

ANEMIA HEMOLITICĂ INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Maria Mihalachi-Anghel

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Mihalachi-Anghel Maria; e-mail: maria.mihalachi-anghel@usmf.md

Rezumat

Peste 130 de medicamente sunt documentate a fi responsabile de anemiile hemolitice. Grupele și medicamentele cele mai frecvent raportate drept cauză ale anemiilor hemolitice includ: preparatele antimicrobiene (antibiotice, chimioterapice sintetice, antimalarice, antituberculoase), antiinflamatoarele nesteroidiene și analgezice (diclofenac, paracetamol, ibuprofen), antineoplazicele (fludarabina, oxiplatina, carboplatina, clorambucil, ribavirina), cardiovasculare (metildopa, hidroclortiazida, amlodipina, enalaprilul, ramiprilul, perindoprilul etc.), gastro-intestinale (omeprazol etc.), preparate hormonale (hidrocortizon), antidiabetice orale (metformina), substanțe de contrast (iohexol, iomeprol, isopac). Mecanismele declanșatoare ale anemiilor hemolitice includ: formarea de complexe imune (complexe medicamente-anticorpi pe membrana eritocitară) sau autoanticorpi (inducerea de anticorpi anti-eritrocite), absorbția medicamentului indusă de haptene (doze mari de penicilină)

Cuvinte cheie: anemia hemolitică, anemie hemolitică imună, anemie hemolitică indusă de medicamente

Summary

Drug-induced hemolytic anemia

More than 130 drugs are documented to be responsible for hemolytic anemias. The groups and drugs most frequently reported as in charge of hemolytic anemias include: antimicrobial drugs (antibiotics, synthetic chemotherapy, antimalarials, antituberculous), nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics (diclofenac, paracetamol, ibuprofen), antineoplastics (fludarabine, oxiplatin, carboplatin, chlorambucil, ribavirin), cardiovascular (methyldopa, hydrochlorothiazide, amlodipine, enalapril, ramipril, perindopril, etc.), gastrointestinal (omeprazole, etc.), hormonal agents (metformin, hydrocortisone), contrast agents (iohexol, iomeprol, isopac). Mechanisms of hemolytic anemias include: formation of immune complexes (drug-antibody complexes on erythrocyte membrane) or autoantibodies (induction of anti-erythrocyte antibodies), drug absorption induced by haptens (high doses of penicillin)

Keywords: hemolytic anemia, immune hemolytic anemia, drug-induced hemolytic anemia

Резюме

Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия

Задokumentировано, что более 130 лекарств вызывают гемолитическую анемию. Группы и препараты, наиболее часто ответственные за развитие гемолитической анемии, включают: противомикробные препараты (антибиотики, синтетические химиотерапевтические препараты, противомаларийные, противотуберкулезные), нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики (диклофенак, парацетамол, ибупрофен), противоопухолевые препараты (флударабин, оксиплатин, карбоплатин, хлорамбуцил, рибавирин), сердечно-сосудистые средства (метилдопа, гидрохлоротиазид, амлодипин, эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.), желудочно-кишечные (омепразол и др.), гормональные препараты (метформин, гидрокортизон), контрастные вещества (иогексол, йомепрол, изопак). К механизмам, ответственным за развитие гемолитических анемий, относят: образование иммунных комплексов (комплексы лекарство-антитело на мембране эритроцитов) или аутоантител (индукция антиэритроцитарных антител), абсорбция лекарств, индуцированная гаптенами (высокие дозы пенициллина).

Ключевые слова: гемолитическая анемия, иммунная гемолитическая анемия, лекарственная гемолитическая анемия

Introducere. Anemia hemolitică se consideră o anemie normocitară cu un volum eritocitar mediu de 80-100 fL și nivele scăzute ale hemoglobinei din cauza distrugerii eritrocitelor, a catabolismului crescut al hemoglobinei și a creșterii mecanismelor măduvei osoase de a regenera elementele sanguine [4].

Anemia hemolitică poate fi intravasculară (eritrocitele din sânge sunt distruse în circulație) și extravasculară (eritrocitele distruse în splină),

iar uneori există o suprapunere între cele două. Hemoliza intravasculară este un motiv important pentru distrugerea prematură a hematiilor și apare când membrana celulară a fost grav afectată de diferite mecanisme, inclusiv fenomene autoimune, traumatisme directe (valve cardiace mecanice defecte), toxine bacteriene și administrarea de medicamente. Anemia hemolitică poate părea un subiect complicat, manifestat prin reticulocitoză,

