

انواع نوتروپنی ها در بیماران با عفونت های مکرر

● دکتر حبیب اله گل افشان
دکترای علوم آزمایشگاهی، عضو هیئت
علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز



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



● محمد اسماعیل خدمتی
دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم
پزشکی شیراز



چکیده

در این حالت باید به دنبال علت یابی نوتروپنی بود.
- یافتن اجسام هاول ژولی گویای نبود طحال یا وجود طحال کم کار است.
- بیمار مبتلا به آنمی داسی شکل مستعد عفونت با میکروب های کپسول دار، به علت کاهش کارایی طحال است.
- یافتن ترومبوسیتوپنی و پلاکت های بسیار ریز ($\text{Plat}\downarrow, \text{MPV}\downarrow$) ممکن است گویای سندرم کاهش ایمنی ویسکوت آلد ریچ باشد.
- یافتن تعداد زیادی اکانتوسیت در خون محیطی ممکن است گویای فنوتایپ مک لود و همراهی این فنوتایپ با بیماری گرانولومایی مزمن (CGD) باشد.
۲. اندازه گیری ایمونوگلوبولین ها و کمپلمان
- کاهش انواع ایمونوگلوبولین ها گویای سندرم کاهش ایمنی بروتون است.
- افزایش بیش از حد IgE (بیشتر از ۲۵۰۰ واحد در سی سی) گویای سندرم جاب یا سندرم هایپر IgE با آبه های مکرر است.
- کاهش اجزای کمپلمان موجب عفونت های مکرر به ویژه با نایسریا می شود.

عفونت های مکرر در میان کودکان شایع است. برای بررسی علت عفونت یک پانل از تست های آزمایشگاهی و مطالعه گستره محیطی و مورفولوژی سلول ها می تواند در بسیاری از موارد در تشخیص علت عفونت های مکرر راهگشا باشد. تکنولوژی کریسپر (Crispr) دریچه نوینی برای درمان نوتروپنی های ارثی باز کرده است.

کلمات کلیدی: عفونت های مکرر، نوتروپنی ارثی و اکتسابی، تکنولوژی کریسپر

بررسی آزمایشگاهی بیمار با عفونت های مکرر

آبه ها و عفونت های مکرر ممکن است در زمینه اختلال در سیستم فاگوسیتوز یا ایمنی، اختصاصی باشد و از این رو نکات آزمایشگاهی زیر برای تشخیص علت عفونت های مکرر توصیه می شود:

۱. آزمایش CBC و بررسی گستره محیطی
- ممکن است عفونت های مکرر در زمینه نوتروپنی باشد. شمارش مطلق نوتروفیل کمتر از ۱۵۰۰ را نوتروپنی گویند.



۳. شمارش لنفوسیت‌های T و انجام تست پوستی و تست‌های تحریک لنفوسیتی
۴. تست NBT یا DHR_{123} برای بررسی بیماری گرانولومایی مزمن (CGD)
۵. مطالعات کموتاکسی
۶. آنالیز فلوسیتومتری برای مارکرهای سطحی CD_{11}/CD_{18} به منظور بررسی اختلال در چسبندگی نوتروفیل‌ها (LAD)
۷. رنگ آمیزی میلوپروکسیداز به منظور ارزیابی آنزیم پراکسیداز در گرانولوسیت‌ها
۸. حضور گرانول‌های بسیار درشت در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها و گرانول‌های تکی بزرگ در لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها گویای آنومالی چدپاک هیگاشی و میل به عفونت‌های مکرر است.
- کاهش گرانول‌های ثانویه در نوتروفیل، مانند کمبود لاکتوفرین به صورت نوتروفیل‌های دولوبه همچون پلگر هیوت جلوه می‌کند. (۱)

□ نوتروپنی

طیف شمارش گلبول سفید در فردی نرمال بین $4500/mm^3$ تا 10000 با میانگین $7500/mm^3$ است. نوتروپنی به کاهش شمارش مطلق نوتروفیل (absolute neutrophil count, ANC) گفته می‌شود که متأثر از سن و جنس و نژاد است.

