

# Wpływ stosowania metyldopy w okresie ciąży na badania immunohematologiczne

Urszula Mazur<sup>1</sup>, Katarzyna Pacyna<sup>2</sup>, Michał Kunysz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Szpital Specjalistyczny, Brzozów, Polska

<sup>2</sup>Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej  
im. Polskiego Czerwonego Krzyża, Nisko, Polska

<sup>3</sup>Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, Katowice, Polska

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Mazur U, Pacyna K, Kunysz M. The influence of methyldopa on immunohematological tests during pregnancy. J Transf Med 2024; 17 (3): 122–126. DOI: 10.5603/jtm.103322.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

*Na przestrzeni lat wykazano, że stosowanie metyldopy prowadzi do wytwarzania autoprzeciwciał przeciwko antygenom krwinek czerwonych, a w konsekwencji do rozwoju niedokrwistości immunohemolitycznej. Obecnie metyldopa, ze względu na ilość przeprowadzonych badań klinicznych oraz bezpieczeństwo jej używania, jest stosowana w leczeniu nadciśnienia u kobiet w okresie ciąży. W trakcie przeglądowych badań przeciwciał odpornościowych u niektórych kobiet ciężarnych przyjmujących metyldopę zaobserwowano dodatnie wyniki testów antyglobulinowych.*

**Słowa kluczowe:** metyldopa, polekowa niedokrwistość immunohemolityczna, test antyglobulinowy, nadciśnienie tętnicze w ciąży

*J. Transf. Med. 2024; 17: 127–131*

## Wstęp

Niedokrwistość immunohemolityczna (NIH) zależna od leków jest uważana za rzadką i często myloną z niedokrwistością autoimmunohemolityczną (NAIH). Częstość występowania NIH związaną ze stosowaniem leków oszacowano na 1 przypadek na milion. Dla porównania NIAH występuje u 1 na 80 000 osób w populacji. Liczba leków oraz hipotezy dotyczące mechanizmów związanych z polekowymi niedokrwistościami immunohemolitycznymi zmieniały się w ciągu ostatnich kilku dekad [1]. Obecnie za przyczynę niedokrwistości hemolitycznej związanej ze stosowaniem leku

głównie uznaje się cefalosporyny drugiej i trzeciej generacji [2]. W latach 70. najczęściej kojarzonym lekiem z niedokrwistością hemolityczną była metyldopa [3]. Wykazano, że metyldopa jest bezpieczna w czasie ciąży i obecnie jest stosowana w leczeniu nadciśnienia ciążowego [4].

Nadciśnienie tętnicze (NT) w okresie ciąży to poważne schorzenie, niebezpieczne zarówno dla zdrowia matki, jak i dziecka. Szacuje się, że NT występuje u około 6–10% kobiet w ciąży [5]. W ostatnich latach zaobserwowano wzrost częstości występowania NT w okresie ciąży, a za przyczynę tego zjawiska wymienia się między innymi

**Adres do korespondencji:** mgr Michał Kunysz, Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa  
ul. Raciborska 15, 40–074 Katowice, Polska, e-mail: kunyszmicchal2@gmail.com

Nadesłano: 15.08.2024

Przyjęto do druku: 25.09.2024

Data pierwszej publikacji: 30.09.2024

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

starszy wiek kobiet ciężarnych [6]. Ponadto do przyczyn występowania nadciśnienia u ciężarnych należy wymienić otyłość, cukrzycę, zaburzenia lipidowe oraz czynniki genetyczne. Sugeruje się udział genów związanych z układem krzepnięcia i funkcjami śródbłonna naczyniowego, niewłaściwe funkcjonowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron [7–9]. Według aktualnych ustaleń NT w ciąży rozpoznaje się, jeśli skurczowe ciśnienie tętnicze (RR) jest  $\geq 140$  mmHg i/lub rozkurczowe RR jest  $\geq 90$  mmHg [5, 7, 10]. Wybór leków hipotensyjnych w ciąży zależy między innymi od zaawansowania choroby i skuteczności działania leku, ale przede wszystkim wybrany lek powinien być bezpieczny zarówno dla matki, jak i dla rozwijającego się płodu. Ze względu na ograniczoną liczbę badań klinicznych wybór leku hipotensyjnego nie jest łatwy [6]. Lekiem, dla którego dostępnych jest najwięcej danych dotyczących bezpieczeństwa, jest metyldopa [11]. Metyldopa jest lekiem pierwszego rzutu, może być stosowana w monoterapii lub — w zależności od stanu klinicznego pacjentki — w połączeniu z innymi lekami [5, 7, 10].

