

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Αιματολογικές διαταραχές που προκαλούνται από φάρμακα Α. Διαταραχές της ερυθράς σειράς

Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στις διαταραχές της ερυθράς σειράς που μπορεί να προκληθούν μετά από χορήγηση διαφόρων φαρμάκων. Αναλύονται οι συστηματικές εκδηλώσεις και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των διαταραχών της ερυθράς σειράς μετά από τη χορήγηση των ουσιών ή των φαρμάκων και παρατίθενται πίνακες με τα υπεύθυνα φαρμακευτικά προϊόντα, για ενημέρωση όσων τα χρησιμοποιούν.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα διάφορα αιματολογικά νοσήματα οφείλονται σε ποικίλα αίτια και οι μηχανισμοί πρόκλησής τους είναι συχνά πολύπλοκοι και πολυπαραγοντικοί. Εκτός από τα πρωτογενή αιματολογικά νοσήματα – κληρονομικά ή επίκτητα – η θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση του αιματολογικού νοσήματος (κακοήθους ή όχι), αλλά και η χορήγηση διαφόρων φαρμάκων για νοσήματα της γενικής παθολογίας, τυχάνει να συνοδεύεται συχνά από πολλές και, μερικές φορές, σημαντικές αιματολογικές διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές αφορούν σε όλο σχεδόν το φάσμα των αιματολογικών νοσημάτων και μπορεί να επηρεάζουν τόσο την ερυθρά, την κοκκίωδη ή τη μεγακαρυοκυτταρική σειρά όσο και το σύστημα πήξης και αιμόστασης. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι αυτές οι διαταραχές καθίστανται συχνότερες με την εισαγωγή και χρήση νέων φαρμάκων, που χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά από ιατρούς κάθε ειδικότητας. Έτσι, απαιτείται σαφής γνώση των συγκεκριμένων διαταραχών για καλύτερη αξιολόγηση, έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση, καθώς και για αποφυγή τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση φαρμάκων.

2. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΑΣ ΣΕΙΡΑΣ

2.1. Υπόχρωμη αναιμία

Πρόκειται για ανεπάρκεια παραγωγής του αναγκαίου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοσφαιρίνης, συνήθως λόγω έλλειψης σιδήρου που είναι απαραίτητος για τη σύνθεσή της. Οι κυριότερες αιτίες είναι η χρόνια απώλεια αίματος, οι συχνές αιμοληψίες και η κακή διατροφή, ιδιαίτερα σε απόλυτα χορτοφάγους. Η αναιμία ανταποκρίνεται πολύ καλά στη χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου από το στόμα. Η απορρόφηση του σιδήρου μειώνεται σε άλλοτε άλλο βαθμό από τη χορήγηση τρισθενούς σιδήρου, οργανικών ενώσεων σιδήρου, τετρακυκλινών, φωσφορικών αλάτων, αντιόξινων ή φαρμάκων που μειώνουν την οξύτητα του γαστρικού υγρού, καθώς και από την παρουσία φυτικών ινών. Σπάνια εμφανίζεται στη χρόνια δηλητηρίαση με αργίλιο (χρόνιοι ουραιμικοί, αναστολή ενζύμων βιοσύνθεσης πορφυρινών, διαταραχή μεταβολισμού σιδήρου).¹⁻³

2.2. Μακροκυτταρική αναιμία

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος προκαλεί

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(3):439-448
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(3):439-448

Γ.Χρ. Μελέτης,
Κ. Κωνσταντόπουλος

Α΄ Παθολογική Κλινική, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα

Hematologic dyscrasias caused by
medication – A. Dyscrasias of the
red blood cell series

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αιμολυτική αναιμία
Απλαστική αναιμία
Ερυθροβλαστοπενία
Μακροκυτταρική αναιμία
Μεθαιμοσφαιριναιμία
Σιδηροβλαστική αναιμία
Υπόχρωμη αναιμία
Φάρμακα

Υποβλήθηκε 2.8.2009

Εγκρίθηκε 5.9.2009

όμοιες διαταραχές στη μορφολογία των κυττάρων του μυελού και του περιφερικού αίματος. Το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη B₁₂ εμπλέκονται στη σύνθεση πουρίνης και πυριμιδίνης και επομένως στην παραγωγή DNA και RNA.

Η μεγαλοβλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται από υπερκυτταρικό μυελό πλούσιο σε κύτταρα της ερυθράς, με στροφή προς τ' αριστερά και ασύγχρονη ωρίμανση πυρήνα/πρωτοπλάσματος (παρουσία μεγαλοβλαστών). Συχνά, εμφανίζεται ήπια λευκοπενία με παρουσία υπερκατάμνητων πολυμορφοπυρήνων και ήπια θρομβοπενία. Η νόσος σχετίζεται με την έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή και φυλλικού οξέος, κυρίως ως αποτέλεσμα κακής θρέψης ή διαταραχής απορρόφησης τους ή σχετικής έλλειψης, ιδιαίτερα του φυλλικού οξέος, λόγω μακροχρόνιας υπερπλασίας της ερυθράς σειράς (χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες). Συχνά, η μεγαλοβλαστική αναιμία προκαλείται από διάφορα φάρμακα.¹⁻³ Ευθύνονται κυρίως φάρμακα που εμπλέκονται στη σύνθεση DNA, όπως είναι οι αντιμεταβολίτες (υδροξουρία κ.ά.), οι αλκυλιούντες παράγοντες, καθώς και φάρμακα κατά των νουκλεοτιδίων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του AIDS ή και άλλων ιώσεων.⁴ Επίσης, μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί να προκαλέσουν, ιδιαίτερα σε άτομα με κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας φυλλικού οξέος, η λήψη τριμεθοπρίμης (μεγάλες δόσεις και παρατεταμένη χορήγηση), η πυριμεθαμίνη (ισχυρότερη σύνδεση με τη διυδροφυλλική ρεδοουκτάση των μικροβίων), διάφορα αντιβιοτικά, όπως η σουλφασαλαζίνη και τα αντιεπιληπτικά, στα οποία περιλαμβάνονται η φαινυτοΐνη και η διφαινυλδαντοΐνη, πιθανότατα λόγω διαταραχής της απορρόφησης φυλλικών.

