

بررسی آزمایشگاهی ترومبوسیتوپنی

● دکتر ناهید نصیری

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

● دکتر حبیب اله افشان

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

golafshanh@sums.ac.ir

چکیده

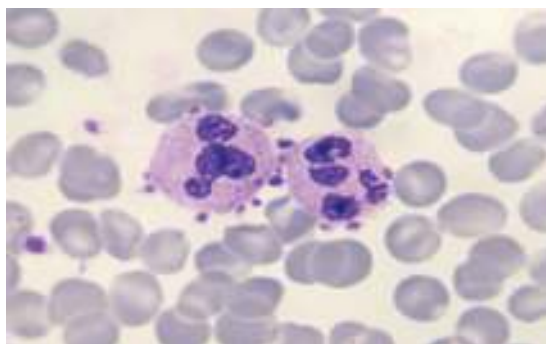
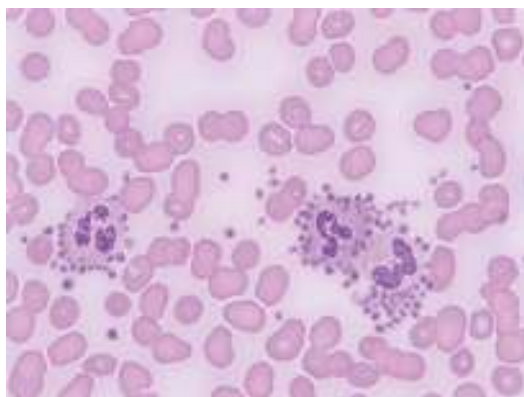
ترومبوسیتوپنی به صورت ارثی و اکتسابی در موارد گوناگون بالینی و اختلالات کروموزومی مشاهده می‌شود. خونریزی مغزی از عوارض جدی ترومبوسیتوپنی است. یافته‌های خون محیطی نه تنها کمک بزرگی به علت‌یابی ترومبوسیتوپنی می‌کند بلکه می‌تواند در افتراق ترومبوسیتوپنی کاذب از واقعی کمک کننده باشد. اختلالات کروموزومی در بیمار مبتلا به ترومبوسیتوپنی درجه‌های نوینی در تشخیص و درمان ترومبوسیتوپنی گشوده است. **کلید واژه‌ها:** ترومبوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی کاذب، یافته‌های خون محیطی، اختلالات کروموزومی

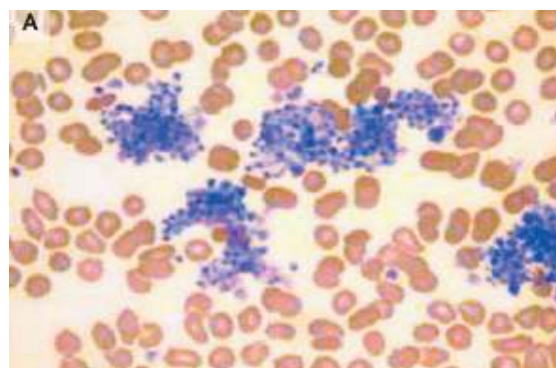
ترومبوسیتوپنی کاذب (Pseudo thrombocytopenia)

نمونه CBC برخی افراد در حضور EDTA به علت کاهش کاتیون‌ها، موجب تغییراتی در گلیکوپروتئین IIb/IIIa پلاکتی می‌شود و بدین ترتیب اپی توپ‌های جدید ظاهر می‌گردد؛ حال چنانچه شخصی علیه این اپی توپ‌های جدید آنتی بادی داشته باشد، واکنش بین آنتی ژن و آنتی‌بادی در دمای کمتر از ۳۷ درجه به صورت توده‌های به هم چسبیده پلاکت در می‌آید. این توده‌های به هم چسبیده پلاکتی در آنالیزورها به منزله گلبول سفید شمرده می‌شود و شمارش پلاکتی، به صورت کاذب کاهش می‌یابد. با گذشت زمان احتمال تشکیل توده‌های پلاکتی بیشتر می‌شود.

گاهی واکنش آنتی ژن - آنتی بادی به صورت پدیده

اقماری در می‌آید؛ یعنی پلاکت‌ها اطراف سلول‌های خونی، مانند نوتروفیل حلقه می‌زنند (به صورت گلبندی در می‌آید). استفاده از سیترات سدیم و نگهداری خون در ۳۷ درجه تا حدی از این پدیده جلوگیری می‌کند؛ چون به هر حال سیترات نیز باعث کاهش کاتیون‌ها می‌شود و بهترین راه، تهیه گستره محیطی و مشاهده تجمعات پلاکتی است (۱).





پدیده اقماری و تجمعات پلاکتی

□ ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک

ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک (ITP) شایع‌ترین اختلال خون ریزی دهنده است. ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک به دو صورت حاد و مزمن رخ می‌دهد. نوع حاد، بیشتر در کودکان و نوع مزمن در زنان سه برابر مردان رخ می‌دهد. گرچه بیماری در نوع حاد در بیشتر از ۸۰ درصد مواقع بهبود می‌یابد؛ ولی در نوع مزمن، نوسان شمارش پلاکتی بین ۲۰۰۰ تا ۸۰۰۰ مشاهده می‌شود و به ندرت بهبودی حاصل می‌گردد.

گمان می‌رود در ITP، نه تنها فاگوسیتوز پلاکت‌ها در خون محیطی، بلکه تخریب مگاکاریوسیت‌ها و آپوپتوز آن‌ها توسط سلول‌های سایتوتوکسیک در بروز ترومبوسیتوپنی نقش دارد. شواهد نشان می‌دهد با تحریک گیرنده C-mpl یا لیگاند ترومبوپوئیتین می‌توان شاهد افزایش شمارش پلاکت‌ها در بیش از ۸۵ درصد بیماران مبتلا به ITP بود.

داروهای Romiplostim و Eltrombopag با تحریک گیرنده C-mpl و القای پیام‌رسانی از طریق مسیر $Jak_2/stat_3$ موجب رشد کلونی‌های مگاکاریوسیت و افزایش پلاکت می‌شود. Romiplostim نوعی پپتی‌بادی (peptibody) با ادغام یک پپتید به بخشی از آنتی‌بادی ایجاد می‌شود) است که علیرغم تفاوت با ترومبوپوئیتین نیست، قادر است گیرنده آن را فعال کند. داروی آل‌ترومبوپاک، خوراکی و غیرپپتیدی است و در میدان‌های غشایی در جایگاهی دورتر، گیرنده TPO را تحریک می‌کند. داروی اخیر در گروه تقلیدکننده‌های TPO جای

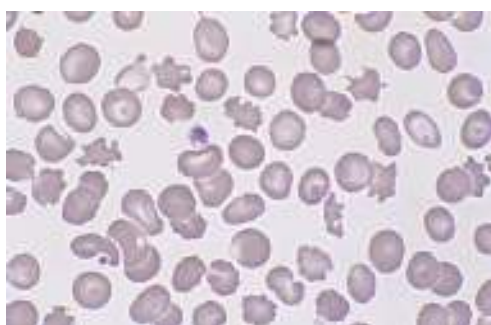
دارد. گفتنی است خستگی مزمن در ITP شایع است و با بهبود ترومبوسیتوپنی برطرف می‌گردد.

