فهرست

بخش نهم بیماری‌های خون ۹

فصل ۴۵ خون‌سازی و نارسایی خون‌سازی ۱۰

فصل ۴۶ اختلالات کلونی (دودمانی) سلول بنیادی خون‌ساز ۳۱

فصل ۴۷ اختلالات گویچه‌های قرمز خون ۵۴

فصل ۴۸ اختلالات بالینی نوتروفیل‌ها ۷۵

فصل ۴۹ اختلالات لنفوسیت‌ها ۸۴

فصل ۵۰ هموستاز طبیعی ۱۰۷

فصل ۵۱ اختلالات هموستاز: خونریزی ۱۲۱

فصل ۵۲ اختلالات هموستاز: ترومبوز ۱۵۲

بخش دهم بیماری‌های سرطانی ۱۷۱

فصل ۵۳ زیست‌شناسی سرطان ۱۷۲

فصل ۵۴ همه‌گیری‌شناسی سرطان ۱۷۶

فصل ۵۵ اصول درمان سرطان ۱۸۴

فصل ۵۶ سرطان ریه ۱۹۵

فصل ۵۷ سرطان‌های گوارشی ۲۰۶

فصل ۵۸ سرطان‌های ادراری تناسلی ۲۱۵

فصل ۵۹ سرطان پستان ۲۲۳

فصل ۶۰ سایر تومورهای توپر ۲۲۷

فصل ۶۱ عوارض سرطان و درمان سرطان ۲۳۵

نمایه ۲۴۲

مقدمه

مبانی طب داخلی سیسیل بهترین انتخاب برای شروع دورهٔبالینی است. متن موجز و روان، تأکید بر پاتوفیزیولوژی، استفاده ازالگوریتم‌ها و تصاویرمتعدد و پرهیز از ورود به جزئیات‌فوق‌تخصصی، از مزایای این‌کتاب ارزشمند است. قسمت خون و سرطان‌کتاب‌سیسیل یکی از بهترین فصل‌های آن است‌که در این ویرایش تغییرات چشمگیری‌داشته است. در این ویرایش، چندین فصل مانند اصول اختلال‌های‌گویچه‌های قرمز، اختلال هموستاز، اصول درمان سرطان‌کاملاً از نو نوشته شده‌اند. فصل‌های دیگر هم تغییرات زیادی‌داشته‌اند‌که بازتاب تحرک پژوهشی حیرت‌آور در این حوزه از طب داخلی است.

با افزایش سن جوامع و زیادتر شدن‌سالمندان (رویدادی‌جمعیت‌شناختی که چند دههٔ دیگر گریبانگیر ایران هم خواهد شد)، اهمیت‌سرمایه‌گذاری در پژوهش‌های سرطان برجسته‌تر می‌شود. روش‌های جدیدشیمی‌درمانی این حوزه رامتحول‌کرده است. امروزه بسیاری ازمبتلایان به سرطان می‌توانند سالها زنده‌بمانند و کم‌نیستندمبتلایان به سرطان پستان‌که بیش از ده سال از تشخیص آنها گذشته و به زندگی عادی خود بازگشته‌اند.

کتاب حاضر به‌زیبایی ترجمه شده و در قالب دورنگ به فارسی چاپ شده است. امید‌که‌مقبول نظردانشجویان، دستیاران و اساتید محترم باشد.

دکتر سیدحسین صمدانی‌فرد
عضو هیئت‌علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

بخش نهم

بیماری‌های خـون

۴۵ خون‌سازی و نارسایی خون‌سازی
Eunice S. Wang and Nancy Berliner

۴۶ اختلالات کلونی سلول‌های بنیادی خون‌ساز
Eunice S. Wang and Nancy Berliner

۴۷ اختلالات گویچه‌های قرمز خون
Michal G. Rose and Nancy Berliner

۴۸ اختلالات بالینی نوتروفیل‌ها
Michal G. Rose and Nancy Berliner

۴۹ اختلالات لنفوسیت‌ها
Jill Lacy and Stuart Seropian

۵۰ هموستاز طبیعی
Alexa J. Siddon, Henry M. Rinder, and Christopher A. Tormey

۵۱ اختلالات هموستاز: خونریزی
Christopher A. Tormey and Henry M. Rinder

۵۲ اختلالات هموستاز: ترومبوز
Richard Torres and Henry M. Rinder

خون‌سازی و نارسایی خون‌سازی

Eunice S. Wang and Nancy Berliner

خون‌سازی

خون‌سازی (Hematopoiesis) فرایندی است که شامل تشکیل و نمو انواع مختلف عناصر سلولی خون است. عناصر خون محیطی طی یک فرایند پیچیده هستی‌زایی (ontogeny) تشکیل می‌شوند که به دقت تنظیم شده است. سلول بنیادی خون‌ساز چند ظرفیتی طی روند بازسازی خود (Self-renewal)، هم جمعیت خود را حفظ می‌کند و هم در چندین مسیر تمایزی قرار می‌گیرد تا تعداد مناسبی از انواع سلول‌های موجود در گردش خون را تولید می‌کند (جدول ۱-۴۵). خصوصیت منحصر به فرد دستگاه خون‌ساز این است که به طور مداوم در این چرخهٔ رسش (maturation) کامل قرار می‌گیرد که طی این روند، سلول‌های ابتدایی به انواعی از سلول‌های مرحله نهایی و بسیار تخصصی تمایز می‌یابند. سلول‌های جدید طول عمرهای متفاوتی دارند و تعداد آنها متفاوت است. مغز استخوان برای جبران این چرخه سریع تولید و تخریب باید ظرفیت تولید سلول‌ها را دارا باشد. به علاوه، مغز استخوان باید توانایی آن را داشته باشد که در پاسخ به نیازهای غیرمعمول ناشی از خونریزی، عفونت یا سایر استرس‌ها تعداد بیشتری از سلول‌ها را تولید کند. درک چرخه مکرر نمو سلولی و بازسازی که این نیازها را برآورده می‌سازد بینش مهمی در مورد مکانیسم‌های طبیعی و مرضی در خون‌شناسی فراهم می‌کند.

بافت‌های خون‌ساز

خون‌سازی در کیسه زرد جنینی[1] آغاز می‌شود، در آنجا، اریتروبلاست‌های اولیه در جزایر خونی نخستین سلول‌های دارای هموگلوبین را بوجود می‌آورند. پس از گذشت ۶ هفته از حاملگی، کبد جنین شروع به تولید سلول‌های لنفوسیتوئید ابتدایی، مگاکاریوسیت و اریتروبلاست می‌کند و طحال به صورت مکان دوم خون‌سازی درمی‌آید. سپس خون‌سازی به جایگاه طولانی‌مدت و قطعی آن یعنی مغز استخوان منتقل می‌شود که در افراد طبیعی در سر تاسر عمر، مکان اصلی خون‌سازی محسوب می‌شود.