Η βασική βιοχημική διαταραχή στη μεγαλοβλαστική αναιμία είναι η αναστολή της σύνθεσης DNA, ενώ συνεχίζεται η σύνθεση RNA και πρωτεϊνών. Τα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν τέτοιου τύπου διαταραχές διακρίνονται σε τρεις κύριες ομάδες:

Φάρμακα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των φυλλικών, όπως είναι η μεθοτρεξάτη (αναστολή της διυδροφυλλικής ρεδοουκτάσης [DHFR], αναστολή πρόσληψης φυλλικού οξέος από τα κύτταρα, με ανταγωνισμό για το φορέα που μεταφέρει τα φυλλικά), η πυριμεθαμίνη, η τριαμετερένη, η τριμεθοπρίμη, η πενταμιδίνη (αναστολή διυδροφυλλικής ρεδοουκτάσης), η παρατεταμένη χορήγηση αντιεπιληπτικών (αναστολή εντερικής απορρόφησης λόγω δράσης στην ανταλλαγή Na ή τη δραστηριότητα της ATPάσης ή κυτταρική απομάκρυνση φυλλικών λόγω αυξημένης μικροσωματικής δραστηριότητας του ενζύμου), τα αντιεπιληπτικά (διαταραχή της απορρόφησης φυλλικών), καθώς και η χρόνια λήψη αλκοόλης (πτωχή σε φυλλικά δίαιτα, αναστολή απορρόφησης φυλλικών, ταχεία μείωση των φυλλικών του ορού πιθανόν λόγω αυξημένης ενζυμικής δράσης) (πίνακες 1, 2).¹⁻³

Φάρμακα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της βιταμίνης B₁₂ λόγω διαταραχών του βλεννογόνου του ειλεού ή των υποδοχέων του ενδογενούς παράγοντα (μη σύνδεση συμπλέγματος IF-B₁₂ με τους υποδοχείς του ενδογενούς παράγοντα), με αποτέλεσμα δυσαπορρόφηση βιταμίνης B₁₂, όπως η λήψη διγουανιδίων (μετφορμίνη κ.λπ.), κολχικίνης, PAS, νεομυκίνης και χολεστυραμίνης. Μείωση των κοβαλαμινών μπορεί να εμφανιστεί με μακροχρόνια χρήση ανταγωνιστών υποδοχέων ισταμίνης και αναστολέων αντλίας πρωτονίων (ομепραζόλη κ.λπ.), καθώς και με το μονοξειδίο του αζώτου.^{1-3,5,6}

Φάρμακα που εμπλέκονται στη σύνθεση DNA με αναστολή άλλων οδών, όπως της σύνθεσης πουρινών ή πυριμιδινών (διάφορα κυτταροστατικά φάρμακα προκαλούν συχνά μεγαλοβλαστική αναιμία, όπως η υδροξουρία, η 5-φθοριουρακίλη και η αρασιτίνη, που είναι ανταγωνιστές της πυριμιδίνης και έχουν δράση στη σύνθεση DNA) (πίν. 2).

2.3. Απλαστική αναιμία

Ως μυελική απλασία ορίζεται μια βαριά και παρατεταμένη προσβολή της παραγωγής και των τριών μυελικών σειρών (σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παγκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα και πτωχό μυελό χωρίς την παρουσία διήθησης από ξένα κύτταρα ή ανάπτυξη ίνωσης).^{1-3,7-9}

Η νόσος χαρακτηρίζεται από εμφάνιση παγκυτταροπενίας.

Πίνακας 1. Φάρμακα που προκαλούν μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλλικών.

Φάρμακα με ανταγωνιστική δράση

Αμεθοπερίνη
Πενταμιδίνη
Πυριμεθαμίνη
Τριμεθοπρίμη
Τριαμετερένη

Ανεπαρκής κυτταρική χρησιμοποίηση

Ανταγωνιστές φυλλικών (μεθοτρεξάτη)

Φάρμακα (πολλαπλές δράσεις στο μεταβολισμό φυλλικών)

Αντιεπιληπτικά
Βαρβιτουρικά
Διφαινυλδαντοΐνη
Οινόπνευμα
Πυριμεθαμίνη
Σουλφασαλαζίνη
Τριαμετερένη
Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη

Πίνακας 2. Μηχανισμός δράσης φαρμάκων που προκαλούν μακροκυτταρική αναιμία.

Αναστολή μεταβολισμού του φυλλικού οξέος

Μεθοτρεξάτη: Αναστολή διυδροφυλλικής ρεδοκτάσης (DHFR), αναστολή πρόσληψης φυλλικού από τα κύτταρα

Πυριμεθαμίνη: Αναστολή DHFR

Τριμεθοπρίμη: Αναστολή DHFR

Αντιεπιληπτικά: Μειωμένη απορρόφηση φυλλικών, μειωμένη χρησιμοποίηση

Αντιουλληπτικά: Αναστολή διάσπασης φυλλικών, διαταραχή απορρόφησης

Οινόπνευμα: Διαταραχή απορρόφησης, αλληλεπίδραση με συνένζυμα φυλλικού, τοξική επίδραση στο μυελό

Εμπλοκή στο μεταβολισμό της βιταμίνης B₁₂

PAS: Πλημμελής απορρόφηση κοβαλαμίνης

Νεομυκίνη: Δράση στην απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂

Κολχικίνη: Πλημμελής απορρόφηση κοβαλαμίνης

Φενφορμίνη

Ελαττωματική χρησιμοποίηση κοβαλαμίνης

Υποξείδιο του αζώτου

Επίδραση στη σύνθεση DNA

Ανταγωνιστές πυριμιδίνης

5-φθοριοουρακίλη: Αναστολή σύνθεσης thymidylate

Αραουτίνη: Αναστολή ριβονουκλεοσιδικής ρεδοκτάσης και DNA πολυμεράσης, ενσωμάτωση στο DNA και στο RNA

Υδροξουρία: Αναστολή ριβονουκλεοσιδικής ρεδοκτάσης

6-αζουριδίνη: Αναστολή αποκαρβοξυλάσης του οροτικού οξέος

Φλοξουριδίνη, αζιδουριδίνη, ζιδοβουδίνη

Ανταγωνιστές πουρίνης

6-μερκαπτοπουρίνη, 6-θειογουανίνη: Ενσωμάτωση στο DNA, αζαθειοπρίνη, ακυκλοβίρη

Αλκυλιούντες παράγοντες

Κυκλοφωσφαμίδη, βουσουλφάνη

νίας άλλοτε άλλης βαρύτητας με υποκυτταρικό ή έρημο μυελό και μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη. Συχνά είναι ιδιοπαθής, μέσω ανοσολογικών μηχανισμών που στρέφονται κατά των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή διαταραχών του μυελικού στρώματος, αλλά μπορεί να είναι και δευτεροπαθής λόγω έκθεσης σε τοξικούς παράγοντες, ακτινοβολία, ιούς και φάρμακα. Σε αυτή την περίπτωση, η μυελική βλάβη μπορεί να οφείλεται άμεσα στη βλαπτική δράση των συγκεκριμένων παραγόντων, αλλά είναι ενδεχόμενο να προκαλείται έμμεσα με τη μεσολάβση ανοσολογικών μηχανισμών.^{1,7-9} Συχνά, η διάκριση της δευτεροπαθούς από την ιδιοπαθή απλαστική αναιμία δεν είναι εύκολη, αφού η απουσία αντισωμάτων υποθέτει ότι τα διάφορα φάρμακα δεν δρουν μόνον ως απλές