نکته شایان توجه این که بیماری ITP ممکن است سبب لخته‌زایی شود و گمان می‌رود میزان فراوان میکروپارتیکل‌های پلاکتی، بیمار را مستعد لخته‌گی می‌کند. برخی گزارش‌ها همراهی آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدی را با ITP، علت استعداد به لخته‌گی در بیماران ذکر کرده‌اند. با مشاهده کاهش شمارش پلاکتی و حضور پلاکت‌های درشت و توپر در خون محیطی، معمولاً اولین تشخیص که به ذهن می‌آید، ترومبوسیتوپنی حاد یا مزمن ایمونولوژیک (ITP) است؛ ولی باید در نظر گرفت که تشخیص ITP با کنار گذاشتن بیماری‌های گوناگونی میسر است که به خون محیطی‌نمایی شبیه به ITP (low plat, high MPV) می‌دهد. از درمان‌های رایج ITP داروهای استروئیدی و ایمونوگلوبولین‌های تزریقی وریدی (IVIg) است. بیماران RH مثبت که به ITP مبتلا شده‌اند، به روگام یا آنتی D جواب می‌دهند. روگام با پیوند با آنتی ژن RH گلبول قرمز، کمپلکس آنتی‌بادی ایجاد می‌کند و از این رو، ماکروفاژها را برای خوردن گلبول‌های قرمز سرگرم می‌کند؛ در نتیجه پلاکت کمتری طعمه ماکروفاژها می‌شود. از این رو، پلاکت بیمار ظرف ۲۴ تا ۴۸ ساعت افزایش می‌یابد. تجویز روگام در افراد RH مثبت مبتلا به ITP، به صورت وریدی صورت می‌گیرد و ممکن است به مقدار ۰/۵ تا ۲ گرم هموگلوبین را کاهش دهد و کومبز مستقیم را مثبت کند. پاسخ ندادن بیمار به این داروها ممکن است گویای ابتلا به ترومبوسیتوپنی با علل دیگر باشد. آشنایی با آنچه با ترومبوسیتوپنی همراه است و امکان دارد با ITP کلاسیک اشتباه شود، بسیار حائز اهمیت است. در این نوشتار به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود.

در علت‌یابی ترومبوسیتوپنی باید سن بیمار و تاریخچه بیماری و تاریخچه مصرف دارو را در نظر گرفت؛ برای مثال بارداری، علل ترومبوسیتوپنی متفاوتی دارد. در نوزاد مبتلا به ترومبوسیتوپنی، آگاهی از معاینات فیزیکی نوزاد، مانند اختلالات اسکلتی و مشکلات قلبی بسیار مهم است؛ زیرا یکی از علل ارثی ترومبوسیتوپنی را مطرح می‌کند. بررسی دقیق گستره محیطی و مشاهده مورفولوژی پلاکت

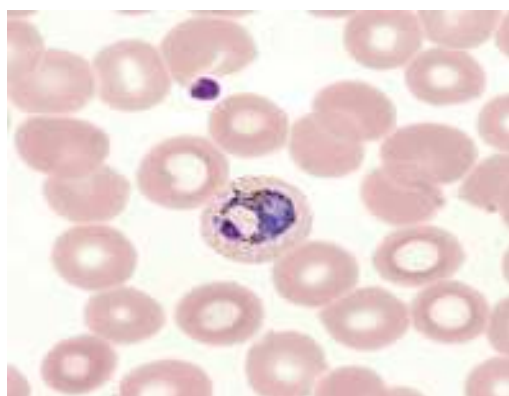
- عفونت با ویروس HIV ممکن است برای ماه‌ها، حتی قبل از ظاهر شدن علائم بیماری با نمایی مانند ITP مزمن بروز کند. در میان عفونت‌های ویروسی به نظر می‌رسد هپاتیت C با شیوع بیشتری با ترومبوسیتوپنی که حتی ممکن است با ITP اشتباه شود، همراه باشد.

- بیماری‌های پیشرفته کبدی، به علت افزایش فشار خون پورتال و کاهش ترشح ترومبوپویتین با ترومبوسیتوپنی خفیف تا متوسط همراه است؛ ولی به ندرت شمارش پلاکت کمتر از ۵۰۰۰ می‌شود.

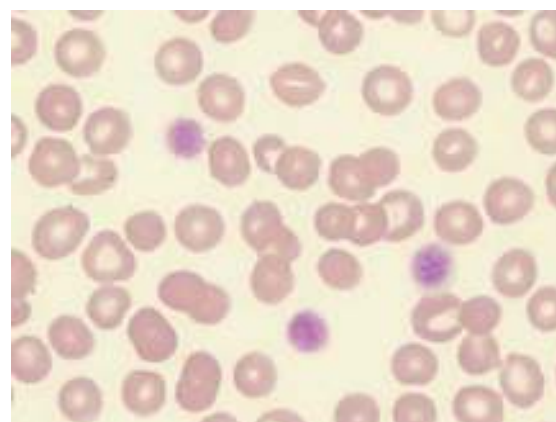
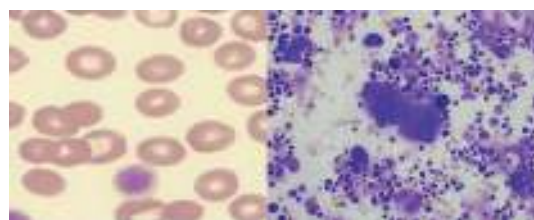


اکانتوسیتوز و ترومبوسیتوپنی در بیماری کبد

- گفتنی است انگل 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 انگل مالاریا صرف شود. میکروب ارلیشیوز که از کنه به انسان سرایت می‌کند و در نوتروفیل یا منوسیت، انکلوژیون‌های میکروکلنی پدید می‌آورد، با تب و ترومبوسیتوپنی همراه است.



