

عنوان: آنمی آپلاستیک؛ وقتی مغز استخوان خاموش می‌شود!

## مقدمه

آنمی آپلاستیک یک اختلال نادر اما جدی در سیستم خون‌ساز است که با نارسایی مغز استخوان در تولید سلول‌های خونی مشخص می‌شود. این بیماری منجر به کاهش تعداد گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها (پان‌سیتوپنی) می‌شود و می‌تواند عوارض تهدیدکننده حیات مانند کم‌خونی شدید، عفونت و خونریزی ایجاد کند. آنمی آپلاستیک می‌تواند در هر سنی رخ دهد، اما شیوع آن در کودکان و بزرگسالان جوان بیشتر است. علل آن متنوع بوده و شامل عوامل ژنتیکی، محیطی و ایمنولوژیکی می‌شود. تشخیص دقیق این بیماری نیازمند ترکیبی از ارزیابی‌های بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری است تا از سایر اختلالات مشابه متمایز گردد.

## تعریف آنمی آپلاستیک

آنمی آپلاستیک به‌عنوان یک بیماری هماتولوژیک تعریف می‌شود که در آن مغز استخوان قادر به تولید کافی سلول‌های خونی نیست، منجر به پان‌سیتوپنی در خون محیطی و هیپوسلولاریتی مغز استخوان می‌شود. برخلاف سایر کم‌خونی‌ها که ممکن است ناشی از تخریب گلبول‌های قرمز یا کمبود مواد مغذی باشند، آنمی آپلاستیک نتیجه نقص در فرآیند خون‌سازی است. این بیماری به دو نوع اصلی تقسیم می‌شود:

۱. آنمی آپلاستیک اکتسابی: که اغلب با عوامل خارجی مانند داروها، سموم، عفونت‌ها یا واکنش‌های ایمنولوژیکی مرتبط است.
۲. آنمی آپلاستیک ارثی: که به دلیل جهش‌های ژنتیکی در ژن‌هایی مانند TERT، TERC یا ژن‌های مرتبط با سندرم‌های نارسایی مغز استخوان (مانند آنمی فانکونی) ایجاد می‌شود.

شدت بیماری بر اساس معیارهای استاندارد، مانند تعداد سلول‌های خونی و درصد سلولی مغز استخوان، به سه دسته خفیف، متوسط و شدید طبقه‌بندی می‌شود.

## پاتوژنز آنمی آپلاستیک

پاتوژنز آنمی آپلاستیک پیچیده است و شامل مکانیسم‌های متعددی می‌شود که در نهایت به تخریب یا ناکارآمدی سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC) منجر می‌شوند. این مکانیسم‌ها اغلب به‌صورت ترکیبی عمل

می‌کنند و شناسایی عامل اصلی در هر بیمار می‌تواند چالش برانگیز باشد. این مکانیسم‌ها شامل موارد زیر هستند:

۱. مکانیسم‌های ایمونولوژیکی:

در آنمی آپلاستیک اکتسابی، شواهد قوی نشان می‌دهند که یک پاسخ ایمنی غیرطبیعی علیه سلول‌های بنیادی مغز استخوان ایجاد می‌شود. سلول‌های T فعال شده به‌ویژه سلول‌های CD8+ سیتوتوکسیک با تولید سیتوکین‌های التهابی مانند اینترفرون گاما ( $IFN-\gamma$ ) و فاکتور نکروز توموری آلفا ( $TNF-\alpha$ ) آپوپتوز سلول‌های بنیادی را القا می‌کنند. این فرآیند شبیه بیماری‌های خودایمنی است و پاسخ مثبت بیماران به درمان‌های ایمونوساپرسیو مانند سیکلوسپورین و آنتی‌تیموسیت گلوبولین (ATG) این فرضیه را تأیید می‌کند.

۲. عوامل محیطی و سموم:

قرار گرفتن در معرض عواملی مانند بنزن، حشره‌کش‌ها، داروها (مانند کلرامفنیکل یا داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی) و اشعه‌های یونیزان می‌تواند به سلول‌های بنیادی مغز استخوان آسیب برساند. این عوامل ممکن است مستقیماً DNA را تخریب کرده یا واکنش‌های ایمونولوژیکی را تحریک کنند.