creșterea lactat dehidrogenazei, bilirubinei neconjugate și reducerea nivelului de haptoglobină, care ar trebui să-i determine pe medicii generaliști să ia în considerare hemoliza ca un diagnostic diferențial. La abordarea unui diagnostic de anemie hemolitică se sugerează o modalitate simplă și relevantă clinic de a începe subdivizarea pacienților în cei care sunt „pozitivi pentru testul antiglobulinei directe (TAD)” (imun) sau „negativi pentru TAD” (non-imun) pentru a elucida cauza anemiei hemolitice. Cauzele imune ale anemiei hemolitice includ anemia hemolitică autoimună, medicamentele și reacții hemolitice post-transfuzionale întârziate. Cauzele non-imune includ hemoglobinopatiile (siclemia etc.) și anemiile hemolitice microangiopatie (coagularea intravasculară diseminată). Complicațiile hemolizei includ calculi biliari pigmentari, insuficiență cardiacă cu debit mare și tromboembolism. Anemia hemolitică ar trebui să fie îndrumată la hematolog pentru investigații suplimentare, dar recunoașterea și gestionarea precoce de către medicul generalist este imperativă pentru îmbunătățirea rezultatului pacientului [20].

Anemia hemolitică indusă de medicamente (AHIM) este o reacție adversă foarte rară, dar potențial letală, care poate lua forma unei leziuni oxidative ale eritrocitelor vulnerabile (deficiența de glucoză-6-fosfat dehidrogenază), microangiopatie trombotică indusă de medicamente sau anemie hemolitică mediată imun. Pentru fiecare formă, medicamentele distincte trebuie documentate ca declanșatori potențiali. Un diagnostic oficial de AHIM necesită o abordare structurată pentru a evalua plauzibilitatea unei reacții adverse la medicament pe baza secvenței cronologice, a datelor epidemiologice, a dovezilor obiective și a excluderii cauzelor non-medicamentoase. Pentru suspiciunile de anemie hemolitică mediată imun sunt cruciale investigațiile efectuate de un laborator cu expertiză specifică având în vedere complexitatea domeniului. Dacă există motive întemeiate de AHIM este necesară întreruperea imediată a medicamentului și specialistul în farmacologie clinică poate susține evaluarea implicării medicamentului și poate raporta cazul către sistemul de farmacovigilență, un ultim pas important în gestionarea unor astfel de evenimente [23].

Materiale și metode. S-a efectuat analiza publicațiilor în Pubmed referitor la aspectele teoretice ale anemiilor hemolitice induse de medicamente. Din numărul total de articole găsite (47), au fost selectate și analizate 31 de articole de sinteză și meta-analiză ce reflectă incidența, grupele de medicamente implicate, mecanismele de realizare, particularitățile anemiilor induse de diferite preparate.

Incidența. Anemia hemolitică imună indusă de medicamente este o cauză rară a anemiei. Se

estimează, că dacă anemia hemolitică autoimună (AHA) apare la 1 din 100.000 din populație, AHIM ar avea o incidență de 1-2 cazuri la un milion. Dacă nu este recunoscută precoce, anemia hemolitică imună indusă de medicamente (AHIM) poate avea complicații severe, precum hemoliza masivă care poate duce la șoc, ischemie organică, coagulare intravasculară diseminată (CID) și sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) [8,9,15].

Medicamentele au fost suspectate pentru prima dată drept cauză a anemiei hemolitice imune (AHI) în 1953, când Snapper I. etc a descris un pacient care a dezvoltat pancitopenie cu anemie hemolitică (AH), asociată cu un test antiglobulină direct pozitiv (TAD), după ingestia de mefenitoină. Harris J.W. a fost primul care a documentat cu atenție istoricul și serologia unui caz de anemie hemolitică imună indusă de stibofen, utilizat în tratamentul schistosomiazei, manifestată prin hemoliză intravasculară acută după o prima cură cu 10 ani în urmă. Dausset J. și Contu I. în 1967 au efectuat o primă revizuire a literaturii de specialitate privind AHIM și au găsit doar 34 de cazuri publicate ce implicau 15 medicamente. Până în 1980, am găsit rapoarte despre 33 de medicamente drept cauze ale AHIM, iar în 1989 lista a crescut la 50 de medicamente bine documentate ca factori etiologici ale AHI. În 2007 s-au raportat deja 125 de medicamente, iar în 2017 – 130, care aveau dovezi să sugereze AHIM. Analiza literaturii arată că există mult mai multe rapoarte, dar cele mai multe dintre acestea nu conțin criteriile pentru a fi incluse în lista de medicamente responsabile de AHIM. Multe dintre acestea sunt rapoarte de caz de pacienți care dezvoltă o AH în urma terapiei cu un anumit medicament și care se rezolvă odată cu suspendarea medicamentului. Pentru a susține că diagnosticul de AH se datorează medicamentului sau este de etiologie imună, sunt necesare date serologice care să arate că este implicat un anticorp. AHIM este destul de rară, deși se spune că 30% dintre discraziile sanguine fatale se datorează medicamentelor și 5% din discraziile asociate medicamentelor au fost raportate a fi AHI. În 1980 s-au raportat 347 de cazuri de AHI, dintre care circa 12% au fost induse de medicamente. Astfel, majoritatea raportărilor sunt de anemie hemolitică severă, în timp ce mai multe cazuri mai puțin grave nu sunt identificate corect [9,11].