$$ANC = WBC \times (\text{درصد Neutrophils در درصد})$$

شمارش مطلق نوتروفیل برای شخصی با $WBC=10000$ با 60% درصد نوتروفیل و 5% درصد باند، برابر 6500 در میلی متر مکعب است:

$$ANC = 10000 \times (60+5) = 6500/mm^3$$

مقدار ANC کمتر از 1500 به مثابه نوتروپنی قلمداد می‌شود که خود، به سه درجه خفیف (1000 تا 1500) و متوسط (500 تا 1000) و شدید (کمتر از 500) تقسیم می‌شود.

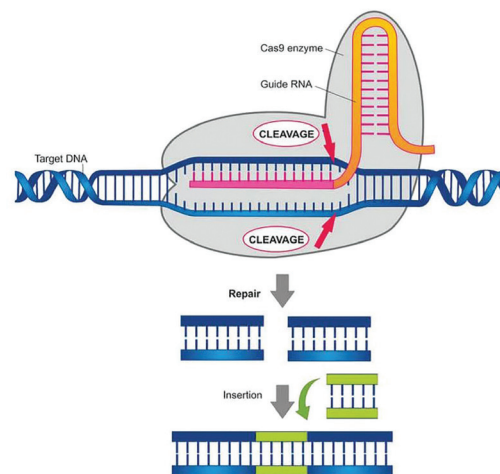
در استعداد به عفونت به غیر از نوتروپنی، فاکتورهای دیگر نیز دخیل‌اند؛ برای مثال نوتروپنی ناشی از شیمی درمانی بیشتر از نوتروپنی ناشی از بیماری‌های اتوایمونی فرد را

در معرض خطر عفونت قرار می‌دهد. افزایش خطر عفونت به طول دوره نوتروپنی بستگی دارد. نوتروپنی ممکن است به صورت کاذب و ارثی و اکتسابی باشد. البته بیماری‌های فراگیر مغز استخوان، مانند کم خونی آپلاستیک و لوسمی‌ها و سندرم‌های مایلودیس پلاستیک با نوتروپنی همراه‌اند؛ ولی در حالتی که نوتروپنی، تنها اختلال هماتولوژی در بیمار باشد که به نوتروپنی مجزا موسوم است، علل گوناگونی مطرح می‌شود. (۲)

گفتنی است نوتروپنی نژادی در برخی جمعیت‌ها، به ویژه در مناطق مالاریا خیز مشاهده شده است و احتمال داده می‌شود که در رابطه با پلی مورفیسم ژن گروه خون دافی باشد. گروه خون دافی گیرنده مالاریا از نوع ویواکس است. نوتروفیلی خوش خیم خانوادگی با 800 تا 1400 در میلی متر مکعب که به شیوه اتوزوم غالب به ارث می‌رسد، گزارش شده است. نوتروپنی خوش خیم بدون سابقه خانوادگی معمولاً به صورت خود به خود در حدود چهار سالگی بهبود می‌یابد و علت‌های مختلف ایمونولوژیک برای آن ذکر شده است. نوتروپنی شدید ایدیوپاتیک معمولاً در اواخر دوران کودکی، با ریسک عفونت بسیار زیاد گزارش شده است. (۳)

□ نوتروپنی کاستمن

نوتروپنی ارثی شدید یا نوتروپنی کاستمن با شمارش مطلق گرانولوسیتی (Absolute granulocytic count, AGC) کمتر از 500 در میلی متر مکعب و احتمال ابتلا به عفونت‌های مکرر با استافیلوکوکوس، اشرشیا ای کلی و سودوموناس پدیدار می‌شود. تشخیص در اوان کودکی از سه ماهگی یا زودتر، از ویژگی این نوتروپنی است. آپپتوز پیش‌سازهای نوتروفیل از علل بیماری ذکر شده است. بیماری به شیوه اتوزوم غالب و مغلوب و وابسته به X، به ارث می‌رسد. جهش در ژن الاستاز در حدود 55% درصد مواقع، جهش HAX_1 ، جهش GFI از فاکتورهای نسخه برداری برای بیان ژن‌های گرانولوپوئز، جهش در پروتئین WASP و جهش در ژن G6PC3 از عوامل بیماری است. ممکن است در گیرنده G-CSF برخی بیماران که به درمان G-CSF، یعنی فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی پاسخ کافی نمی‌دهند، جهش رخ دهد. این دسته از افراد، مستعد تبدیل بیماری به



