیبروز خود ایمن مغز استخوان، تظاهرات هماتولوژیک، لوپوس سیستمیک

اختلالات هماتولوژیکی در درصد بالایی از بیماران مبتلا به لوپوس گزارش شده است. کم خونی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، سندرم ضدفسفولیپید و فیبروز اتوایمیون مغز استخوان برخی از این موارد هستند.

تظاهرات هماتولوژیکی به قدری شایع است که برای هر فرد به ویژه خانم با کم خونی همولیتیک و رتیکولوسیتوز و یا لکوپنی $4000 /mm^3$> و یا لنفوپنی کمتر از ۱۵۰۰ در میلی متر مکعب و یا ترومبوسیتوپنی کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در غیاب مصرف دارو بایستی اقدام به انجام تست‌های اختصاصی لوپوس کرد.

کم خونی در بیماران مبتلا به لوپوس در گستره‌ای از آنمی‌های بیماری‌های مزمن (به علت ترشح سایتوکاین‌های باز دارنده بافت خون ساز و مسدود بودن کانال‌های فروپورتین ناشی از افزایش هپسیدین)، آنمی فقر آهن و آنمی ناشی از نارسایی کلیه به علت هدف قرار گرفتن این ارگان در لوپوس و در نتیجه کاهش سطح اریتروپویتین مشاهده می‌گردد. (۱)

استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئیدها و منوراژی با آنمی فقر آهن همراه می‌گردد. کم خونی اتو ایمیون با آزمایش مثبت کومبز مستقیم در تعدادی از بیماران مشاهده گردیده و این حالت ممکن است با نارسایی شدید کلیه، تشنج و سروزیت (Serositis) همراه گردد.

به ندرت کم خونی‌های دیگری از قبیل آپلازی خالص گلبول‌های قرمز و کم خونی آپلاستیک گزارش گردیده است.

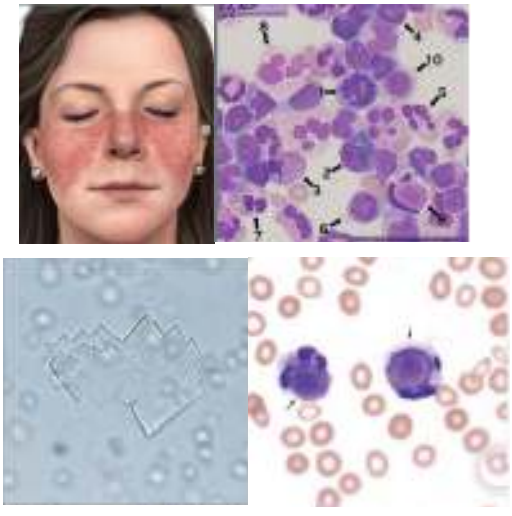
لنفوپنی در بیماران لوپوس در ارتباط با فعالیت بیماری است. کاهش سلول‌های B و T و افزایش سلول‌های N.K مشاهده گردیده است. افزایش سطح اینترفرون آلفا نسبت عکس با شمارش لکوسیت ها دارد و از طرفی تجویز داروهای سرکوب گر ایمنی مانند آزوتیوپرین و یا سیکلوفسفامید افت گلبول‌های سفید را شدت می‌بخشد.

آنتی بادی‌های ضد نوتروفیلی و محرک القا کننده آپوپتوز TNF(TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)) موجب

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-18]

کاهش نوتروفیل در بیماران می‌گردد. درمان با اســـتروئید موجب کاهش سطح ائوزینوفیل و بازوفیل می‌شود.