در علت یابی ترومبوسیتوپنی اهمیت فراوان دارد. در بیماری که تنها، دچار کاهش پلاکت است و پلاکت‌های درشت و توپر در خون محیطی او دیده می‌شود و گلبول‌های سفید و قرمز سالم هستند، باید به اختلالات ایمونولوژیک که موجب تخریب پلاکت‌ها می‌شوند، مشکوک شد؛ در حالی که پلاکت‌های نرمال یا کوچک، در فرد مبتلا به ترومبوسیتوپنی علل زمینه‌ای دیگری دارد. بررسی مورفولوژی گلبول‌های قرمز و سفید در بیمار ترومبوسیتوپنیک کمک کننده است؛ برای مثال گلبول‌های شکسته همراه با کاهش پلاکت بیماری‌های محدودی را مطرح می‌کند یا تغییرات دیس پلاستیک اختلالات هماتولوژیکی را بیان می‌کند (۲ و ۳).



ترومبوسیتوپنی همراه با پلاکت‌های درشت در خون محیطی و افزایش هیپرپلازی مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان از مهم‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی در ITP است

□ ترومبوسیتوپنی ناشی از عفونت‌ها

- بیماری‌های ویروسی و عفونی با تخریب و مصرف پلاکت‌ها، نمایی مانند ITP به خون محیطی می‌دهند؛ اما بیمار برخلاف ITP تب و علائم عفونت دارد.

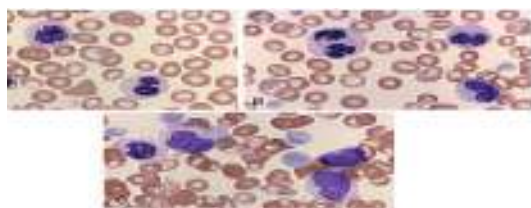
شدن علائم دیگر، تنها به صورت ITP ظاهر شود؛ از این رو انجام آزمایش‌های لوپوس، از قبیل Anti dsDNA و ANA در هر بیمار با نمای ITP مزمن توصیه می‌شود.

- بیماری پرکاری و کم کاری آتوایمون تیروئید، مانند گریوز و هاشیماتوز با ترومبوسیتوپنی گزارش شده است؛ به همین دلیل آزمایش‌های TSH، T₃، T₄، Anti Tpo و آنتی تیروگلوبولین در بیمار با نمای ITP مزمن توصیه می‌شود (۴).

❑ کاهش پلاکت در بدخیمی‌ها

کاهش پلاکت در بدخیمی‌های بافت خون ساز پدیده‌ای شایع است. با مشاهده ترومبوسیتوپنی با نشانه‌های زیر، دقت فراوان برای تجسس سلول‌های لوسمی ضروری است.

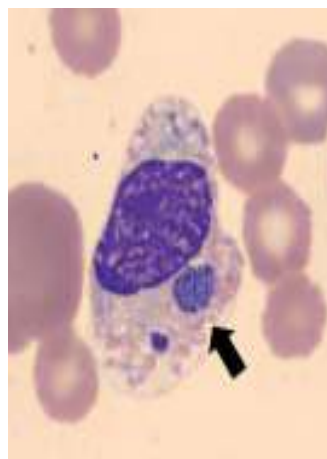
- ترومبوسیتوپنی همراه با کاهش هموگلوبین و علائمی، مانند بزرگی غدد لنفاوی یا طحال؛
- ترومبوسیتوپنی همراه با گلبول قرمز هسته دار یا واکنش لکواریتروبلاستیک؛
- ترومبوسیتوپنی همراه با مورفولوژی پلگروئید و کاهش گرانولاسیون نوتروفیل‌ها که ممکن است گویای سندرم‌های مایلودیس پلاستیک باشد؛
- ترومبوسیتوپنی در همراهی با پان سیتوپنی و کاهش شدید منوسیت و طحال بزرگ که باید با وجود آن‌ها، دقت را برای جستجوی لوسمی سلول مودار افزایش داد (۱).



ترومبوسیتوپنی همراه با مورفولوژی پلگروئید و کاهش گرانولاسیون نوتروفیل‌ها در سندرم‌های مایلودیس پلاستیک

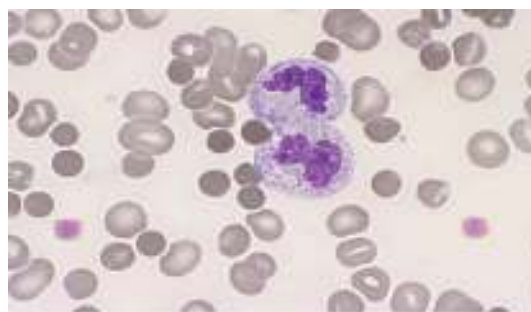
❑ کاهش پلاکت به علت مصرف شدن پلاکت‌ها در خون محیطی

میکرو آنژیوپاتی ترومبوتیک و انعقاد داخل عروقی منتشره از مهم‌ترین عوامل مصرف شدن پلاکت‌ها در گردش خون



ترومبوسیتوپنی در ارلیشیوز و مالاریا

- عفونت با میکروب H پیلوری همراه با ITP، به ویژه در ایتالیا و ژاپن گزارش شده است. درمان با آنتی بیوتیک موجب بهبود یافتن ترومبوسیتوپنی می‌شود.
- سندرم اوانز با کم خونی همولیتیک آتوایمون و ترومبوسیتوپنی آتوایمون (ITP) همراه است و از این رو، گستره محیطی اسفروسیتوز، گلبول‌های پلی کروماژی و ترومبوسیتوپنی را نشان می‌دهد. آزمایش کومبز مستقیم، مثبت است (۲).



سندرم اوانز با کم خونی همولیتیک آتوایمون و

ترومبوسیتوپنی آتوایمون (ITP)

- سندرم ضد فسفولیپید که با لختگی و سقط مکرر پدیدار می‌شود، ممکن است گاهی با نمای ITP مزمن جلوه کند و از این رو، تجویز آزمایش‌های ACLA و Anti β_2 GPI و Lac یا بازدارنده لوپوس در بیمار با نمای ITP توصیه می‌شود.
- لوپوس سیستمیک ممکن است ماه‌ها قبل از نمایان

ناکارآمد شدن پلاکت‌ها می‌شود، مانند داروهای abciximab و eptifibatide ممکن است پلاکت را در برخی بیماران ترومبوژنیک به شدت کاهش دهد (۴).