απτίνες για την έναρξη και την προαγωγή της μυελικής ανεπάρκειας.¹⁰

Αρκετά φάρμακα προκαλούν συνήθως παροδική απλασία (κυτταροστατικά) ή δυνητικά οδηγούν σε μυελική απλασία. Τα πιο συχνά ενοχοποιούμενα φάρμακα είναι τα αντιθυροειδικά, τα αντιρευματικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα αντιφυματικά και τα αντιεπιληπτικά. Τα συχνότερα υπεύθυνα φάρμακα είναι η χλωραμφαινικόλη, η θειαμφαινικόλη, η αμφοτερικίνη Β, οι σουλφοναμίδες, η φαινυλοβουταζόνη, η αμινοπυρίνη και τα άλλα αντιφλεγμονώδη, η κινακρίνη και τα άλλα φάρμακα κατά των πρωτοζώων, τα άλατα χρυσού, η πενικιλामीνη, η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, τα αντιθυροειδικά φάρμακα (καρβιμαζόλη, μεθιμαζόλη), οι υδαντοΐνες και τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά φάρμακα (φελμπαμάτη), η χλωροπρομαζίνη, τα διάφορα αντιφυματικά, η κολχικίνη, η σιμεθιδίνη, τα βαρβιτουρικά και τα άλατα χρυσού (πίν. 3).^{1-3,7-9,11-14}

Αρκετά από τα παραπάνω φάρμακα και τις ουσίες συνήθως συνοδεύονται από ήπια καταστολή της μυελικής λειτουργίας, αλλά σε μερικά άτομα είναι ενδεχόμενο να εμφανιστεί σοβαρότερη μυελοτοξικότητα μέσω κάποιας διαταραχής του μεταβολισμού του φαρμάκου, λόγω του ίδιου του φαρμάκου ή μέσω των ενδιάμεσων μεταβολιτών του. Η μυελοτοξική αυτή δράση οδηγεί με άλλοτε άλλη συχνότητα στην εμφάνιση απλαστικής αναιμίας (πίν. 3).^{1-3,7-9,11-14} Τελικά, η πρόγνωση και η αντιμετώπιση τόσο της ιδιοπαθούς όσο και της δευτεροπαθούς νόσου είναι ίδιες.¹⁰

2.4. Ερυθροβλαστοπενία

Το σύνδρομο αυτό συνοδεύεται από έντονη μείωση ή εξαφάνιση των προβαθμίδων της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών, χωρίς την παρουσία εξωμυελικής αιμοποίησης και χωρίς επηρεασμό των άλλων μυελικών σειρών.

Η ερυθροβλαστοπενία μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη και χαρακτηρίζεται από ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία, απουσία δικτυοερυθροκυττάρων και απουσία ή σημαντικότερη μείωση της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών, ενώ οι άλλες μυελικές σειρές είναι φυσιολογικές. Έτσι, σε αντίθεση με την απλαστική αναιμία, ο αριθμός των λευκών και των αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικός.^{1-3,15}

Η επίκτητη μορφή μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής και ενδέχεται να εμφανίζει οξεία, απειλητική για τη ζωή πορεία –λοίμωξη από παρβοϊό σε άτομα με χρόνια αιμολυτικά νοσήματα– ή να έχει ηπιότερη χρόνια διαδρομή υπό τη μορφή ανθεκτικής αναιμίας. Συχνά, συνοδεύεται από παρουσία θυμώματος, λεμφώματος, ρευματοειδούς αρθρίτιδας, λοίμωξης από παρβοϊό B19 ή

Πίνακας 3. Φάρμακα που ενοχοποιούνται για την πρόκληση απλαστικής αναιμίας.

Φάρμακα με βέβαιη μυελοτοξικότητα (συστηματικά, προκαλούν μυελική υποπλασία ή απλασία σε μια επαρκή δόση, ενώ έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις)		
Αντιμικροβιακά Χλωραμφαινικόλη (εξαρτώμενη από τη δόση [συχνά αναστρέψιμη] και μη έχουσα σχέση με τη δόση ή ιδιοστασιακή [μη αναστρέψιμη]) Οργανικές ενώσεις αρσενικού Κινακρίνη Αντιεπιληπτικά Παράγωγα υδαντοΐνης: Μεθυλφαινυλαιθυλδαντοΐνη, τριμεθαδιόνη, πριμιδόνη	Αναλγητικά Παράγωγα πυραζολόνης: Φαινυλβουταζόνη, οξυφαινυλβουταζόνη, αμινοπυρίνη Διάφορα Άλατα χρυσού Υπερχλωρικό κάλιο Κολχικίνη	
Φάρμακα που δυνητικά είναι μυελοτοξικά (λίγες αναφορές)		
Αντιμικροβιακά Στρεπτομυκίνη Πενικιλίνη Μεθικιλίνη Αντιφυματικά Αμπικιλίνη Οξυτετρακυκλίνη, τετρακυκλίνη Αμφοτερικίνη-B Σουλφοναμίδες Σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη Σουλφισοξαζόλη Σουλφαθειαζόλη Σουλφαδιμεθιξίνη Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη Αναλγητικά Ακετυλοσαλικυλικό οξύ Σαλικυλαμίδη Ινδομεθακίνη Ιβουπροφαίνη Καρβαμαζεπίνη Αντιεπιληπτικά Παράγωγα υδαντοΐνης Μεθυλφαινυλδαντοΐνη Φαινακεμίδη Διφαινυλδαντοΐνη Αιθοσουξιμίδη	Αντιθρεοειδικά Καρβιμαζόλη Μεθυλμεκαπτοϊμιδαζόλη (ταπαζόλη) Μεθιμαζόλη Προπυλθειουρακίλη Μεθυλθειουρακίλη Βενζυλθειουρακίλη Υπερχλωρικό κάλιο Αντιδιαβητικά (σουλφονουρίες) Τολβουταμίδη Χλωροπροπαμίδη Καρβουταμίδη Αντιισταμινικά Τριπλεναμίνη (πυριβενζαμίνη) Χλωροφαινυραμίνη Πυριναμίδη Διουρητικά Ακεταζολαμίδη Χλωροθειαζίδη Υδροφθοριομεθειαζίδη	Ηρεμιστικά Μεπροβαμάτη Βαρβιτουρικά Χλωροπρομαζίνη Προμαζίνη Χλωροδιαφελπαμάτη Μεπαζίνη Methylprylon (Noludar®) Διάφορα άλλα Αζιδοθυμιδίνη Άλατα βισμούθιου Αλλοπουρινόλη Αμοδιοκίνη Κολλοειδής άργυρος Δινιτροφαινόλη Θειαμφενικόλη Θειοκυανικά Κινιδίνη Μεθαζολαμίδη Μεθειαμίδη Μετολαζόνη Μικρές δόσεις μεθοτρεξάτης D-πενικιλαμίνη Σιμεθιδίνη Τετραχλωράνθρακας Φαινοθειαζίνη Φαινυλινδανενδιόνη Χλωροδιαζεποξείδη Υδράργυρος

οφείλεται σε λήψη διαφόρων φαρμάκων. Οι καταστάσεις αυτές, συνήθως, αποτελούν παροδικές ανεπάρκειες της ερυθράς σειράς που περιγράφηκαν σε άτομα οικογενειών με κληρονομική σφαιροκυττάρωση. Κρίσεις οξείας ερυθροβλαστοπενίας έχουν αναφερθεί και κατά τη διάρκεια διαφόρων άλλων καταστάσεων, καθώς και σε λοιμώξεις από ιούς, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, δήγματα εντόμων,

στερητικές καταστάσεις, αναιμία Fanconi, κύηση και χορήγηση διαφόρων φαρμάκων.

