

CRCC REGIONE LIGURIA

Corso Regionale Avanzato di Immunoematologia

**SIEROLOGIA DELLE MALATTIE
EMOLITICHE FARMACO-INDOTTE**

3 ottobre 2007

Dr. Federico Morelli



**Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova
Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale
Direttore Dr. Paolo Strada**



PREMESSE

La ANEMIA EMOLITICA farmaco-indotta può avere eziologia:

- **NON IMMUNE**

- **IMMUNE:**

ALLOANTICORPI

AUTOANTICORPI

ANEMIA EMOLITICA INDOTTA DA FARMACI



- Il farmaco, o i suoi metaboliti, interagisce con il metabolismo cellulare dell'eritrocita e ne accelera la morte;
- il farmaco, o i suoi metaboliti, può causare la formazione di un anticorpo che causa la distruzione dei globuli rossi.



ANEMIA EMOLITICA INDOTTA DA FARMACI

Spesso NON si tratta di autoanticorpi ma di alloanticorpi antifarmaco

Altre volte si tratta di autoanticorpi indistinguibili da quelli della classica Malattia Emolitica Autoimmune da autoanticorpi caldi (MEA) .



Diagnosi di MEA farmaco-indotte

I meccanismi che inducono la formazione di quelli che si possono considerare veri e propri autoAb (in quanto agiscono sulle emazie proprie del paziente) sono quattro:

- assorbimento del farmaco
- formazione di immunocomplessi
- modificazione della superficie globulare
- formazione di autoAb (per modifica sul sistema immune indotta dal farmaco, in genere alfa-metil-dopa).



Il TDA nella diagnosi delle MEA da farmaci

Soltanto nel caso dell'ultimo meccanismo il TDA è in grado di aiutare per la diagnosi.

Negli altri 3 casi, il sospetto diagnostico di una MEA da farmaci è confortato esclusivamente dal test indiretto, utilizzando il siero del paziente ed emazie test messe a contatto con soluzioni dei farmaci incriminati.

La specificità nel caso dell'alfa-metil-dopa è spesso anti-Rh (anti-D)

I NUMERI



- **Primo caso nel 1953 (Snapper)**
- **1 ogni milione di abitanti**
- **12-18% dei casi di MEA**
- **oltre 70 farmaci coinvolti**
- **4 meccanismi diversi**