در اوایل عمر، تمام استخوانهای جنینی حاوی این مغز استخوان مولد هستند اما به تدریج با افزایش سن، چربی به نحو پیشرونده‌ای جایگزین مغز استخوان می‌شود. در بزرگسالان، مغز استخوان فعال فقط در اسکلت محوری (جناغ سینه، مهره‌ها، لگن، دنده‌ها) و انتهای پروگزیمال استخوان‌های ران و بازو قرار دارد. در نتیجه، نمونه مغز استخوان که برای بسیاری از تشخیص‌های هماتولوژیک ضروری است معمولاً از ستیغ ایلیاک یا جناغ سینه تهیه می‌شود. در شرایط مرضی که به گنجایش فضای مغز استخوان فشار وارد می‌آید، نظیر آنچه در بیماری‌های همراه فیبروز مغز استخوان (بیماری‌های میلوپرولیفراتیو) یا کم‌خونی همولیتیک ارثی شدید (تالاسمی ماژور) دیده

1- embryonic yolk sac

جدول ۱-۴۵ مقادیر طبیعی سلول‌های خون محیطی

نوع/ اندازه سلول	میانگین	محدوده
هموگلوبین	زنان: 14g/dL مردان: 15/5g/dL	زنان: 16g-12 در دسی‌لیتر مردان: 17/5g-13/5 در دسی‌لیتر
هماتوکریت	زنان: ۴۱٪ مردان: ۴۷٪	زنان: ۴۶-۳۶٪ مردان: ۵۳-۴۱٪
شمارش رتیکولوسیت	۱٪ ۶۰۰۰۰ در میکرولیتر	۱/۵-۰/۵٪ ۳۵۰۰۰ تا ۸۵۰۰۰ در میکرولیتر (۰/۵ تا ۱/۵ درصد)
حجم متوسط گویچه‌ای (MCV)	۸۰ تا ۱۰۰	
تعداد پلاکت‌ها	۲۵۰,۰۰۰ در میکرولیتر	۱۵۰,۰۰۰ تا ۴۰۰,۰۰۰ در میکرولیتر
شمارش کلی گویچه‌های سفید (WBC)	۷۴۰۰ در میکرولیتر	۴۵۰۰ تا ۱۱,۰۰۰ در میکرولیتر
نوتروفیل‌ها	۴۴۰۰ در میکرولیتر (۶۰-۴۰٪)	۱۸۰۰ تا ۷۷۰۰ در میکرولیتر
لنفوسیت‌ها	۲۵۰۰ در میکرولیتر (۴۰-۲۰٪)	۱۰۰۰ تا ۴۸۰۰ در میکرولیتر
منوسیت‌ها	۳۰۰ در میکرولیتر (۵٪ >)	۲۰۰ تا ۹۵۰ (۴ تا ۱۱٪)

می‌شود، خون‌سازی خارج از مغز استخوان ممکن است مجدداً در مناطقی از خون‌سازی جنینی و بخصوص در طحال برقرار شود.

نظریهٔ سلول بنیادی در خون‌سازی

فرض بر این است که تمامی سلول‌های خون‌ساز بالغ از گروه کوچکی از سلول‌های بنیادی چندظرفیتی[1] منشأ گرفته‌اند. این سلول‌ها کمتر از ۱٪ تمامی سلول‌های موجود در مغز استخوان را تشکیل می‌دهند و واجد هیچ خصوصیت مورفولوژیک متمایزکننده‌ای نیستند و بهترین وجه مشخصهٔ آنها خصوصیات کارکردی منحصر به فرد آنان است.

سلول‌های بنیادی دو ویژگی منحصربه‌فرد دارند. نخست، این که سلول‌های مزبور بسیار انعطاف‌پذیر و مولد هستند و قادرند در تمام طول عمر به طور مداوم تعداد عظیمی از گرانولوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها را مجدداً تولید کنند. برای تأمین مداوم و نوسانی سلول‌های خونی، دستگاه خون‌سازی باید بتواند در مدت کوتاهی تعداد زیادی از سلول‌های مورد نظر را تولید کند. برای مثال، عفونت فراگیر با میکروارگانیسم‌های مهاجم، باعث آزادسازی نوتروفیل‌ها می‌شود، در حالی که هیپوکسی یا خونریزی حاد منجر به افزایش تولید گویچه‌های قرمز خون می‌شود. دوم، این که سلول‌های بنیادی، مجدداً سلول‌هایی از نوع خود را تولید می‌کنند و قادراند در عین تأمین مداوم سلول‌های اجدادی[2] رده‌های متعدد و مختلف سلولی، تعداد جمعیت خود را نیز در حد ثابتی نگاه دارند.

اکثر سلول‌های بنیادی برخلاف توان تکثیری وسیع خود، در شرایط طبیعی، خاموش هستند و در هر زمان معدودی از آنها گسترش یا تمایز می‌یابند. با این حال توانایی تکثیر این سلول‌ها چشمگیر است. مطالعات در مورد پرتوتابی کشنده به موشها نشان داده است که تعداد کمی از سلول‌های پیوند (به نام سلول‌های واحد تشکیل‌دهنده کلونی ـ طحال [CFU-S]) قادرند خون‌سازی رده‌های مختلف سلولی را مجدداً احیا کنند.

پیام‌هایی که تمایز سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی به

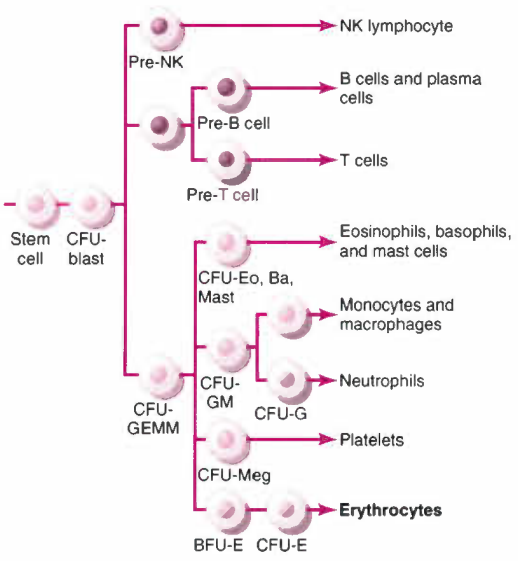
1- pluripotent stem cell
2- progenitor cells