Preparatele implicate în anemiile hemolitice. Grupele și medicamentele cele mai frecvent raportate care determină anemiile hemolitice includ: preparatele antimicrobiene, antiinflamatoarele nesteroidiene și analgezice, antineoplazicele, cardiovasculare, gastro-intestinale, preparate hormonale (hidrocortizon), antuduabetice orale (metformina), substanțe de contrast (iohexol, iomeprol, isopac) [9,10,11].

Preparatele antimicrobiene implicate în dezvoltarea anemiilor hemolitice includ:

1. Penicilinele: benzilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina;
2. Cefalosporinele: cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefoxitina, cefuroxim, cefamandol, cefotetan, ceftizoxim, cefixim, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim;
3. Inhibitorii de beta-lactamaze: tazobactam, sulbactam, acid clavulanic;
4. Macrolidele: eritromicina;
5. Aminoglicozidele: streptomicina;
6. Tetracilinele: tetraciclina, doxiciclina;
7. Glicopeptidele: teicoplanina;
8. Ansamicinele: rifampicina;
9. Amfenicoli: cloramfenicol;
10. Polienele: amfotericina B;
11. Fluorochinolonele: ciprofloxacina, levofloxacina, temafloxacina;
12. Sulfamidele: sulfametoxazol+trimetoprim;
13. Antituberculoase: isoniazida;
14. Antimalaricele: chinidina, chinina, pirimetamina [8,9,10,11, 30].

Preparatele antineoplazice care provoacă anemie hemolitică includ: fludarabina, oxiplatina, carboplatina, clorambucil, ribavirina [8,9,11,18].

Antiinflamatoarele nesteroidiene și analgezicele care determină anemia hemolitică, includ: diclofenac, ibuprofen, paracetamol [8,9,11].

Preparatele utilizate în maladiile cardiovasculare, responsabile de dezvoltarea anemiei hemolitice, includ: metildopa, hidroclortiazida, amlodipina, enalapril, ramipril, perindopril etc. [8, 9, 11, 29].

Mecanismele anemiei hemolitice indusă de medicamente. Anemia hemolitică indusă de medicamente poate fi mediată imun și non-imun. Anemia hemolitică mediată imun poate fi dependentă și non-dependentă de medicament. Anemia hemolitică imună indusă de medicamente (AHIM) este determinată de distrugerea eritrocitelor prin formarea de anticorpi antieritrocitari, iar hemoliza poate continua după suspendarea medicamentului. Anemia hemolitică non-imună medicamentoasă (AHNIM) poate fi determinată de dereglările oxidative sau methemoglobinemie. Anumite situații fiziologice (vârsta etc.) și patologice determină dezvoltarea stresului oxidativ în eritrocite cu diminuarea raportului glutatation/glutatation bisulfurat și a activității glutatation transferazei. Aceste tulburări de oxidare cauzează reducerea nivelelor de adenzin trifosfat (ATP) încărcăturii electrice celulare și distrugerea progresivă a eritrocitelor, care devin mai sensibile la agenții stresori oxidativi [31].

La suspectarea anemiei hemolitice se recomandă efectuarea Testului antiglobulină direct sau testul Coombs pentru elaborarea algoritmului de diferențiere și conduită (fig.1) [Palmer D.,2022].

