

АВТОИМУННИТЕ ХЕМОЛИТИЧНИ АНЕМИИ: СЕРОЛОГИЯ; ИМУНОХЕМАТОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА; КОНЦЕПЦИЯ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА АВТОЕРИТРОАНТИТЕЛА

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,



ХЕМОЛИТИЧНИ АНЕМИИ

Преждевременното разрушаване на еритроцитите от имунно-медиран процес се дефинира най-общо като имунна хемолитична анемия. Дали болният има прояви на анемия зависи от способността на костния мозък да компенсира загубите на еритроцити, а промените в редица лабораторни показатели (повишени ретикулоцити, увеличен индиректен билирубин и понижен серумен хаптоглобин) са указание за наличие на хемолитичен процес

КЛАСИФИКАЦИЯ

- Автоимунна хемолитична анемия

Автоимунната хемолитична анемия (АИХА) се дължи на намалена преживяемост на еритроцитите в резултат на авто-антиеритроцитни антитела, насочени към собствените еритроцити.

Според температурния диапазон на действие на авто-антиеритроцитните антитела АИХА се разделя на „топла” - активност на антителата при 37°C , „студова” - активност на антителата при по-ниски температури (18°C - 4°C) и смесен тип - автоантителата са с широк температурен диапазон (от 37°C до 4°C).

- Лекарствено-медирана хемолитична анемия
- Алоимунни хемолитични анемия

Автоимунна хемолитична анемия

- Една от причините за намаляване на броя на еритроцитите в кръвната циркулация е тяхното разрушаване или отстраняване от антитела, насочени срещу антиген върху повърхността на червените кръвни клетки.
- Разрушаването може да бъде отдадено или на активиране на каскадата на комплемента и лизиране на еритроцитите (в резултат освободеният хемоглобин може да се появи в урината – хемоглобинурия) или на опсонизиране на антитела от C3b компонента на комплемента. В последния случай еритроцитите биват свързани и погълнати от макрофагите на ретикуло-ендотелната система (РЕС).

Автоеритроантитела

- Разделят се на две групи, според физичните им свойства:
- „Топлинни“ автоантитела. Наречени са така понеже реагират оптимално с еритроцитите при 37С. Топлинните автоантитела принадлежат предимно към клас IgG и реагират с Rh антигени от повърхността на еритроцитите. IgG антителата срещу този антиген са ефективни в индуцирането на имунна адхеренция и фагоцитоза. Следователно, индивидите с автоимунна хемолитични анемия могат да бъдат диагностицирани чрез Coombs тест, който открива свързаните на повърхността на червените кръвни клетки IgG. Този тип АИХА може да е самостоятелна изява (първична или идиопатична) или да придружава друго заболяване, най-често НХЛ и ХЛЛ; ревматологични заболявания; някои инфекции, овариални тумори, хронични възпалителни заболявания.

Етиология и патогенеза

АИХА е проява на промяна в нормалния имунен отговор на организма, който априори е програмиран да различава свое от чуждо. Дефектът в имунорегулацията може да бъде изолиран (автоантитялото е насочено срещу единичен мембранен протеин), или генерализиран при лимфопролиферативните заболявания. Някои медикаменти също предизвикват поява на автоантитела, без да може да се определи точния механизъм на образуването им. Изследванията на здрави донори на кръв показват, че честотата на наличие на фиксирани върху еритроцитната мембрана антитела от клас IgG е 1 на 10 000. Те са без клинично значение и малцина развиват АИХА

Механизъм на IgG-медираната хемолиза при хемолитична анемия с

ТОПЛИННИ АНТИТЕЛА

IgG антитялото предизвиква еритроцитна деструкция, прикрепвайки се посредством Fab фрагмента на молекулата си към антигените на еритроцитната мембрана. От друга страна Fc фрагментът на IgG е обърнат към Fc рецептора на макрофагите и така еритроцитът попада в „капан“ в червената пулпа на далака; този антиген-антитяло комплекс се „поглъща“ от макрофага, фрагментирайки мембраната на еритроцита.