جدول ۲-۴۵ سیتوکین‌ها و فعالیت‌های آنها

مخفف	نام	تأثیر بر خون‌سازی
EPO	اریتروپویتین	تحریک تکثیر و رسش و سلول‌های اجدادی اریتروئید؛ توسط کلیه‌ها در پاسخ به کم‌خونی و هیپوکسی تولید می‌شود؛ از لحاظ بالینی در درمان کم‌خونی ناشی از سطوح پایین EPO (نارسایی کلیه، برخی موارد کم‌خونی بیماری مزمن) حائز اهمیت است.
G-CSF	فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت	تحریک تکثیر و رسش گرانولوسیت‌ها؛ اثرات آن وسیع است زیرا سبب آزادسازی سلول‌های بنیادی در خون محیطی نیز می‌شود؛ از نظر بالینی در درمان نوتروپنی و آزاد کردن سلول‌های بنیادی برای پیوند حائز اهمیت است.
GM-CSF	فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت ـ مونوسیت	تکثیر پیش‌سازهای گرانولوسیت و مونوسیت؛ نقش آن در خون‌سازی در حالت معمولی روشن نیست، زیرا فقدان آن هیچ تغییری در خونسازی ایجاد نمی‌کند.
TPO	ترومبوپویتین	تکثیر مگاکاریوسیت‌ها؛ مطالعات بالینی در مورد آن موفقیت‌آمیز نبوده است.
M-CSF	فاکتور محرک کلونی مونوسیت	تکثیر مونوسیت‌ها
IL-2	اینترلوکین -۲	تکثیر سلول‌های T
IL-3	اینترلوکین -۳ (multi-CSF)	تکثیر گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها؛ اثرات وسیع، به نظر می‌رسد سبب افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی می‌شود؛ کاربرد بالینی ندارد.
IL-4	اینترلوکین -۴	تکثیر سلول‌های B
IL-5	اینترلوکین -۵	تکثیر سلول‌های T و سلول‌های B ؛ تکثیر و تمایز ائوزینوفیل‌ها
IL-11	اینترلوکین -۱۱	تکثیر مگاکاریوسیت‌ها؛ تحت آزمایش‌های بالینی
LIF	عامل مهار لوسمی	تکثیر سلول‌های بنیادی و مگاکاریوسیت‌ها
SCF	فاکتور سلول بنیادی (لیگاند کیت)	تکثیر سلول‌های اجدادی، اثرات وسیع بر روی رده‌های متعدد

سلول‌های اجدادی متعهد[1] را تنظیم می‌کنند، شناسایی نشده است. داده‌های موجود حاکی از آن است که نخستین مرحله در روند تعهد رده‌ای، رویدادی تصادفی است. فرض بر این است که مراحل بعدی تکامل سلولی تحت تأثیر فاکتورهای رشد یا سیتوکین‌ها انجام می‌شوند (جدول ۲-۴۵). سیتوکین‌ها از طریق گیرنده‌های اختصاصی سیتوکین بر سلول‌های مختلفی اعمال اثر می‌کنند. فعال شدن این گیرنده‌ها موجب انتقال پیام‌هایی می‌شود که منجر به ترجمه ژنی و نهایتاً تکثیر و تمایز سلولی می‌شوند. این عوامل رشد، همچنین با جلوگیری از آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) موجب بقای سلول‌های خون‌سازِ در حال نمو می‌شوند. این فرایند در محیط سلولی مغز استخوان روی می‌دهد و امروزه به خوبی مشخص شده است که خون‌سازی علاوه بر سلول‌های خون‌ساز تا حدودی به سلول‌های غیرخون‌ساز (فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، استئوبلاست‌ها و سلول‌های چربی) که محیط میکروسکوپی مغز استخوان را تشکیل می‌دهند متکی است. تحقیقات اخیر در بیولوژی HSC بر چگونگی تنظیم این سلول‌ها توسط فاکتورهای رشد درون محیط میکروسکوپی محلی مغز استخوان و توسط واکنش‌های لیگاندهای سطح سلولی یگانه بین سلول‌های بنیادی و سلول‌های استرومایی احاطه‌کننده در مناطق کاملاً

1- commited progenitor



شکل ۱-۴۵ نمای تکامل سلول‌های مغز استخوان. Ba = بازوفیل؛ BFU = واحد تشکیل‌دهنده بلاست؛ CFU = واحد تشکیل‌دهنده کلونی. E = اریتروئید؛ E0 = ائوزینوفیل؛ G = گرانولوسیت؛ GEMM = گرانولوسیت/ اریتروسیت/ ماکروفاژ/ مگاکاریوسیت؛ GM = گرانولوسیت ـ ماکروفاژ؛ Meg = مگاکاریوسیت؛ NK = کشنده طبیعی

مشخص شده‌ای به نام طاقچه‌های سلول بنیادی[1]، متمرکز می‌باشد.

مسیر تمایز خون‌سازی

خون‌سازی طی یک سلسله مراتب کاملاً منظم پیش می‌رود (شکل ۱-۴۵) که تحت تأثیر عوامل نسخه‌برداری درونی و سیتوکین‌های موجود در محیط ریزساختارهای مغز استخوان است. سلول‌های ابتدایی تحت‌تأثیر سیتوکین‌های اختصاصی بالغ می‌شوند و طی این روند چندین بار تقسیم شده و به سلول‌های اجدادی متعهد به یک رده سلولی تبدیل می‌شوند. این سلول‌ها پس از طی این روند توانایی بازسازی خود را نیز از دست می‌دهند. از لحاظ ریخت‌شناسی، این سلول‌ها از سلول‌های شبه بلاست غیراختصاصی به سلول‌هایی تغییر می‌یابند که از روی رنگ، شکل و محتوای گرانولار و هسته می‌توان آنها را شناسایی نمود. از لحاظ کارکردی، این سلول‌ها گیرنده‌های سطحی متمایزی پیدا می‌کنند و به پیام‌های خاصی پاسخ می‌دهند.

سلول‌های اریتروئید و گرانولوسیت‌های درحال بلوغ، در مغز استخوان چندین بار دیگر وارد تقسیم سلولی می‌شوند، درحالی که لنفوسیت‌ها برای نمو بیشتر به تیموس و گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند. در مگاکاریوسیت‌ها تقسیم سلولی متوقف می‌شود اما تکثیر هسته ادامه می‌یابد. نهایتاً، این سلول‌ها به صورت سلول‌های کاملاً کارکردی اریتروسیت، ماست سل‌ها[2]، گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، ماکروفاژها و پلاکت‌ها از مغز استخوان رها می‌شوند.