Niedokrwistość immunohemolityczna zależna od leków wynika z interakcji pomiędzy lekiem, przeciwciałami i składnikami błony erytrocytów [3]. Mechanizmy *in vivo* interakcji leków z antygenami erytrocytów są słabo poznane, a w hemolizie związanej z lekiem prawdopodobnie uczestniczy więcej niż jeden mechanizm [2]. Wyróżnia się kilka mechanizmów immunologicznych związanych z niszczeniem krwinek czerwonych [11]. Przeciwciała odpowiedzialne za polekową NIH można sklasyfikować jako zależne lub niezależne od leku. Przeciwciała zależne reagują *in vitro* wyłącznie w obecności leku, przykładem są cefotetan i cefitakson [2]. W literaturze wymienia się dwa mechanizmy związane z przeciwciałami zależnymi od leków: mechanizm haptenu oraz mechanizm kompleksów immunologicznych [12]. Przeciwciała niezależne od leku są reaktywne *in vitro* bez dodawania jakiegokolwiek leku. Mechanizmy interakcji leków z antygenami krwinek czerwonych są słabo poznane i nadal nie wiadomo dlaczego i w jaki sposób niektóre leki mogą wpływać na układ odpornościowy powodując wytworzenie autoprzeciwciał. Sugeruje się, że leki (np. metyldopa, fludarabina) stymulują tworzenie autoprzeciwciał poprzez mimikrę molekularną, adsorpcję leków powodującą zmianę antygenów erytrocytu czy też rozregulowanie układu odpornościowego [2]. Wyniki badań serologicznych są typowe dla NAIH typu ciepłego.

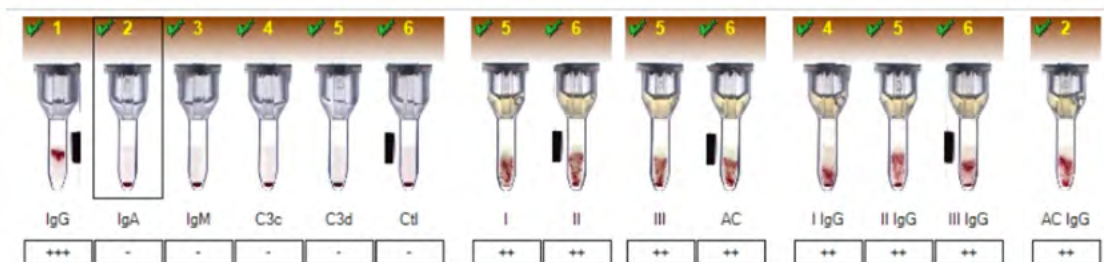
Spośród wielu leków, które mogą indukować produkcję autoprzeciwciał, dotychczas najlepiej

poznany jest metyldopa [3]. Metyldopa jest lekiem hipotensyjnym o ośrodkowym mechanizmie działania [13]. Obniżenie ciśnienia spowodowane jest głównie poprzez zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego z różnym efektem na czynność pracy serca [14]. Przyjmuje się, że około 10–20% pacjentów leczonych metyldopą wytwarza autoprzeciwciała. U około 1% takich pacjentów rozwija się autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna [3]. W takich przypadkach hemoliza ma zawsze charakter pozanaczyniowy i zachodzi za pośrednictwem immunoglobulin klasy IgG [4]. Autoprzeciwciała indukowane metyldopą zwykle pojawiają się w okresie od 4 miesięcy do 1 roku po rozpoczęciu terapii. U pacjentów, u których rozwinęła się hemoliza wywołana metyldopą, zaprzestanie leczenia zwykle powoduje ustąpienie hemolizy [3]. Niedokrwistość hemolityczna wywołana metyldopą serologicznie nie różni się od niedokrwistości autoimmunologicznej typu ciepłego. Badanie wykaże dodatni wynik BTA, dodatni wynik pośredniego testu antyglobulinowego (PTA) oraz aktywny eluat z krwinek badanych. Dopiero poprawa hematologiczna po odstawieniu metyldopy może potwierdzić rozpoznanie NIH zależną od leku. Pomimo podobieństwa do NAIH typu ciepłego, mechanizm powstawania NIH wywołanej metyldopą jest bardziej złożony i niejednorodny [2].

Metyldopa obecnie stosowana jest głównie w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży. Polekowa NIH w ciąży jest trudna do rozpoznania ze względu na obserwowaną fizjologiczną niedokrwistość ciężarnych [4]. Indukowana metyldopą NIH nie ma typowych cech, a nasilenie objawów waha się od łagodnego zmęczenia do duszności, niewydolności oddechowej i w końcu śmierci w przypadku nieleczenia [2]. Niedokrwistość immunohemolityczna zależna od metyldopy występuje rzadko w czasie ciąży i dotychczas opublikowano tylko kilka przypadków.