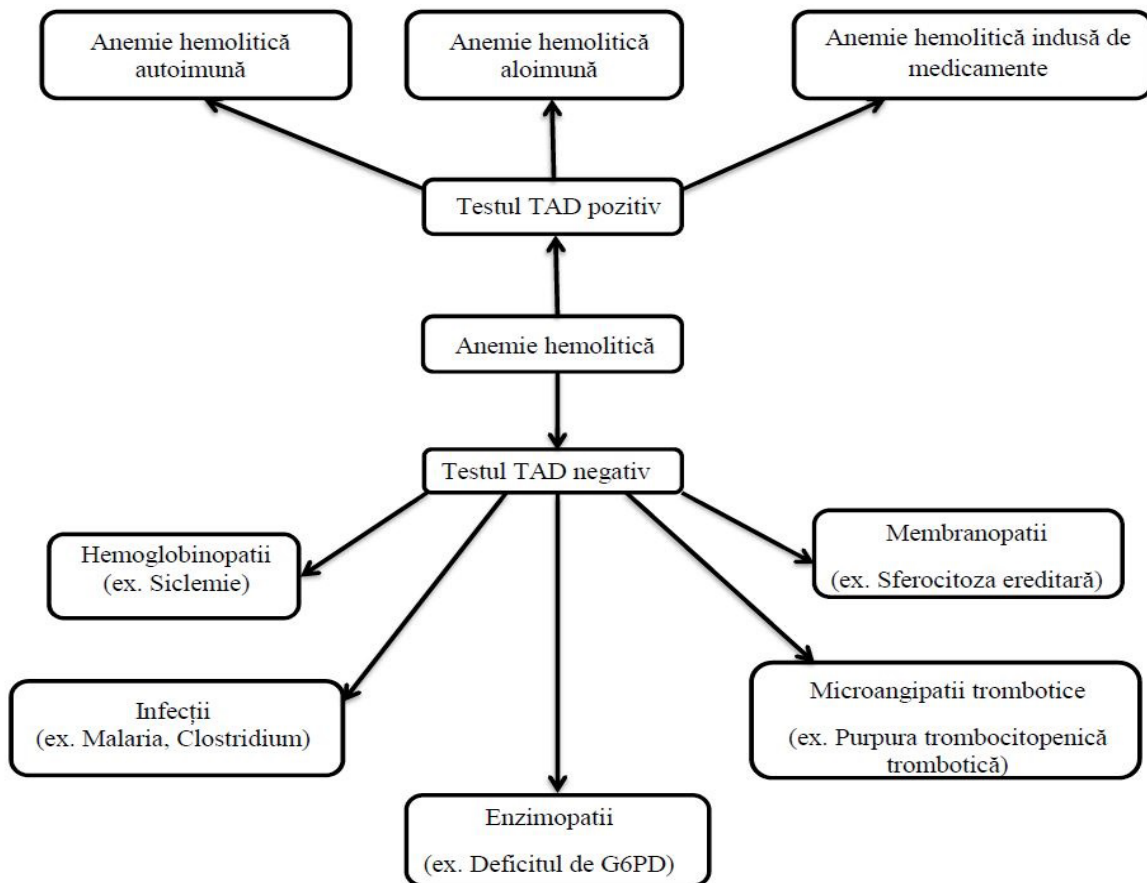


Figura 1. Algoritm de conduită pentru anemia hemolitică [20].

Anumite medicamente pot provoca o reacție care se dezvoltă în anemia hemolitică indusă de medicamente (AHIM), care cuprinde trei mecanisme de acțiune: absorbția medicamentului indusă de haptene (doze mari de penicilină), complexe imune (complexe medicamente-anticorpi pe membrana eritrocitară) sau autoanticorpi (inducerea de anticorpi anti-eritrocite) [31].

Medicamente, precum penicilina, se leagă covalent de proteinele membranare ale hematiilor. În acest tip de tratament, hematiile sunt acoperite cu medicamentul prescris *in vivo*, iar un anticorp anti-medicament (IgG) se atașează de hematiile acoperite cu medicament, hematiile fiind ulterior eliminate de către macrofage. Mecanismul cel mai controversat este al complexului imun, care a fost revizuit pentru a sugera că cele mai multe medicamente sunt capabile de a se lega de proteinele membranei eritrocitare, dar nu covalent ca și penicilina. Rezultatele TAD demonstrează prezența autoanticorpilor sau a complementului pe suprafața eritrocitelor. Există două tipuri de anticorpi legați de medicamente. Anticorpul independent, nelegați de medicamente, care pot fi detectați *in vitro* fără a adăuga vreun medicament și sunt identici *in vivo* și *in vitro* cu autoanticorpul anti-hematiilor. Al doilea tip, de anticorpi dependenți de medicamente (metildopa), care determină producerea de anticorpi anti-hematiile la aproximativ 15% dintre pacienții care au primit medicamentul, dar doar 0,5-1% dintre pacienți dezvoltă anemie hemolitică [31].

Sunt mai multe ipoteze care ar explica apariția hemolizei indusă de medicamente. Din aceste considerente este necesar să se facă distincția între efectele eritrocitotoxice directe ale medicamentelor care provoacă hemoliză (ribavirină) și reacțiile imunologice induse de medicament care conduc la hemoliză extra- sau intravasculară, fiind numită AHIM. În general, AHIM poate fi mediată prin anticorpi induși de medicamente sau printr-un mecanism numit adsorbție nonimunologică de proteine (ANIP), care nu este dependentă de anticorpi. Anticorpul induși de medicament pot fi subdivizați în anticorpi dependenți și independenți de medicament. Anticorpul dependenți de medicament au nevoie de prezența medicamentului sau a unui metabolit medicamentos pentru a lega și a liza eritrocitele. În schimb, anticorpul independenți de medicament pot lega eritrocitele în absența medicamentelor cauzale și, prin urmare, sunt autoanticorpi adevărați care nu pot fi distinși serologic de autoanticorpul care mediază anemia hemolitică autoimună la cald, astfel încât diagnosticul se bazează pe răspunsul clinic la încetarea administrării medicamentului cauzator. Se consideră, că anticorpul dependenți și independenți de medicament apar ca o reacție imunologică împotriva neoantigenelor formate prin legarea medicamentelor de membranele eritrocitelor. Medicamentele sunt haptene care