سلول بنیادی چندظرفیتی

سلول بنیادی چندظرفیتی از لحاظ ریخت‌شناسی قابل تمیز است و بهترین وجه مشخصهٔ آن عرضهٔ آنتی‌ژن تمایز سلولی یعنی CD34، و توانایی آن برای تشکیل کلونی‌های چند ظرفیتی در آزمایشگاه است. این سلول تحت تأثیر ایـــــنترلوکین یک (IL-1)، IL-3، IL-6، FLT-3 (تیروزین‌کیناز ۳- شبه FMS) و یک عامل اختصاصی سلول بنیادی (لیگاند C-Kit یا عامل Steel)، به سلول بـــنیادی رده میلوئید (واحد تشکیل‌دهنده کلونی گرانولوسیت/ اریتروسیت/ ماکروفاژ/ مگاکاریوسیت [CFU-GEMM]) یا سلول بنیادی رده لنفوئید تمایز می‌یابد. در حضور عامل تحریک‌کننده کلونیِ گرانولوسیت ـ ماکروفاژ (GM-CSF)[3] و IL-3، سلول بنیادی میلوئید به سلول‌های دختر رده‌های مربوط به خود تمایز می‌یابد (شکل ۱-۴۵). از سوی دیگر، سلول بنیادی لنفوپویتیک (لنفوسیت‌ساز) به سلول پیش -B[4] یا پروتیموسیت (سلول Pre-T) تبدیل می‌شود و برای تکامل بیشتر، مغز استخوان را ترک می‌کند.

1- stem cell niches
2- mast cells
3- granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
4- pre-B

ردهٔ اریتروئید

پیش‌سازهای ابتدایی اریتروئید که از سلول بنیادی میلوئید منشاء می‌گیرند سلول‌های واحد تشکیل‌دهندهٔ فَوَران اریتروئید[1] (BFU-E) نامیده می‌شوند. این سلول‌ها سپس به سلول‌های CFU-E[2] (واحد تشکیل‌دهنده اریتروئید) تبدیل می‌شوند که در واقع سلول‌های اجدادی متعهدِ اریتروسیت‌ها هستند. سلول‌های CFU-E، گیرنده‌های اریتروپویتین (EPO) در سطح خود دارند، اریتروپویتین یک مولکول ۱۸ هزار دالتونی است که سلول‌های بافت بینابینی کلیه در پاسخ به کمبود اکسیژن یا کم‌خونی آن را تولید می‌کنند. EPO تکثیر سلول‌های CFU-E را تنظیم می‌کند و در تکامل آنها به پروواریتروبلاست و رتیکولوسیت نقش دارد؛ که تولید هموگلوبین را آغاز می‌کنند (جدول ۲-۴۵ را ببینید).

رده‌های گرانولوسیت و مونوسیت

GM-CSF انسانی در اوایل مسیر خون‌سازی عمل می‌کند و بلوغ سلول بنیادی CFU-GEMM را تنظیم می‌کند. تمایز این پیش‌ساز میلوئید به سلول‌های اجدادی اختصاصیِ متعهد، تحت تأثیر عامل تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت (G-CSF) و عامل تحریک‌کننده کلونی مونوسیت (M-CSF) جدول ۲-۴۵ صورت می‌گیرد. سلول‌های CFU-G (واحد تشکیل‌دهنده کلونی گرانولوسیت) طی مراحل متوالی به ترتیب به میلوبلاست، میلوسیت و نهایتاً نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلئار اولیه (با خصوصیات مشخص هسته‌های چند قسمتی) تبدیل می‌شوند که این سلول‌ها به راحتی قابل شناسایی هستند. از سوی دیگر، سلول‌های CFU-M (واحد تشکیل‌دهنده کلونی مونوسیت) طی فرآیند تکامل با حفظ هستهٔ واحد خود، از مونوبلاست‌ها به پرومونوسیت‌ها و سپس مونوسیت‌ها و در برخی موارد ماکروفاژها تمایز می‌یابند.

سایر رده‌ها

سلول‌های CFU-GEMM تحت تأثیر IL-5 و IL-3/IL-4 به ترتیب به ائوزینوفیل و بازوفیل تبدیل می‌شوند. پیدایش محتویات گرانولار اختصاصی در این سلول‌ها به افتراق پیش‌سازهای آنها از مونوسیت‌های اولیه کمک می‌کند.

نمومورفولوژیک پلاکتها با سایر رده‌های سلولی تفاوت دارد. سلول‌های CFU-GEMM به CFU-Meg (واحد تشکیل‌دهنده کلونی مگاکاریوسیت) تبدیل می‌شوند، علت نامگذاری مگاکاریوسیت این است که در این رده سلولی، تقسیم سلولی در مراحل اولیه نموّ متوقف می‌شود اما تکثیر هسته ادامه می‌یابد. مگاکاریوسیت‌ها تنها سلول‌هایی هستند که قادراند مقدار DNA خود را دو برابر کنند (این را اندومیتوز می‌گویند) محتویات هستهٔ سلول‌های در حال تکامل مگاکاریوسیت، طی چندین چرخه سلولی، چند برابر می‌شود و این سلول‌ها برای تجزیه نهایی به پلاکت‌ها (که حاوی قطعه‌ای از سیتوپلاسم سایر سلول‌های خون‌ساز هستند) آماده می‌شوند. در مطالعات انسانی و حیوانی مشخص شده است که دو نوع عامل رشد، یعنی ترومبوپوئیتین[3] و اینترلوکین -۱۱، تعداد پلاکت‌ها را از طریق تسریع تکامل مگاکاریوسیت‌ها افزایش می‌دهند (جدول ۲-۴۵).

انعطاف‌پذیری سلول بنیادی

اخیراً داده‌های وسوسه‌انگیزی، تصوّر مرسوم دربارهٔ تمایز سلسله مراتبی سلّول بنیادی خون‌ساز را زیر سؤال برده است. به گفتهٔ دانشمندان، سلول‌های بنیادی خون‌ساز نه تنها می‌توانند به‌طور معکوس به سلول‌های اجدادی نارس‌تر تمایز داشته باشند بلکه می‌توانند از ردهٔ خود خارج شده و به سلول‌های غیرخونی همچون سلول عضله، سلول کبدی، سلول پوششی دستگاه‌گوارش، و سلول عصبی تمایز یابند.

معلوم نیست که این انعطاف‌پذیری[4] سلول‌های بنیادی خون‌ساز واقعاً یک ویژگی ذاتی سلول‌های بنیادی بزرگسال است، یا نتیجهٔ آلودگی با سلول‌های جمعیّت‌های دیگر و پیوند یافتن سلول‌های خون‌ساز با سایر سلول‌های بافتی می‌باشد، یا خطای آزمایشگاهی ناشی از تکنیک‌های غلط جداسازی سلول بنیادی در آزمایشگاه است. با این حال، این قابلیّت سلول‌های بنیادی خون‌ساز بزرگسالان ممکن

1- burst-forming unit-erthroid

2- colony-forming unit-erythtroid

3- Thrombopoietin 4- plasticity

است به عنوان یک منبع پویا و قابل تجدید دریچهٔ امیدی برای نوسازی و ترمیم بافت‌ها باشد.