شکل ۱- فناوری ویرایش ژنوم که ویرایش ژن نیز نامیده می‌شود، گروهی از فناوری‌ها است که به دانشمندان توانایی تغییر DNA یک موجود را می‌دهد. این فناوری‌ها اجازه می‌دهند تا مواد ژنتیکی در مکان‌های خاصی از ژنوم اضافه، حذف یا تغییر داده شوند. چندین رویکرد برای ویرایش ژنوم ایجاد شده است.

یکی از معروف‌ترین آن‌ها CRISPR-Cas9 نامیده می‌شود که مخفف تناوب‌های کوتاه پالیندروم فاصله دار منظم خوشه‌ای یا clustered regularly interspaced short palindromic repeats و پروتئین ۹ مرتبط با CRISPR است. سیستم CRISPR-Cas9 هیجان زیادی را در جامعه علمی ایجاد کرده است زیرا سریع‌تر، ارزان‌تر، دقیق‌تر و کارآمدتر از سایر روش‌های ویرایش ژنوم است.

CRISPR-Cas9 از یک سیستم ویرایش ژنوم طبیعی اقتباس شده است که باکتری‌ها از آن به عنوان دفاع ایمنی استفاده می‌کنند. هنگامی که باکتری‌ها با ویروس‌ها آلوده می‌شوند، قطعات کوچکی از DNA ویروس‌ها را می‌گیرند و آن‌ها را با الگوی خاصی در DNA خود وارد می‌کنند تا بخش‌هایی به نام آرایی‌های CRISPR ایجاد کنند. آرایی‌های CRISPR به باکتری‌ها این امکان را می‌دهد که ویروس‌ها یا ویروس‌های مرتبط و مشابه را به خاطر

بسپارند. اگر ویروس‌ها دوباره حمله کنند، باکتری‌ها قطعات RNA را از آرایی‌های CRISPR تولید می‌کنند که مناطق خاصی از DNA ویروس‌ها را شناسایی کرده و به آن متصل می‌شوند. سپس باکتری‌ها از Cas9 یا یک آنزیم مشابه برای جدا کردن DNA استفاده می‌کنند که ویروس را از کار می‌اندازد. (۴)

محققان این سیستم دفاعی ایمنی را برای ویرایش DNA تطبیق دادند. آن‌ها یک قطعه کوچک از RNA را با یک توالی راهنما کوتاه ایجاد می‌کنند که به یک توالی هدف خاص در DNA سلول متصل می‌شود مانند بخش‌های RNA که باکتری‌ها از آرایی CRISPR تولید می‌کنند. این RNA راهنما به آنزیم Cas9 نیز متصل می‌شود. هنگامی که RNA راهنما به سلول وارد می‌شود، توالی DNA مورد نظر را تشخیص می‌دهد و آنزیم Cas9، DNA را در محل مورد نظر برش می‌دهد. (۴)

اگر چه Cas9 آنزیمی است که بیشتر استفاده می‌شود، آنزیم‌های دیگر به عنوان مثال Cpf1 نیز می‌توانند استفاده شوند. هنگامی که DNA بریده شد، محققان از ماشین آلات ترمیم DNA خود سلول برای افزودن یا حذف قطعاتی از مواد ژنتیکی یا ایجاد تغییراتی در DNA با جایگزینی یک بخش موجود با یک توالی DNA سفارشی استفاده می‌کنند. ویرایش ژنوم در پیشگیری و درمان بیماری‌های انسانی بسیار مورد توجه است. در حال حاضر، ویرایش ژنوم در سلول‌ها و مدل‌های حیوانی در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی برای درک بیماری‌ها استفاده می‌شود. دانشمندان هنوز در حال تحقیق، برای تعیین بی خطر و مؤثر بودن این روش برای استفاده در افراد می‌باشند. (۴)