□ ترومبوسیتوپنی بارداری

شمار پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰۰ با شیوع شش درصد و کمتر از ۱۰۰۰۰۰، در حدود یک درصد بارداری‌ها رخ می‌دهد. شایع‌ترین علت ترومبوسیتوپنی بارداری در ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد، ترومبوسیتوپنی اتفاقی یا ترومبوسیتوپنی بارداری (Gestational) است. شمارش پلاکت در این مواقع بیشتر از ۷۰۰۰۰ در میلی متر مکعب است و بیشتر در نیمه دوم سه ماهه دوم تا سه ماهه سوم بارداری رخ می‌دهد. امکان دارد سابقه ترومبوسیتوپنی در بارداری قبل وجود داشته باشد. ترومبوسیتوپنی بارداری ممکن است ناشی از رقت خون باشد و شش هفته بعد از زایمان برطرف شود و عوارضی نیز به جا نگذارد.

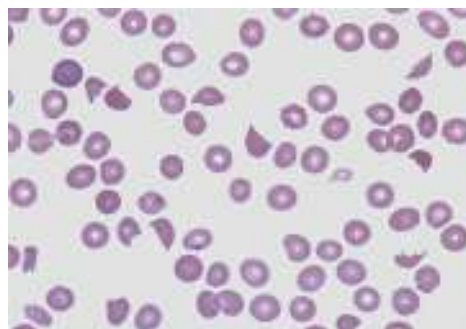
ترومبوسیتوپنی در حاملگی ممکن است ایمونولوژیک باشد؛ به علت ITP یا SLE یا سندرم ضد فسفولیپید و از این رو آزمایش‌های سندرم ضد فسفولیپید، آنتی بادی‌های ضد هسته‌ای، آزمایش‌های تیروئید و اچ پیلوری توصیه می‌شود. ترومبوسیتوپنی بارداری ممکن است در زمینه پره اکلامپسی با سندرم هلمپ، TTP، سندرم همولیتیک اورمیک حاد (HUS)، کبد چرب حاد و انعقاد داخل عروقی منتشره رخ دهد.

سندرم هلمپ گونه‌ای پره اکلامپسی با افزایش آنزیم‌های کبدی و ترومبوسیتوپنی است. در زنان باردار $LDH > 600$ و $Bilirubin > 1.2 \text{ mg/dl}$ و $AST > 70$ و شمار $plat < 100000$ سندرم هلمپ را محتمل می‌کند. گستره محیطی در سندرم هلمپ، گلبول‌های قرمز شکسته را نشان می‌دهد.

کبد چرب حاد حاملگی (AFLP) با افزایش آنزیم‌های کبدی، افزایش بیلی روبین مستقیم، اغلب بیش از 5 mg/dl و اختلال انعقادی بروز می‌کند. ترومبوسیتوپنی در کمتر از ۵۰ درصد موارد مشاهده می‌شود. ترومبوسیتوپنی با وجود گلبول‌های شکسته و مثبت شدن آزمایش‌های FDP و d-dimer امکان انعقاد داخل عروقی منتشره را

و تولید نمای ترومبوسیتوپنی است. در میکرو آنژیوپاتی ترومبوتیک (HUS, TTP) کاهش شدید پلاکت‌ها با گلبول‌های شکسته یا شیسستوسیت همراه است. در انعقاد داخل عروقی منتشره، کاهش پلاکت‌ها با گلبول‌های شکسته همراه است و آزمایش‌های FDP و d-dimer مثبت است.

در ترومبوسیتوپنی ناشی از مصرف هپارین (HIT) ترومبوسیتوپنی، بعد از ۵ تا ۱۰ روز از تجویز هپارین شروع می‌شود و بیش از ۵۰ درصد میزان اولیه کاهش می‌یابد. تجمع پلاکتی در مویرگ‌ها توسط ساز و کارهای ایمنی، از علت‌های ترومبوسیتوپنی است. چنانچه در این مواقع هپارین قطع نشود، رخ دادن ترمبوز محتمل است. افت پلاکت در بیماری که در یک ماه گذشته هپارین تزریق کرده است، ممکن است در کمتر از ۲۴ ساعت از شروع درمان رخ دهد. آزمایش PF4 - Eliza به تشخیص ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین کمک می‌کند (۵).



میکرو آنژیوپاتی ترومبوتیک (HUS, TTP)

□ ترومبوسیتوپنی القا شده ناشی از مصرف داروها

شمار فراوانی از داروها با کاهش شمارش پلاکتی، از طریق ساز و کارهای ایمونولوژیک یا به ندرت سرکوب مغز استخوان، موجب می‌شود ترومبوسیتوپنی به ITP حاد شباهت یابد. بهبودی پس از یک هفته از قطع دارو، از ویژگی این نوع ترومبوسیتوپنی است؛ ولی آنتی بادی ضد دارویی ممکن است سال‌ها در بدن بیمار باقی بماند. ترومبوسیتوپنی القا شده ناشی از تجویز هپارین و داروهای ضد پلاکتی که با مسدود کردن گیرنده IIb/IIIa موجب

مطرح می‌کند.

ترومبوسیتوپنی شدید با کم خونی همولیتیک و تب و اختلالات نورولوژیک، از قبیل سردرد و کاهش هوشیاری و تشنج یا فلج، احتمال میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (TTP) را مطرح می‌کند. ترومبوسیتوپنی، کم خونی همولیتیک، نارسایی حاد کلیه با افزایش اوره و کراتینین، پروتئین اوری، هماچوری و الیگوری یا آنوری، نشان دهنده سندرم حاد همولیتیک اورمیک (HUS) است (۵).

□ پورپورای بعد از تزریق خون PTP (post transfusion purpura)

در بیماری که پلاکت نرمال داشته باشد و بعد از یک هفته یا میانگین نه روز و طیف ۱ تا ۲۴ روز، بعد از تزریق خون، مبتلا به ترومبوسیتوپنی بسیار شدید با پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰ در میلی متر مکعب گردد، پورپورای بعد از تزریق مشخص می‌شود.

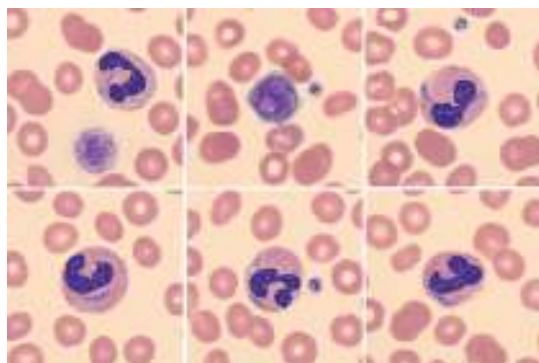
شیوع این عارضه در زنان، پنج برابر بیش از مردان است و به نظر می‌رسد آلو آنتی بادی‌های ضد پلاکتی در سرم بیمار، خاصیت آتو آنتی بادی پیدا می‌کند و نه تنها پلاکت‌های تزریقی، بلکه پلاکت‌های خود بیمار را از بین می‌برد. گفتنی است استفاده از لکوتراپ، شیوع PTP را کاهش می‌دهد. استفاده از IVIg در درمان سودمند است. چنانچه بیمار با سابقه PTP به خون نیاز داشته باشد، بهتر است خون آتولوگ به او تزریق شود (۵).