سندرم‌های نارسایی خون‌سازی اولیه

بیماری‌های سلول بنیادی خون‌ساز موجب مختل شدن الگوی منظم طبیعی نمو سلول بنیادی می‌شوند و ممکن است منجر به تولید ناکافی سلول‌های اجدادی بالغ[1] (کم‌خونی آپلاستیک)، تولید بیش از حد سلول‌های اجدادی بالغ (بیماری میلوپرولیفراتیو)، یا عدم تمایز و تولید تعداد بسیار زیادی از اشکال نابالغ سلول (میلودیسپلازی و لوسمی حاد) شوند.

نارسایی خون‌سازی، که به صورت عدم توانایی سلول‌های بنیادی خونساز در تولید تعداد طبیعی سلول‌های خونی بالغ تعریف می‌شود، از لحاظ بالینی به صورت پان‌سایتوپنی محیطی (کاهش تولید تمامی رده‌های سلول‌های خونی) بروز پیدا می‌کند.

با وجود آنکه اختلال عملکرد مغز استخوان که منجر به پان‌سایتوپنی می‌گردد، می‌تواند از تعدادی علل، هم هماتولوژیک و هم غیر هماتولوژیک منشأ بگیرد (جدول ۳-۴۵)، اختلالات نارسایی مغز استخوان اولیه با یک اختلال اساسی در توانایی HSC در تهیه‌ی دوباره‌ی حوضچه‌ی سلول بنیادی شناخته می‌شوند. ندرتاً، سندرم‌های نارسایی مغز استخوان از نقایص درونی HSC منشأ می‌گیرند. در اکثر موارد، این اختلالات نتیجه آسیب خارجی به HSC ذاتاً طبیعی می‌باشند. معمول‌ترین اصلاحات درمانی برای اختلالات نارسایی خونسازی اولیه شامل تجویز فاکتور رشد برون‌زا و پیوند سلول بنیادی می‌باشد.

کاربرد بالینی عامل‌های رشد

کشف عواملی که بر خون‌سازی طبیعی تأثیر می‌گذارند منجر به کاربردهای مهمِ این مواد در درمان نقائص تولید سلول خون‌ساز شده است. این یافته که سلول‌های خون‌سازِ متعهد هر رده سلولی را می‌توان با استفاده از سیتوکین‌های اختصاصی برای تکثیر و تمایز تحریک نمود، کاربرد بالینی گسترده‌ای داشته است (جدول ۲-۴۵ را ببینید).

پیشرفت‌های حاصله در فن‌آوری DNA به تولید و تخلیص پروتئین‌های نوترکیب انسانی (rh) (با اثرات بیولوژیک مشابه در بدن انسان) منجر شده است. تجویز این فراورده‌ها به بیماران امکان تغییر موفقیت‌آمیز تعداد سلول‌های بالغ در خون محیطی را فراهم ساخته است. برای مثال امروزه اریتروپویتین اگزوژن، اساس درمان کم‌خونی ناشی از نارسایی کلیه، شیمی‌درمانی، و سندرم‌های نارسایی مغز استخوان محسوب می‌شود. مشخص شده است که استفاده از G-CSF یا GM-CSF در بیمارانی با نوتروپنی تب‌دار و عفونت اثبات شده و یا سپسیس پس از شیمی درمانی یا پرتودرمانی، اقامت در بیمارستان و مدت زمان خطر بالای عفونت را کاهش می‌دهد. هم چنین این

جدول ۳-۴۵ تشخیص افتراقی پان‌سیتوپنی

الف. اختلال‌های اولیهٔ مغز استخوان
- آنمی‌آپلاستیک (AA)
- سندرم‌های آنمی‌آپلاستیک مادرزادی
- آنمی‌فانکونی
- سندرم شواخمن ـ دیاموند
- دیس‌کراتوز مادرزادی
- آنمی آپلاستیک اکتسابی
- سندرم میلودیس‌پلاستیک کم‌سلولی (MDS)
- میلوفیبروز (MF)
- هموگلوبین اوری حمله‌ای شبانه
- لوسمی حاد (لوسمی لنفوسیتی حاد [ALL]، لوسمی میلوئید حاد)
- لوسمی سلول مودار

ب. بیماری‌های سیستمیک همراه با اثرات ثانویه بر مغز استخوان
- متاستاز تومور توپر به مغز استخوان
- اختلال‌های خودایمن (لوپوس سیستمیک، سندرم شوگرن)
- کمبودهای تغذیه‌ای (ویتامین B_{12}، فولات، الکلیسم)
- عفونت‌ها (سپسیس طاقت‌فرسا به هر علّتی، ویروس‌ها، تب مالت، ارلیشیوز [میکوباکتری])
- بیماری‌های ذخیره‌ای (بیماری گوشه، بیماری نیمن‌پیک)
- آناتومیک (هیپراسپلنیسم)

1- mature progeny

فرضیه مطرح شده است که تجویز GM-CSF پاسخ‌های ایمنی میزبان به عفونت‌های قارچی را بهبود می‌بخشد. هم‌چنین دوز بالای G-CSF به طور معمول برای به حرکت درآوردن سلول‌های بنیادی CD34+ به درون خون محیطی جهت جمع‌آوری قبل و بعد از پیوند سلول بنیادی در بیمارانی با الحاق سلول بنیادی تأخیری به کار می‌رود (در ادامه بحث خواهد شد).

آزمایش‌های اولیه در مورد فاکتورهای رشد TPO جهت تحریک تولید پلاکت، به دلیل شکل‌گیری آنتی‌بادی‌های ضد پلاکت انسانی در برخی بیماران متوقف شدند. عوامل ترومبوپویتیک نسل دوم که هیچ شباهت ساختاری به TPO ندارند، اما برای اتصال و فعالسازی گیرنده‌های TPO طراحی شده‌اند، در مرحله آزمایش‌های بالینی هستند. درمان با رومی‌پلاستیم، یک پروتئین نوترکیب شناخته شده به عنوان یک پپتی‌بادی که به صورت یک تزریق زیر جلدی هفتگی تجویز می‌شود، به تازگی برای بیمارانی با ترومبوسیتوپنی مزمن با واسطه ایمنی، براساس مطالعاتی که نشان دهنده‌ی یک شمارش دو برابری از پلاکت‌ها و نیازهای کاهش یافته به تزریق پلاکت در بیماران تحت درمان بودند، به اثبات رسیده است. اِلترومبوپاگ، یک آگونیست TPO کوچک ارگانیک که به صورت خوراکی است، به صورت روزانه به بیماران مشابهی داده شد و سبب افزایش پلاکت به همراه سمیت گزارش شده ناچیز شد. کاربرد نهفته آگونیست‌های TPO برای درمان ترومبوسیتوپنی در سندرم‌های نارسایی مغز استخوان در انتظار نتایج در حال پیشرفت فاز III آزمایش‌های بالینی می‌باشد.

پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز

انواع پیوند

شناخت بیشتر سلول‌های بنیادی خونساز، منجر به توسعه تکنیک‌های دستکاری سلول‌های بنیادی به منظور اهداف درمانی شده است. اثرات ضدتومور اغلب داروهای شیمی‌درمانی و پرتودرمانی وابسته به دوز بوده و هر دو روش مزبور، موجب مسمومیت و سرکوب مغز استخوان می‌گردند.

قبل از پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان دوزهای بالای عوامل شیمی‌درمانی و پرتودهی را برای ریشه‌کن کردن سلول‌های بدخیم تجویز می‌شود که متعاقب آن می‌توان با تزریق سلولهای بنیادی (از دهنده سلول و یا از خود بیمار)، فقدان سلول در مغز استخوان را جبران نمود. با آن که قبلاً این روش برای اختلالات اولیه سلول‌های بنیادی مثل لوسمی مورد استفاده قرار می‌گرفت ولی در حال حاضر از آن برای درمان بیماران مبتلا به اختلالات خونی غیربدخیم (مثل آنمی آپلاستیک و اختلالات مادرزادی نقص ایمنی)، تومورهای توپر (کارسینوم سلول‌های کلیوی و ملانوم) و بیماری‌های خودایمن غیربدخیم (آمیلوئیدوز و لوپوس سیستمیک) نیز استفاده می‌شود. در مجموع، بیماران جوانتر (زیر ۵۰ سال) بهترین کاندیداها برای این نوع درمان محسوب می‌شوند. هرچند این مسئله با استفاده از روش‌های حمایتی جدیدتر رو به تغییر است.

چندین روش برای پیوند سلول‌های بنیادی به وجود آمده‌اند. در پیوند اتولوگ[1]، مغز استخوان خود بیمار و یا سلول‌های بنیادی خون محیطی در طول دوره بهبودی[2] بعد از شیمی‌درمانی با دوز بالا و یا تجویز G-CSF جمع‌آوری می‌گردد. سلول‌های حاصله در سرما نگهداری می‌شوند و سپس در زمان مقتضی، دوباره به بیمار تزریق می‌گردند. در این روش، به دلیل تزریق مجدد سلولهای بنیادی که ممکن است به تومور آلوده باشند، خطر عود بالا می‌باشد.

پیوند آلوژنیک[3] سلول‌های بنیادی روش دیگری است که طی آن سلول‌های غیرطبیعی مغز استخوان ریشه‌کن شده و با سلول‌های بنیادی و یا سلول‌های مغز استخوان طبیعی حاصل از یک منبع مناسب (فردی از بستگان یا غیرخویشاوند) جایگزین می‌گردند. از شیمی‌درمانی با دوز بالا نیز (با پرتودهی یا بدون آن) برای ریشه‌کن کردن سلول‌های مغز استخوان بیمار استفاده می‌شود؛ سپس سلول‌های بنیادی جدید تزریق می‌گردند که خون‌سازی طبیعی را دوباره پدید می‌آورند. عوارض درمان چشمگیر بوده و با مرگ‌ومیر ۳۰-۱۰٪ همراه می‌باشند؛ با این حال، پیشرفت در اقدامات حمایتی و درمان‌های تعدیل ایمنی برای سرکوب واکنش پیوند علیه

1- autologus
2- remission
3- allogeneic

میزبان (GVHD) باعث ارتقای نتایج و میزان بهبود بیماران شده است (GVHD پدیده‌ای خودایمن است که طی آن لنفوسیت‌های سالم مغز استخوان پیوندی، به بافت‌های مختلف میزبان حمله می‌برند). دهنده و بیمار از لحاظ سازگاری آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) و کمپلکس اصلی سازگاری نسجی[1] (MHC) بررسی می‌گردند. سه گروه عمده از آنتی‌ژن‌های HLA ردهٔ I (یعنی A، B و C) و سه گروه از آنتی‌ژن‌های MHC ردهٔ II (یعنی DP، DQ و DR) وجود دارند. شش جایگاه ژنی مربوط به HLA در کنار هم بر روی کروموزوم شماره ۶ واقع شده‌اند و اغلب به صورت تجمع واحد ژنی و یا هاپلوتیپ به ارث می‌رسند. بدین ترتیب، در همه کودکان، نیمی از مولکولهای HLA به هر یک از والدین منسوب می‌باشد و در کل ۲۵٪ احتمال دارد که برادر ـ خواهرهای حقیقی، HLA همانند یکدیگر داشته باشند. در پیوندهایی که HLA سازگار داشته ولی غیرخویشاوند باشند، احتمال بروز GVHD بیش از پیوندهای میان خویشاوندان با HLA سازگار می‌باشد که به دلیل ناسازگاری سایر HLA های غیراصلی می‌باشد. بیمارانی که سلول‌های بنیادی با HLA ناسازگار دریافت می‌کنند، در معرض خطر GVHD حاد، وازنش مغز استخوان و آپلازی مهلک مغز استخوان می‌باشند. بیماری‌زایی و مرگ‌ومیر ناشی از پیوندهای دارای HLA ناهماهنگ قابل پیشگیری هستند.

شواهد روزافزون نشان می‌دهند که پاسخ عالی برخی از بیماران به پیوند سلول‌های بنیادی خونساز تاحدودی به سرکوب بیماری اصلی باقی‌مانده یا عودکننده بیمار توسط سلول‌های پیوند جدید بستگی دارد که به اثر پیوند علیه سلول‌های لوسیمک (GVL) معروف است. بررسی‌ها ثابت کرده‌اند که تزریق لنفوسیت‌های دهنده می‌تواند در بیماران مبتلا به CML که پس از پیوند آلوژنیک، دچار عود بیماری شده‌اند، موجب بهبود شود. در مقابل، فرآیندهایی که واکنش میان دهنده و میزبان را به حداقل می‌رسانند، میزان عود بیماری را افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، میزان عود در بیمارانی که پیوند هم‌ژنی دریافت کرده‌اند (مثل دوقلوهای همسان) و یا در بیمارانی که پیوند در آنها به منظور کاهش GVHD فاقد سلول‌های T بوده است، میزان عود بالاتر بوده است.