Τα φάρμακα που ενοχοποιούνται συχνότερα για την εμφάνιση αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς είναι τα ανοσοκατασταλτικά (FK56, αντιθυμοκυτταρική/αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη, αζαθειοπρίνη), τα αντιμικροβιακά (χλωραμφαινικόλη, ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, λινεζολίδη),

τα αντι-ιικά (α-ιντερφερόνη, ζιδοβουδίνη, λαμβουδίνη), τα αντιεπιληπτικά (διφαινυλδαντοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ), καθώς και η φλουδαρβίνη, η χλωροκίνη, η αλλοπουρινόλη, η σουλφαδιαζόλη, η ριμπαβιρίνη και τα άλατα χρυσού, οι ενώσεις βισμούθιου και αρσενικού. Για τη χρόνια ερυθροβλαστοπενία, τα ενοχοποιούμενα φάρμακα είναι η φαινοτοΐνη, η ισονιαζίδη, η χλωροπροπαμίδη, η τολβουταμίδη, η αζαθειοπρίνη, η χλωραμβουκίλη και η φαινυλβουταζόνη.^{1-3,15-17}

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απλασίας της ερυθράς σειράς μετά από χορήγηση ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης και δημιουργία αντισωμάτων κατά του σκευάσματος, κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, που υπέστρεψε μετά από διακοπή του φαρμάκου και χορήγηση κυκλοσπορίνης.¹⁸⁻²¹

2.5. Αιμολυτικές αναιμίες

Με τον όρο αιμολυτικές αναιμίες ταξινομούνται κατάστασεις οι οποίες έχουν ως κοινή διαταραχή τη βράχυνση του χρόνου επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αιμόλυση μπορεί να οφείλεται σε ενδοερυθροκυτταρικά αίτια (ανεπάρκειες ενζύμων, αιμοσφαιρινοπάθειες κ.λπ.) ή σε εξωερυθροκυτταρικές διαταραχές, όπως είναι οι τοξικές ουσίες (οξειδωτικοί παράγοντες, σουλφοναμίδες, σουλφόνες, νιτρικά, νιτροφουραντοΐνη, φαινακετίνη, βιταμίνη Κ στα νεογνά, βαριά μέταλλα, αρσενικό, χαλκός, μόλυβδος). Οι αναιμίες που προέρχονται από εξωερυθροκυτταρικά αίτια είναι επίκτητες διαταραχές και μπορεί να συνοδεύονται από θετική αντίδραση Coombs (ανοσολογικές αιμολυτικές αναιμίες [παρουσία αντισωμάτων ή συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος στην επιφάνεια των ερυθρών]). Οι ανοσολογικές αιμολυτικές αναιμίες μπορεί να είναι αυτοάνοσες (θετική η άμεση αντίδραση Coombs), ανοσοαλλεργικές (συσχέτιση με φάρμακα) ή να οφείλονται σε αλλοανοσοποίηση (θετική η έμμεση αντίδραση Coombs).

Οι αιμολυτικές αναιμίες με αρνητική την αντίδραση Coombs μπορεί να οφείλονται σε μηχανικά αίτια (προθέσεις, εξωσωματική κυκλοφορία, διαταραχές μηχανισμού πήξης), σε λοιμώξεις (αρνητικά κατά Gram μικρόβια, στρεπτόκοκκος, κλωστηρίδια κ.λπ.), καθώς και σε τοξικά αίτια (σουλφοναμίδες, φαινακετίνη, μόλυβδος, βενζόλιο, μανιτάρια κ.λπ.). Η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη δεν προκαλεί αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε αιμόλυση ανοσολογικής αρχής, κατά την οποία τα αντισώματα έναντι των ερυθρών στον ορό δεν ανιχνεύονται παρά μόνο παρουσία του φαρμάκου, ενώ το αντίσωμα κατευθύνεται κατά του φαρμάκου. Επίσης, το συγκεκριμένο φάρμακο προκαλεί αιμόλυση σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD (πίν. 4).¹⁻³

Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (AAA) χαρακτηρίζεται από καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων από αντισώματα (IgG ή IgM) κατά αντιγόνων της μεμβράνης τους. Εκδηλώνεται με αναιμία, αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων, της έμμεσης χολερυθρίνης και της LDH και θετική αντίδραση Coombs. Μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής οφειλόμενη σε λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα ή σε διάφορα φάρμακα.

Η λήψη L-dopa, α-μεθυλντόπα και μεφαιναμικού οξέος (καταστολή των Τ κατασταλτικών λεμφοκυττάρων) προκαλεί AAA με IgG στην επιφάνεια των ερυθρών. Τα φάρμακα αυτά πιθανόν να μεταβάλλουν την κατασκευή της μεμβράνης των ερυθρών κατά την ωρίμανση σε τέτοιο βαθμό, ώστε να γίνεται «αντιγονική» και να διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων. Περίπου 20% των ασθενών που λαμβάνουν μεθυλντόπα για διάστημα >3 μηνών εμφανίζουν θετική άμεση αντίδραση Coombs. Ένα ποσοστό από αυτούς αναπτύσσει AAA με θερμό αντίσωμα που έχει ειδικότητα Rhesus (κυρίως αντι-e και αρκετές φορές αντι-c). Απαιτείται διακοπή του φαρμάκου (η αιμόλυση υποχωρεί εντός μερικών εβδομάδων, ενώ για την αρνητικοποίηση της αντίδρασης Coombs απαιτείται πολύ μεγαλύτερος χρόνος, που μπορεί να φθάσει τους 18 μήνες).¹⁻³

Πίνακας 4. Φάρμακα και ουσίες που συνοδεύονται από εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας τοξικής αρχής (σε ασθενείς με φαινομενικά φυσιολογικά ερυθρά).