این تغییرات تنها در بافت‌های خاصی ایجاد می‌شوند و از نسلی به نسل دیگر منتقل نمی‌شوند. با این حال، تغییراتی که در ژن‌های سلول‌های تخمک یا اسپرم یا ژن‌های یک جنین ایجاد می‌شود، می‌تواند به نسل‌های آینده منتقل شود. با وارد کردن ژن سالم الاستاز به سلول مادر خون ساز امکان دارد نوتروپنی‌های ارثی درمان گردد. (۴)

□ نوتروپنی دوره‌ای

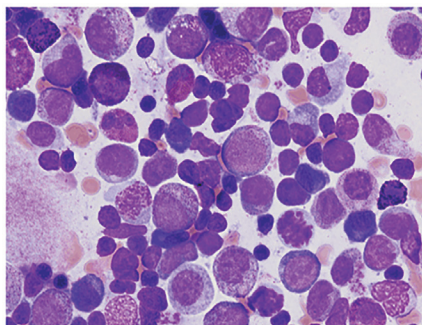
نوتروپنی دوره‌ای، تقریباً هر ۲۱ روز با شمارش نوتروفیل



۷. بیماری ذخیره‌ای گلیکوزن

۸. هایپوپلازی کارتیلاژ مو

۹. سندرم‌های کاهش ایمنی



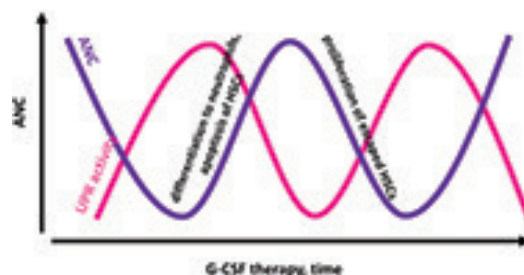
شکل ۳- مغز استخوان در نوتروپنی های ارثی ایست بلوغ را در مراحل اولیه چرخه بلوغ مانند پرومایلوپت و یا مایلوپت را نشان می‌دهد.

مغز استخوان در نوتروپنی های ارثی ایست بلوغ را در مراحل اولیه چرخه بلوغ مانند پرومایلوپت و یا مایلوپت را نشان می‌دهد در حالی که ایست بلوغ در نوتروپنی های ایمونولوژیک و ناشی از دارو در مراحل آخر بلوغ مانند باند و متامایلوپت دیده می‌شود. ایست بلوغ بدین مفهوم است که برای مثال بلوغ تا مایلوپت ادامه دارد و بعد از آن بلوغ بیشتر دیده نمی‌شود.

سندرم شوخ من با نوتروپنی از اوایل کودکی بروز می‌کند و به نارسایی مغز استخوان ختم می‌شود. این بیماری با اختلال ترشحات پانکراس و نقص اسکلتی همراه است. عقب افتادگی شدید ذهنی، اسهال، کاهش وزن و عفونت مکرر گوش در بیماران مشاهده شده است. جهش در ژن SBDS روی کروموزوم 7q که در تنظیم پروسه RNA ریپوزومی نقش دارد، علت بیماری است. بیماران مستعد ابتلا به AML/MDS هستند و درمان با G-CSF سودمند است. پیوند با سلول‌های مادر خون ساز باعث بهبودی می‌شود. (۲)

کم خونی فانکونی علت مهم کم خونی آپلاستیک ارثی است که به شیوه اتوزوم مغلوب یا وابسته به X به ارث می‌رسد و ناشی از جهش در ژن‌های ترمیم DNA است. کم خونی آپلاستیک معمولاً در سن هفت سالگی بروز می‌کند. ژن‌های جهش یافته متعددی در اتیولوژی مطرح شده

AGC $\leq$ 200 در میلی متر معکب بروز می‌کند. البته طول دوره به کوتاهی ۱۲ روز و به بلندی ۳۶ روز گزارش شده است. طول دوره نوتروپنی ۳ تا ۵ روز است و ممکن است با عفونت پوست و دستگاه تنفس و گوش نیز رخ دهد. آزمایش CBC برای شش هفته، هر دو هفته یک بار توصیه می‌شود. (۳)



شکل ۲- نوتروپنی دوره‌ای، تقریباً هر ۲۱ روز با شمارش نوتروفیل AGC $\leq$ 200 در میلی متر معکب بروز می‌کند. استفاده از G-CSF در درمان نوتروپنی دوره‌ای طول زمان نوتروپنی را کاهش می‌دهد و بیمار را مستعد لوسمی نمی‌کند.