مشاهدهٔ اثر کارآمد تزریق لنفوسیتهای دهنده در کنترل CML به این نتیجه‌گیری منجر شد که شاید اثرات ایمونولوژیک سلولهای پیوندی آلوژنیک برای معالجهٔ برخی از بدخیمی‌های خونی، در حدّ cytoreduction (کاهش سلول‌ها با شیمی‌درمانی ـ م) یا حتّا مهمتر از آن باشد. برای استفاده از چنین اثری، امروزه از پیوندهایی استفاده می‌شود که توأم با نابودسازی مغز استخوان نیستند (non myeloablative). بدین ترتیب می‌توان بیمار را تحت رژیمهای سرکوب ایمنی با دوزهایی قرار داد که جمعیت سلولهای بنیادیِ دهنده، کاهش شدیدی نیابند. این ریزپیوندها[2] مغز استخوان مختلطی (بخشی از مغز استخوان بیمار و بخشی از پیوند) را پدید می‌آورند که دوره‌های سیتوپنی یا اختلال خونسازی را ندارد ولی اکثر بیمارانِ درمان شده به مرور زمان حاوی مغز استخوانی همانند مغز استخوان دهنده خواهند بود. این روش با این که هنوز در مراحل تجربی است ولی استفاده از آن رو به افزایش بوده و به ویژه در بیماران مبتلا به اختلالات خودایمنی غیربدخیم و یا بیمارانی که قادر به تحمل روشهای پرعارضه‌تر نیستند (به دلیل سن بالای ۵۰ یا وجود بیماری‌های همراه یا اختلال‌های ایمنی غیربدخیم)، استفاده بیشتری دارد.

سلول‌های بنیادی خونساز منابعی برای پیوند

سابق بر این، پیوند سلول‌های بنیادی که با روش آلوژنیک انجام می‌شد به این صورت بود که با یک سرنگ، سلولهای بنیادی مغز استخوان از ستیغ خلفی ایلیاک فرد دهنده کشیده می‌شد و پس از سرکوب ایمنی و نابودسازی مغز استخوان بیمار (myeloablation)، از طریق وریدی به وی تزریق می‌شد. فرآیند گرفتن پیوند و برقراری خونسازی طبیعی به چند هفته زمان نیاز داشت. بیماران در اغلب موارد به تزریق روزانهٔ پلاکت و گویچه‌های سرخ نیاز داشته و در مدت نوتروپنی، به منظور کاهش خطر عفونتهای مهلکِ میکروبی، ویروسی و قارچی می‌بایست در بیمارستان بستری گردند. سایر عوارض عبارت بودند از:

1- major histocompatibility antigen
2- mini-transplants

التهاب شدید مخاطها، سیستیت هموراژیک، GVHD، عود بیماری و شکست در انتقال پیوند. کشف این مطلب که درمان با دوزهای بالای rhG-CSF موجب حرکت تعداد زیادی از سلولهای خونساز اولیه +CD34 و سلولهای بنیادی از مغز استخوان به داخل خون محیطی می‌شود، (در حدود ۱۵-۱۰ برابر افزایش از سطوح پایه)، سبب به کار بردن سلول‌های بنیادی خون محیطی (PBSC) که از خون محیطی جمع‌آوری شده‌اند، به جای سلول‌های بنیادی مغز استخوان برای پیوند آلرژنیک، شده است. پیوند این سلولهای بنیادی که از خون محیطی جمع‌آوری می‌شوند سریعتر از پیوند سلولهای بنیادی حاصل از مغز استخوان، می‌گیرد و بعد از نابودسازی مغز استخوان (myeloablation)، نوتروفیل‌ها، گویچه‌های سرخ و پلاکتها سریعتر به حد طبیعی بازمی‌گردند. در این بیماران طول مدت زمان لازم برای بهبود کاهش یافته، مدت اقامت در بیمارستان کوتاهتر شده و میزان GVHD و بقای طولانی‌مدت همانند پیوند مغز استخوان می‌باشد. از آن جا که سلولهای بنیادی +CD34 حاصله در این روش، ۳ تا ۴ برابر بیشتر بوده و سلولهای لنفوئید نیز ۱۰ برابر بیشتر می‌باشند، احتمال GVHD مزمن بیش از روشهای قبلی می‌باشد.

سلول‌های بنیادی خون بندناف (UCB) نیز به عنوان منبعی غنی از HSCهای $CD34^+$ نابالغ شناخته شده است. از آنجا که ضرورت سازگاری HLA در تطابق‌های UCB-HSC کمتر سخت‌گیرانه می‌باشد، استفاده از این پیوندها به عنوان درمانی برای بیمارانی که دهنده‌های کاملاً سازگار HLA، PBSC و یا BM پیدا نمی‌کنند، را افزایش داده است. با وجود آنکه هنوز در حد تجربی در نظر گرفته می‌شود، برخی از مراکز پیوند، نتایج طولانی مدت مشابهی را در مورد پیوندهای UCB در برابر پیوندهای معمول مغز استخوان و یا سلول‌های بنیادی خون محیطی در بیماری‌های اولیه‌ی هماتولوژیک، گزارش کرده‌اند. با این وجود، تعداد نسبتاً کمتر (و محدود) سلول‌های بنیادی +CD34 یافت شده در واحدهای بندناف کشت شده، مسئول بهبود بسیار آهسته‌تر هماتوپوئتیک پس از UCB و ریسک بالاتر آماری از عدم پیوند در مقایسه با سایر منابع سلول‌های بنیادی می‌باشد. به این دلیل، روندهای پیوند UCB به کودکان و بزرگسالان به جثه‌ی کوچک‌تر و یا بزرگسالانی که برای آن‌ها بیش از یک واحد UCB سازگار از نظر HLA وجود دارد، محدود شده است.

کم‌خونی آپلاستیک

سبب‌شناسی و پاتوژنز

کم‌خونی آپلاستیک اختلال نادری است که مشخصهٔ آن پان‌سیتوپنی (کاهش تولید تمامی رده‌های سلول‌های خونی) و کاهش واضح سلول‌ها در مغز استخوان است. این بیماری را نخستین بار پل ارلیش (Paul Erlich) در سال ۱۸۸۸ توصیف نمود. ارلیش متوجه شد که در کالبد شکافی، نمونه‌های مغز استخوان زن جوانی که بر اثر کم‌خونی شدید و نوتروپنی فوت کرده بود به شدت هیپوپلاستیک هستند. مطالعات اخیر نشان داده است که در بیماران مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک شدید حتی در صورتی که سلول‌های بافت مغز استخوان فعال بوده و حتی سطح سیتوکین‌های تحریکی افزایش یافته باشد، تعداد سلول‌های بنیادی چندظرفیتی بسیار کمتر از افراد طبیعی است.