۳. عفونت‌ها:

ویروس‌هایی مانند هپاتیت، ویروس اپشتین-بار (EBV)، سیتومگالوویروس (CMV) و پاروویروس B19 با آنمی آپلاستیک مرتبط بوده‌اند. این ویروس‌ها ممکن است به‌طور مستقیم سلول‌های مغز استخوان را آلوده کنند یا پاسخ ایمنی مخربی را القا کنند.

۴. عوامل ژنتیکی:

در آنمی آپلاستیک ارثی، جهش‌های ژنتیکی در مسیرهای ترمیم DNA، تنظیم تلومرها، یا سیگنالینگ سلولی نقش دارند. به عنوان مثال، آنمی فانکونی ناشی از جهش در ژن‌های FANCA است که به ناپایداری کروموزومی و نقص در ترمیم DNA منجر می‌شود. سندرم دیسکراتوز مادرزادی نیز با جهش در ژن‌های تلومراز (TERT و TERC) مرتبط است که طول تلومرها را کاهش داده و ظرفیت تکثیر سلول‌های بنیادی را مختل می‌کند.

۵. میکرو محیط مغز استخوان:

نقص در میکرو محیط مغز استخوان، مانند سلول‌های استرومایی یا ماتریکس خارج سلولی، می‌تواند حمایت از سلول‌های بنیادی را مختل کند. این اختلال ممکن است در اثر التهاب مزمن یا تغییرات دژنراتیو ایجاد شود.

## علائم بالینی

علائم آنمی آپلاستیک نتیجه مستقیم پان‌سیتوپنی است و شامل سه دسته اصلی می‌شود:

۱. علائم کم‌خونی: خستگی شدید، ضعف عمومی، رنگ‌پریدگی پوست و غشاهای مخاطی، تنگی نفس و سرگیجه به دلیل کاهش گلبول‌های قرمز و ظرفیت حمل اکسیژن. در موارد شدید، ممکن است تاکی‌کاردی یا نارسایی قلبی رخ دهد.
۲. علائم نوتروپنی: افزایش خطر عفونت‌ها، به‌ویژه عفونت‌های باکتریایی مانند پنومونی یا سپسیس. تب بدون علت مشخص، زخم‌های دهانی مکرر، و عفونت‌های پوستی از نشانه‌های شایع هستند.
۳. علائم ترومبوسیتوپنی: خونریزی‌های خودبه‌خودی مانند پتشی، پورپورا، خون‌دماغ (اپیستاکیسیس) یا خونریزی لثه. در موارد شدید، خونریزی‌های داخلی (مانند خونریزی مغزی یا گوارشی) ممکن است رخ دهد.

شدت علائم به میزان پان‌سیتوپنی و سرعت پیشرفت بیماری بستگی دارد. بیماران ممکن است ابتدا با علائم خفیف مراجعه کنند، اما بدون درمان بیماری به‌سرعت پیشرفت می‌کند. در کودکان علائم ممکن است با تأخیر تشخیص داده شوند، زیرا خستگی یا کبودی به عوامل دیگر نسبت داده می‌شود.

## تشخیص دقیق آنمی آپلاستیک

۱. ارزیابی بالینی: گرفتن شرح حال دقیق برای شناسایی عوامل خطر مانند قرار گرفتن در معرض سموم، مصرف داروها، سابقه عفونت‌های ویروسی یا بیماری‌های خانوادگی، معاینه فیزیکی برای بررسی رنگ‌پریدگی، کبودی، پتشی یا علائم عفونت.
۲. آزمایش‌های خون محیطی:
  - شمارش کامل خون (CBC) کاهش هموگلوبین (معمولاً کمتر از 10 g/dl)، تعداد نوتروفیل (کمتر از 1500 در میکرولیتر) و پلاکت (کمتر از 150000 در میکرولیتر) نشان‌دهنده پان‌سیتوپنی است.
  - شمارش رتیکولوسیت: کاهش رتیکولوسیت‌ها (کمتر از 1٪) نشان‌دهنده تولید ناکافی گلبول‌های قرمز است.
  - اسمیر خون محیطی: فقدان ناهنجاری‌های مورفولوژیک (مانند بلاست‌ها) که آنمی آپلاستیک را از لوسمی متمایز می‌کند.
۳. آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان: آسپیراسیون مغز استخوان معمولاً هیپوسلولار است (سلول‌های کمتر از 25٪ فضای مغز استخوان). بیوپسی برای ارزیابی دقیق‌تر سلولیت و رد بیماری‌های دیگر

