

CASO CLÍNICO

Enfermedad del suero

Serum sickness

Karen Paucar¹, Manuel Del Solar², Francisco Bravo³, Martín Salomón⁴, Lucie Puell⁴, Karina Feria⁴, César Ramos⁴, Patricia Giglio⁴.

RESUMEN

La enfermedad del suero es una enfermedad alérgica rara que se produce por la administración de material antigénico exógeno. Históricamente causada por suero heterólogo; corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo III mediada por depósitos de complejos inmunes circulantes en los pequeños vasos sanguíneos, la cual induce la activación del complemento y subsecuente inflamación. Las características clínicas son fiebre, erupción cutánea, artralgias y linfadenopatías, pudiendo llegar a producir glomerulonefritis o compromiso de otro órgano. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló enfermedad del suero posterior a la administración de suero antiofídico.

Palabras clave. Enfermedad del suero, Suero heterólogo, Hipersensibilidad tipo III.

SUMMARY

Serum sickness is a rare allergic disease, produced by the administration of exogenous antigenic material. Historically caused by heterologous serum, it corresponds to a type III hypersensitivity reaction mediated by deposits of circulating immune complexes in small blood vessels, which induces complement activation and subsequent inflammation. Clinical features are fever, rash, arthralgia and lymphadenopathy; this pathology may lead to glomerulonephritis or other organ involvement. We report a patient who developed serum sickness after antivenom administration.

Keywords: Serum sickness, Heterologous serum, Type III hypersensitivity.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de la enfermedad del suero en humanos fue presentada por Clemens Von Pirquet and Bela Schick, en 1905, tras usar suero heterólogo hiperinmune de caballo como terapia para controlar la difteria en niños. Notaron que las inyecciones subcutáneas producían un modelo de reacción reproducible en algunos otros pacientes, que consistía en fiebre, malestar general, erupción cutánea, linfadenopatías, artralgias, leucopenia y proteinuria, las cuales se presentaban de 8 a 12 días después de la inyección de suero equino. Además observaron que la incidencia de enfermedad del suero estaba relacionada a la cantidad de suero equino administrada¹. Describimos el caso de un paciente, que presentó enfermedad del suero secundario a la administración de suero antiofídico polivalente.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 53 años de edad, natural de Lima y procedente de Pucallpa, con un tiempo de enfermedad de 15 días. Refirió haber sido mordido por una serpiente (identificada como jergón por el mismo paciente) en la cara interna del talón izquierdo (**Fotografía 1**), presentando dolor en dicha zona y malestar generalizado, además de gingivorragia espontánea e hipotensión, motivo por el cual acude a hospital cercano donde le administran cuatro viales de suero antiofídico polivalente asociado a corticoides, antihistamínicos y antibióticos (cloranfenicol), decidiéndose además su hospitalización por tres días. Ocho días después acude al Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) por presentar fiebre y malestar general; se le brinda tratamiento sintomático, sin mejoría. Al décimo tercer día de la mordedura y

¹ Residente de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

² Médico dermatólogo jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

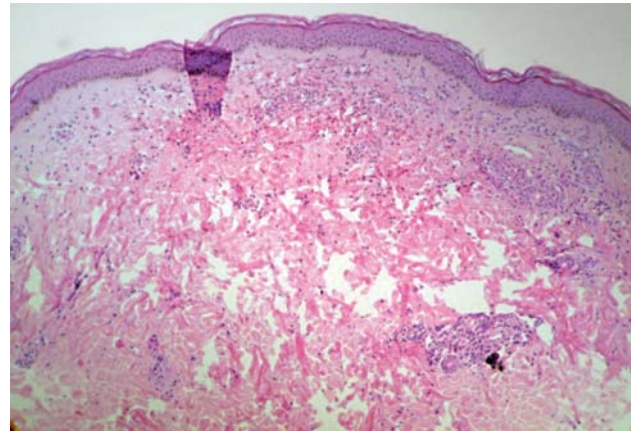
³ Médico dermatopatólogo asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

