

Cinco casos de enfermedad análoga a la del suero

M. MARUGÁN, P. SOLÍS, P. LINARES y A. BLANCO*

RESUMEN: Los datos clínicos y analíticos de 5 niños diagnosticados de enfermedad análoga a la del suero fueron recogidos a lo largo de 2-3 años. Tres fueron hembras y 2 varones, con edades comprendidas entre los 2 a. y 10 m. y los 9 a. y 7 m. Todos habían sufrido recientemente una infección aguda y recibido terapéutica antiinfecciosa. Fue constante la aparición de artritis, exantema cutáneo y fiebre. Al contrario, los datos analíticos fueron muy variables y sólo se encontraron niveles elevados de inmunocomplejos circulantes en 1/3 casos. La frecuencia de esta enfermedad no parece tan elevada como algunos autores defienden. Sin embargo, se llama la atención sobre las características de la enfermedad, bastante diferente de la clásica enfermedad del suero, porque es probable que muchos enfermos queden sin diagnosticar. **PALABRAS CLAVE:** ENFERMEDAD ANÁLOGA A LA DEL SUERO. ARTRITIS. INMUNOCOMPLEJOS.

FIVE PATIENTS WITH SERUM SICKNESS LIKE DISEASE (SUMMARY): Clinical and analytical data from 5 children with serum sickness like disease were picked-up along 2-3 years. Three were females and 2 males, with ages between 2 y. and 10 mo. and 9 y. and 7 mo. All patients had recently suffered an acute infection and had received antiinfective therapy. The presence of arthritis, cutaneous rash and fever was constant. On the contrary, the analytical data were very variable and increased levels of circulating immunocomplexes were found only in 1/3 cases. The frequency of this disease does not seem so high as some authors support. Nevertheless, the characteristics of this disease, rather different from classical serum sickness, are emphasized because it is likely than much patients remain without diagnosing. **KEY WORDS:** SERUM SICKNESS LIKE DISEASE. ARTHRITIS. IMMUNOCOMPLEXES.

La enfermedad del suero (ES) fue descrita por Von Pirquet y Schick (1) en niños tratados con suero de caballo conteniendo antitoxina diftérica, de ahí su nombre. Es una enfermedad aguda y autolimitada, con fiebre, artralgias, erupción cutánea, linfoadenopatía y edemas. La lesión tisular es producida por inmunocomplejos (IC) (2).

En la actualidad el uso de suero heterólogo es excepcional, por lo que la ES también es rara. Sin embargo su frecuencia real no se conoce con exactitud y sin duda está infravalorada. Por otra parte la clínica ya no es tan completa y típica, por lo que se le suele aplicar la denominación de enfermedad similar a la del suero. En un estudio prospectivo sobre 283 niños

con artritis, se diagnosticó ES en el 5,3 %, cifra semejante a la de la púrpura de Schonlein-Henoch (3).

Publicamos 5 observaciones de enfermedad similar a la del suero con el fin de llamar la atención sobre este proceso, que en contra de lo que se pudiera creer no ha desaparecido, pudiendo desencadenarlo diferentes antígenos, en especial medicamentos.

CASOS CLÍNICOS

A lo largo de 2-3 años se recogieron los datos clínicos y analíticos de 5 enfermos que fueron diagnosticados de enfermedad análoga a la del suero. Tres fueron hembras y 2 varones, con edades comprendidas entre los 2 a. y 10 m. del más joven y los 9 a. y 7 m. del mayor. En uno de los casos no se pudo encontrar ningún antecedente patológico, pero los otros 4 tenían algún tipo de alteración, ya fuera infecciosa o alérgica. En los 5 enfermos se produjo un cuadro agudo de infección, que fue motivo del oportuno tratamiento antiinfeccioso. Desde el comienzo de la terapéutica hasta la aparición de los síntomas de enfermedad del suero ocurrió un período de latencia que osciló entre 5-16 días. El exantema cutáneo y la poliartritis fueron signos constantes en todos los casos y además, todos menos uno presentaron fiebre. Por otra parte, se pudieron observar edemas en dos de los enfermos. La evolución fue siempre muy favorable, consiguiéndose una normalización completa entre los 2-7 días (Tabla I).

Los datos analíticos se mostraron discordantes. Unos casos tenían VSG acelerada y PCR positiva, pero en otros fueron normales. También se comportaron de manera variable los niveles séricos de IgG, IgA, IgM, IgE y C3.

Los inmunocomplejos circulantes se determinaron por nefelometría en 3 casos, resultando elevados sólo en uno de ellos.