Οξειδωτικά φάρμακα και τοξίνες	
Φαινακετίνη	Φαινυλσεμικαρβαζίνη
Σουλφόνες	Φαινυλδραζίνη
Φαιναζοπυρίνη	Χλωρικά
Νιτροφουραντοΐνη	Νιτρικά
Σαλικυλικά	Υδροξυλαμίνη
Φαινόλη	Κυανό του μεθυλενίου (σε παιδιά)
Κρεζόλη (lysol)	Αιματίνη
Ναφθαλίνη	Πενταχλωροφαινόλη
Νιτροβενζόλιο	Δηλητήρια φιδιών
Ρεσορκίνη	Τοξικά μανιτάρια
Ανιλίνη	
Μη οξειδωτικές ουσίες	
Αρσίνη (AsH ₃)	Ενδοφλέβια γλυκερίνη
Πυρογαλικό οξύ	Αποσταγμένο νερό
Στιβίνη (SbH ₃)	Σουλφοναμίδες
Χαλκός	Βιταμίνη Κ (νεογνά)
Προπυλθειουρακίλη	Μολυβδίαση
Μεφενεσίνη	

Η AAA από φάρμακα μπορεί να συνοδεύεται από ανάπτυξη αντισωμάτων που σχετίζονται ή όχι με την παρουσία του φαρμάκου.^{1-3,22} Μερικά φάρμακα ενδέχεται να προκαλούν μη ανοσολογική προσρόφηση πρωτεΐνης σε ερυθρά αιμοσφαίρια μετά από επεξεργασία με το φάρμακο. Η α-μεθυλντόπα προκαλεί AAA μέσω αυτοαντισωμάτων, ανεξάρτητων από το φάρμακο, ενώ η αιμολυτική αναιμία μπορεί να επιμένει ακόμη και μετά από τη διακοπή του. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία έχει παρατηρηθεί μετά από λήψη κεφαλοσπορινών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, λεβακίνης, οξαλιπλάτινης και τεϊκοπλανίνης.^{22,23}

Στις ανοσοαλλεργικές αιμολυτικές αναιμίες, η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων γίνεται από κυκλοφορούντα αντισώματα, τα οποία είναι δραστικά μόνο παρουσία του υπεύθυνου φαρμάκου, που δρα ως απτίνη. Θα πρέπει να αναζητηθεί η λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου (προηγούμενη ευαισθητοποίηση, μερικές φορές παλαιότερη λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου που έχει λησμονηθεί και τις περισσότερες φορές λήψη του φαρμάκου τουλάχιστον πριν από μία εβδομάδα). Στην άμεση αντίδραση Coombs, τα αντισώματα που εκκλύονται από τα ερυθρά δεν τα συγκολλούν παρά μόνο παρουσία του υπεύθυνου φαρμάκου. Μπορεί να διακριθούν δύο τύποι της νόσου, ανάλογα με τον τύπο του φαρμάκου (πίν. 5).¹⁻³

Η ενδοφλέβια χορήγηση Rh(D) ανοσοσφαιρίνης σε μη σπληνεκτομημένα Rh(D)-θετικά άτομα για την αντιμετώπιση της ανοσολογικής θρομβοπενικής πορφύρας προκαλεί ήπια αιμόλυση. Σπανίως η αιμόλυση είναι σημαντική, με εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, διάχυτης ενδαγγειακής πήξης και δυσμενή έκβαση.²⁴

Η χορήγηση φλουδαραβίνης μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει AAA που συνοδεύει τη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία. Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να μειώνεται με τη σύγχρονη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης και ριτουξιμάμπης.²⁵

Η αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) είναι ουσιώδες ένζυμο του κυκλώματος των πεντοζών, το οποίο μέσω του NADPH και της ρεδοκτάσης του γλουταθείου περιορίζει τα σχηματιζόμενα υπεροξειδία, με αποτέλεσμα την πρόληψη της οξειδωτικής αιμοσφαιρίνης και των λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Φυσιολογικά, η ενζυμική δραστηριότητα της G6PD μειώνεται με τη γήρανση του ερυθροκυττάρου. Τα άτομα με χαμηλά επίπεδα του ενζύμου δεν προφυλάσσονται από τα φάρμακα που προκαλούν οξειδωτική. Οι οξειδωτικές ουσίες στα ερυθρά αιμοσφαίρια αρχικά μετατρέπουν την αιμοσφαιρίνη σε μεθαιμοσφαιρίνη, η οποία –τελικά– μετουσιώνεται και καθιζάνει υπό μορφή σωματίων Heinz.

Πίνακας 5. Τύποι ανοσοαλλεργικών αιμολυτικών αναιμιών από φάρμακα.

Τύπος πενικιλίνης/κεφαλοσπορινών (προσρόφηση φαρμάκου, απτίνη)

Αντισώματα (συνήθως IgG) κατά ενός φαρμακευτικού αντιγόνου που είναι καθηλωμένο στην επιφάνεια των ερυθρών. Προσκόλληση και φαγοκυττάρωση από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Συχνά, η αιμόλυση συνδέεται με τη δόση (ενδοφλέβια χορήγηση πενικιλίνης σε πολύ υψηλές δόσεις) και είναι προοδευτική και εξωαγγειακή. Coombs: Θετική του τύπου αντι-IgG.

Υπεύθυνα φάρμακα: Κεφαλοσπορίνες, πενικιλίνη, τετρακυκλίνες

Τύπος ριφαμπικίνης-κινίνης-σουλφοναμιδών-φαινακετίνης-στιβοφαίνης (ανοσοσυμπλέγματα, αντιγόνα σε κυκλοφορούντα συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος)

Το σύμπλεγμα φαρμάκου-αντισώματος (IgG ή IgM) καθηλώνεται στην επιφάνεια των ερυθρών. Η αιμόλυση δεν συνδέεται με τη δόση –ακόμη και ελάχιστη ποσότητα μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση– και είναι οξεία και ενδαγγειακή με τη μεσολάβησή του. Coombs: Θετική του τύπου του αντι-συμπληρώματος.

Κατά κανόνα επέρχεται πλήρης ίαση, χωρίς συνέπειες από τους νεφρούς, λίγες ημέρες μετά από τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου. Όταν το φάρμακο επαναχορηγηθεί, προκαλεί εκ νέου αιμόλυση.

Υπεύθυνα φάρμακα:

Αμινοπυρίνη	Παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ
Ανταζολίνη	Ριφαμπικίνη
Γλαφενίνη	Στιβοφαίνη
Διπυρόνη	Σουλφοναμίδες
Δοξεπίνη	Σουλφονουρίες
Θειαζίδες	Στρεπτομυκίνη
Ισονιαζίδη	Τενιποσίδη
Κεφοταξίμη	Φθοριο-ουρακίλη
Κεφταζιδίμη	Φαινακετίνη
Κεφτριαξόνη	Χλωραμβουκίλη
Κινίνη	Χλωροπρομαζίνη
Κινιδίνη	

Τύπος μεθυλντόπα (αυτοάνοση)

Σχηματισμός αντιερυθροκυτταρικού αντισώματος, πιθανότατα με καταστολή της λειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων. Σύνδεση με τη θέση του Rh στη μεμβράνη των ερυθρών, προσκόλληση και φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα του ΔΕΣ. Coombs: Θετική με IgG.

Υπεύθυνα φάρμακα: α-μεθυλντόπα, λεβοντόπα, μεφαιναμικό οξύ, προκαϊναμίδη

Κατά τον ίδιο τρόπο προσβάλλονται και άλλες πρωτεΐνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα τα κύτταρα να χάνουν την ακεραιότητά τους και να καταστρέφονται. Στις περιπτώσεις ανεπάρκειας του ενζύμου, ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι πάρα πολύ ελαττωμένος. Στα πιο γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, η οξειδωμένη αιμοσφαιρίνη καθιζάνει υπό τη μορφή των σωματίων Heinz,

τα οποία –διατασσόμενα περιφερικά– προσκολλώνται στη μεμβράνη και την καθιστούν εύθραυστη, με τελικό αποτέλεσμα την αιμόλυση του ερυθροκυττάρου.