آنتـــی بادی‌های ضد فســـفولیپیدی و آنتـــی بادی علیه آنتی‌ژن‌های پلاکتی علت شایع ترومبوسیتوپنی می‌باشد که تا ۳۰٪ بیماران را مبتلا می‌کند. (۳)



با توجه به این که کمپلکس‌های ایمنی تمایل به رســـوب بر روی پرده‌های ســـروزال دارند از این رو جمع شدن مایع (افیوژن) پلـــورال و پره کارد در بیمـــاران مبتلا به لوپوس شایع است. جمع شـــدن طولانی مدت مایع در غالب موارد به صورت کیلوس کاذب در می‌آید که به آن رنگ شـــیری یا ســـبز شیری رنگ می‌دهد. کیلوس کاذب در افیوژن های روماتیســـمی، ســـلی و میکس آدم گزارش گردیده و رنگ شیری آن ناشـــی از حل شدن غشای لکوســـیت ها و آزاد شـــدن چربی به درون مایع اســـت. آزمایش میکروسکوپی مایع مخلوطی از سلول‌های نوتروفیل، لنفوسیت، منوسیت و حتی پلاسماســـل را نشـــان می‌دهد و احتمال مشـــاهده کریســـتال کلسترول در این گونه افیوژن های طولانی مدت (Long standing) وجود دارد. گاهی می‌توان سلول LE یا ســـلول لوپوس را در افیوژن های لوپوس مشاهده کرد که تولید آن در رابطه با حضور آنتی بادی علیه هسته و فعالیت کمپلمان است. (۷)

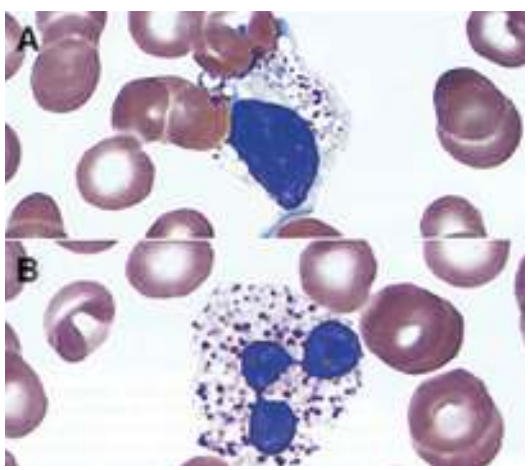
از آنجایی که ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک (ITP) در موارد مختلفـــی از جمله هپاتیت C، عفونت با هلیکوباکترپیلوری، پرکاری سمی تیروئید، HIV و ســـندرم اوانز بروز می‌کند قبـــل از هـــر تصمیمی بایســـتی آزمایش‌هـــای مربوطه را طبـــق جدول زیر برای هر بیمار با تصویر ترومبوســـیتوپنی ایمونولوژیـــک که با کاهش پلاکت‌ها و ســـایز بزرگ پلاکت نمایان می‌شود انجام داد.

American Society of Hematology	International Consensus Report	McMaster ITP Registry
CBC Peripheral Smear HIV Hepatitis B and C Further testing determined by history and CBC	CBC Reticulocytes Peripheral Smear HIV Hepatitis B and C Immunoglobulins DAT H. Pylori Bone Marrow Biopsy Blood Type	CBC Reticulocytes Peripheral Smear HIV Hepatitis B and C Immunoglobulins DAT H. Pylori Bone Marrow Biopsy SPEP TSH ANA, ACA, NSI Abdominal US

پان ســـایتوپنی در لوپوس به علت نارسایی مغز استخوان و فعال شدن سیستمیک ماکروفاژها گزارش گردیده است که با تب، کاهش وزن، آرتریت، بزرگی کبد و طحال همراه می‌گردد.

سندرم ضد فسفولیپید با سقط مکرر و پدیده‌های لختگی در شریان و ورید همراهی دارد.

گفتنی اســـت که تجویز داروی هیدروکســـی کوئینولون حالتی شـــبیه به آنومالی آلدر ریلی در گلبول‌های ســـفید ایجاد می‌کند و از این رو پرســـش سابقه دارویی در هنگام مواجه با این مورفولوژی الزامی است.