COMENTARIOS

Algunos autores afirman que la frecuencia de la ES es similar a la de la púrpura de Schonlein-Henoch, sin embargo en el tiempo que observamos nuestros 5 casos, fueron recogidos más de 25 casos de púrpura. Con toda seguridad no son diagnosticados todos los casos de ES, pero aun así nos parece exagerada la frecuencia que se le atribuye.

En la *patogenia* de la ES participan IC que se depositan en los tejidos y ocasionan inflamación y destrucción (4). Los IC se forman tras una infección, o un estímulo antígenico. Si son muy pequeños se mantienen solubles y atraviesan las membranas sin ser retenidos. Los de tamaño intermedio pueden llegar a depositarse y producir la enfermedad (5). Por el contrario, cuando son muy grandes son rápidamente fagocitados y desaparecen (5). En este equilibrio interviene el complemento, que participa en la solubilización de los IC, y la capacidad fagocitaria de reserva, que puede llegar a bloquearse.

Si el sistema fagocitario no los retira, permanecen circulando largo tiempo, pero la mera presencia de los IC no basta para causar la ES. Se requiere también un aumento de la permeabilidad vascular que facilite la entrada del IC hasta la membrana basal vascular (6). Los fenómenos atópicos, la activación del complemento o cualquier mecanismo vasoactivo, pueden ser decisivos en la ES. Se cree que los individuos alérgicos son más susceptibles a padecer ES (8).

En los casos estudiados sólo se hallaron IC circulantes en 1/3 casos. Sin embargo

TABLA I. RESUMEN DE LOS DATOS CLINICOS Y ANALITICOS

N.º H. ^a	SEXO	EDAD	ANTECEDENTES	PROCESO INFECCIOSO	DROGA	INTERVALO	SINTOMAS	ANALISIS	EVOLUCION
68314	H	3a 9m	INTOLERANCIA A ASPIRINA	CATARRO VIAS ALTAS	TRIMETROPRIM SULFOMETOX.	7 d.	URTICARIA POLIARTRITIS	IC (+) VSG 5/18; PCR (-) IgG, A, M y C3 (n) IgE 102 uu, ASLO 50	NORMAL A 48 h.
77537	H	9a 7m	(-)	¿INFECCION URINARIA?	FURANTOINA	16 d.	URTICARIA POLIARTRITIS E. ANG.-NEUROT. FIEBRE	IC (-) VSG 90/100; PCR (+) IgG, A, M y C3 () ASLO 300	NORMAL A 7 d.
A-4966	H	4a 4m	DERMATITIS DE CONTACTO	FARINGITIS	AMPICILINA VAC. DESENSIB.	8 d.	URTICARIA POLIARTRIS FIEBRE EDEMA	IC (?); IgE 200 VSG 9/26; PCR (-) Igs y C3 (n) Pr. Cut. Penicilina (-)	NORMAL A 7 d.
66575	V	4a 1m	LARINGITIS ESTRIDULOSA	BRONQUITIS ESPASTICA	TRIMETROPRIM SULFOMETOX.	5 d.	RASH POLIARTRITIS FIEBRE	IC (-); IgE 4 VSG 25/45; PCR (+) Igs y C3 (n)	NORMAL A 72 h.
A-5002	V	2a 10m	CATARROS REPETIDOS	CATARRO VIAS ALTAS	AMOXICILINA	5 d.	URTICARIA POLIARTRITIS FIEBRE	IC (?); IGE 13 VSG 42/74; PCR (-) Pr. Cut. Penicilina (-) ASLO 50	NORMAL A 5 d.

esto no debe parecer extraño, ya que no siempre hay una directa correlación entre lo que ocurre en el suero y en los tejidos. Incluso, podría ser posible que un depósito tisular masivo motivara una caída de los niveles plasmáticos.

Los *hallazgos histológicos* consisten en infiltrados perivasculares de linfocitos, con escasos polinucleares (4). Las localizaciones más habituales son los endotelios de sínovias articulares, piel y riñón, si bien la participación renal suele ser más infrecuente y menos grave en la ES que en enfermedades crónicas por IC (5).

Los *factores etiológicos* han cambiado desde la primitiva descripción de Von Pirquet. Los sueros equinos se usan ya sólo en la profilaxis del botulismo, gangrena gaseosa, veneno de ofidios y suero antilinfocitario (2, 4). Ahora la droga implicada con más frecuencia es la penicilina (2), pero también se citan las sulfamidas, cefalosporinas, barbitúricos, dextranos, estreptomicina, tiazidas, naproxeno, hidantoínas, fenilbutazona, hidralazina, lincomicina, propanolol, metronidazol, etc. (2, 5, 9, 10). Todos actúan como haptenos, precisándose su unión a proteínas transportadoras del propio huésped.