میزان بروز کم‌خونی آپلاستیک در کل جامعه یک تا ۵ مورد در میلیون است و عمدتاً در افراد جوان (۲۰ تا ۲۵ ساله) و مسن (۶۰ تا ۶۵ ساله) دیده می‌شود. نکته جالب این که در کشورهای رو به توسعه (تایلند و چین)، میزان بروز بیماری ۳ برابر بیشتر از کشورهای صنعتی غربی (اروپا و اسرائیل) است؛ این تفاوت را نمی‌توان براساس تفاوت در دارو و یا تماس با اشعه توجیه کرد. درصد کمی از موارد آنمی آپلاستیک، در زمینهٔ اختلال‌های مادرزادی نارسایی مغز استخوان روی می‌دهند. این اختلال‌ها شامل آنمی فانکونی، سندرم شواخمن ـ دیاموند، و دیس‌کراتوز مادرزادی می‌باشند. شایعترین آنمی آپلاستیک مادرزادی، آنمی فانکونی است که یک اختلال اتوزومی مغلوب ناشی از جهش در ژن‌های رمزدهندهٔ پروتئین‌های ترمیم DNA می‌باشد.

علل شناخته شدهٔ آنمی آپلاستیک اکتسابی، بسیار زیاداند (جدول ۴-۴۵) و از پرتودرمانی برای نابودسازی مغز استخوان تا ویروسهای شایع و داروها را دربر می‌گیرند. مسمومیت قبلی مغز استخوان بر اثر داروها، مواد شیمیایی (بنزن، هیدروکربن‌های حلقوی موجود در محصولات نفتی،

چسب کائوچو، حشره‌کش‌ها، رنگ‌های شیمیایی) یا پرتوتابی، بیمار را مستعد ابتلاء به کم‌خونی آپلاستیک می‌کند. این عوامل با ایجاد آسیب در DNA مستقیماً به تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز صدمه می‌زنند. در مقابل، درمانهایی نظیر شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک (بخصوص داروهای آلکیله‌کننده) یا پرتودرمانی، تمامی سلول‌های دارای چرخه رشد سریع را هدف قرار می‌دهند و اغلب آپلازی قابل‌برگشت مغز استخوان ایجاد می‌کنند. به‌رغم وجود این همه علل اکتسابی، اکثر موارد آنمی آپلاستیک، ایدیوپاتیک (نهانزاد) هستند.

به نظر می‌رسد AA اکتسابی و مادرزادی از لحاظ سبب‌شناسی از طریق نگهداری غیر طبیعی تلومراز به یکدیگر مرتبطاند. تلومرها توالی‌های نوکلئوتیدی تکراری هستند، که انتهاهایی کروموزومی را می‌پوشاند و از تخریب محافظت می‌کنند. تقسیم سلول به طور طبیعی منجربه تخریب تلومر می‌شود؛ هنگامی که تلومرها به یک طول کوتاه بحرانی می‌رسند، سلول‌ها از تکثیر باز می‌ایستند؛ پیر می‌شوند و تحت آپوپتوز قرار می‌گیرند، که معمولاً با آسیب DNA و ناپایداری ژنومی می‌باشد. حضور آنزیم تلومراز در HSB طبیعی، تلومرهای بلند را حفظ می‌کند و منجربه توقف رشد و طول عمر سلولی افزایش یافته می‌گردد. بیمارانی با دیس‌کراتوز مادرزادی اتوزوم غالب، جهش‌هایی در ژن‌های مربوط به کمپلکس‌های تلومراز دارند، که آن‌ها را نسبت به سالخوردگی زودرس و افزایش نارسایی مغز استخوان در زمینه کوتاه شدن سرعت یافته تلومر مستعد می‌سازد. یک‌سوم از بیماران با AA اکتسابی نیز احتمالاً به علت ترکیبی از عوامل ژنتیکی، محیطی و اپی‌ژنتیک، محیطی و اپی‌ژنتیک، تلومرهای کوتاه دارند.

لنفوسیت‌های میزبان خود ایمن مغز به عنوان مجرمینی در اختلال هماتوپوئز طبیعی در AA عمل می‌کنند. سلولهای استرومای مغز استخوان و سطوح سیتوکین‌ها در بیماران آپلاستیک طبیعی است. کم‌خونی آپلاستیک همچنین در بیماری‌های اختلال تنظیم ایمنی یا پس از عفونتهای ویروسی و مصرف دارو نیز بروز می‌کند. این یافته‌ها حاکی از آن است که یک مکانیسم ایمنی برای ایجاد این بیماری وجود دارد. فرضیه‌ای وجود دارد مبنی بر این که آنتی‌ژنهایی که ویروس‌ها یا داروها به دستگاه ایمنی عرضه می‌کنند موجب برانگیخته شدن پاسخ‌های سلول T سیتوتوکسیک می‌شوند که این پاسخ‌ها بعداً ادامه یافته و سلول‌های بنیادی طبیعی را تخریب می‌کنند. در موارد نادر یعنی یک از هر صد هزار، بیماران ممکن است بر اثر یک واکنش دارویی ایدیوسنکراتیک دچار کم‌خونی آپلاستیک شوند. معلوم نیست که آیا این افراد واجد یک استعداد ژنتیکی ناشناخته برای حساس شدن به عوامل رایجی (مانند داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی [NSAIDs]، سولفونامیدها، یا ویروس اپشتین ـ بار) هستند یا نه.

تظاهرات بالینی

کم‌خونی آپلاستیک از لحاظ بالینی ممکن است حاد یا بی‌سروصدا شروع شود. بیمار اغلب از علائم مربوط به سیتوپنی شاکی است که شامل ضعف، خستگی، تنگی نفس یا تپش قلب ناشی از کم‌خونی؛ خونریزی لثه، اپیستاکسی، پتشی یا پورپورای ناشی از تعدادکم پلاکت‌ها؛ عفونت‌های باکتریایی عودکننده ناشی از کمبود یا ناکارآمدی نوتروفیل‌ها می‌باشند. نتیجهٔ معاینهٔ جسمانی غالباً طبیعی است مگر در بیمارانی که آنمی‌آپلاستیک مادرزادی داشته باشند که گرفتار ناهنجاری‌های گوناگونی هستند.

تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

برای تأیید تشخیص آنمی آپلاستیک، باید نمونه‌برداری از مغز استخوان انجام شود و کاهش سلول‌ها هیپوسلولاریته مشاهده شود، به این ترتیب، سایر فرآیندهای مغز استخوان رد می‌شوند. سلولاریتهٔ طبیعی مغز استخوان، تا سن ۷۰ سالگی ۵۰-۳۰٪ است و پس از آن به زیر ۲۰٪ می‌رسد. امّا در آنمی آپلاستیک، معمولاً سلولاریته بین ۱۵-۵٪ است، چربی زیادی در آن انباشته شده است و سلول‌های خون‌ساز آن اگر هیچ نباشد، اندک است و عمدتاً پلاسما سل‌ها و لنفوسیت‌های اوّلیّه است.

سلولهای اجدادی و پیشتاز با این که از لحاظ ظاهر طبیعی هستند ولی در مغز استخوان آپلاستیک کمتر از یک درصد حالت عادی می‌باشند. سلول‌های بنیادی به میزان