⁴ Médico dermatólogo asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

Correspondencia: Karen Paucar a karenleotwin@hotmail.com



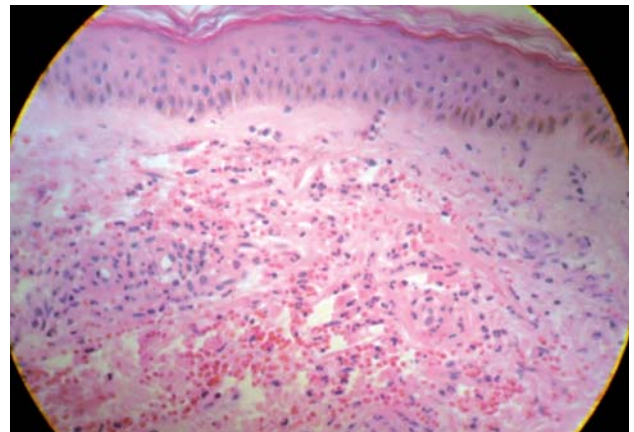
Fotografía 1. Lesiones purpúricas palpables, en cara interna del talón izquierdo (lugar de mordedura).



Fotografía 3. Infiltrado inflamatorio perivascular superficial. HE 4X.



Fotografía 2. Púrpura palpable en muslos.



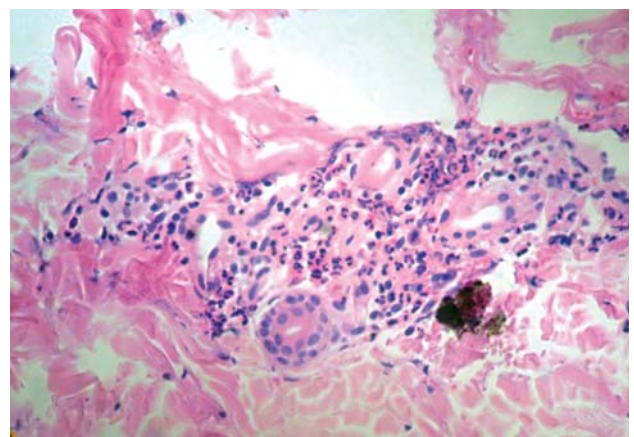
Fotografía 4. Extravasación de glóbulos rojos y leucocitoclasia. HE10X.

administración de suero antiofídico se aprecian en el paciente lesiones purpúricas palpables en miembros inferiores, que se extienden a región suprapúbica (**Fotografía 2**), motivo por el cual es hospitalizado.

En los exámenes de laboratorio se encontró eosinofilia (leucocitos $6\ 280/\text{mm}^3$, eosinófilos 9%); plaquetopenia de $132\ 000/\text{mm}^3$; VSG elevada en 40mm/h ; sin alteración de los perfiles de coagulación, hepático, renal ni bioquímico. En el examen de orina no se observó proteinuria y el examen parasitológico fue negativo.

En la biopsia cutánea hallamos un infiltrado inflamatorio perivascular superficial de linfocitos y polimorfonucleares (**Fotografía 3**), con leucocitoclasia, extravasación de glóbulos rojos (**Fotografía 4**) y depósitos de fibrina dentro de los vasos sanguíneos (**Fotografía 5**), datos diagnósticos de vasculitis leucocitoclástica.

Con alta sospecha de enfermedad del suero por antiveneno botrópico polivalente se solicitó dosaje de los componentes del complemento, obteniéndose valores disminuidos con C3 en 47.18mg/dl (rango normal: $90\text{-}180\text{ mg/dl}$) y C4 en 2.06mg/dl (rango normal: $10\text{-}40\text{ mg/dl}$).



Fotografía 5. Depósitos de fibrina dentro de los vasos sanguíneos. HE 40X.

DISCUSIÓN

La aparición en el hombre de las reacciones posteriores a una primera inyección de ciertas proteínas extrañas fue estudiada por Von Pirquet y Schick con el uso de antisueros de

diferentes tipos; fenómeno que dio nombre a la enfermedad del suero, la cual fue descrita por primera vez en 1905, posterior al uso de suero equino anti-difteria. La enfermedad era común en la era pre-antibiótica cuando el suero heterólogo era frecuentemente usado como inmunización pasiva para tratar infecciones y enfermedades tóxicas. Diferentes antisueros y fármacos son capaces de inducir algún tipo de reacción de hipersensibilidad².

Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo III producida cuando se depositan en los vasos sanguíneos grandes cantidades de complejos inmunes circulantes (compuestos antígeno-anticuerpo). Estos depósitos activan al sistema del complemento, y los productos del complemento generados inducen liberación de mediadores de los mastocitos y atraen neutrófilos a las paredes vasculares, los cuales a su vez liberan enzimas destructoras y radicales libres derivados del oxígeno que dañan los vasos³.

A diferencia de otras alergias a medicamentos que se desarrollan muy rápido tras recibir el medicamento, el tiempo necesario para la sensibilización primaria frente a un agente desencadenante es de 1 a 3 semanas aproximadamente, no requiriendo de sensibilización previa. No obstante, las manifestaciones clínicas pueden aparecer durante las primeras 12 a 36h cuando existen antecedentes de exposición inmunizadora previa.

Los síntomas suelen desaparecer al cabo de varios días de interrumpir la administración del agente causal, pudiendo persistir durante intervalos mayores, especialmente cuando son fármacos de acción prolongada o retardada³.

La prevalencia de esta enfermedad depende del tipo de tratamiento médico usado en la admisión³, así tenemos históricamente a las antitoxinas y antisueros, y actualmente a los haptenos inmunogénicos. Además existe una relación edad-causa, en adultos se presenta frente a anticuerpos monoclonales, suero de caballo, conejo o ratón y globulina antitímocítica⁴; mientras que en niños está generalmente asociado a antibióticos como cefaclor, cefalexina, trimetropin-sulfametoxazol y amoxicilina, entre otros⁵.

Actualmente un gran número de fármacos y agentes son considerados como potencialmente productores de reacción enfermedad del suero-símil, como los antibióticos del grupo de los β -lactámicos, cefalosporinas (especialmente cefaclor), ciprofloxacino, minociclina, estreptoquinasa, bupropión, barbitúricos, carbamazepina, fluoxetina, furazolidona, griseofulvina, hidantoínas, hidralazina, indometana, isoniazida, lincomicina, AINEs, ácido paraminosalicílico, pentoxifilina, quinina, estreptomycin, sulfonamidas, tiazidas, tiouracilos, 6-mercaptopurina, globulina inmune intravenosa y vacuna para la rabia y para *Haemophilus B*.

Una hipótesis propuesta para su etiología es que los fármacos actúan como haptenos que se unen a proteínas plasmáticas, así el complejo fármaco-proteína es identificado como un cuerpo extraño e induce enfermedad del suero².

El Instituto Nacional de Salud es responsable en el Perú de la preparación del antiveneno botrópico polivalente, mediante inmunización de equinos, extrayendo inmunoglobulina G neutralizante del veneno, la cual actúa sobre cuatro especies: *Bothrops atrox* "jergón", *Bothrops brazili* "jergón shushupe", *Bothrops pictus* "jergón de costa" y *Bothrops barnetti* "sancarranca"⁶.

Debido a que es un producto parcialmente purificado de suero de caballo, el antiveneno botrópico polivalente puede desencadenar reacciones agudas (urticaria, broncoespasmo e hipotensión), llegando incluso a la muerte por anafilaxia. Dart et al observaron la enfermedad del suero en 75% de los pacientes tratados con más de ocho viales, y en 75% de pacientes tratados con más de tres viales en una revisión retrospectiva de casos⁷.

El diagnóstico de enfermedad del suero se basa en los siguientes criterios: tiempo de aparición de síntomas, manifestaciones clínicas y ausencia de otras causas inmunológicas o infecciosas². Las pruebas de laboratorio pueden mostrar leucopenia o leve leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y niveles de complemento bajos. Eosinofilia y albuminuria son hallazgos infrecuentes. Los complejos inmunes circulantes y los niveles reducidos de los componentes del complemento sérico son frecuentemente detectados cuando la enfermedad es causada por suero heterólogo, pero no son usualmente detectados en la enfermedad del suero fármaco-inducida³. Además es interesante encontrar en plasma altos niveles de C3a, potente anafilatoxina capaz de inducir lesiones urticarianas, lo que sugiere que jugaría un papel importante en las manifestaciones cutáneas de la enfermedad del suero¹.