trebuie atașate la o structură mai mare pentru a deveni imunogene. În cazul AHIM, acest neoantigen constă din membrana eritrocitară și medicament. Dacă anticorpul recunoaște doar structura moleculară a medicamentului sau o structură formată din membrană și medicament împreună, rezultă un anticorp dependent de medicament, care se va lega doar de eritrocite și va duce la hemoliză în prezența medicamentului. În contrast, autoanticorpul independenți de medicament sunt direcționați predominant împotriva unei structuri membranare și medicamentul este doar o parte mică și neglijabilă a situsului de legare. În acest caz, anticorpul este capabil să lege eritrocitele și în absența medicamentului. Anticorpul dependenți și independenți de medicament pot fi induși la același individ în timpul aceleiași reacții antimedimentoasă, presupunând că au fost generați de același mecanism de bază. În ceea ce privește anticorpul dependenți de medicament, se poate face o altă distincție având în vedere mecanismul de legare a medicamentului de eritrocit: o legare covalentă va avea ca rezultat așa-numitul „mecanism de adsorbție a medicamentului” sau reacție de „tip penicilină”, în timp ce legarea liberă va avea ca rezultat o așa-numită reacție „de tip complex imun”, aceasta din urmă fiind asociată cu un rezultat mai sever din cauza formării de anticorpi IgM, activării complementului și hemolizei intravasculare [2,3,14,15,18].

Anemia hemolitică imună indusă de medicamente poate apărea în câteva ore sau chiar și câteva luni după expunerea inițială la medicament. Cei care dezvoltă hemoliză mai rapid au de obicei un istoric de expunere la acel medicament sau la un medicament din aceeași clasă. Cu toate acestea, pe măsură ce sunt descoperite noi medicamente, acest număr continuă să crească. Clasele de medicamente cel mai frecvent implicate sunt antimicrobienele, urmate de remediile antiinflamatoare și preparatele antineoplazice din grupul compușilor metalici. Antibioticele sunt agenții cel mai des implicați în dezvoltarea AHIM, clasele de peniciline și cefalosporine fiind cele mai frecvente în acest grup. Amoxicilina plus acidul clavulanic, o penicilină protejată, este un antibiotic frecvent utilizat în practica clinică și, deși se știe că poate cauza AHIM, au fost raportate puține cazuri în literatură [5,11,12].

Anemia hemolitică indusă de ceftriaxon se caracterizează prin reacții „de tip complex imun” și au fost descriși anticorpi cu specificitate Rh, care au persistat la 8 luni după reacția medicamentului. AHIM realizată prin ANIP nu depinde de niciun anticorp indus de medicamente. ANIP este cauzată de unele modificări nonimunologice ale membranelor eritrocitelor induse de medicamente, permițând legarea nespecifică a diverselor proteine plasmatiche, inclusiv IgG și factorul complement 3 (C3), ceea ce duce la hemoliză extravazală în splină. Mai mult, unele

medicamente pot induce AHIM prin diferite mecanisme, de ex. preparatele antineoplazice din grupul compușilor metalici care provoacă DIIHA prin ANIP, precum și anticorpi dependenți de medicament prin mecanismul „complexului imun”. Deși au fost raportate și cazuri de anemie hemolitică indusă de cefazolină, cele mai frecvent responsabile de AHIM rămân a fi cefotetan – cefalosporină generația II și ceftriaxon – cefalosporină generația III [2,17,21,22].

Ceftriaxonul, cefalosporină de a treia generație, este utilizată în mod obișnuit pentru tratamentul infecțiilor multiple, cum ar fi infecția tractului urinar și pneumonia dobândită în comunitate. Un studiu a constatat că din 73 de pacienți cu AHI indusă de medicamente, 16% s-au datorat ceftriaxonului. Un alt raport a constatat că cefalosporinele sunt o cauză a AHI la aproximativ 50% dintre pacienți [5,16,28].

La peniciline și cefalosporine se poate constata o anemie hemolitică încrucișată datorită asemănărilor în lanțurile lor laterale. Aminopenicilinele (ampicilină) și aminocefalosporinele (cefaclor, cefalexină, cefadroxil) au o grupă amino la poziția R1 și sunt susceptibile la reactivitate încrucișată. Cefazolina nu are o aminogrupă NH₂, ceea ce face mai puțin probabil, dar nu imposibil, să aibă reactivitate încrucișată. În special, anemia hemolitică indusă de cefazolină nu este întotdeauna asociată cu o alergie anterioară la penicilină. Mecanismul anemiei hemolitice indusă de penicilină implică legarea penicilinei de proteinele membranei eritrocitare la care anticorpii (IgG) se leagă ulterior inactivare prin macrofage. Acest mecanism exact este controversat pentru alte antibiotice [17].