Механизъм на IgG-медираната хемолиза при хемолитична анемия с топлинни антитела

При многократното преминаване през слезката еритроцитът продължава да губи мембрана и постепенно се превръща в сфероцит с много по-малка повърхност и се поглъща от макрофагите на слезката. Макрофагите притежават рецептор както за Fc фрагмента на имуноглобулиновата молекула, така и за компонентите на комплемента (C3 и C4b) – така еритроцитът се опсонизира и се улеснява залавянето му. За топлинните антитела не е характерна директна лиза. Еритроцитите се разрушават от моноцити и лимфоцити и без фагоцитоза-**директна цитотоксична активност.**

- Тъй като слезката се насища с голям количество сенсibiliзирани еритроцити, черният дроб асистира при филтрацията, отстранявайки по-силно сенсibiliзираните еритроцити. По-слабо опсонизираните клетки се елиминират успешно в слезката поради забавения кръвоток, при тази секвестрация далачната тъкан пролиферира – на това се дължи спленомегалията при АИХА с топлинни антитела.
- Известно е, че понякога автоеритроцитните антитела могат да са насочени дори към прекурсорни еритроцити и да са отговорни за потискане на еритропоезата в костния мозък.

Клиника

Проявява се със симптомите на

1. анемия,
2. иктер
3. спленомегалия.

Понякога при тежка анемия може да има нужда от спешно кръвопреливане. АИХА може да е пръв симптом на ХЛЛ, може да се провокира от бременност.

Лабораторни показатели

- **Понижени стойности на хемоглобина, полихромазия, сфероцитоза, ретикулоцитоза** (при условие, че костният мозък не е увреден), еритроцитни фрагменти, лека неутропения. Когато автоимунният процес засегне и тромбоцитите (имунна тромбоцитопения), говорим за синдром на Evans.
- Костният мозък показва еритроидна хиперплазия. В серума се установяват повишени стойности на **общия билирубин** (не повече от 50 $\mu\text{mol/l}$, като директният билирубин не превишава 15%), **ниски нива на хаптоглобин**, повишение на **LDH**. Установява се и **повишение на уробилиногена в урината**. Хемоглобинурия се появява рядко.

Имунохематологична диагностика

Скринингът за антиеритроцитни антитела включва изследване за наличие на **фиксирани** върху еритроцитната мембрана антитела, както и за **свободни** в плазмата антиеритроцитни антитела в ало-и автосистема. **Положителният директен антиглобулинов тест** с полиспецифичен заешки антисерум срещу човешки IgG изисква последващо изследване, с което се доказва **С КАКВО са натоварени еритроцитите**: само с IgG, с IgG и комплемент, само с комплемент; по-рядко с IgA и IgM.

При голямо количество автоантитела последните могат да циркулират и като свободни в серума – използва се индиректният антиглобулинов тест, при който плазмата на пациента се инкубира с донорски еритроцити, за да се фиксират търсените свободни антитела, визуализацията става след прибавяне на антиглобулинов серум.

Имунохематологична диагностика

Понякога ДАТ е отрицателен, а при пациента се установяват всички признаци на хемолитична анемия. Възможно е или натоварването на еритроцитите с IgG да е под прага на чувствителността на лабораторния тест, или да е налице скорошно тотално разрушаване или секвестриране в далака.

Друга възможна констелация е установяването на силно фиксиране на IgG върху еритроцитната мембрана, без да има клинично-лабораторни данни за изявена хемолиза. В такъв случай е важно да се определи подтипа на фиксирания IgG: IgG2 и IgG4 имат слаба способност да предизвикват хемолиза, докато IgG1 и IgG3 са с голям афинитет към Fc рецепторите на макрофагите и с по-голяма способност за свързване на комплекса – т.е., предизвикват разрушаване на еритроцитите.