□ ترومبوسیتوپنی ارثی

ترومبوسیتوپنی مرتبط با جهش‌های MYH₉

سندرم‌های مای هگلین، سباستین، فچنر و اپشتاین همگی در یک گروه جای دارند و علت همه آن‌ها، جهش در ژن زنجیره سنگین میوزین غیر ماهیچه‌ای (MYH₉) است که ژن آن روی کروموزوم ۲۲ قرار گرفته است. این گروه از بیماری‌ها با ترومبوسیتوپنی و پلاکت‌های درشت از بدو تولد نمایان می‌شود و سپس، بیشتر بیماران را دچار کاهش شنوایی و آب مروارید و نفروپاتی که به نارسایی کلیه ختم می‌شود، می‌کند. بیماری‌های مرتبط با جهش MYH₉ به صورت آتوزوم غالب به ارث می‌رسد و ترومبوسیتوپنی، به

علت نقص در بلوغ مگاکاریوسیت و اختلال در تولید است. در آنومالی مای هگلین، علاوه بر ترومبوسیتوپنی اجسامی شبیه دهل بادی در گلبول‌های سفید مشاهده می‌شود که ممکن است با تجمع میوزین جهش یافته باشد. درمان با آل ترومبوپاک، از محرک‌های گیرنده ترومبوپوئیتین، سودمند است (۶).



در آنومالی مای هگلین علاوه بر ترومبوسیتوپنی، اجسامی شبیه دهل بادی در گلبول‌های سفید مشاهده می‌شود که ممکن است از تجمع میوزین جهش یافته باشد

TABLE 9.1 Features of platelet disorders				
Platelet Features	May-Hegglin anomaly	Sebastian syndrome	Epstein syndrome	Chazot syndrome
Platelet count	+	+	+	+
Platelet size	+	+	+	+
Platelet morphology	+	+	+	+
Platelet function	+	+	+	+
Platelet survival	+	+	+	+

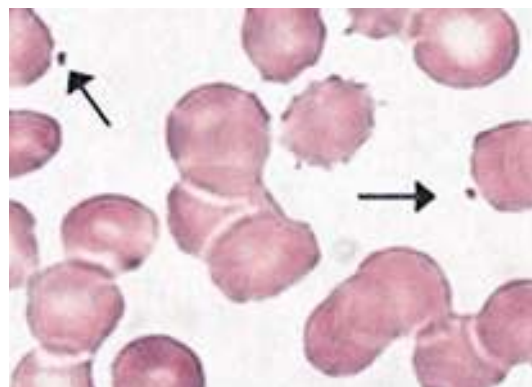
تظاهرات بالینی جهش‌های زنجیره سنگین

میوزین شماره ۹

□ سندرم ویسکات آلدريش (Wiskott-Aldrich Syndrome)

سندرم ویسکات آلدريش به شیوه وابسته به کروموزوم X، در جنس مذکر با کاهش شمارش پلاکت و با اندازه ریز $MPV = 5-5.3 \text{ FL}$ نمایان می‌شود. حجم متوسط پلاکتی به صورت طبیعی ۷ تا ۱۱ فمتولیتراست. نبود پروتئین WASP یا جهش در ژن آن که برای پلیمری شدن اکتین و علائم دهی داخل سلولی مهم است، عامل بیماری است. بیماران مبتلا ممکن است اگرما، کاهش ایمنی هومورال و سلولار و کم‌خونی همولیتیک داشته باشند و در معرض خطر حاد ابتلا به لنفوم باشند. پیوند

سلول‌های بنیادی خون ساز برای درمان بیماران سودمند است (۵).



سندرم ویسکات آلدريش با کاهش شمارش پلاکت و پلاکت‌های نقطه‌ای نمایان می‌شود. فلش پلاکت‌های نقطه‌ای را نشان می‌دهد

❑ **ترومبوسیتوپنی ارثی با فقدان مگاکاریوسیت (CAMT) (Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia)**
بیماری به شیوه اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد و در حالی که والدین مشکل پلاکتی ندارند، بیماری در ۲۵ درصد کودکان با کاهش شدید شمار پلاکت و فقدان مگاکاریوسیت در مغز استخوان از بدو تولد نمایان می‌شود. جهش در گیرنده ترومبوپوئیتین (C-MPL) عامل بیماری است. ترومبوپوئیتین فاکتور رشد و محرک سنتز پلاکتی است. احتمال ابتلا به کم خونی اپلاستیک نیز در فرد مبتلا وجود دارد (۵).

❑ **سندرم لنفوپرولیفراتیو اتوایمون (Autoimmune lymphoproliferative syndrome)**
سندرم لنفوپرولیفراتیو اتوایمون، به صورت ارثی و اکتسابی رخ می‌دهد و با تب، غدد لنفاوی بزرگ، طحال بزرگ، هایپرگاماگلوبولینمی و کم خونی همولیتیک یا ترومبوسیتوپنی اتوایمون همراه است. جهش در ژن FAS که نقش مهمی در آپوپتوز دارد، منجر به تکثیر لنفوسیت‌ها در غدد لنفاوی و سائیتوپنی خود ایمن می‌گردد. گاهی گزارش شده است که عفونت فعال با ویروس EBV، مانند