O altă grupă de medicamente responsabilă de inducerea anemiei hemolitice sunt antiinflamatoarele nesteroidiene și, în primul rând, diclofenacul. Deși în general este bine tolerat, au fost documentate peste 400 de reacții adverse. Cel mai frecvent, reacțiile adverse sunt din partea tractului gastrointestinal, pielii și sistemului nervos central. Efectele secundare hematologice directe precum leucopenia, trombocitopenia și anemia aplastică au fost descrise doar în cazuri limitate [6].

În studiul realizat de Mayer B. și coaut. (2015) s-a determinat, că diclofenacul a fost cel mai frecvent medicament asociat cu AHIM, urmat de piperacilină, ceftriaxon și oxaliplatină, iar aceste patru medicamente au reprezentat mai mult de 80% din toate cazurile de AHIM. Din cauza preocupărilor legate de efectele secundare vasculare și gastrointestinale, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene tradiționale, precum diclofenacul, sunt din ce în ce mai mult înlocuite cu medicamente mai noi, cum ar fi medicamentele selective COX-2. Până în prezent, a fost raportat un singur caz de AHIM din cauza inhibitorilor selectivi pentru COX-2. De asemenea au fost publicate mai multe rapoarte de AHI indusă de

piperacilină la pacienții cu fibroză chistică sau boală pulmonară obstructivă cronică. Rămâne neclar dacă pacienții cu fibroză chistică sau alte cauze de infecții pulmonare cronice pot fi susceptibili de a dezvolta AHI indusă de piperacilină sau dacă acest fenomen poate fi explicat numai prin utilizarea obișnuită a piperacilinei. Cu toate acestea, AHIM trebuie luată în considerare ori de câte ori acești pacienți dezvoltă hemoliză după administrarea de piperacilină [16].

Tabloul clinic și indicii serologici al AHIM sunt variabile, ceea ce poate duce la rezultate fals negative sau la diagnosticare greșită. Unul dintre motivele majore pentru rezultatele fals-negative este numărul de anticorpii dependenți de medicament (DDAB) care reacționează cu eritrocitele doar în prezența metabolizilor medicamentului, dar nu și cu medicamentul nativ. Urme de metabolizi ca agenți imunogeni au fost descriși pentru diferite medicamente în AHIM, cum ar fi butizida, nomifensina, preparate antibacteriene (ceftriaxon) și unele antiinflamatoare nesteroidiene. Deși s-a raportat anterior că fenomenul de omitere a metabolizilor medicamentelor din analiză poate produce rezultate negative, este de mare interes faptul că aproximativ jumătate dintre anticorpii pentru unele medicamente sunt dependenți de metabolizi. Prin urmare, utilizarea metabolizilor ex vivo este obligatorie în cazurile de suspectare a AHIM și când se observă un rezultat negativ la testarea în prezența medicamentului nativ [25,26].

S-a raportat AHIM la administrarea trimetoprim-sulfametoxazol confirmată prin: reducerea hemoglobinei, reticulocitoză, majorarea lactat-dehidrogenazei, o micșorarea a haptoglobulinei, anticorpi la IgG și componenta complementului C3b. La suspendarea preparatului s-au ameliorat manifestările clinice și hematologice în câteva zile cu dispariția anticorpilor la 4 săptămâni [7].

Un șir de medicamente, precum dapsonă, flutamidă, mafenid, albastru de metilen, acid nalidixic, nitrofurantoină, fenazopiridină, primachină, sulfacetamidă, sulfametoxazol și sulfanilamide, induc anemie hemolitică la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G6PD) cu acumularea de specii reactive de oxigen intracelular deoarece aceste specii reactive de oxigen nu pot fi descompuse. Incidența anemiei hemolitice induse de metformină la pacienții cu deficit de G6PD este foarte scăzută, dar au fost înregistrate cazuri de hemoliză în primele 12 zile de la inițierea tratamentului cu metformină. În pofida incidenței rare a anemiei hemolitice medicii ar trebui să fie conștienți de acest efect advers al metforminei, deoarece are prognostic sever [24].

Au fost raportate circa 6 cazuri de hemoliză indusă de metformină, 5 la adulți, unul la adolescent soldată cu deces. Kirkiz S. și coaut. (2014) au raportat un caz de anemie hemolitică indusă de metformină cu un debut brusc, dar fără simptome grave de he-

moliză. S-a presupus, că metformina poate provoca hemoliză mediată de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, dar nivelul enzimei în timpul fazei acute a hemolizei a fost în limitele normale, iar pacientul nu a avut antecedente de anemie hemolitică și hemoliza nu a recidivat la urmărire. S-a sugerat, că hemoliza ar fi putut datorată sintezei de anticorpi suprimate prin administrarea de prednison [13].