Обикновено антителата са с широка специфичност, реагират с всички тест-еритроцити; възможно е да се определи специфичността, когато са насочени срещу някои епитопи на системата Rh. За **клинициста** не е особено важно определянето на специфичността на наличните автоантиеритроцитни антитела, тъй като хемотрансфузиите при болни с АИХА се извършват само по **витални** индикации. Ако препоръките за подбор на съвместима кръв включват преливане на кръв с липсващ у пациента антиген, то тогава пациентът е изложен на риска да бъде алоимунизиран.

Диференциална диагноза

Имунохематологичните изследвания са решаващи в поставянето на диагнозата

- Наследствена сфероцитоза, болест на Wilson, sepsis, пароксизмална нощна хемоглобинурия, тромботична тромбоцитопенична пурпура

– ДАТ е отрицателен

- Вторична АИХА при лупус
- Установяването положителен ДАТ само с фиксиран комплемент насочва диагнозата към наличие на антитела от клас IgM, които свързват комплемента под 30 0С, но след затопляне дисоциират от клетъчната мембрана – остава само фиксирания комплемент
- Изследване на елуата (отделяне на фиксираните върху еритроцитите антитела и определяне на тяхната специфичност) може да установи алоимунен прозход на хемолизата
- Неизогрупова органна или костномозъчна трансплантация може да се прояви с положителен ДАТ и симптоми на АИХА, тъй като поради наличието на имунокомпетентни В лимфоцити в трансплантата се очаква продукция на алоантитела срещу приемателя

Лечение

- **Кръвопреливане**

Обикновено намирането на съвместима единица кръв е трудно, дори невъзможно. Но при застрашаващи живота стойности на хемоглобина, съобразени с клиничните изяви при всеки пациент поотделно, въздържането от кръвопреливане е грешка на изкуството. Дори част от прелятите еритроцити да се разрушат, една част ще могат да запазят за известно време кислородо-пренасящата си функция и да спасят живота на болния. Кръвопреливането се извършва бавно, на порции, под защитата на кортикостероиди.

- **Кортикостероиди** : не съвсем изяснен механизъм на действие - вероятно потискат антиялообразуването и инхибират разрушаването на покритите с антитела еритроцити от макрофагите.
- АИХА с топлинни антитела се повлиява добре от лечение с кортикостероиди (20%), като най-добре се повлияват вторичните АИХА. Започва се със стандартна доза преднизон 60-100 мг дневно перорално, в по-тежки случаи се прилага интравенозно 100-200 мг за първите 24 ч. След стабилизиране на хематокрита дозата се намалява на 15-20 мг/дневно до около 5 мг на седмица за 2-3 месеца. Ако намаляването на дозата е неефективно, може да се опита алтернативна терапия 20-30 мг през ден. Необходимо е постоянно наблюдение на ефекта от лечението – следене на кръвните показатели, скрининг за антиеритроцитни антитела веднъж месечно.

Лечение

- **Моноклонални антитела**

Анти-CD20 антитялото (Rituximab) вероятно атакува (блокира) активността на В-лимфоцитите, отговорни за антитялообразването. Механизмът не е напълно изяснен.

Опсонизираните В лимфоцити може би се конкурират с комплексите от автоантителата за рецепторите на макрофагите. Ефект се наблюдава при около 60% от третираните с Rituximab болни. Има съобщения и за успешно прилагане на **Анти-CD52** (Alemtuzumab) моноклонално антитяло.

Лечение

- **Спленектомия**

Прилага се при болни с противопоказания за лечение с кортикостероиди или при липса на ефект от терапията. Отстраняването на слезката намалява хемолизата, тъй като за деструкция са необходими по-големи количества сенсibiliзирани еритроцити.

При около 2/3 от пациентите се очаква частична или тотална ремисия след спленектомия. При релапс са необходими по-високи дози кортикостероиди. Тъй като спленектомията е свързана с риск от пневмококов сепсис, необходимо е месец преди оперативната интервенция да се приложи пневмококова ваксина

Лечение

- **Имуносупресивно лечение**

Ефект се постига след около 6 месеца. Необходимо е следене на кръвната картина поради възможност за увреждане на еритропоезата. Използува се циклофосфамид (60 мг/м²) или азатиоприн (80 мг/м²).