مشاهده گرانول‌های تیره و نامنظم شبیه آنومالی آلدر ریلی در بیماری که داروی کلروکوئین مصرف می‌کند

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-18]

فیبروز مغز اســـتخوان یک یافته بافت شناســـی است که در مواردی از قبیل بدخیمی‌های بافت خون ساز، اختلالات غـــدد اندوکریـــن، بیماری‌های خود ایمـــن و عفونت‌ها رخ می‌دهـــد. فیبروز اتو ایمیـــون یک یافته غیـــر معمول مغز اســـتخوان است که ممکن است با بیماری اتو ایمیون واضح همراهی داشـــته باشد و یا به صورت ردپای بیماری‌های اتو ایمیون باشد که به هر حال تست‌های اتو آنتی بادی مثبت اســـت. افتراق فیبـــروز اتو ایمیون از فیبروز بدخیم بســـیار حائـــز اهمیت اســـت. زیرا هر کدام روش‌هـــای درمان ویژه خود را دارند. (۱)

فیبروز مغـــز اســـتخوان دارای علل گوناگونـــی از قبیل عفونت‌ها مانند سل، اختلالات غدد درون ریز مانند پرکاری پاراتیروئید، کاهش ویتامین D، بیماری‌های خود ایمن مانند لوپوس سیستمیک، ســـندرم شوگرن، اسکلروز سیستمیک و بدخیمی‌هـــای بافت خون ســـاز از قبیل نئوپلاســـم های میلوئیدی، لنفوم هوچکین و غیر هوچکین، لوســـمی های حاد مگاکاریوبلاستیک و لوسمی سلول‌های مودار است.

مـــواردی از قبیـــل هموگلوبین اوری حمله‌ای ســـرمایی و ســـندرم پلاکت‌هـــای خاکســـتری نیـــز با فیبـــروز مغز اســـتخوان ممکن اســـت تظاهر کنند. داروهای محرک‌های آگونیســـتی گیرنده ترومبوپویتین نیز ممکن است با فیبروز مغزاســـتخوان همـــراه باشـــند و نهایتاً تهاجم ســـلول‌های ســـرطانی بافت‌هـــای توپر بـــه مغـــز اســـتخوان از قبیل سرطان‌های پروســـتات، ســـینه و گوارش، موجب واکنش فیبروز می‌گردد.

شـــایع‌ترین علت فیبـــروز مغـــز اســـتخوان میلوفیبروز ناشـــناخته اولیـــه (Primary myelofibrosis) و میلوفیبروز ناشـــی از پرخونی ورا اســـت. فیبروز اتو ایمیون مغـــز اســـتخوان در بیماری‌های خـــود ایمن بـــه ویژه در لوپوس سیســـتمیک و آرتریت روماتوئیـــد گزارش گردیده کـــه تحت عنـــوان مایلوفیبـــروز ثانویه ناشـــی از اتو ایمنی (Secondary AIHF) از آن یاد می‌شـــود. در این موارد بیماری‌های لوپوس و یا روماتوئید آرتریت به اثبات رســـیده و چنانچه فیبروز بر مبنای تست‌های سرولوژی اتو ایمیون و یا شواهدی از آن باشد تحت عنوان فیبروز اتو ایمیون اولیه (Primary) از آن یاد می‌شـــود. نوع ثانویه در غالب موارد با کـــم خونی‌های همولیتیک خود ایمن، ترومبوســـیتوپنی ایمونولوژیک و سندرم اوانز همراهی دارد. (۴)

Infectious diseases
- Tuberculosis
Endocrine disorders
- Hyperparathyroidism (primary or secondary)
- Vitamin D deficiency (nutritional or rickets)
- Osteomalacia
Autoimmune disorders
- Systemic lupus erythematosus
- Sjögren syndrome
- Systemic sclerosis
- Primary autoimmune myelofibrosis
- Connective tissue disease
Hematologic malignancies
- Myeloproliferative neoplasms (primary myelofibrosis, polycythemia vera, essential thrombocythemia)
- Myelodysplastic syndrome
- Chronic myelogenous leukemia
- Hodgkin lymphoma
- Non-Hodgkin lymphoma
- Acute myeloid leukemia (particularly acute megakaryoblastic leukemia)
- Acute lymphoblastic leukemia
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Multiple myeloma
- Systemic mastocytosis
Other hematologic conditions
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Gray platelet syndrome
Drug-associated conditions
- Thrombopoietin receptor agonist toxicity
Other
- Primary hypertrophic osteoarthropathy
- Paget disease
- Metastatic solid malignancies