Prawdopodobieństwo wytworzenia alloprzeciwciał odpornościowych przez kobiety ciężarne jest większe z powodu możliwości wystąpienia alloimmunizacji związanej z ciążą i porodem. Odpowiedź immunologiczna zależy od szeregu czynników, takich jak predyspozycje genetyczne, fenotyp krwinek czerwonych, immunogenność czy też dawka i budowa antygeny na erytrocytach. Alloprzeciwciała odpornościowe u pacjentek ciężarnych mogą powodować chorobę hemolityczną płodu i noworodka, dlatego wykonuje się badania, które umożliwiają wczesne wykrycie przeciwciał [15, 16].

Znaczenie kliniczne przeciwciał do antygenów krwinek czerwonych zależy od:



Rycina 1. Obraz wyników badania krwinek w BTA i surowicy w PTA pierwszej pacjentki

- temperatury reakcji (istotne klinicznie są aktywne w 37°C),
- swoistości,
- klasy przeciwciał i podklas IgG,
- zdolności aktywacji dopełniacza.

Według aktualnych zaleceń istnieje obowiązek wykonania badania przeglądowego na obecność alloprzeciwciał odpornościowych u każdej kobiety, niezależnie czy jest RhD ujemna czy też RhD dodatnia. Szczegółowe informacje dotyczące częstości i zakresu wykonywanych badań immunohematologicznych u kobiet w ciąży zawiera Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi [17].

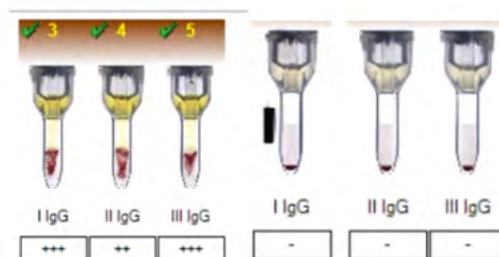
W przypadku wykrycia przeciwciał w PTA u kobiety w ciąży konieczna jest ich identyfikacja, jest ona szczególnie ważna przy alloprzeciwciałach aktywnych w temperaturze 37°C, które są istotne klinicznie. Znaczące jest także monitorowanie miana przeciwciał oraz jego narastania, każdorazowo porównując próbkę bieżącą z próbką zamrożonej surowicy pobranej poprzednim razem. W momencie wykrycia alloprzeciwciał i przy dodatniej autokontroli wykonuje się również bezpośredni test antyglobulinowy (BTA). Jest to badanie służące do wykrywania przeciwciał i/lub składników dopełniacza związanych *in vivo* z krwinkami czerwonymi. Ma zastosowanie w diagnostyce choroby hemolitycznej płodu i noworodka, hemolitycznych reakcji poprzetoczeniowych i niedokrwistości autoimmunohemolitycznej [16, 18].

### Opis przypadków

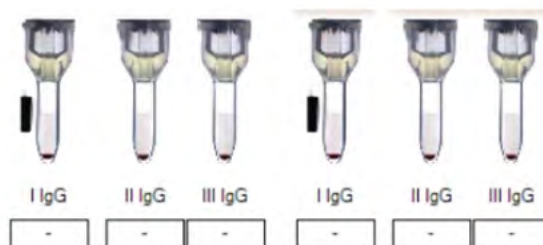
W pracy przedstawiono 2 przypadki pacjentek — kobiet w ciąży, leczących się z powodu nadciśnienia, u których wykryto przeciwciała.