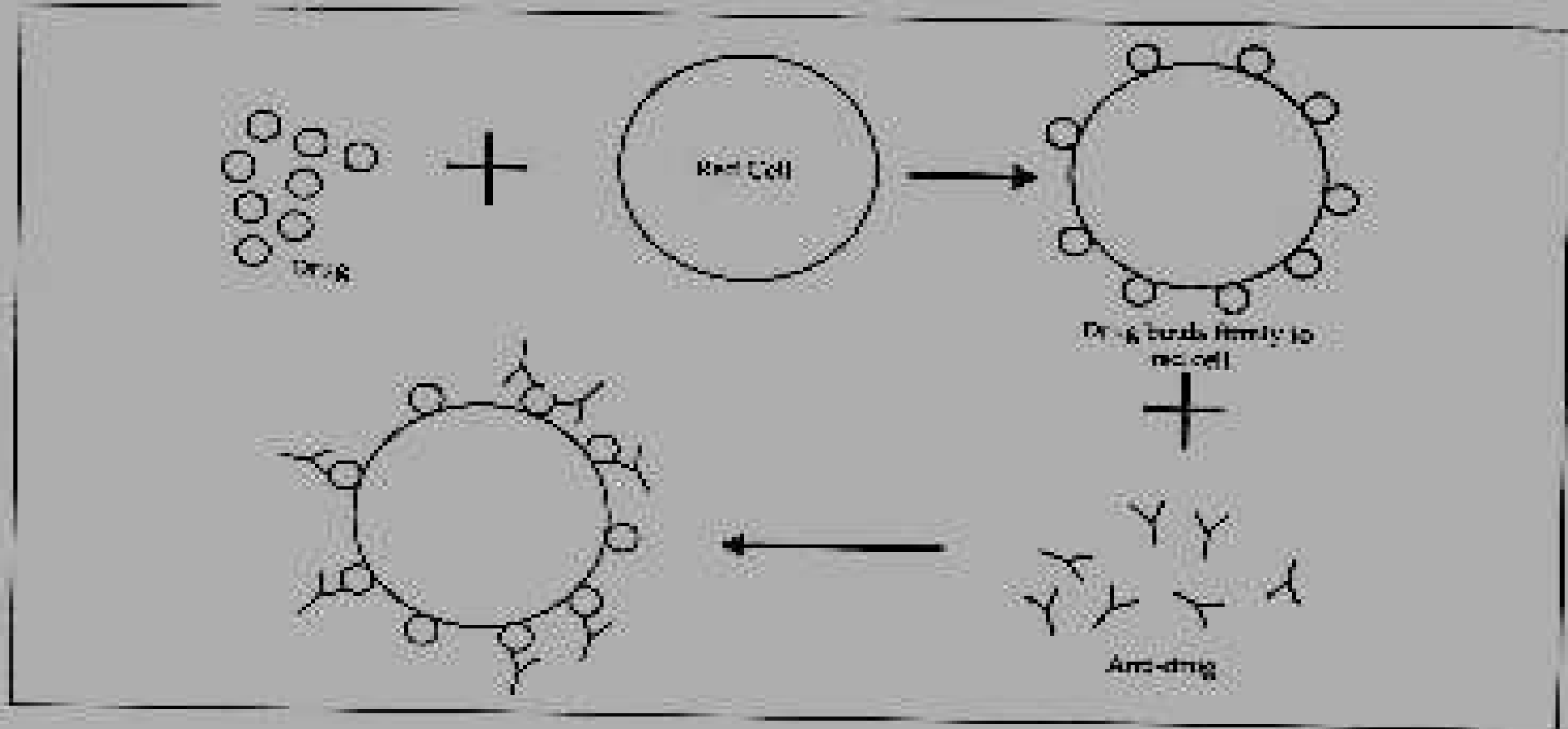
IMMUNOADESIONE

TIPO PENICILLINA

Il farmaco aderisce fortemente al globulo rosso e stimola la produzione di anticorpi rivolti verso il complesso farmaco-eritrocita.

IMMUNOADESIONE

FIGURE 40-1 A Simplified Version of Drug-Dependent Antibody Production When the Drug Binds Firmly to the Red Cell



IMMUNOADESIONE

TABLE 40-1 Some Drugs that Bind Firmly to Red Cells

Drug	References ^{*1}	Drug	References ^{*1}
Penicillin	15-43, 234, 377, 378	Cephalothin ^{*2}	44-52
Cephaloridine ^{*2}	53-55	Cephalexin ^{*2}	56-58
Cefamandole ^{*2}	59	Cefazolin ^{*2}	52
Cisplatin	60-64	Carbimazole	65
Carbromal	66	Cianidanol	67
Erythromycin	68, 233	Streptomycin	69-74
Tolbutamide	75, 76	Tetracycline	79-81

- *1 The papers referenced primarily describe cases in which only a drug-dependent antibody was involved. Some of these drugs have also been involved in provoking production of drug-independent antibodies (see text).



LA CLINICA

Di solito lisi extravascolare con il coinvolgimento delle Natural Killer

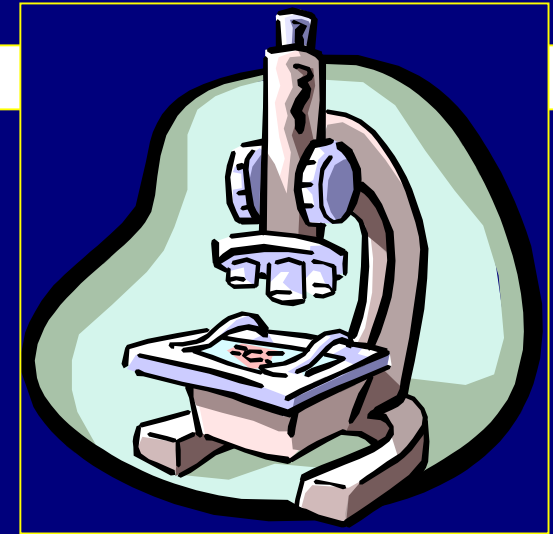
Frequente la presenza di IgM (97%)