Лечение

Други терапевтични възможности

- Плазмафереза – временно очистващ ефект, без патогенетично повлияване.
- Високи дози интравенозни имуноглобулинови препарати, даназол, 2-хлордеоксиаденозин, тимектомия при деца.

Протичане и прогноза

Първичната АИХА с топлинни антитела има неясен ход и прогноза. Тя може да се придружава от дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, инфаркти в далака.

Развитието на вторичната АИХА с топлинни антитела се влияе благоприятно от положителен ход в лечението на основното заболяване.

Автоеритроантитела

- Вторият вид антитела, студовите аглутинини, се прикрепват към еритроцитите, само когато температурата е под 37С. Студовите аглутинини са от клас IgM и са специфични срещу I или i антигените, съществуващи в гликофорина – главната съставна част на повърхността на еритроцитите. Тъй като студовите аглутинини принадлежат към клас IgM, те са високо ефективни в активиране на каскадата на комплемента, което води до лизис на червените кръвни клетки.

Хемолитични анемии, свързани със студови антитела

(20% от автоимунните хемолитични анемии)

- Този тип АХА се причинява от автоантиеритроцитни антитела от клас **IgM**, които се свързват с еритроцитната мембрана и предизвикват аглутинация на еритроцитите при оптимална температура под 31⁰С. **Фиксирането на комплемента става при високи температури.** При затопляне студовите антитела дисоциират от еритроцитната мембрана, но комплементът остава, причинявайки директна клетъчна лиза или дава ход на екстраваскуларна хемолиза. Установени са два вида „студови“ антитела: студови аглутинини и антитела на Donath-Landsteiner

Автоеритроантитела

- Докато телесната температура се поддържа около 37С, хемолизата у пациенти с автоимунна хемолитична анемия, причинена от студови аглутинини, не е тежка.
- Когато ръцете, краката и кожата са изложени на студ и температурата в кръвта се понижи, могат да се появят тежки кризи на хемолиза.
- Понякога студови аглутинини се появяват след инфекции, причинени от *Mycoplasma pneumoniae* или вируси, но причините за възникването им не са изяснени.

Механизъм на IgM-медираната хемолиза при хемолитичната анемия със студови антитела

- Натоварените с IgM еритроцити не се отстраняват от циркулацията, поради факта, че **макрофагите не притежават рецептор за Fc фрагмента** на IgM. От друга страна, IgM е добър активатор на комплемента. Клетките се лизират вътресъдово в случай на пълна активация на комплемента (C1- C9). По-често настъпва непълна активация на C1 до C3 и натоварената с C3b клетка не се лизира, а се прикрепя за C3b рецептора на макрофагите в черния дроб – по този начин натоварените с комплемент еритроцити се секвестрират (отстраняват) в черния дроб.

Фагоцитозата посредством рецепторите за комплемента е много по-неефективна от фагоцитозата посредством Fc рецепторите на макрофагите - върху мембраната на еритроцита трябва да има много голям брой молекули C3b, за да се индуцира фагоцитозата чрез комплемент. В серума е налице постоянна ензимна активност на **инактиватор на C3b**, който го разгражда до C3d и C3c. Докато C3c дисоциира от повърхността на клетъчната мембрана, то C3d остава прикрепен, но клетките не се фагоцитират от **макрофагите**, тъй като последните **не притежават рецептор за C3d. Ето защо натоварените с C3d еритроцити имат нормална преживяемост.**

Механизъм на IgM-медираната хемолиза при хемолитичната анемия със студови антитела

Директният антиглобулинов тест е положителен, без да има данни за хемолиза или ако има такива, хемолизата, предизвикана от натоварването на еритроцита с комплемент не е толкова тежка в сравнение със степента на хемолиза на клетки, натоварени с IgG.