### Przypadek pierwszy

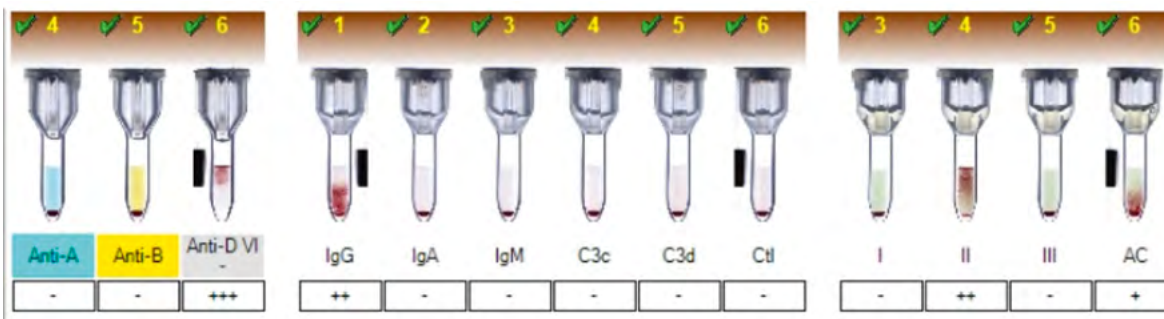
Kobieta (31 lat) skierowana na badanie konsultacyjne przeciwciał w 12. tygodniu pierwszej ciąży ze względu na dodatni pośredni test antyglobulinowy (PTA). Wystąpiły dodatnie reakcje ze wszystkimi krwinkami wzorcowymi oraz dodatnia autokontrola, również BTA był dodatni na 3+ (ryc. 1). Następnie wykonano eluat z krwinek badanych, który był dodatni, co świadczy o obecności autoprzeciwciał klasy IgG (ryc. 2). Wykluczono obecność przeciwciał odpornościowych za pomocą alloadsorbencji (ryc. 3). Po kontakcie telefonicznym uzyskano informacje dotyczące zażywanych leków, między innymi metyldopy. Pacjentka nie leczyła się nigdy na niedokrwistość i nie miała nigdy stwierdzonych problemów natury hematologicznej.



Rycina 2. Obraz wyników badania eluatu i nadsączenia pierwszej pacjentki



Rycina 3. Obraz wyników badania surowicy po alloadsorbencji pierwszej pacjentki



Rycina 4. Obraz wyników badania drugiej pacjentki (kolejno): skróconej grupy krwi, krwinek w BTA i surowicy w PTA

## Przypadek drugi

Kobieta (37 lat) skierowana na badanie konsultacyjne przeciwciał ze względu na dodatnie reakcje w pośrednim teście antyglobulinowym. W surowicy stwierdzono obecność przeciwciał odpornościowych o swoistości anti-M z układu MNS oraz dodatnią autokontrolę. BTA był dodatni na 2+ (ryc. 4). Po wykonaniu eluatu stwierdzono obecność autoprzeciwciał klasy IgG. Pacjentka w zleceniu do wykonania badania zamieściła informację o przyjmowanych lekach (między innymi metyldopę).

## Dyskusja

Charalampos Grigoriadis i wsp. [4] opisali przypadek niedokrwistości autoimmunohemolitycznej zależnej od metyldopy u kobiety w trzecim trymestrze ciąży. Kobietę przyjęto w 37. tygodniu ciąży w celu planowanego cięcia cesarskiego. W wywiadzie ujawniono nadciśnienie tętnicze leczone metyldopą w dawce 500 mg dwa razy na dobę od 24. tygodnia ciąży. W badaniach zaobserwowano niedokrwistość, spadek liczby limfocytów i retikulocytozę. Badanie przedmiotowe ciężarnej wykazało łatwe męczenie się, tachykardię i bladość. Po porodzie odnotowano spadek hemoglobiny, bez oznak krwotoku z pola operacyjnego. Przez kolejne 3 dni obserwowano dalszy spadek hemoglobiny. Bezpośredni test antyglobulinowy był silnie dodatni (IgG 3+). Natychmiast odstawiono metyldopę. Poziom hemoglobiny powrócił do normy miesiąc po odstawieniu leku przy nadal dodatnim BTA. Badanie przedmiotowe noworodka nie wykazało żadnych nieprawidłowości oraz nie odnotowano cech hemolizy przez cały pobyt dziecka w szpitalu.

Natomiast Ozdemir i wsp. [19] opisali przypadek noworodka z żółtaczką i dodatnim BTA bez cech hemolizy, którego matka była leczona metyldopą w czasie trwania ciąży. Jednocześnie wykluczono niezgodność grup krwi matki i noworodka.

Kobieta przyjmowała metyldopę w dawce 250 mg dwa razy na dobę. Badanie przedmiotowe noworodka było w normie, poza wystąpieniem żółtaczki. W badaniach krwi noworodka odnotowano dodatni BTA, a u matki dziecka dodatni BTA oraz PTA. Zarówno u noworodka, jak i u matki nie stwierdzono cech hemolizy w rozmazie krwi. W 9. tygodniu po urodzeniu BTA noworodka było ujemne, podczas gdy BTA matki wciąż było dodatnie.