Nella allergia sono coinvolte le IgE

3% dei trattati con alte dosi ($> 10.000.000 \times 7$) ha TDA Positivo, ma solo pochi hanno una MEA da IgG

IL LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA

- ANAMNESI
- TDA: POSITIVO
- FRAZIONI : ANTI-IgG
- ELUATO: NEGATIVO
- ELUATO: POSITIVO CON EMAZIE
TEST E PENICILLINA





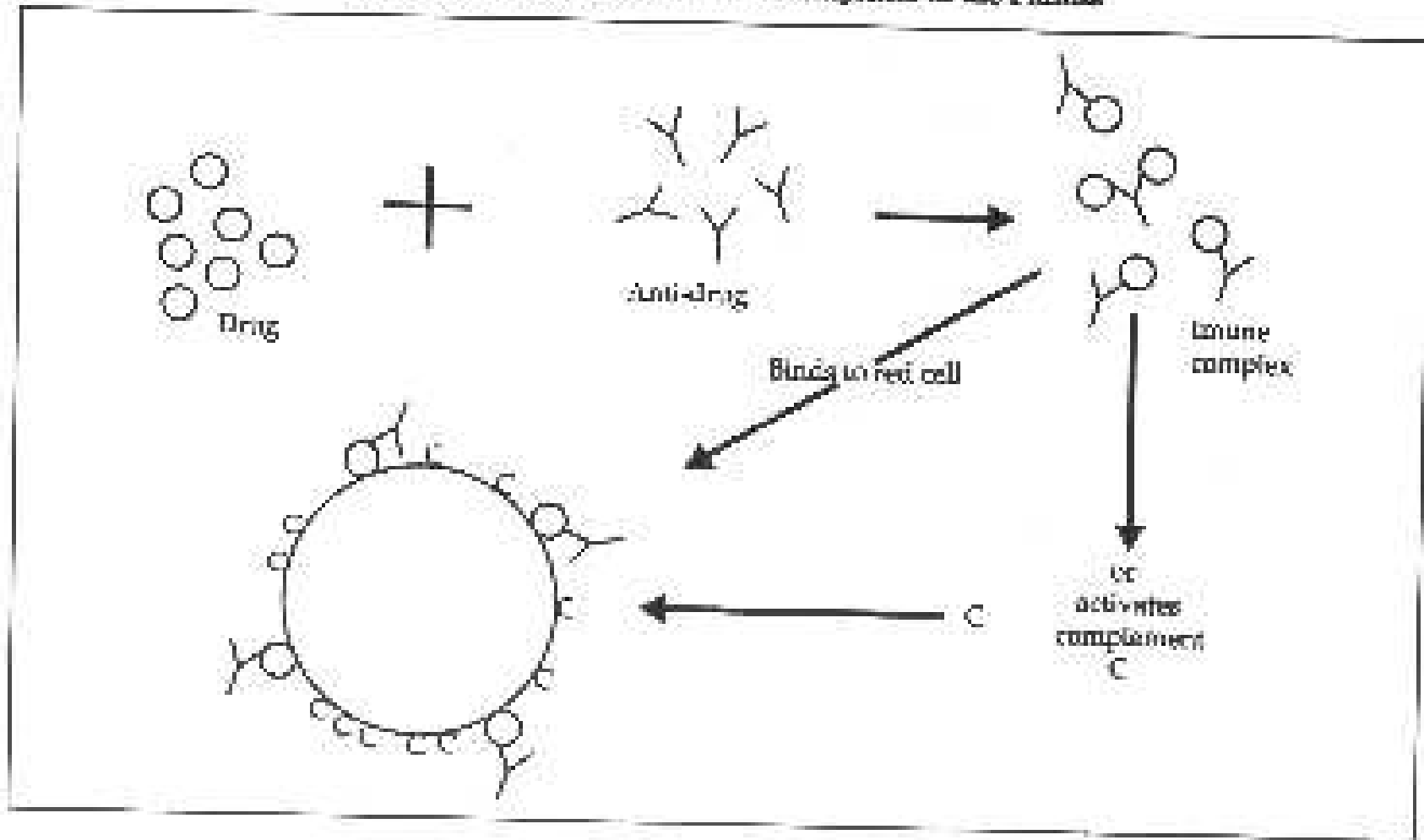
IMMUNOCOMPLESSI

TIPO CHININA

Il farmaco e l'anticorpo, spesso con frazioni proteiche plasmatiche, formano immunocomplessi che aderiscono al globulo rosso.

IMMUNOCOMPLESSI

FIGURE 40-2 A Simplified Version of Drug-Dependent Antibody Production and the Formation of Antibody-Drug-Carrier Immune Complexes in the Plasma



IMMUNOCOMPLESSI

Acetaminophen	64	Dipyron	113, 114	Quinidine	131, 136, 137, 139
Aminopyrine	95	Doxerim	360	Quinine	137, 138, 137, 139
N-Acetylsalicylic acid (PABA)	96, 97, 370, 371	Fluorouracil	10	Rifampin	133-143
Amoxycillin	98	Hydralazine	30	Sibapater	89, 144-149, 373-375
Rufinide	10	Hydrochlorothiazide	115, 116, 236	Streptomycin	70, 71, 150, 156