Packer C.D. și coaut. (2008), după inițierea tratamentului cu metformină, au constatat dezvoltarea anemiei hemolitice fulminantă și fatală cu simptome în câteva ore de la inițierea antidiabeticului. La pacient s-a constatat TAD pozitiv pentru anti-C3 și negativ pentru anti-IgG, ceea ce sugerează formarea unui anticorp împotriva complexului eritrocite-medicament, respectiv cu formarea de autoanticorpi. Aceasta nu este neapărat o contradicție, deoarece s-a demonstrat că același medicament poate provoca multe, dacă nu toate mecanismele AHIM. De fapt, un mecanism poate fi pur și simplu mai pronunțat și mai observabil la un anumit pacient. Observațiile AHIM cauzate de cefalosporinele de generația a treia susțin noțiunea de mecanisme multiple pentru același medicament [19].

Stevens-Cohen P. și coaut. (2021) au raportat despre dezvoltarea anemiei hemolitice la două zile după începerea administrării hidroclortiazidei cu agravarea stării generale, dispnee, icter, scădere continuă a hemoglobinei, hiperbilirubinemie, hemoglobinuria, nivele scăzute de haptoglobină și nivele majorate de feritină, ce au sugerat despre o hemoliză intravasculară. Testul TAD (Coombs) a fost negativ, dar nu a exclus diagnosticul. Incidentele de anemie hemolitică asociate cu utilizarea hidroclortiazidei au fost documentate în mai multe cazuri, inclusiv urmate și de deces. S-a suferat, că hemoliza a avut loc printr-un mecanism mediat imun împotriva hidroclortiazidei cu dezvoltarea de anticorpi. [29].

La persoane fără anemie hemolitică au fost detectați anticorpii anti-hidroclortizon, datorită faptului, că recent s-a raportat de o primă anemie hemolitică ca urmare a tratamentului cu hidroclortizon. La această constatare se adaugă și o altă explicație posibilă și anume răspunsurile slabe la terapia cu glucocorticosteroizi în unele cazuri de AIHA, în care AHIM corticosteroid indusă poate fi mascată prin procesul autoimun (tab.1) [31].

Concluzii. Anemiile hemolitice induse de medicamente sunt în creștere înregistrând circa 130 medicamente responsabile de această reacție adverse, care poate evolua sub formă severă, chiar fatală. Anemiile hemolitice induse de medicamente rămân destul de confuze și particulare din punct de vedere a tabloului clinic, parametrilor serologici și biochimici, mecanismelor patogenetice și abordărilor terapeutice. Medicii de orice specialitate e necesar să conștientizeze faptul, că orice medicament

Tabelul 1.

Medicamente care pot cauza anemie hemolitică mediată imun [31]

Absorbția medicamentului (Haptenă) Anti-IgG pozitivi	Complexe imune Anti-C3 pozitivi	Autoanticorpi Anti-IgG extravasculari pozitivi
Penicilina Ampicilina Methicilina Carbenicilina Cefalotina Cefaloridina	Chinidina Fenacetina Hidroclortiazida Rifampicina Sulfamide Isoniazida Chinina Insulina Tetraciclina Melphalan Acetaminofen Hidralazina Probenecid Clorpromazinul Streptomycină Fluorouracil Sulindac	Alfa-metildopa L-dopa, Acid mefenamic, Procainamida, Ibuprofen, Diclofenac, Interferon

poate produce o hemoliză, din care considerente e necesară o abordare multilaterală pentru a evalua plauzibilitatea unei reacții adverse la medicament pe baza secvenței cronologice, a datelor epidemiologice, a dovezilor obiective și a excluderii cauzelor non-medicamentoase.

Bibliografie

1. Al Ghailani H.H., Al Alawi A.M., Al Hashim A.H. Contrast Media-Induced Immune Hemolytic Anemia. *Cureus*. 2021 Apr 16;13(4):e14522. doi: 10.7759/cureus.14522.
2. Arndt P., Garratty G., Isaak E. et al. Positive direct and indirect antiglobulin tests associated with oxaliplatin can be due to drug antibody and/or drug-induced nonimmunologic protein adsorption. *Transfusion*. 2009;49:711–718. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02028.x.
3. Arndt P.A. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. *Immunohematology*. 2014;30:44–54.
4. Baldwin C., Pandey J., Olarewaju O. Hemolytic anemia. Last update: June 6, 2022. Bookshelf ID: NBK558904P-MID: 32644330
5. Chan Gomez J., Saleem T., Snyder S. et al. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia due to Amoxicillin-Clavulanate: A Case Report and Review. *Cureus*. 2020 Jun 17;12(6):e8666. doi: 10.7759/cureus.8666.
6. Esteves A., Teixeira da Silva F., Carvalho J. et al. Diclofenac-Induced Immune Hemolytic Anemia: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2021 Jan 25;13(1):e12903. doi: 10.7759/cureus.12903.
7. Frieder J., Mouabbi J.A., Zein R., Hadid T. Autoimmune hemolytic anemia associated with trimethoprim-sulfamethoxazole use. *Am J Health Syst Pharm*. 2017 Jun 15;74(12):894-897. doi: 10.2146/ajhp160203.
8. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:73-9. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.73.
9. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Reviews*. 2010; 24:143–150. doi:10.1016/j.blre.2010.06.004.
10. Hernández M.A., Roldán T.M.D., Herrera A.L., Martínez