تقریباً در صد در صد بیماران، جهش نقطه‌ای در ژن الاستاز دیده می‌شود. البته جهش آن با جهش نوتروپنی کاستمن تفاوت دارد و تناوب در شمارش مونوسیت و ائوزینوفیل و پلاکت هم مشاهده شده است و چه بهتر که اسم آن هماتوپوئز دوره‌ای باشد. برخلاف شمارش نوتروفیل‌ها، تعداد این سلول‌ها، از قبیل مونوسیت در طی دوره نوتروپنی افزایش می‌یابد. استفاده از G-CSF در درمان نوتروپنی دوره‌ای طول زمان نوتروپنی را کاهش می‌دهد و بیمار را مستعد لوسمی نمی‌کند. بیماری به شیوه اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. برخی سندرم‌های اختلالات ارثی با نوتروپنی همراه است؛ برای مثال می‌توان به سندرم‌های زیر اشاره کرد:

۱. سندرم شوخمن دیاموند

۲. کم خونی فانکونی

۳. چدیاک هیگاشی

۴. دیس کراتوز ارثی

۵. مایلوکاتکسی

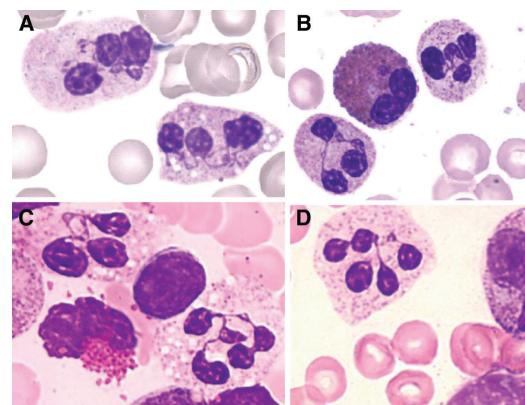
۶. سندرم هرمانسکی پودلاک

است و تا کنون نیز ۱۵ گروه Complementary توضیح داده شده است. علاوه بر کم خونی، حدود دو سوم بیماران اختلالات دیگری از قبیل کوتاهی قد، هایپرپیگمانته شدن پوست، لکه‌های شیر قهوه‌ای و استعداد به AML/MDS و سرطان سلول‌های پوششی دارند.

دیس کراتوز ارثی (DKS) گونه‌ای بیماری چند ارگانی است که با کم خونی، نوتروپنی، دیستروفی ناخن، لکوپلاک و رنگ دانه‌های غیر طبیعی همراه است و ناشی از جهش در ژن DKC_1 روی کروموزوم Xq28 است که در نگهداری طول تلومر نقش مهمی دارد. نوتروپنی علاوه بر بیماری ذخیره‌ای گلیکوژن در اختلالات متابولیکی، مانند اسیدمی پروپیونیک و متیل مالونیک و ایزووالریک مشاهده شده است. (۱)

مایلوکاتکسی اختلالی نادر است که در آن نوتروفیل‌های بالغ در خون محیطی رها نمی‌شود و در مغز استخوان باقی می‌ماند. نوتروفیل‌های محبوس شده مورفولوژی غیر طبیعی دارند. از قبیل واکوئل‌های سیتوپلاسمی و هسته پیکنوتیک و هیپرسمگمانته با رشته‌های طولیل کروماتینی بین لوبول‌ها.