Прикрепването на първия компонент на комплемента (C1) към антитялото изисква наличие на две антитяло свързващи места в тясна близост. Така че свързването на комплемента зависи много от концентрацията на молекулите на антитялото и от подреждането им върху повърхността на еритроцита. IgG молекулата има по-малка възможност да осигури плътно подреждане на Fc региони един до друг в сравнение с IgM.

Патогенеза

Най-често студовите аглутинини имат специфичност анти-I или анти-i. Антигенът I е характерен за еритроцитите на възрастни, докато i антигенът се експресира главно върху еритроцитите на новороденото. Тъй като I/i са и микоплазмени рецептори, промени в антигенното представяне могат да се причина за отключване на автоимунен процес. При В-клетъчните лимфоми студови антитела са продукт на малигнените клетки. Много рядко специфичността може да е срещу други епитопи на еритроцитната мембрана, напр. анти-Pr, анти-M или анти-R.

Температурният диапазон на антителата има най-голямо значение за риска от хемолиза - колкото по-висока е амплитудата, толкова по-голяма е вероятността за клинично значима хемолиза. Тя се определя и от способността на антитялото да свързва комплемента към еритроцитната мембрана

Клиника

Акроцианоза, спленомегалия, хемолизата обикновено е хронична

Клинични признаци на придобита хемолитична анемия, с анамнеза за акроцианоза и хемоглобинурия при излагане на ниски температури; понякога спленомегалия

Лабораторни показатели

Умерена анемия,
полихромазия,
сфероцитоза

Имунохематологична диагностика

Положителен ДАТ с моноспецифичен С3 антисерум – върху еритроцитите е фиксиран комплемент. (Фиксирани антитела от клас IgM не се откриват, тъй като при 37° С те се дисоциират от еритроцитите). Отрицателен ДАТ с моноспецифичен IgG антисерум.

Важен елемент на имунохематологичните изследвания е определянето на титъра (във физиологичен разтвор) на студовите имуноглобулини - той може да надмине 1: 100 000, в повечето случаи високият титър е белег за широк температурен диапазон на антитялото. Титрирането се използва и за определяне на специфичността на антитялото - използват се тест-еритроцити от възрастни здрави лица (I антиген) и от новородени (i антиген).

Диференциална диагноза

- **Имунохематологичните изследвания и тук са решаващи в поставянето на диагнозата**
- синдром на Рейно, криоглобулинемия
- лекарствено-индуцирана хемолитична анемия – ДАТ може също да е положителен само за комплемент
- смесен тип АХА-едновременно наличие и на топлинни, и на студови антитела - фиксиране върху еритроцитите едновременно на IgG и комплемент, и висок титър на студови аглутинини
- пароксизмална нощна хемоглобинурия (липса на фиксирани и свободни антиеритроцитни антитела)
- пароксизмална студова хемоглобинурия – наличие на двуфазни хемолизини
- маршова хемоглобинурия (травматична хемолитична анемия) [29].
- В серума на повечето здрави индивиди се установяват студови автоантитела при инкубиране на серума и клетките при 4⁰ С. Тези антитела са бенигнени, нямат клинично значение, тъй като са с много тясна температурна амплитуда и в ниска концентрация. Как да разграничим патологичните студови антитела от бенигнените?

Диференциране на патологични от бенигнени аглутинини

Характеристика на аглутинина	Патологични аглутинини	Бенигнени аглутинини
Имуноглобулинов клас	IgM	IgM
Специфичност на антитялото	Анти- I или анти-і (при вторична студова аглутинационна болест)	Анти-I
Клоналност на антитялото	Моноклонално при идиопатичния тип, поликлонално при вторичния	Поликлонално
Температурна амплитуда	0-31 С	0-4 С
Аглутинация на стайна температура	значителна	липсва
Аглутинация във високомолекулна среда	Повишава се	Без ефект
Титър	> 1:1000	<1:64
ДАТ	Положителен с полиспецифичен АГС и моноспецифичен анти- комплемент	Отрицателен