Η έλλειψη της G6PD είναι η συχνότερη έλλειψη ενζύμου των ερυθρών που συνοδεύεται από αιμόλυση, η οποία προκαλείται συνήθως μετά από λοιμώξεις, βρώση κυάμων, καθώς και λήψη διαφόρων φαρμάκων. Υπάρχουν πολλές ποικιλίες του ενζύμου που διαφέρουν ηλεκτροφορητικά, αλλά έλλειψη ενζυμικής δράσης έχουν ελάχιστα.

Η ευαισθησία στα φάρμακα φαίνεται ότι εξαρτάται από το είδος της παθολογικής μετάλλαξης και το βαθμό

ενζυμικής ανεπάρκειας. Λόγω του Χ-φυλοσύνδετου τρόπου κληρονομικότητας της διαταραχής οι άνδρες νοσούν περισσότερο. Τα κυρίως ενοχοποιούμενα φάρμακα είναι διάφορα ανθελονοσιακά (πριμακίνη), αναλγητικά (φαινακετίνη, φαιναζοπυριδίνη), η νιτροφουραντοΐνη, οι βιταμίνες Κ και C, αρκετές σουλφοναμίδες, καθώς και η ναφθαλίνη.^{1-3,26}

Ο κατάλογος των φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν αιμόλυση σε έλλειψη του ενζύμου αυξάνει συνεχώς (πίν. 6), ενώ υπάρχουν φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν με σχετική ασφάλεια στις συνήθως θεραπευτικές δόσεις σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD (πίν. 7).¹

Η ριμπαβιρίνη, η οποία χορηγείται σε συνδυασμό με

Πίνακας 6. Παράγοντες που ευθύνονται για την πρόκληση αιμόλυσης σε άτομα με έλλειψη G6PD.

Αζαταδίνη (azatadine)	Μεναδιόληθειική Na (vitamin K ₄ Na sulfite)	Σουλφαδιμιδίνη (sulfadimidine)
Ακετανιλίδη (acetanilide)	Μεναδιόνη (menaphthone)	Σουλφακεταμίδη (sulfacetamide)
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (acetylsalicylic acid, ASA)	Μεναδιόνη Na bisulfite (vitamin K ₃ Na bisulfite)	Σουλφαμεραζίνη (sulfamerazine)
Ακετυλφαινυλδραζίνη (2-phenylacetohydrazine)	Μεπακρίνη (quinacrine)	Σουλφαμεθοξαζόλη (sulfamethoxazole)
Αλδεσουλφόνη νατριούχος (sulfoxone)	Μεσαλαζίνη	Σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη (sulfamethoxy pyridazine)
5-αμινοσαλικυλικό οξύ (para-aminosalicylic acid)	Ναλιδιξικό οξύ (nalidixic acid)	Σουλφανιλαμίδη (sulfanilamide)
Αμινοφαιναζόνη (aminopyrine)	Ναφθαλίνη	Σουλφαπυριδίνη (sulfapyridine)
Ανταζολίνη (antistine)	Νιριδαζόλη (niridazole)	Σουλφασαλαζίνη (sulfasalazine)
Αρσίνη (arsine)	Νιτροφουραζόνη (nitrofurazone)	Σουλφαστυτίνη (sulfacytine)
Ασκορβικό οξύ (vitamin C)	Νιτροφουραντοΐνη (nitrofurantoin)	Σουλφαφουραζόλη (sulfafurazole)
Αστεμιζόλη (astemizole)	Νορφλοξασίνη (norfloxacin)	Σουλφισοξαζόλη (sulfisoxazole)
β-ναφθόλη (2-naphthol)	Ντοπαμίνη (L-dopa)	Τερφεναδίνη (terfenadine)
Βρωμοφενιραμίνη (brompheniramine)	Οξατομίδη (oxatamide)	Τιαπροφενικό οξύ (tiaprofenic acid)
Γλιβενκλαμίδη (glibenclamide)	Οξειδάση ουρικού (urate oxidase)	Τριεξυφενιδίλη (benzhexol)
Γλυκοσουλφόνη (glucosulfone sodium)	Παμακίνη (pamaquine)	Τριμεθοπρίμη (trimethoprim)
Δαψόνη (diaphenylsulfone)	Παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (4-aminobenzoic acid)	Τρινιτροτολουόλη (trinitrotoluene)
Διμεντιδίνη (dimentidene)	Παρακεταμόλη (paracetamol)	Τριπελεναμίνη (tripelennamine)
Διμερκαπρόλη (dimercaprol)	Πεντακίνη (pentaquine)	Υδροξυζίνη (hydroxyzine)
Διφαινουδραμίνη (diphenhydramine)	Πριμακίνη (primaquine)	Φαινακετίνη (acetophenetidin)
Δοξορουβικίνη (doxorubicin)	Προβενεσίδη (probenecid)	Φαιναζόνη (antipyrine)
Ελαστίνη (elastine)	Προκαΐναμίδη (procainamide)	Φαιναζοπυριδίνη (phenazopyridine)
Θειαζοσουλφόνη (thiazolesulfone)	Προγουανίλη (chlorguanidine)	Φαινυλβουταζόνη (phenylbutazone)
Isobutyl nitrate	Προμεθαζίνη (promethazine)	Φαινυλδραζίνη (phenylhydrazine)
Ισονιαζίδη (isoniazid)	Πυριμεθαμίνη (pyrimethamine)	Φαινυτοΐνη (phenytoin)
Κινιδίνη (quinidine)	Σαλαζοσουλφαπυριδίνη (salazopyrin)	Φυτομεναδιόνη (vitamin K ₁)
Κινίνη (quinine)	Σετιριζίνη (cetirizine)	Φουραζολιδόνη (furazolidone)
Κολχικίνη (colchicine)	Σιπροφλοξασίνη (ciprofloxacin)	Χλωριούχο τολόνιο (toluidine blue)
Κυπροεπταδίνη (cyproheptadine)	Στιβοφαΐνη (stibophen)	Χλωροκίνη (chloroquine)
Κυανό του μεθυλενίου (methylene blue)	Στρεπτομυκίνη (streptomycin)	Χλωρφαινουραμίνη (chlorpheniramine)
Λοραταδίνη (loratadine)	Σουλφαγουανιδίνη (sulfaguanidine)	
Μεκταζίνη (mequitazine)	Σουλφαδιαζίνη (sulfadiazine)	

- Κουκιά (αρκετές φορές πρόκληση αιμόλυσης μετά από εισπνοή της γύρης). Η δραστική ουσία που ενοχοποιείται για την αιμόλυση είναι άγνωστη.
- Μερικοί προτείνουν αποφυγή κόκκινου κρασιού, οσπρίων, βατόμουρων (γιαουρτιού που τα περιέχει), προϊόντων σόγιας, tonic water και καμφοράς.
- Μερικά εξωτικά σκευάσματα (cattle gallstone bezoar, honeysuckle, Chimonanthus flower, pearl powder).