Kontrowersje wciąż budzi kwestia, dlaczego niektórzy pacjenci przyjmujący metyldopę wytwarzają autoprzeciwciała do krwinek czerwonych i dlaczego u większości pacjentów z dodatnim bezpośrednim testem antyglobulinowym nie obserwuje się hemolizy [18]. Kobiety ciężarne są wyjątkową grupą pacjentów, dlatego tak ważne jest postawienie odpowiedniego rozpoznania. Odróżnienie NAIH typu ciepłego od NIH zależnej od leku jest trudne i czasochłonne. Do postawienia prawidłowego rozpoznania zwykle wystarcza spójne badanie serologiczne połączone z dokładnym wywiadem [2]. W warunkach położniczych nie zawsze jest to możliwe ze względu na pilność zabiegu w niektórych przypadkach, dlatego tak ważny jest wywiad kliniczny [4].

## Wnioski

1. Leki mogą wpływać na wyniki badań immunohematologicznych.
2. Metyldopa indukuje powstawanie autoprzeciwciał, które reagują z krwinkami wzorcowymi w PTA i dają obraz jak przy NAIH.
3. Informacje o przyjmowanych lekach są kluczowe dla procesu diagnostycznego. Brak dokładnego wywiadu zaburza, a przede wszystkim wydłuża rozpoznanie.
4. Interferencje spowodowane metyldopą opóźniają wydanie wyników przeciwciał oraz utrudniają dobór krwi.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono.

### Piśmiennictwo

- Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 73–79, doi: [10.1182/asheducation-2009.1.73](https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.73), indexed in Pubmed: 20008184.
- Pierce A, Nester T. Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol*. 2011; 136(1): 7–12, doi: [10.1309/AJCPBVLJZH6W6RQM](https://doi.org/10.1309/AJCPBVLJZH6W6RQM), indexed in Pubmed: 21685026.
- Thomas A, James BR, Graziano SL. Methyl dopa-induced autoimmune haemolytic anaemia revisited. *N Z Med J*. 2009; 122(1301): 53–56, indexed in Pubmed: 19829392.
- Grigoriadis C, Tympa A, Liapis A, et al. Alpha-methyl dopa-induced autoimmune hemolytic anemia in the third trimester of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2013; 2013: 150278, doi: [10.1155/2013/150278](https://doi.org/10.1155/2013/150278), indexed in Pubmed: 24175105.
- Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P, et al. Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and longterm prognosis. *Kardiol Pol*. 2019; 77(7-8): 757–806, doi: [10.33963/KP.14904](https://doi.org/10.33963/KP.14904), indexed in Pubmed: 31322138.
- Klocek M, Czarnecka D. Nadciśnienie tętnicze w ciąży – jak leczyć skutecznie. *Przegląd Lekarski*. 2015; 72(4): 200–204.
- Steuer P. Hypertension in pregnancy – diagnostics and treatment. *Farmacja Polska*. 2019; 75(3): 158–163, doi: [10.32383/farmopol/116287](https://doi.org/10.32383/farmopol/116287).
- Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A. Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży w świetle aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011. *Ginekol Pol*. 2012; 83(10): 778–783.
- Maksym M, Madej P, Lemm MA. Etiopathogenesis of hypertension in pregnant women. *Ann Acad Med Siles*. 2015(69): 69–75, doi: [10.18794/aams/31443](https://doi.org/10.18794/aams/31443).
- Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2011; 365(5): 439–446, doi: [10.1056/NEJMcp0804872](https://doi.org/10.1056/NEJMcp0804872), indexed in Pubmed: 21812673.
- Hansen DL, Frederiksen H. A leap in recognizing drug-induced immune hemolytic anemia. *Blood Adv*. 2024; 8(3): 815–816, doi: [10.1182/bloodadvances.2023011842](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011842), indexed in Pubmed: 38349669.
- Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020; 41: 100648, doi: [10.1016/j.blre.2019.100648](https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648), indexed in Pubmed: 31839434.
- Janiec W. *Kompendium farmakologii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015: 202–203.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmakologia ogólna i kliniczna Tom II*. Czelej, Lublin 2012: 196–197.
- Fabijańska-Mitek J. *Immunohematologia*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2018: 148–151.
- Fabijańska-Mitek J, Bochenek-Jantczak D, Grajewska A. *Badania immunohematologiczne w transfuzjologii – kompendium*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2023: 52–60.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi.
- Wieczorek K, Bochenek-Jantczak D, Grajewska A. *Immunologia krwinek czerwonych. Pracownia serologii transfuzjologicznej, organizacja i metodyka badań*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2011: 118–119.
- Ozdemir OMA, Ergin H, Ince T. A newborn with positive anti-globulin test whose mother took methyl dopa in pregnancy. *Turk J Pediatr*. 2008; 50(6): 592–594, indexed in Pubmed: 19227427.