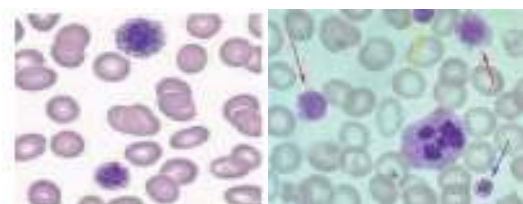
سندرم لنفوپرولیفراتیو در بزرگسالان رخ می‌دهد. بیماری با سه ویژگی اختلال لنفوپرولیفراتیو و سائیتوپنی اتوایمون و استعداد به بدخیمی‌ها بروز می‌کند. اختلال در آپوپتوز لنفوسیت‌ها، به مثابه عامل بیماری شناخته شده است. حدود دو سوم بیماران دارای جهش در سلول‌های زایا در مسیر Fas (10q24.1) هستند و حدود ۱۰ درصد جهش سوماتیک در Fas و به ندرت جهش در لیگاند Fas (کمتر از ۱ درصد) و جهش در CASP₁₀ (۲ تا ۳ درصد) دارند. میانگین بروز بیماری ۲۴ ماهگی است و بیماری با غدد لنفاوی بزرگ و بزرگی طحال و کبد بزرگ نمایان می‌شود. بیش از ۷۰ درصد بیماران به کم خونی و نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی اتوایمون مبتلا می‌شوند. از ویژگی سندرم ALPS افزایش تعداد لنفوسیت‌های T(CD₄⁺, CD₈⁻) یا سلول‌های دبل منفی (DNT) در خون محیطی است. این سلول‌ها به صورت طبیعی در افراد نرمال، حدود یک درصد است. افزایش لیگاند FAS بیشتر از ۲۰۰ پیکوگرم در سی‌سی، اینترلوکین ۱۰ بیش از ۲۰ پیکوگرم در سی‌سی و ویتامین B₁₂ بیشتر از ۱۵۰۰ نانوگرم در لیتر و اینترلوکین ۱۸ بیش از ۵۰۰ پیکوگرم در سی‌سی از یافته‌های دیگر بیماری است (۵ و ۶).

❑ سندرم پلاکت‌های خاکستری (Gray platelet syndrome)

جهش در ژن NBEAL2 (Neurobeachin-like 2) در سندرم پلاکت‌های خاکستری مطرح شده است. فرآورده این ژن پروتئینی با میدان BEACH است که برای تشکیل گرانول‌های آلفای پلاکتی و انبار کردن محتویات درونی آن اساسی است. گفتنی است رنگ بنفش قرمز پلاکت‌ها با رنگ‌های رومانوفسکی به حضور گرانول‌های آلفا مربوط است.

کاهش تعداد پلاکت و فقدان گرانول‌های آلفا که به پلاکت‌ها، نمایی خاکستری رنگ با رنگ‌های رومانوفسکی، می‌دهد از یافته‌های بیماری است. فیبروز مغز استخوان، به علت رها شدن فاکتور رشد پلاکتی (PDGF) مشاهده می‌شود. ژن NBEA-L₂ شبیه ژن چدیاک در ترافیک مواد داخل سلولی نقش ایفا می‌کند. جهش در ژن Lyst یا ژن

پلاکت‌های بیمار در پاسخ به محرک ریستوستین تجمع نمی‌کنند. ریستوستین، آنتی بیوتیکی است که در حضور فاکتور فون ویلبراند و gpIb/IX موجب تجمع پلاکتی می‌شود و از این رو، به ریستوستین کوفاکتور فون ویلبراند (R:Co) گفته می‌شود (۵).



ترومبوسیتوپنی با پلاکت‌های ژبانت و طولانی شدن شدید زمان سیلان در سندرم برنارد مشاهده می‌شود. گفتنی است در ترومبوسیتوپنی ایمونولوژیک، به علت وجود پلاکت‌های درشت و کارآمد، زمان سیلان به صورت متوسط افزایش می‌یابد

❑ بیماری فون ویلبراند تایپ 2B

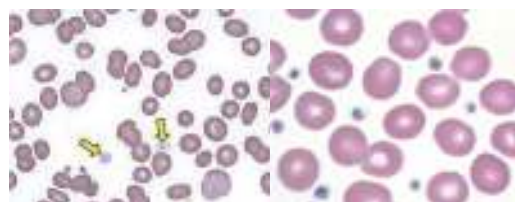
وجود فاکتور فون ویلبراند برای چسباندن پلاکت‌ها به نواحی آسیب دیده عروقی بسیار اساسی است. در تایپ 2B جهش در فاکتور فون ویلبراند، به گونه‌ای است که میل ترکیبی زیادی برای اتصال به گیرنده gpIb/IX پلاکت‌های در حال استراحت دارد و از این رو، با آغشته کردن پلاکت‌ها موجب پاک شدن آن‌ها از گردش خون و ایجاد نمای ترومبوسیتوپنی شبیه به ITP مزمن می‌شود. از ویژگی بیماری، افزایش فعالیت RIPA است؛ یعنی پلاکت‌ها در مجاورت غلظت اندک ریستوستین تجمع می‌کنند (۵).

❑ جهش در فاکتور نسخه برداری GATA-1

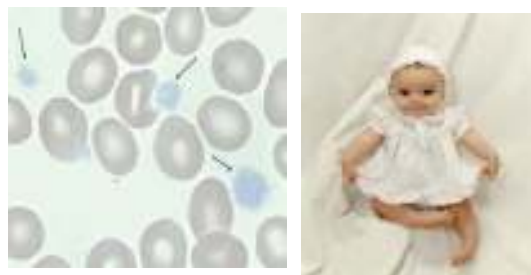
ژن فاکتور گاتا-۱ روی کروموزوم X است و فرآورده آن، فاکتور نسخه برداری مهمی در تولید پلاکت و گلبول قرمز به شمار می‌رود و از این رو، جهش‌های آن با ترومبوسیتوپنی و کم خونی همراه است. بیماری بیشتر در جنس مذکر نمایان می‌شود و می‌توان پلاکت‌های درشت هاپیوگرانولار را در خون محیطی مشاهده کرد. گفتنی است جهش‌های

چندپاک هیگاشی که فرآورده‌های آن در گروه پروتئین‌های دارای میدان BEACH است، به پخش نشدن لیزوزوم‌ها و در نتیجه، تولید گرانول‌های بزرگ در سلول‌های خونی منجر می‌شود (۷).

اختلال پلاکتی در سندرم ARC (Arthrogryposis renal dysfunction cholestasis) که با اختلال اسکلتی، کلیوی و کبدی همراه است، مانند سندرم پلاکت‌های خاکستری، با خون ریزی و نقص در گرانول‌های آلفا جلوه می‌کند. اختلالات اسکلتی در این سندرم، به صورت مفاصل منحنی شکل و پرانتری است (۶). در سندرم هرمانسکی پودلاک که به شیوه آتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد، فقدان گرانول‌های دلتا یا گرانول‌های فشرده، همراه با آلبینیسم مشاهده می‌شود (۵).