Carbamazepine	10	β-Hydroxyethyl-glycopyrronium	117	Sulfonamides	152, 242, 370
Cefazolin	99	Ibuprofen	125	Teniposide (VM-26)	150
Cefepime	100, 101	Inulin	118	Tilmatin	155, 156
Cefoxitin	105	Isoniazid	119, 120	Triamterene	151
Ceftriaxone	106	Metoprolol	121	Zomar (Zomepirone sodium)	10
Ceftriaxone (Rocephin)	107	Methotrexate	122		
Cephalexin	108, 109	Methionine Acid	10		
Chlorpromazine	110	Nortriptyline	123, 126, 151, 237-239		
Chlorpropamide	111, 112	Phenacetin	97, 127- 26, 370, 372		
Citridanol	67	Probenesid	130, 240, 281		



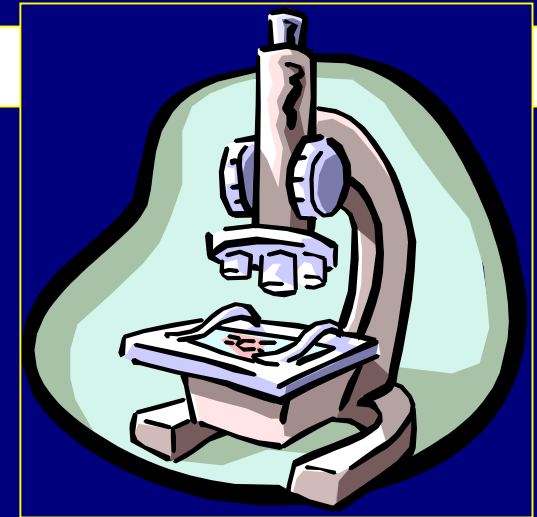
LA CLINICA

**La lisi è intravascolare e
SPESSO È DRAMMATICA**

- **L'immunocomplesso attiva il C e si legano agli eritrociti**
- **Insufficienza renale nel 50% dei casi**
- **Spesso anticorpi IgG ma anche IgM**
- **Debole legame farmaco-eritrocita**

IL LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA

- **ANAMNESI**
- **TDA: POSITIVO**
- **FRAZIONI: ANTI-C3d**
- **ELUATO: NEGATIVO**
- **ELUATO: SPESSO NEGATIVO CON
EMAZIE E FARMACO**
- **STUDIO DEI METABOLITI DEL FARMACO**