την ιντερφερόνη για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C, ενοχοποιείται για την εμφάνιση αναιμίας. Φαίνεται ότι η ριμπαβιρίνη προκαλεί μείωση του ATP στα ερυθρά, προάγοντας την αιμόλυση μέσω οξειδωσης της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αιμόλυση βελτιώνεται με μείωση της δόσης ή με διακοπή του φαρμάκου. Αρκετές περιπτώσεις βελτιώνονται με χορήγηση ερυθροποιητίνης.²⁷

2.6. Σιδηροβλαστική αναιμία

Οι σιδηροβλαστικές αναιμίες είναι κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές της βιοσύνθεσης της αίμης και χαρακτηρίζονται από την παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών στο μυελό. Επίσης, εμφανίζονται σε διαταραχές σύνθεσης του δ-ALA (ανεπάρκεια B₁₂, παθολογικός μεταβολισμός B₁₂ από φάρμακα ή τοξίνες, ανεπάρκεια της ALA-συνθετάσης). Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι επίκτητες κλωνικές διαταραχές της ερυθροποίησης. Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες

Πίνακας 7. Φάρμακα που μπορεί να δοθούν με σχετική ασφάλεια σε συνήθεις θεραπευτικές δόσεις σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD.

Ακεταμινοφαίνη (paracetamol)	Προγουανίλη (proguanil, Paludrine®)
Ακετοφαινετιδίνη (phenacetin)	Προκαϊναμίδη HCl (Pronestyl®)
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (aspirin)	Πυριμεθαμίνη (Daraprim)
Αμινοπυρίνη (pyrimidinon, aminopyrine)	Σουλφαγουανιδίνη (sulfaguanidine)
Ανταζολίνη (antistine)	Σουλφαδιαζίνη (sulfadiazine)
Αντιπυρίνη (antipyrene)	Σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη (Kynex®)
Ασκορβικό οξύ (vitamin C)	Σουλφαμεραζίνη (sulfamerazine)
Βενζεξόλη (Artane®)	Σουλφαστυνίνη (sulfacytine)
Βιταμίνη Κ	Σουλφισοξαζόλη (Gantrisin®)
Διφαινυδραμίνη (Benadryl)	Στρεπτομυκίνη (streptomycin)
Ισονιαζίδη (isoniazid)	Τριμεθοπρίμη (trimethoprim)
Κινιδίνη (quinidine)	Τριπελαναμίνη (Pyribenzamine)
Κινίνη (quinine)	Υδροξυακετανιλίδη (hydroxyacetanilide)
Κολχικίνη (colchicine)	Φαινυλβουταζόνη (phenylbutazone)
L-dopa	Φαινοτοΐνη (phenytoin)
Μεναδιόνη (vitamin K ₃)	Χλωραμφαινικόλη (chloramphenicol)
Μεναφθόνη (menaphthone)	Χλωροκίνη (chloroquine)
Παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ	
Προβενεσίδη (probenecid, Benemid®)	

μπορεί να βρεθούν σε χρόνια λήψη οινόπνευματος, κακή θρέψη, έλλειψη χαλκού και στη μολυβδίαση.^{1-3,28}

Σιδηροβλαστική αναιμία μπορεί να εμφανιστεί μετά από μακροχρόνια λήψη αντιφυματικών φαρμάκων, όπως κυκλοσερίνης, πυραζιναμίδης και ιδιαίτερα της ισονιαζίδης, η οποία ανταγωνίζεται την πυριδοξίνη. Στην τελευταία περίπτωση, η αναιμία αναστρέφεται μετά από διακοπή του φαρμάκου, ενώ κατά τη χορήγησή του συνιστάται η σύγχρονη λήψη υψηλών δόσεων πυριδοξίνης.^{1-3,29} Η χορήγηση χλωραμφαινικόλης μπορεί επίσης να συνοδεύεται από παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών και αναστρέπτη καταστολή της ερυθροποίησης,²⁸ όπως και η λήψη λινεζολίδης, πενικιλαμίνης και TTD (triethylene tetramine dihydrochloride), το οποίο χορηγείται στη νόσο του Wilson.³⁰⁻³²

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και δευτεροπαθείς οξείες λευχαιμίες μετά από χημειοθεραπεία μπορεί να παρουσιάζουν και εκδηλώσεις τύπου σιδηροβλαστικής αναιμίας.^{1-3,33}

2.7. Μεθαιμοσφαιριναιμία

Το 3% περίπου της αιμοσφαιρίνης είναι μεθαιμοσφαιρίνη (οξειδωση του σιδήρου της αίμης) και μέσω του συστήματος της αναγωγάσης μετατρέπεται σε αιμοσφαιρίνη. Η μεθαιμοσφαιριναιμία –κληρονομική ή επίκτητη– συνοδεύεται από διαταραχή της μεταφοράς οξυγόνου, με αποτέλεσμα μειωμένο κορεσμό αίματος σε οξυγόνο, ανοξία, κυάνωση και σοκολατόχρωμη χροιά του αρτηριακού αίματος. Κυάνωση εμφανίζεται σε αύξηση του απόλυτου ποσού αναχθείσας αιμοσφαιρίνης >5 g/dL. Στη μεθαιμοσφαιρίνη, το ποσό αυτό ανέρχεται σε 1,5 g/dL και στη θειομεθαιμοσφαιρίνη σε 0,5 g/dL.

Τα φάρμακα που οδηγούν σε μεθαιμοσφαιριναιμία, προκαλούν άμεσα ή μέσω διαφόρων μεταβολιτών τους οξειδωση της αιμοσφαιρίνης.³⁴ Τέτοια φάρμακα είναι η φαιναζοπυριδίνη, που προκαλεί οξειδωτική αιμόλυση, η δαψόνη (DDS), που προκαλεί μεθαιμοσφαιριναιμία μέσω του μεταβολίτη της υδροξυλαμίνης, η πριμακίνη, τα τοπικά αναισθητικά (βενζοκαΐνη, πριλοκαΐνη), το amylnitrate και το isobutyl nitrate.³⁵⁻⁴⁰ Η αντιμετώπιση γίνεται με διακοπή του φαρμάκου και χορήγηση οξυγόνου ή και κυανού του μεθυλενίου.

ABSTRACT

Hematologic dyscrasias caused by medication – A. Dyscrasias of the red blood cell series

J. MELETIS, K. KONSTANTOPOULOS

First Department of Internal Medicine, "Laiko" General Hospital of Athens, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(3):439–448

In this review the blood cell dyscrasias caused by medication administered for therapeutic purposes are discussed. The systemic presentation and the pathophysiological basis of red cell disturbances complicating the administration of various therapeutic agents are analyzed.