پلاکت‌های نرمال در سمت راست و پلاکت‌های خاکستری در سمت چپ با فلش مشخص شده است



اختلال پلاکتی در سندرم ARC

❑ سندرم برنارد سولیر (Bernard Soulier)

این اختلال به شیوه آتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد و از شاخص‌های آن، ترومبوسیتوپنی خفیف تا متوسط، پلاکت‌های درشت گاهی تا ۲۰ میکرومتر، زمان سیلان طولانی و فقدان یا نقص در کمپلکس گلیکوپروتئینی Ib/IX/V پلاکت را می‌توان نام برد. این کمپلکس گلیکوپروتئینی، گیرنده فاکتور فون ویلبراند است.

بیماری به شیوه آتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. اختلال در تشکیل استخوان و وجود ترومبوسیتوپنی، شک را به جهش‌های ژن HOX سوق می‌دهد (۷).



سندرم TAR

□ اختلال ارثی پلاکتی و استعداد ابتلا به لوسمی حاد مایلو بلاستیک (FPD/ AML)

ترومبوسیتوپنی خفیف تا متوسط با اندازه نرمال و زمان سیلان نسبتاً طولانی با اختلالی مانند واکنش به مصرف آسپیرین، از ویژگی این بیماری familial platelet disorder with predisposition to AML است که به شیوه آتوزوم غالب به ارث می‌رسد. علت ابتلا به این بیماری، حذف یا جهش یک کپی از ژن $RunX_1$ ($CBFA_2$) است که با نام $AML-1$ نیز شناخته می‌شود. حدود ۳۰ درصد بیماران در دوران زندگی به AML یا سندرم‌های MDS مبتلا می‌شوند (۴).

□ ترومبوسیتوپنی - استوماتوسیتوز مدیترانه‌ای

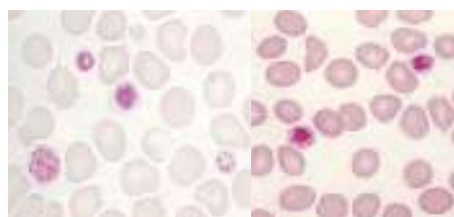
فیتوس ترولمی یا سیتوس ترولمی نوعی بیماری متابولیک با افزایش جذب کلسترول و شبه کلسترول‌های گیاهی در روده است. جهش در ژن‌های $ABC G_5$ و $ABC G_8$ در این بیماری گزارش شده است. گمان می‌رود ماکروترومبوسیتوپنی با استوماتوسیتوز ناشی از افزایش فیتوس ترول ها در خون همراه باشد؛ از این رو سنجش اندازه پلاکت در بیمار با افزایش کلسترول و ترومبوسیتوپنی شایان توجه است (۶).

GATA-1 در ترومبوسیتوپنی وابسته به کروموزوم X، در همراهی ترومبوسیتوپنی و تالاسمی وابسته به کروموزوم X، پورفیریای اریتروپوئیتیک، لوسمی $AML-M_7$ و میلوپرولیفراتیو موقتی در سندرم داون مطرح شده است (۶).

□ سندرم پاریس - تروزو (paris - Trousseau syndrome)

ترومبوسیتوپنی مزمن با پلاکت‌های غیر طبیعی و گرانول‌های ژبانت که با رنگ گیمسا به رنگ قرمز در می‌آید و نیز حضور میکرومگاکاریوسیت‌های فراوان در مغز استخوان از ویژگی‌های این سندرم است که در نتیجه حذف $11q$ بروز می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که حذف فاکتور نسخه برداری FLi-1 که در روند تکامل مگاکاریوسیت نقش دارد، عامل بیماری است.

از مهم‌ترین فاکتورهای نسخه برداری برای تولید پلاکت می‌توان به $GATA-1$ ، $FOG-1$ و $FLi-1$ اشاره کرد. بیماری به شیوه آتوزوم غالب به ارث می‌رسد. گفتنی است حذف $11q$ در بیماری جاکابسون نیز مشاهده شده است و از این رو، ممکن است اختلالات قلبی و اسکلتی و عقب افتادگی ذهنی در برخی بیماران، همراه با ترومبوسیتوپنی مشاهده شود (۵).



پلاکت‌های غیرطبیعی و گرانول‌های ژبانت در سندرم پاریس تروزو که با رنگ گیمسا به رنگ قرمز در می‌آید

□ ترومبوسیتوپنی با فقدان استخوان رادیوس TAR

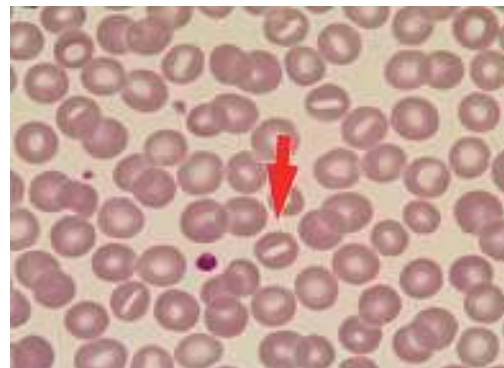
فقدان یا کوتاه شدن بازوها، همراه با ترومبوسیتوپنی شدید از بدو تولد، ویژگی سندرم TAR یا Thrombocytopenia with absent radii است.

این عارضه مرگ و میری ۱۰ درصدی دارد. خون ریزی مغزی و تأخیر در تکامل نورولوژیک در ۲۵ درصد مواقع رخ می‌دهد. شدت عارضه، از وضعیت خفیف تا خون ریزی مغزی متغیر است. مثبت بودن سابقه ترومبوسیتوپنی در نوزادان قبلی تشخیص را قطعی می‌کند. تشخیص‌های افتراقی در ترومبوسیتوپنی نوزاد عبارت‌اند از:

- ۱- عفونت خون
 - ۲- انعقاد داخل عروقی منتشره
 - ۳- نارسایی جفت
 - ۴- عفونت‌های دوران جنینی
 - ۵- آسفیکسی
 - ۶- ترومبوسیتوپنی آتوایمون و آلوایمون
- چنانچه پلاکت نوزاد کمتر از ۳۰۰۰۰ باشد، باید به صورت اورژانس ۱۰cc/kg کنستانتره پلاکت سازگار، به نوزاد تزریق کرد و دو مرتبه شمارش را کنترل کرد. پلاکت شسته شده مادر یا پلاکت اقوام درجه اول مادر، ممکن است با نوزاد سازگار باشد. تزریق ایمونوگلوبولین‌های وریدی (IVIg) نیز ممکن است سودمند باشد. امکان دارد تزریق هم زمان IVIg و پلاکت‌های راندوم نیز موجب افزایش پلاکت در ترومبوسیتوپنی آلوایمون شود. خطر ترومبوسیتوپنی برای نوزادان بعدی با توجه به ژنوتایپ پلاکت پدر بین ۵۰ تا ۱۰۰ درصد است.
- عبور آتوانتی بادی ضد پلاکتی از مادر مبتلا به لوپوس یا ITP، ممکن است موجب ترومبوسیتوپنی نوزاد گردد. شدت بیماری و شمارش پلاکتی مادر ممکن است تا حدی، شدت ترومبوسیتوپنی را در نوزاد پیش بینی کند. خطر خون ریزی مغزی در این وضعیت، بسیار کمتر از حدود یک درصد است (۶).