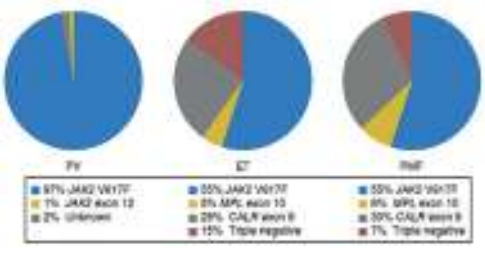
لیست بیماری‌هایی که امکان دارد با فیبروز مغز استخوان همراه گردد

مطالعات نشان داده است که در حتی تا ۴۰ درصد بیماران مبتلا به ITP درجاتی از فیبروز مغز اســـتخوان که در اکثر موارد فیبروز رتیکولین خفیف است مشاهده می‌شود.

افتـــراق AIMF (میلوفیبـــروز خود ایمـــن) از PMF (میلوفیبروز اولیه بافت خون ساز) از نظر پیش آگهی، درمان و سیر بالینی بســـیار حائز اهمیت است و مشکل این است که گاهی تســـت‌های ســـرولوژی اتو ایمیون در هر دو مورد مثبت اســـت و شـــکل گیری فیبروز در هر دو مورد ناشی از ترشح ســـایتوکاین ها به ویژه TGF-β، اینترفرون گاما، IL-8, IL-12, IL-17 و لیپوکالین ۲(LCN2) می‌باشد که در فیبروز اتو ایمیون از خوشـــه‌های لنفوســـیتی در مغز استخوان ترشح گردیده و در فیبروز اولیه بافت مغز استخوان از مگاکاریوسیت ها و پلاکت‌ها سرچشمه می‌گیرند. به دلیل

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-18]

وجود اتو آنتی بادی در تعداد چشم گیری از بیماران PMF اولیــه و متعاقب پر خونی ورا کومبز مســتقیم و آنتی بادی ضد پلاکت مثبت اســت. به هر حــال کلونالیتی در PMF (میلوفیبروز اولیه بافت خون ســاز) بــا جهش‌های Jak2، MPL و CALR در حــدود ۹۰٪ بیماران یافت شــده و ویژه این گونه فیبروز بدخیم است. (۲)



مثبت شدن جهش‌های Jak2، CALR و C-MPL بیانگر فیبروز اولیه (Primary myelofibrosis) است. توجه داشته باشید که تعدادی از بیماران مبتلا به پر خونی ورا و همین طور ترومبوسایتمی اساسی در سیر بیماری ممکن است به مایلوفیبروز ختم شوند. (۸)

❑ معیارهای مورفولوژی

۱- واکنــش لکواریتروبلاســتیک بــا گلبول‌هــای قرمز هســته‌دار و ســلول‌های نارس نوتروفیلی، گلبول‌های قطره اشکی و بازوفیلی به نفع PMF می‌باشد در حالی که واکنش لکواریتروبلاستیک در نوع فیبروز خود ایمن نادر است.

۲- فقدان ائوزینوفیلی و بازوفیلی محیطی در فیبروز خود ایمن

۳- درجه فیبروز ناشــی از بیماری‌های خود ایمن خفیف است (MF1)

۴- نبود استئواسکلروز در فیبروز خود ایمن

۵- نبود هایپرپلازی گرانولوســیتی و مگاکاریوسیتی در فیبروز خود ایمن

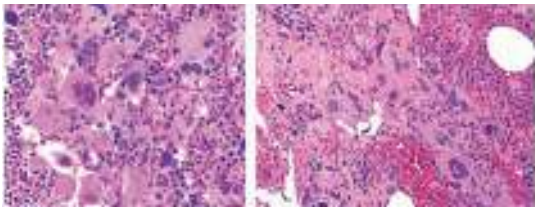
۶- نبــود تغییــرات دیــس پلاســتیک از قبیــل مگاکاریوســیت‌های تک لوبه و پلگــر کاذب در فیبروزهای خود ایمن