Key words: Aplastic anemia, Erythroblastopenia, Hypochromic anemia, Macrocytic anemia, Medicines, Methemoglobinemia, Sideroblastic anemia

Βιβλιογραφία

1. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση. 7η έκδοση. Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2009
2. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Άτλας Αιματολογίας. 2η έκδοση. Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2000
3. MELETIS J. *Atlas of Hematology*. 3rd ed. Nereus Publ, Ltd, Athens, 2009
4. SCOTT JM, WEIR DG. Drug-induced megaloblastic change. *Clin Haematol* 1980, 9:587–606
5. BELLOU A, AIMONE-GASTIN I, DE KORWIN JD, BRONOWICKI JP, MONERET-VAUTRIN A, NICOLAS JP ET AL. Cobalamin deficiency with megaloblastic anaemia in one patient under long-term omeprazole therapy. *J Intern Med* 1996, 240:161–164
6. RUSCIN JM, PAGE RL 2nd, VALUCK RJ. Vitamin B(12) deficiency associated with histamine(2)receptor antagonists and a proton-pump inhibitor. *Ann Pharmacother* 2002, 36:812–816
7. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Απλαστική αναιμία. Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1998
8. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Απλαστική αναιμία. Παθολογία, από το διδακτικό και το ερευνητικό προσωπικό του τομέα Παθολογίας. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2002:1260–1264
9. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Απλαστική αναιμία. Στο: Σεϊτανίδης Β και συν (Συντ.) *Αναιμίες – διάγνωση και θεραπεία*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1999:31–80
10. YOUNG NS, CALADO RT, SCHEINBERG P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006, 108:2509–2519
11. AKSOY M, ERDEM S, DINÇOL G, BAKIOĞLU I, KUTLAR A. Aplastic anemia due to chemicals and drugs: A study of 108 patients. *Sex Transm Dis* 1984, 11(Suppl 4):347–350
12. ANDREWS R, RUSSELL N. Aplastic anaemia associated with a non-steroidal anti-inflammatory drug: Relapse after exposure to another such drug. *Br Med J* 1990, 301:38
13. ALNIGENİŞ MN, NALÇACI M, PEKÇELEN Y, ATAMER T, SARGIN D. Possible etiologic factors in 151 Turkish patients with aplastic anemia. *Am J Hematol* 2001, 68:60–61
14. BAUMELOU E, GUIGUET M, MARY JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: A case-control study. I. Medical history and medication use. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood* 1993, 81:1471–1478
15. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. Ερυθροβλαστοπενίες. Πρακτικά Σεμιναρίου Αιματολογίας «Φυσιοπαθολογία του ερυθροκυττάρου». Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Αθήνα, 1988:1–8
16. SMALLING R, FOOTE M, MOLINEUX G, SWANSON SJ, ELLIOTT S. Drug-induced and antibody-mediated pure red cell aplasia: A review of literature and current knowledge. *Biotechnol Ann Rev* 2004, 10:237–249
17. TANAKA N, ISHIDA F, TANAKA E. Ribavirin-induced pure red-cell aplasia during treatment of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2004, 350:1264–1265
18. CASADEVALL N, NATAF J, VIRON B, KOLTA A, KILADJIAN JJ, MARTINDUPONT P ET AL. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002, 346:469–475
19. SUMMERS SA, MATIJEVIC A, ALMOND MK. Successful re-introduction of recombinant human erythropoietin following antibody induced pure red cell aplasia. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19:2137–2139
20. VERHELST D, ROSSERT J, CASADEVALL N, KRÜGER A, ECKARDT KU, MacDOUGALL IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: A retrospective study. *Lancet* 2004, 363:1768–1771
21. BENNETT CL, LUMINARI S, NISSENSON AR, TALLMAN MS, KLINGE SA, McWILLIAMS N ET AL. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004, 351:1403–1408
22. ARNDT PA, GARRATTY G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005, 42:137–144
23. 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, 47:697–702
24. GAINES AR. Disseminated intravascular coagulation associ-

- ated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005, 106:1532–1537
25. BORTHAKUR G, O'BRIEN S, WIERDA WG, THOMAS DA, CORTES JE, GILES FJ ET AL. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab – incidence and predictors. *Br J Haematol* 2007, 136:800–805
 26. BEUTLER E. G6PD deficiency. *Blood* 1994, 84:3613–3636
 27. McHUTCHISON JG, MANNIS MP, BROWN RS Jr, REDDY KR, SHIFFMAN ML, WONG JB. Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:880–889
 28. ALCINDORT T, BRIDGES KR. Sideroblastic anaemias. *Br J Haematol* 2002, 116:733–743
 29. SHARP RA, LOWE JG, JOHNSTON RN. Anti-tuberculous drugs and sideroblastic anaemia. *Br J Clin Pract* 1990, 44:706–707
 30. MONTPETIT MC, SHAMMO JL, LOEW J, DUNLAP S, PAMBOUKIAN SV, HEROUX A. Sideroblastic anemia due to linezolid in a patient with a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2004, 23:1119–1122
 31. CONDAMINE L, HERMINE O, ALVIN P, LEVINE M, REY C, COURTECUI-SSEV. Acquired sideroblastic anaemia during treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride. *Br J Haematol* 1993, 83:166–168
 32. KANDOLA L, SWANNELL AJ, HUNTER A. Acquired sideroblastic anaemia associated with penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995, 54:529–530
 33. KITAHARA M, COSGRIFF TM, EYRE HJ. Sideroblastic anemia as a preleukemic event in patients treated for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1980, 92:625–627
 34. COLEMAN MD, COLEMAN NA. Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues. *Drug Saf* 1996, 14:394–405
 35. DALY JS, HULTQUIST DE, RUCKNAGEL DL. Phenazopyridine induced methaemoglobinaemia associated with decreased activity of erythrocyte cytochrome b5 reductase. *J Med Genet* 1983, 20:307–309
 36. WARD KE, MCCARTHY MW. Dapsone-induced methemoglobinemia. *Ann Pharmacother* 1998, 32:549–553
 37. ASH-BERNAL R, WISE R, WRIGHT SM. Acquired methemoglobinemia: A retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83:265–273
 38. COLLINS JF. Methemoglobinemia as a complication of 20% benzocaine spray for endoscopy. *Gastroenterology* 1990, 98:211–213
 39. SRIKANTH MS, KAHLSTROM R, OH KH, FOX SR, FOX ER, FOX KM. Topical benzocaine (Hurracaine) induced methemoglobinemia during endoscopic procedures in gastric bypass patients. *Obes Surg* 2005, 15:584–590
 40. KANE GC, HOEHN SM, BEHRENBECK TR, MULVAGH SL. Benzocaine-induced methemoglobinemia based on the Mayo Clinic experience from 28,478 transesophageal echocardiograms: Incidence, outcomes, and predisposing factors. *Arch Intern Med* 2007, 167:1977–1982

Corresponding author:

J. Meletis, First Department of Internal Medicine, "Laiko" General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, Tel.: +30 210 7456206, Fax: +30 210 7788830
e-mail: imeletis@med.uoa.gr