به مجموع مایلوکاتکسی، هایپوگاماگلوبولینمی، کاهش ایمنی و زگیل، سندرم WHIM گفته می‌شود که ناشی از جهش در ژن $CXCR_4$ است و موجب می‌شود سلول‌های نوتروفیل محکم به استرومای مغز استخوان بچسبند. آنتاگونیست‌های $CXCR_4$ ، مانند Plerixafor هستند و درمان آن‌ها با G-CSF سودمند خواهد بود.



شکل ۴- در سندرم ویم (Whim) به

مجموعه زگیل، کاهش ایمونوگلوبولین، عفونت و مایلوکاتکسی گفته می‌شود. چسبیدن محکم سلول‌های بالغ رده مایلویدی به استرومای مغز استخوان مانع از رها شدن نوتروفیل‌ها به جریان خون می‌شود. گستره محیطی علاوه بر نوتروپنی، مورفولوژی غیرطبیعی نوتروفیل از قبیل فیلامنت‌های طولانی بین لوب‌ها و هسته‌های قرینه (Mirror Shape) را نشان می‌دهد.

نوتروپنی در چدیاک هیگاشی، ناشی از جهش در ژن LYST، یا ژن کنترل کننده ترافیک لیزوزومی است و در سندرم هرمانسکی نیز به علت جهش در ژن $AP3B_1$ رخ می‌دهد که در انتقال لیزوزوم‌ها نقش دارد.

سندرم هایپوپلازی کارتیلاژ-مو، با داشتن قد کوتاه و موهای ظریف و نقص در ایمنی ناشی از جهش در ژن RMRP روی کروموزوم ۹ بروز می‌کند. نوتروپنی و کاهش ایمنی، خطرات عفونت را در این بیماران افزایش می‌دهد. (۳)

□ نوتروپنی بعد از عفونت

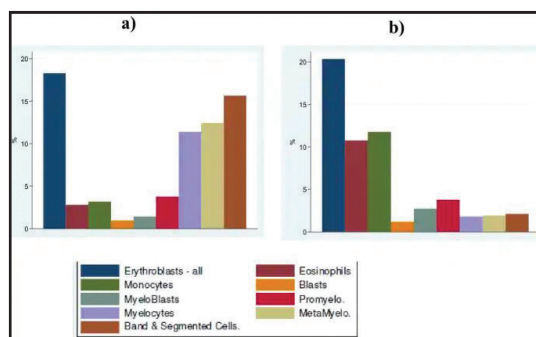
تعدادی از بیماری‌های ویروسی موجب نوتروپنی موقت می‌شوند که در این میان می‌توان به سرخچه و واریسلا، هپاتیت A، آنفلانزا و ... اشاره کرد. نوتروپنی معمولاً در اوج وایرمی رخ می‌دهد و در بیشتر مواقع، پس از یک هفته بهبود می‌یابد. گاهی نوتروپنی ناشی از هپاتیت B و EBV طولانی مدت است. نوتروپنی شدید با ابتلا به عفونت‌های میکروبی فراگیر، به ویژه در نوزادان و بیماران کهنسال به علت کاهش ذخیره گرانولوسیتی در مغز استخوان دیده می‌شود. نوتروپنی در حصبه و تب مالت نیز گزارش شده است. (۲)

□ نوتروپنی ناشی از دارو

بسیاری از داروها به صورت پیش بینی شده و پیش بینی نشده موجب نوتروپنی می‌شود؛ برای مثال داروهای آنتی نئوپلاسم یا آنتی ویرال و سرکوب‌گرهای ایمنی با توجه به مقدار دارو، موجب نوتروپنی می‌شود. نوتروپنی ناشی از دارو، به صورت تیپیک یک تا دو هفته بعد از مصرف دارو رخ می‌دهد و بعد از چند روز از قطع دارو بهبودی



حاصل می‌شود. البته زمان بهبودی متغیر است. داروها با مکانیسم‌های ایمنی و سرکوب مغز استخوان موجب نوتروپنی می‌شوند. بهبودی از نوتروپنی دارویی با ظاهر شدن مونوسیت و سلول‌های نارس آغاز می‌شود. گاهی خیز برگشت لکوسیت آنقدر شدید است که سلول‌های بلاست به صورت موقت وارد خون محیطی می‌شوند. ممکن است آزمایش مغز استخوان تا حدی دوره نوتروپنی را پیش‌بینی کند. مغز استخوان هاپیرسلولار با کاهش طول دوره نوتروپنی همراه است. (۳)