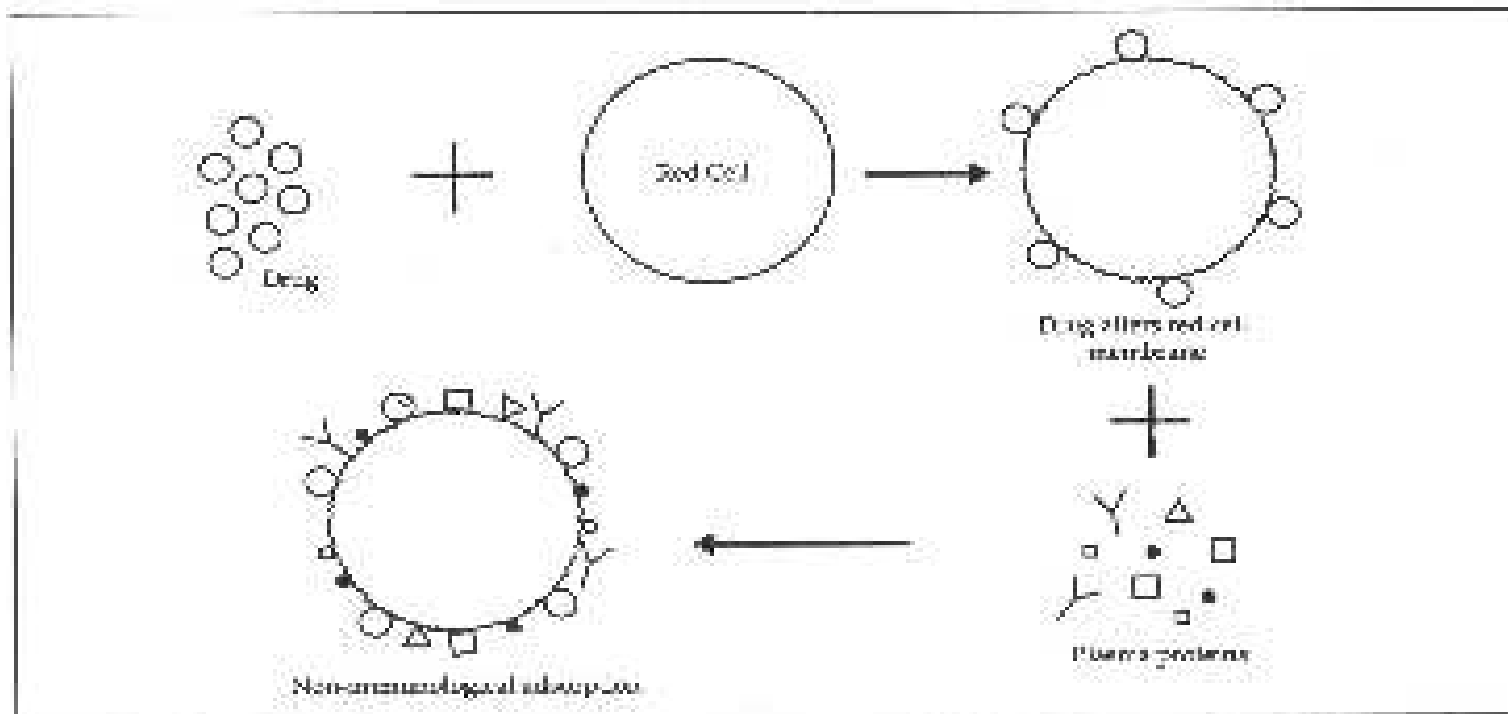
MODIFICAZIONE DELLA MEMBRANA ERITROCITARIA

TIPO CEFALOTINA

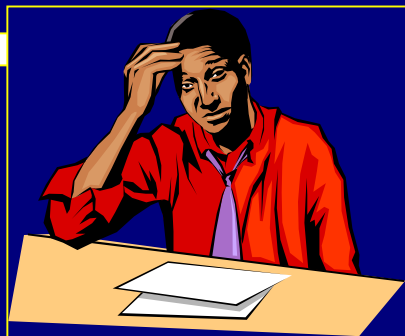
Il farmaco modifica la struttura della membrana eritrocitaria, sulla quale si legano in modo non specifico proteine plasmatiche