مانند دیسپلازی مغز استخوان یا متاستاز ضروری است. در آنمی آپلاستیک، مغز استخوان اغلب با بافت چربی جایگزین شده و سلول‌های خون‌ساز کاهش یافته‌اند.

## تست‌های تکمیلی برای افتراق

- شکنندگی کروموزوم: برای تشخیص آنمی فانکونی با استفاده از تست دی‌اپوکسی‌بوتان
- اندازه‌گیری طول تلومر: برای شناسایی سندرم‌های مرتبط با تلومر کوتاه مانند دیسکراتوز مادرزادی
- تست‌های ویروسی: بررسی هپاتیت، EBV، CMV، و پاروویروس B19 برای شناسایی عوامل عفونی
- فنوتایپینگ ایمونولوژیک: بررسی بیماری‌های خودایمنی یا نقایص ایمنی
- در موارد مشکوک به بیماری‌های متاستاتیک، MRI یا CT اسکن مغز استخوان ممکن است انجام شود.

## تشخیص افتراقی

آنمی آپلاستیک باید از سایر علل پان‌سیتوپنی متمایز شود، از جمله:

- سندرم میلودیسپلاستیک (MDS) که با دیسپلازی سلول‌ها و افزایش بلاست‌ها مشخص می‌شود.
- لوسمی حاد که با حضور بلاست‌های فراوان در خون یا مغز استخوان همراه است.
- کم‌خونی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود ویتامین B12 یا فولات، که با سلول‌های بزرگ و غیرطبیعی مشخص است.
- هیپراسپلنسیسم که با بزرگی طحال و سکواستراسیون سلول‌های خونی همراه است.

تشخیص دقیق نیازمند توجه به جزئیات آزمایشگاهی و بالینی است، زیرا درمان‌های این بیماری‌ها کاملاً متفاوت هستند.

## نتیجه‌گیری

آنمی آپلاستیک یک بیماری پیچیده و نادر است که با نارسایی مغز استخوان و پان‌سیتوپنی مشخص می‌شود. پاتوژنز آن شامل مکانیسم‌های ایمونولوژیکی، محیطی و ژنتیکی است که به تخریب سلول‌های بنیادی خون‌ساز منجر می‌شوند. علائم بالینی از جمله خستگی، عفونت و خونریزی نتیجه مستقیم کاهش سلول‌های خونی هستند و شدت آن‌ها به میزان پان‌سیتوپنی بستگی دارد. تشخیص دقیق این بیماری نیازمند ترکیبی از ارزیابی

بالینی، آزمایش‌های خون محیطی، بیوپسی مغز استخوان و تست‌های تکمیلی برای رد بیماری‌های مشابه است. پیشرفت‌های اخیر در تست‌های مولکولی و ایمونولوژیک، امکان تشخیص زودهنگام و دقیق‌تر را فراهم کرده‌اند.

## منابع

1. Aplastic Anemia: Pathogenesis and Diagnosis
2. Immunologic Mechanisms in Aplastic Anemia
3. Guidelines for the Diagnosis of Aplastic Anemia
4. Bone Marrow Failure Syndromes: Aplastic Anemia
5. Inherited Aplastic Anemia: Molecular Diagnosis
6. Fanconi Anemia and Aplastic Anemia
7. Immune-Mediated Aplastic Anemia
8. Differential Diagnosis of Pancytopenia
9. Bone Marrow Biopsy in Aplastic Anemia