شکل ۵- در یک مغز استخوان طبیعی حدود ۹۵ درصد سلول‌های مایلوئیدی شامل مایلوپوسیت، متامایلوپوسیت، باند و نوتروفیل بالغ است و سلول‌های بلاست و پرومایلوپوسیت تنها کمتر از ۵ درصد از رده مایلوئیدی را شکل می‌دهد.

در یک مغز استخوان طبیعی حدود ۹۵ درصد سلول‌های مایلوئیدی شامل مایلوپوسیت، متامایلوپوسیت، باند و نوتروفیل بالغ است و سلول‌های بلاست و پرومایلوپوسیت تنها کمتر از ۵ درصد از رده مایلوئیدی را شکل می‌دهد. در نوتروپنی‌های ارثی و اکتسابی مغز استخوان فاقد سلول‌های بالغ نوتروفیلی است.

سندرم فلتی و لوسمی لنفوسیت‌های بزرگ دانه دار (LGL) با تخریب ایمونولوژیک نوتروفیل با نوتروپنی شدید رخ می‌دهد. حدود ۹۰ درصد بیماران با سندرم فلتی با تکثیر سلول‌های LGL در رابطه با روماتیسم مفصلی از نظر HLA-DR4⁺ هستند. به مجموعه طحال بزرگ و نوتروپنی و آرتریت روماتوئید سندرم فلتی می‌گویند. بیماری‌های اتوایمیون، از قبیل وگنر و لوپوس و

هایپرتیروئیدیسم نیز ممکن است با نوتروپنی همراه باشد. نوتروپنی آلوایمیون در نوزادان ممکن است با عبور آنتی‌بادی‌های ضد نوتروفیلی مادر از جفت، دو ماه ادامه یابد. نوتروپنی اتوایمیون اولیه نیز ممکن است در کودکان ۶ تا ۱۰ ساله رخ دهد. آپلازی خالص گلبول‌های سفید، بیماری نادر است که در بیشتر مواقع ناشی از تیموما می‌باشد. گزارش موردی از درمان با Ibuprofen، در رابطه با آپلازی خالص گلبول‌های سفید در دست است. فقدان کامل سری مایلوئیدی در مغز استخوان مشاهده می‌شود. کاهش نوتروفیل در فعال شدن سیستمیک کمپلمان و تماس خون با سطوح مصنوعی، مانند دیالیز و عمل جراحی بای پس مشاهده شده است. در هموگلوبین اوری حمله‌ای شبانه، حساسیت به کمپلمان ممکن است موجب تخریب هم زمان همه سلول‌های خونی شود. نوتروپنی در کم خونی مگالوبلاستیک و کمبود مس نیز مشاهده شده است. (۱)

گفتنی است در نوتروپنی اتوایمیون، ایست بلوغ رده نوتروفیلی در مراحل آخر چرخه بلوغ، از قبیل متامایلوپوسیت و باند و در انواع ارثی، در مراحل ابتدایی چرخه بلوغ از قبیل پرومایلوپوسیت یا مایلوپوسیت مشاهده می‌شود؛ مثلاً وقتی گفته می‌شود ایست بلوغ در مرحله مایلوپوسیت وجود دارد بدین مفهوم است که سری بالغ‌تری از مایلوپوسیت در مغز استخوان مشاهده نمی‌شود.

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

- اگر شمار نوتروفیل بیشتر از ۱۰۰۰۰ باشد یا تعداد خالص سلول باند بیشتر از ۵۰۰/μl شود، با احتمال ۸۰ درصد، عفونت میکروبی را تأیید می‌کند.

- افزایش نسبت سلول‌های نارس نوتروفیلی به کل سری نوتروفیلی بیشتر از ۰/۱۲ علامتی مهم برای عفونت در نوزادان و کودکان است و این پارامتر، ارزشی بیشتر از شمارش کل گلبول‌های سفید دارد.