Otros posibles agentes son vacunas, como las de virus vivos, tétanos, rabia, difteria (13). Pueden originarla las inyecciones desensibilizantes de procesos alérgicos. Su frecuencia es rara (5), pero si ocurre una reacción anafiláctica, aumenta la permeabilidad vascular y se favorece la ES, con IC relacionados con la propia vacuna, o con otros preexistentes (6). Se comunicaron ES por terapéutica intraarterial con estreptokinasa (14) y por picaduras de abejas (2). Finalmente pueden surgir en endocarditis infecciosas, hepatitis B, rubéola o infecciones por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, sarampión, cosackie, etc.

Uno de los pacientes estaba recibiendo una vacuna hiposensibilizante. La terapéutica antiinfecciosa que recibieron fue muy variada: antibióticos, sulfamidas y antisépticos. Sin embargo, no es obligado que el fármaco fuera el agente causante, también podrían haber sido los propios agentes infecciosos los que ocasionaran las alteraciones clínicas.

Las *manifestaciones clínicas* incluyen fiebre, linfadenopatía, erupciones cutáneas y síntomas articulares. La mayoría se resuelve en pocos días, pero pueden durar semanas. El comienzo es agudo, con dolor, prurito y tumefacción eritematosa en el lugar de la inyección. Las manifestaciones cutáneas son las más constantes, ocurren en el 95 % (2). Generalmente es una urticaria, pero también pueden verse lesiones maculopapulares, purpúricas o un eritema multiforme. La fiebre no suele ser elevada. Las adenopatías pueden ser regionales, en la zona de la inyección, o generalizadas, y acompañarse de esplenomegalia. Artritis, o simplemente artralgias, se encuentran en el 10-50 % (2). Habitualmente afectan a grandes articulaciones. Más raramente a las metacarpofalángicas, columna o temporomandibular.

Ocasionalmente hay edema en cara o cuello. La nefropatía severa es muy rara, pero no tanto la microhematuria o proteinuria. Todavía son más infrecuentes los derrames pleurales o pericárdicos, vasculitis generalizadas, neuritis, meningoencefalitis, dolores abdominales, vómitos, diarreas o infiltrados pulmonares.

En la ES *primaria* hay 1-3 semanas de intervalo desde el contacto antigénico hasta el comienzo de la enfermedad. Hay formas de ES *aceleradas* a los pocos días, o incluso horas, cuando el paciente estaba ya sensibilizado.

Las *anomalías del laboratorio* son muy inconstantes. Puede haber VSG acelerada,

leucocitosis o leucopenia, eosinofilia, plasmocitosis o aumento de la gammaglobulina (14). En la orina es posible hallar una discreta proteinuria y/o hematuria. El aumento de IC séricos y la disminución del complemento no son obligados (2, 4, 13), aunque se comunicaron elevaciones de C3a (4). La IgE puede estar elevada y en ocasiones hay anticuerpos específicos de clase IgE. En la biopsia podríamos observar depósitos de inmunoglobulinas o de C3 en la membrana basal vascular, pero son de carácter transitorio.

Para el *diagnóstico* no hay ningún test definitivo. Se basa en la clínica y en el antecedente del contacto antigenico (8, 9). El aumento de IC séricos no implica su patogenicidad, ni su relación con la actividad clínica (13). Infecciones intercurrentes pueden inducir a confusión al positivizar los tests para IC, que sin embargo son las pruebas diagnósticas más valiosas (5). Por desgracia hay muchas técnicas, pero ninguna es suficiente, teniendo que usarse más de una. Las más empleadas son las basadas en la fijación de C1q o en la interacción con receptores de las células Raji. Otras utilizan la crioprecipitación, precipitación con polietilenglicol o capacidad hemolítica del complemento (7). Como las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los IC varían, no es raro que los tests den resultados dispares. Además, detectan IC séricos, pero la ES la ocasionan los depositados en los vasos. Así, hay que concluir que la ausencia de IC circulantes no excluye el diagnóstico de ES.

Las *medidas terapéuticas* se basan en la suspensión del antígeno sospechoso, ya que la ES es autolimitada. La aspirina y antihistamínicos son tratamientos sintomáticos para el prurito, las artralgias o la fiebre. En los casos severos suelen emplearse

corticoides que deben mantenerse, en dosis descendente, durante 10-14 días. Si se suprimen demasiado pronto puede haber recaídas, más difíciles de tratar (2). Sin embargo la utilidad de la corticoterapia no es absoluta. En 12 casos de ES secundaria al uso de suero antilinfocitario, no se comprobó que modificaran los síntomas cutáneos (4). Parece que actúan principalmente inhibiendo la migración de los polinucleares y su adherencia a las paredes vasculares (5). Su efecto beneficioso tarda 24-48 horas en ser observado.