- S.L.M. Hemolytic anemia associated with antimicrobial drugs. *Enf Infec Microbiol* 2018; 38 (3), 81-85.
11. Hill Q.A., Stamps R., Massey E. et al. British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br.J. Haematol.* 2017 Apr;177(2):208-220. doi: 10.1111/bjh.14654.
 12. Karunathilaka H.G.C.S., Chandrasiri D.P., Ranasinghe P et al. Co-Amoxiclav induced immune haemolytic anaemia: a case report. *Case Rep Hematol.* 2020;2020:9841097.
 13. Kirkiz S, Yarali N, Arman Bilir O, Tunc B. Metformin-induced hemolytic anemia. *Med Princ Pract.* 2014;23(2):183-5. doi: 10.1159/000356149. Epub 2013 Nov 27.
 14. Leger R.M., Arndt P.A., Garratty G. How we investigate drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology.* 2014;30:85-94.
 15. Leicht H.B., Weinig E., Mayer B. et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19:67.
 16. Mayer B., Bartolmas T., Yurek S., Salama A. Variability of findings in drug-induced immune Haemolytic Anaemia: experience over 20 years in a single Centre. *Transfus Med Hemother.* 2015;42:333-339. doi: 10.1159/000440673.
 17. Mause E., Selim M., Velagapudi M. Cefazolin-induced hemolytic anemia: a case report and systematic review of literature. *Eur J Med Res.* 2021 Nov 24;26(1):133. doi: 10.1186/s40001-021-00604-9.
 18. Oswald G., Alzoubi K., Abed M., Lang F. Stimulation of suicidal erythrocyte death by ribavirin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114:311-317. doi: 10.1111/bcpt.12165.
 19. Packer CD, Hornick TR, Augustine SA. Fatal hemolytic anemia associated with metformin: a case report. *J Med Case Rep.* 2008 Sep 10;2:300. doi: 10.1186/1752-1947-2-300.
 20. Palmer D., Seviar D. How to approach haemolysis: Haemolytic anaemia for the general physician. *Clin Med (Lond).* 2022 May;22(3):210-213. doi: 10.7861/clinmed.2022-0142.
 21. Pecker L.H., Timsar A., Pary P.P et al. Unusual serological findings associated with ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia in a child with disseminated low-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63:1852-1855. doi: 10.1002/pbc.26101.
 22. Pipet A., Veyrac G., Wessel F. et al. A statement on ceftazolin immediate hypersensitivity: data from a large database, and focus on the cross-reactivities. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(11):1602-1608. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03846.x.
 23. Renard D., Rosselet A. Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. *Transfus Clin Biol.* 2017 Sep;24(3):110-114. doi: 10.1016/j.tracli.2017.05.013.
 24. Roy Choudhury A., Gadaga C., Moodley L., Moodley A. Metformin-Induced Hemolysis in a Patient With Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Presenting With Concurrent Idiopathic Steven-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Cureus.* 2021 Oct 5;13(10): e18506. doi: 10.7759/cureus.18506
 25. Salama A., Mayer B. Diagnostic pitfalls of drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology.* 2014;30:80-84.
 26. Salama A. Clinically and/or serologically misleading findings in autoimmune haemolytic anaemias. *Transfus Med Hemother.* 2015;42 DOI: 10.1159/000438960.
 27. Shenoy E.S., Macy E., Rowe T., Blumenthal K.G. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA.* 2019;321(2):188-199. doi: 10.1001/jama.2018.19283.
 28. Singh A., Singhania N., Sharma A. et al. Ceftriaxone-Induced Immune Hemolytic Anemia. *Cureus.* 2020 Jun 17;12(6):e8660. doi: 10.7759/cureus.8660.
 29. Stevens-Cohen P., Zaghi F., Zhu L. A Rare Case of Hydrochlorothiazide-Induced Hemolytic Anemia. *Cureus.* 2021 Aug 26;13(8): e17453. doi: 10.7759/cureus.17453.
 30. Wu Y., Wu Y., Yang Y. et al. Case Report: First Case of Cefotaxime-Sulbactam-Induced Acute Intravascular Hemolysis in a Newborn With ABO Blood Type Incompatibility by the Mechanism of Non-Immunologic Protein Adsorption. *Front Immunol.* 2021 Dec 22;12:698541. doi: 10.3389/fimmu.2021.698541.
 31. Udristioiu A., Iliescu R. G., Cojocaru M. Anemia hemolitică indusă de medicamente. *Prezentare de caz. Med. Con.* 2016 March, 11(1). 81-86.