Лечение

- Спазване на режим без излагане на ниски температури;
- Rituximab (в симптоматични случаи);
- Имуносупресори- хлорамбуцил и циклофосфамид в тежки хронифицирани случаи;
- плазмафереза (с временен ефект).
- Кортикостероиди и спленектомия нямат ефект

Пароксизмална студова хемоглобинурия

Масивна остра хемолиза с хемоглобинурия след излагане на студено. При ПСХ хемолизата не се причинява от студови антитела клас IgM, а от студови антитела от клас IgG, които в капилярите при ниски температури (под 15 ° C) сенсibiliзират еритроцитите и свързват комплемента, при връщане на температура 37⁰ C настъпва хемолиза. Тези антитела са т.н. двуфазни хемолизини на Донат-Ландщайнер. Имат много по-голяма хемолитична сила от повечето студови аглутинини. Насочени са срещу P антигена на еритроцитите. В миналото тези антитела се свързвали със сифилис. Много по-често се срещат в детската възраст

Клиника

- втрисане
- фебрилитет
- миалгия
- главоболие
- понякога уртикария
- хемоглобинурия в продължение на няколко часа

Имунохематологична диагноза:

- положителен ДАТ за комплемент веднага след хемолитичната криза, антителата на Donath-Landsteiner не се откриват - те бързо дисоциират от еритроцитите.
- тест за двуфазни хемолизини – еритроцитите на пациента се инкубират в собствен серум на 4°C , след това се затоплят до 37°C за един час- наблюдава се бърза хемолиза.
- липса на повишени титри на студови аглутинини - ДД със студова аглутинационна болест

Хемолитични анемии, предизвикани от лекарствени средства

Установено е, че прилагането на някои медикаменти води до разрушаване на еритроцитите (а също и на други кръвни клетки - тромбоцити и гранулоцити).

През 2008 г. е описан и първия случай на медикаментозно-индуцирана хемолитична анемия, предизвикана от хидрокортизон.

Самите медикаменти не предизвикват директно увреждане на еритроцита. Имунно-медираната хемолиза протича по няколко механизма :

I. Адсорбция на медикамента (тип хаптен)

- Лекарството или негови метаболити се свързват с протеини върху еритроцитната мембрана, формирайки имуногенен комплекс.
- Срещу този комплекс медикамент-еритроцит се синтезират антитела, които се фиксират върху комплекса (респ. еритроцита).
- Директният антиглобулинов тест се позитивира. Възможно е да се синтезират антитела и от клас IgG (само те предизвикват хемолиза), и от клас IgM, обикновено не настъпва активация на комплемента.

. Адсорбция на медикамента (тип хаптен)

Най-често такъв тип имунна реакция предизвикват пеницилин и цефалоспорин. При високи дози пеницилин, приложен интравенозно, еритроцитите на болния се покриват с пеницилин. Рядко се установява хемолиза, липсва хемоглобинемия и хемоглобинурия, хемолизата е екстраваскуларна, медирана от Fc – рецепторите на далачните макрофаги. Хемолитичната анемия обикновено се развива към 10-ия ден. Наблюдава се повишен брой ретикулоцити и сфероцитоза

Имунохематологична диагноза

Серумът на пациента се инкубира с еритроцити на здрав донор паралелно в присъствие на пеницилин и контролна проба без пеницилин. След тази инкубация, ако са налице антипеницилинови антитела, те се фиксират върху еритроцитната мембрана и след прибавяне на АНГ, тестът се позитивира. В контролната проба ИАГТ е отрицателен.

II. Образуване на имунен комплекс в циркулацията (невинен свидетел)

Лекарството или негови метаболити реагира с даден плазмен протеин, формирайки т. н. **неоантиген**, срещу който се образуват антитела и се формира се циркулиращ имунен комплекс. Последният се адсорбира върху еритроцита – **тази реакция няма имунен характер.**

Образуване на имунен комплекс в циркулацията

- Прикрепеният върху еритроцитите имунен комплекс може да активира комплемента и резултатът е или комплемент-медирана хемолиза (натоварените с C3b еритроцити се отстраняват от циркулацията чрез макрофагите), или директна лиза, ако комплементът се активира напълно. Активираният комплемент имунен комплекс може да се откачи от еритроцитната мембрана и да се прикрепя към друга клетка.
- Възможно е атакуване на тромбоцити и левкоцити.
- Хемолитичният епизод води до хемоглобинемия и хемоглобинурия, появяват се сфероцити .