مثال: نوزادی با گلبول سفید ۷۰۰۰ در میلی متر مکعب داده‌های زیر را دارد:

Band=10، درصد Nutrophil=30، درصد

درصد، Metamyelocyte=2 درصد، Myelocyte=3 درصد
درصد، Lymphocyte=50 درصد، Monocyte=5 درصد
$$\text{Immature/total} = 10+2+3.30+10+2+3=0.3$$

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

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

مهم‌ترین علل نوتروپنی نوزادی یا نوتروپنی بدو تولد عبارت‌اند از:

۱. تولد نوزاد با عارضه افزایش فشار خون در مادر
۲. عفونت فراگیر
۳. نوتروپنی آلوایمیون

تزریق ایمونوگلوبولین، تزریق وریدی (IVIg) و فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی (G-CSF) در کاهش عفونت سودمند است. شایع‌ترین علت نوتروپنی، یعنی وقتی شمار نوتروفیل کمتر از $1500/\mu\text{L}$ باشد، در کودکان عفونت‌های ویروسی است.

نکته بسیار مهم: در نوزادان این امکان وجود دارد که عفونت یا استرس 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 واکنشی 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. گفتنی است لوسمی‌های دوران نوزادی، غالباً

از نوع منوبلاستیک (M_4, M_5) با درگیری پوست و طحال بزرگ است. با مشاهده سلول‌های بلاست در خون نوزاد باید سندرم داون یا تریزومی ۲۱ و نیز منوزومی ۷ را در نظر گرفت. لوسمی $AML:M_7$ در سندرم دان و لوسمی میلومونوسیتیک جوانی JMML با شیوع بیشتری در منوزومی ۷ رخ می‌دهد. (۳)

□ نوتروپنی در مبتلایان به HIV

شیوع نوتروپنی ($<2000/\mu\text{L}$) در بیماران مبتلا به HIV بدون علامت، حدود ۵ تا ۱۰ درصد و تا ۵۰ درصد در مراحل پیشرفته بیماری گزارش شده است. نوتروپنی با کاهش تعداد سلول‌های $CD4^+$ و سطح RNA ویروسی مرتبط است. کاهش میزان G-CSF و افزایش سیتوکاین‌های باز دارنده خون سازی، از قبیل $TNF-\alpha$ و $TGF-\beta$ و داروهای مصرفی، مانند گان سیکلوویر، پیریمتامین، تری متوپریم و آمفوتریسین از عوامل ایجاد نوتروپنی است.

اختلال در کموتاکسی و بیان ضعیف مولکول‌های چسبندگی از اختلالات کیفی نوتروفیل هاست. شمارش مطلق نوتروفیل، کمتر از ۵۰۰ در میلی متر مکعب ($AGC < 500$) است و افزایش طول زمان نوتروپنی، بیمار را در معرض خطر جدی عفونت‌های میکروبی قرار می‌دهد. از شایع‌ترین داروهای تولید کننده نوتروپنی در بیماران مبتلا به HIV می‌توان به زیدوودین، تری متوپریم و گان سیکلوویر اشاره کرد. استفاده از فاکتورهای رشد، مانند GM-CSF و G-CSF در مبتلایان به HIV بی خطر است و باعث کاهش میزان ویروس و افزایش گلبول‌های سفید می‌شود. (۳)

References:

- 1- Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods by Richard A. McPherson MD MSc (Author), Matthew R. Pincus MD PhD (Author) 24 th ed.
- 2- Wintrobe's Clinical Hematology by Robert T. Means Jr. MD (Author), Daniel A. Arber MD (Author), Bertil E. Glader MD PhD (Author), & 6 more, 14th ed. 2019.
- 3- Hematology: Basic Principles and Practice 7th Edition by Leslie E. Silberstein MD (Author), John Anastasi MD (Author), Jeffrey Weitz MD (Editor), 2017.

۴- مقاله کریسپر کسپاز ۹ - <https://www.geniranlab.ir>