La aparición de las manifestaciones clínicas se encuentra relacionada al tiempo de la administración del suero o fármaco y a la cantidad y tamaño de los inmunocomplejos; por gravedad el sitio de depósito generalmente es en miembros inferiores.

La enfermedad del suero primaria inicia entre cuatro y 21 días (rango normal 7-10 días) después de la exposición al agente causal. La enfermedad del suero secundaria ocurre en pacientes previamente sensibilizados al antígeno, con un corto periodo de latencia de sólo 2-4 días. El curso de la enfermedad puede ser breve pero las manifestaciones pueden ser severas².

Los síntomas incluyen fiebre, una erupción cutánea (morbiliforme o urticariana) en 95% de los pacientes, artralgias en cerca del 50%, linfadenopatías y mialgias, además de cefalea, náuseas y vómitos los cuales pueden ocasionalmente ocurrir. Las manifestaciones menos comunes incluyen artritis, nefritis, neuropatías y vasculitis. En casos severos glomerulonefritis, miocarditis, coroiditis y necrosis hemorrágica han sido reportadas².

Las manifestaciones cutáneas de la enfermedad del suero son de especial interés. Consisten principalmente en

erupción morbiliforme sola o en conjunción con urticaria; adicionalmente un alto porcentaje de estos individuos, desarrollan una erupción a lo largo de los lados de los dedos de manos y pies. Esta erupción comienza como una banda eritematosa serpigínea sutil, progresando hasta llegar a ser purpúrica. La erupción, en la mayoría de los casos es el más temprano signo de enfermedad del suero¹.

Una apropiada terapia incluye una pronta discontinuación del agente causante (antígeno o medicamento) y tratamiento de soporte³. En la fase aguda, si los síntomas son leves, se puede tratar con antihistamínicos. Si existe artralgia o artritis los antiinflamatorios no esteroideos son útiles, pero si los síntomas son severos (síntomas significativos o sistémicos) se pueden usar corticoides³.

CONCLUSIÓN

La enfermedad del suero es una rara reacción de hipersensibilidad tipo III con características clínicas específicas (fiebre, erupción cutánea, artralgias y linfadenopatías) y con ocasional compromiso de un órgano, la cual se produce después de algunos días de recibir el posible agente desencadenante. Si bien la manifestación cutánea más frecuente es urticaria también se reporta púrpura palpable, como en el caso que presentamos, en cual estuvo además asociada a sintomatología sistémica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LAWLEY TJ, BIELORY L, GASCON P, YANCEY KB, YOUNG NS, FRANK MM. A study of human serum sickness. *J Invest Dermatol*. 1985;85(1 Suppl):129s-32s.
2. CHAO YK, SHYUR SD, WU CY, WANG CY. Childhood serum sickness: a case report. *J Microbiol Immunol Infect*. 2001;34(3):220-3.
3. TITOS-ARCOS JC, PLAZA-ANIORTTE J, NÁJERA-PÉREZ MD, SÁNCHEZ-QUILES I. Enfermedad del suero-like asociada a clopidogrel. *Farm Hosp*. 2008;32(2):131-2.
4. BIELORYL, GASCON P, LAWLEY TJ, YOUNG NS, FRANK MM. Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine anti-thymocyte globulin for bone marrow failure. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(1):40-57.
5. PLATT R, DREIS MW, KENNEDY DL, KURITSKY JN. Serum sickness-like reactions to amoxicillin, cefaclor, cephalexin, and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Dis*. 1988;158(2):474-7.
6. YARLEQUÉ A, VIVAS D, INGA R, RODRÍGUEZ E, SANDOVAL G, PESSAH S, et al. Acción del antiveneno botrópico polivalente sobre las actividades proteolíticas presentes en los venenos de serpientes peruanas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2008;25(2):169-73.
7. DART RC, McNALLY J. Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States. *Ann Emerg Med*. 2001;37(2):181-8.