□ سندرم کازاباخ - مریت

سندرم کازاباخ - مریت یا همانژیوم با ترومبوسیتوپنی، بیماری نادر است که با تومور واسکولار منجر به احتباس و مصرف شدن پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی و در نتیجه، خون ریزی می‌شود. این بیماری را می‌توان از بدو تولد شناسایی کرد (۳).



ترومبوسیتوپنی - استوماتوسیتوز مدیترانه‌ای

□ ترومبوسیتوپنی نوزادی (Neonatal thrombocytopenia)

شمارش پلاکتی جنین نرمل از سه ماهه دوم بیشتر از ۱۵۰۰۰۰ در میلی مترمکعب است و تنها حدود دو درصد نوزادان رسیده در بدو تولد، ترومبوسایتوپنیک هستند. ترومبوسیتوپنی در نوزادانی که در بخش مراقبت‌های ویژه (NICU) بستری می‌شوند، در حدود ۲۵ درصد مواقع رخ می‌دهد و شیوع آن در نوزادان نارس بیمار به ۵۰ درصد نیز می‌رسد. برای علت یابی ترومبوسیتوپنی نوزاد، شناخت زمان نمایان شدن آن مهم است؛ این که آیا از دوران جنینی آغاز شده یا اندکی بعد از تولد، یعنی کمتر از سه روز و یا دیرتر رخ داده است. شروع زودرس ترومبوسیتوپنی نوزاد، به‌ویژه در نوزادان نارس ممکن است ناشی از نارسایی جفت و هایپوکسی جنین باشد (۴).

□ ترومبوسیتوپنی آلوایمون نوزادی

ترومبوسیتوپنی آلوایمون نوزادی با خطر فراوان خون‌ریزی همراه است و زمان مشاهده آن اوایل تولد، یعنی در کمتر از سه روز است؛ در این حالت آلو آنتی بادی مادر که علیه آنتی ژن‌های پلاکتی نوزاد فعال است، با عبور از جفت موجب تخریب پلاکت‌های جنین می‌گردد. بیشترین هدف این آنتی بادی‌ها، آنتی ژن‌های پلاکتی HPA-1a و HPA-5b است. تحریک مادر برای ساختن آنتی بادی ممکن است در حین بارداری یا تزریق خون قبلی باشد. شیوع ترومبوسیتوپنی آلوایمون در نوزادان زنده حدود یک به هزار است.



تابلوی اختلالات شایع ارثی پلاکت همراه با یافته‌های آزمایشگاهی

Syndrome	Affected gene chromosomal location	Inheritance	Associated phenotype
MYH9-related diseases May-Hegglin anomaly, Fechtner, Epstein & Sebastian syndromes	MYH9 22q12-13	AD	Various combinations of leukocyte inclusions, deafness, nephritis, cataracts. Large platelets
Mediterranean macrothrombocytopenia	GP1BA, possibly others 17p13	AD	Large platelets
Bernard-Soulier syndrome	GP1BA, GP1BB, GP9 17p13, 22q11 and 3q21	AR	Giant platelets, platelet adhesion defect, abnormal aggregation to thrombin
Platelet-type VWD	GP1BA 17p13	AD	Enlarged platelets. Defective adhesion due to spontaneous binding of VWF to GP1ba and cleavage of VWF multimers
Familial platelet disorder/acute myelogenous leukemia	RUNX1 (CBFA2, AML1) 21q22	AD	Myelodysplasia, propensity for leukemia. Platelet dysfunction
Chromosome 10/THC2	FLJ14813 10p11-12	AD	None
Paris-Trousseau / Jacobsen syndromes	Hemizygous deletion including FLJ111q23	AD	Cardiac and facial defects, mental retardation Enlarged platelets and large granules

Chromosome 10/THC2	FLJ14813 10p11-12	AD	None
Paris-Trousseau / Jacobsen syndromes	Hemizygous deletion including FLJ111q23	AD	Cardiac and facial defects, mental retardation Enlarged platelets and large granules
Gray platelet syndrome	Unknown	Mostly recessive	Myelofibrosis, Enlarged platelets with no α -granules, platelet dysfunction
Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)	c-MPL 1p34	AR	Severe thrombocytopenia at birth. Progressive aplasia
Thrombocytopenia and absent radii (TAR)	Large deletion 1q21.1	AR	Shortened/absent radii bilaterally
Amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis	HDXA1 7p15-14	AD	Fused radius, incomplete range of motion
Wiskott-Aldrich syndrome	WAS Xp11.23-p11.22	X-linked	Immunodeficiency, eczema, lymphoma, small platelets. Defective platelet and lymphocyte function
X-linked thrombocytopenia (XLT)	WAS	X-linked	Small platelets, no immune problems
GATA-1-related thrombocytopenia with dyserythropoiesis	GATA1 Xp11.23	X-linked	Dyserythropoiesis $\pm$ anemia, β -thalassaemia in some patients (XLT). Platelet dysfunction, large platelets

AR, autosomal recessive inheritance; AD, autosomal dominant inheritance. The DiGeorge/Velocardiofacial syndrome is occasionally familial but largely de novo in origin and is not included in the Table. Type 2B VWD is accompanied by a familial thrombocytopenia in some families.



References

- 1- Keohane E, Smith L, Walenga J: *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications*, 5th ed, 2016, Elsevier Health Sciences.
- 2- Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EG: *Postgraduate haematology*, 7th ed, 2014, John Wiley & Sons.
- 3- Hoffman R: *Hematology, Basic Principles and Practice*, 6th ed, 2013, Elsevier Health Sciences.
- 4- Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, Alving BM: *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 3rd ed, 2013, Elsevier Health Sciences.
- 5- McPherson RA, Pincus MR: *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*, 22nd ed, 2011 - 2017, Elsevier Health Sciences.
- 6- Wintrobe MM, Greer JP: *Wintrobe's clinical hematology*, 13th ed, 2014, Lippincott Williams & Wilkins.
- 7- McKenzie SB, Williams JL, Landis-Piwowar K: *Clinical Laboratory Hematology*, 2nd ed, 2010, Pearson.