MODIFICAZIONE MEMBRANA

FIGURE 40-3 An Imaginary Version of Alteration of the Red Cell Membrane by a Drug and the Subsequent Non-Immunological Uptake of Plasma Proteins



LA CLINICA

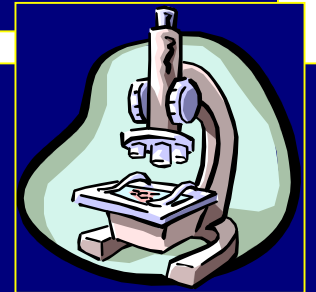


MAI EMOLISI



IL LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA

- **COOMBS DIRETTO: POSITIVO**
debole
- **FRAZIONI: IgG, IgM, IgA,**
Complemento, Albumina, etc.
- **COOMBS IND.: NEGATIVO** sempre
- **ELUATO: NEGATIVO** sempre





MODIFICA SISTEMA IMMUNE

TIPO ALDOMET

- **30% FORMA AUTOANTICORPI**
- **DOSE CORRELATA: > 2 G/DIE**
- **1 % ANEMIA EMOLITICA**

MODIFICA SISTEMA IMMUNE

TABLE 40-3 Drugs Associated or Possibly Associated with Production of Drug-Independent Antibodies^{1,2}

Drug	References	Drug	References
Acetaminophen (paracetamol)	97, 172, 247 (many others, see text)	Valproic acid	124, 237, 252, 355
Levodopa	157-158	Ciclosporin ^{1,7}	245
Aspirin (acetylsalicylic acid)	154, 183-185	Acetaminophen ^{1,7,8}	146
Propionic acid	195-201, 244, 260 (See others, see text)	Ibuprofen ¹¹	205-207
Cetirizine	1	Periprofen ⁷	247
Chlorzoxazone	202	Salindac ¹²	148, 249, 356, 357
Cyclosporin	203, 214	Neproxen ⁷	158
Diphenhydramine	259	Tolazolin ⁷	158
Glibenclamide	75	Zomepirac sodium ⁷ (Zimac)	358
Methoxyglucol	354		

¹ For a general discussion about the role of these non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) as stimulating autoantibody production, see references 146, 150 and 151.

² The evidence that diclofenac and acetaminophen are less likely to be better than that for the other NSAIDs listed.

³ Some of these drugs appear in other tables because they also have stimulated production of drug-dependent antibodies.

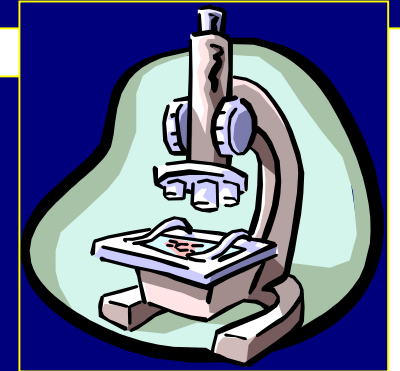


MODIFICA SISTEMA IMMUNE

IPOTESI

- **FARMACO MODIFICATO DALLA LUCE**
- **DIMINUISCE LA RISPOSTA AI MITOGENI**
- **DIMINUISCE LA ATTIVITA DEL SRE**

IL LABORATORIO DI IMMUNOEMATOLOGIA



- **TDA POSITIVO: IgG o IgG+C3d**
- **Frazioni : IgG1 o IgG3**
- **IgG: POLICLONALI**
- **TIA: SE POSITIVO = aumentato rischio di emolisi**
- **SPECIFICITA' AUTO-Ab: = MEA**



Diagnosi di MEA farmaco-indotte

Arndt PA, Garratty G.

The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia.

Semin in Hematol 2005;42:137-144.

Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL.

One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia - a new paradigm.

Transfusion 2007;47:697-701.



TERAPIA

- **ANAMNESI**
- **SOSPENSIONE DEL FARMACO**
- **TERAPIA STEROIDEA**
- **TRASFONDERE**