La *profilaxis* consiste en evitar, o disminuir, el uso de drogas o antígenos peligrosos, especialmente en enfermos con historia previa de alguna reacción adversa. El empleo de inmunoglobulinas humanas, en lugar de sueros heterólogos ha resultado decisiva para disminuir la frecuencia de ES. Cuando sea imprescindible el uso de sueros heterólogos la frecuencia de la ES disminuye con la administración profiláctica de antihistamínicos por vía IV (2).

Los tests cutáneos no predicen qué individuos tienen un riesgo elevado de ES (16). Sin embargo, ERFFMEYER (2) aconseja, en caso de duda, hacer una prueba mediante Prick, con el suero sin diluir. Si es negativa se repetirá en intradermorreacción al 1/1000 y si continúa siendo negativo se inyecta el antisuero. Al contrario, en los casos positivos se hará una desensibilización rápida.

Cuando se precise la administración urgente de un antisuero se tomarán dos venas, una para la infusión del antisuero y otra para tratar las complicaciones. El paciente será premedicado con difenhidramina IV y se administrará epinefrina, y una vez superada la reacción, se reanudará de nuevo.

BIBLIOGRAFIA

1. VON PIRQUET, C.; SCHICK, B.: *Serum sickness*. Williams and Wilkins. Baltimore 1951.
2. ERFFMEYER, J. E.: *Serum sickness*. Ann Allergy, 1986; 56: 105-109.
3. KUNNAMO, I.; KALLIO, P.; PELKONEN, P.; VIANDER, M.: *Serum sickness like disease is a common cause of acute arthritis in children*. Acta Paediatr. Scand. 1986; 75: 964-969.
4. LAWLEY, T. J.; BIELORY, L.; GASCON, P.; VANCEY, K. B.; YOUNG, N. S.; FRANK, M. M.: *A prospective clinical and immunological analysis of patients with serum sickness*. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 1.407-1.413.
5. GARCIA ORTEGA, M. P.: *Aspectos actuales de la enfermedad del suero*. Med. Clin. 1986; 87: 472-476.
6. UMETSU, D. T.; HAHN, J. S.; PEREZ ATAYDE, A. R.; GEHA, R. S.: *Serum sickness triggered by anaphylaxis: A complication of immunotherapy*. J. Allergy Clin. Immunol. 1985; 76: 713-718.
7. GILLILAND, B. C.: *Serum sickness and immune complexes*. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 1.435-1.436.
8. KOHLER, P. F.: *Immune complexes and allergic disease*. En MIDDLETON, E.; REED, C. E. y ELLIS, E. F.: *Allergy. Principles and practice*. CV Mosby Co. San Luis 1983, p. 167.
9. VAN ARSDEL, P. P.: *Drug hypersensitivity: Serum sickness*. En BIERMAN, C. W.; PEARLMAN, D. S.: *Allergic diseases from infancy to adulthood*. WB. Saunders Co. 1988; p. 691.
10. MURRAY, D. L.; SINGER, D. A.; SINGER, A. B.; VELDMAN, J. P.: *Cefaclor. A cluster of adverse reactions*. N. Engl. J. Med. 1980; 303: 1.003.
11. ZIDAR, B. L.; MENDELOW, H.; WINKELSTEIN, A.; SHADDUCK, R. K.: *Diphenyl-hydantoin induced serum sickness with fibrin-platelet thrombi in lymph node microvasculature*. Am. J. Med. 1975; 58: 704-708.
12. WARRINGTON, R. J.; MARTENS, C. J.; RUBIN, M.; RUTHERFORD, W. J.; AOKI, F. Y.: *Immunologic studies in subjects with a serum sickness-like illness after immunization with human diploid cell rabies vaccine*. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 79: 605-610.
13. LEWIS, K.; JORDAN, S. C.; CHERRY, J. D.; SAKAI, R. S.; LE, C. T.: *Petechias and urticaria after DTP vaccination: Detection of circulating immune complexes containing vaccine-specific antigens*. J. Pediatr. 1986; 1.009-1.012.
14. NOEL, J.; ROSENBAUM, L. H.; GANGADHARAN, V.; STEWART, J.; GALENS, G.: *Serum sickness-like illness and leukocytoclastic vasculitis following intracoronary arterial streptokinase*. Am. Heart J. 1987; 113: 395-397.
15. FAZACKERLEY, E. J.; RANDALL, N. P. C.; PLEUVRY, B. J.: *Three cases of illness during a drug trial in healthy volunteers*. Br. Med. J. 1987; 294: 562-563.
16. NAGUWA, S. M.; NELSON, B. L.: *Human serum sickness*. Clin. Rev. Allergy, 1985; 3: 117.