Имунохематологична диагноза

- ДАТ е положителен с анти-С3 и се задържа няколко месеца след хемолитичната криза, тъй като нехемолизиралите еритроцити остават покрити с неактивирани компоненти на комплемента (С3d). Серумът на пациента се инкубира с еритроцити на здрав донор паралелно в присъствие на подозирания медикамент и контролна проба без медикамента. След тази инкубация, ако са налице антимедикаментозни антитела, те се фиксират върху еритроцитната мембрана и след прибавяне на специфичен анти-комплементарен серум, ИАТ се позитивира. В контролната проба ИАТ е отрицателен

III. Мембранна модификация

- Предизвиква се от цефалоспорини. Променената мембрана свързва по неспецифичен (неимунен) начин албумин и/или имуноглобулини, които нормално циркулират в кръвта. Характерно е позитивирането на ДАТ и с полиспецифични антисеруми, и с анти-IgG-антисерум, и с анти-С3 антисерум. Хемолитична анемия обикновено не се установява, но не се изключва.
- Цефалоспорините могат да участват и по механизма на лекарствената абсорбция, антицефалоспориновите антитела се свързват с адсорбирания върху клетъчната мембрана цефалоспорин и е налице хемолиза

IV. Механизъм, отключващ образуване на автоантиеритроцитни антитела

- Много лекарствени средства индуцират по неизвестен все още механизъм формирането на автоложни антитела: **цефалоспорини, пеницилин, алфа-метилдопа, ефализумаб, прокаинамид, диклофенак, флударабин (ХЛЛ), кладрибин, леналидомид и др.** Най-добре проучен е ефектът на образуване на автоантитела при прилагане на алфа-метилдопа.
- Отключването на автоимунния процес настъпва 3-6 месеца след началото на лечението. Установява се положителен ДАТ като лабораторен тест, но прояви на хемолитична анемия има при по-малко от 1% от болните. Че се касае за специфични анти-еритроцитни антитела доказваме след елуция на фиксираните антитела и тестване на елуата - реагира с автоложни или хомоложни еритроцити **без наличие на медикамента**

Механизъм, отключващ образуване на автоантиеритроцитни антитела

- Установените в серума свободни антитела са активни в реактивна система на 37°C при отсъствие на медикамента. Както и при автоимунната анемия с топлинни антитела, антимедикаментозните автоантитела най-често са насочени към Rh-комплекса. При предизвиканата от алфа-метилдопа хемолитична анемия няма специфичен лабораторен тест, който да я разграничи от АИХА с топлинни антитела – ДАТ е положителен с анти-IgG антисерум и специфичността е често също анти-Rh. Диагнозата може да бъде поставена *ex juvantibus*- постепенно отзвучаване на хемолизата след спиране на медикамента. Прилагането на кортикостероиди е спорно.

Хемолитични анемии, предизвикани от лекарствени средства

- Лекарствено-индуцираните хемолитични анемии като правило са трудни за диагностициране – трябва да се отдиференцират от автоимунна хемолитична анемия (с топлинни или студови антитела), от наследствените хемолитични анемии, от анемията при глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназен дефицит). Винаги директният анти-глобулинов тест е положителен.

Медикаментозно-индуцираните антитела не са активни в отсъствие на медикамента.

- При пеницилин-обусловена хемолитична анемия и витални индикации за лечение с пеницилин, лечението да не се спира, ако анемията е поносима, независимо от положителния ДАТ.

**БЛАГОДАРЯ
ЗА ВНИМАНИЕТО**