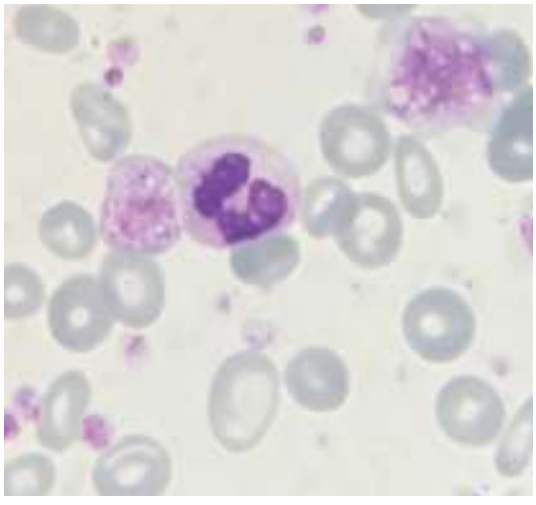
جهش‌های اپی ژنتیک از قبیل جهش TET2، ASXL1 و DNMT3A همراهی با کلونالیتی و PMF دارند.

گفتنی اســت که یافتــن پلاکت با مورفولوژی درشــت و غیــر معمول کــه بــه آن مورفولوژی عجیــب و غریب (Bizarre shape) گویند و نیز یافتن مگاکاریوسیت های کوتوله در خون محیطی همگی بیانگر PMF می‌باشند.

	PMF	MMF
Bone marrow features		
Megakaryocytes	Proliferation and atypia	Lack of clustering/atypia
Myelofibrosis/collagen deposition	+/-	-
Basophilia or eosinophilia	+/-	-
Lymphocytic infiltration	+/-	+
Osteosclerosis	+/-	-
Laboratory features		
Anemia	+/-	+/-
Leukocytosis	Usually +	+/-
Elevated LDH	Usually +	+/-
Autoantibodies	+/-	+
Clinical features		
Constitutional symptoms	Common	Uncommon
Splenomegaly	Common	Absent/mild
Other signs		
Leukoerythroblastosis	+	+/-
JAK2, CALR, or MPL mutation	+ (90% of cases)	-

افتراق مایلو فیبروز اولیه از مایلو فیبروز آتو ایمیون





حضور پلاکت‌های عجیب و غریب و بی قواره و مشاهده مگاکاریوسیت های آتیپیک و خوشه‌ای شدن آن‌ها در همراهی با فیبروز مغز استخوان گویای فیبروز بدخیم اولیه (PMF) می‌باشد و افزایش بازوفیل یا ائوزینوفیل ضریب شک را بالاتر می‌برد (۵)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-18]

References

1- Marcellino B, Jamal SMEI, O. Mascarenhas J. Distinguishing Autoimmune Myelofibrosis from Primary Myelofibrosis. Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2018; 16 (9): 619-26.

2- Mistry J, Knee G, Jayakar V. Systemic lupus erythematosus presenting to haematology with pancytopenia and features of macrophage activation syndrome. BMJ Case Rep. 2018.

3- Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. Hematology. 2007;12(3):257-61.

4- Sasidharan PK, Bindiya M, Sajeeth Kumar KG. Systemic Lupus Erythematosus- A Hematological Problem. Journal of Blood Disorders & Transfusion. 2013.

5- M Voulgarelis , S Giannouli, A Tasidou, D Anagnostou, P D Ziakas, A G Tzioufas. Bone marrow histological findings in systemic lupus erythematosus with hematologic abnormalities: a clinicopathological study. Am J Hematol. 2006;81(8):590-7.

6- Fayyaz A,Igoe A, Kurien B, Danda D, A James J, A Stafford H. Haematological manifestations of lupus. Lupus Sci Med. 2015; 2(1): e000078.

7- Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods 22nd Edition.

8- Hematology: Basic Principles and Practice. Ronald Hoffman,Elsevier.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-18]