

Reacció semblant a la malaltia del sèrum

Francesc Arasa¹, Ruth Gallardo¹, Andrea Gallego¹, Nelly García¹, Elena Martínez¹, Miquel Àngel Baltasar²

¹ Servei de Pediatria i ² Servei d'Al·lèrgologia. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tortosa (Tarragona)

RESUM

Introducció. La reacció semblant a la malaltia del sèrum és una reacció, segurament per hipersensibilitat, secundària a l'administració de material antigènic estrany. Té semblances clíniques amb la malaltia del sèrum, però com que no produeix immunocomplexos, no provoca tanta afectació sistèmica. La causa més freqüent actualment és l'al·lèrgia a fàrmacs, sobretot la provocada per les penicil·lines. És important reconèixer-la i diferenciar-la de les reaccions d'hipersensibilitat de tipus I, ja que tant el maneig com el pronòstic són ben diferents.

Cas clínic. Presentem el cas d'una nena d'11 anys que va consultar per febrícula, urticària i artràlgies durant el tractament amb amoxicil·lina i àcid clavulànic, després d'haver completat catorze dies de tractament amb cefotaxima, cloxacil·lina i metronidazole. L'anàlítica només va objectivar un lleu augment de la VSG, amb nivells d'immunocomplexos circulants i de complement normals. L'estudi al·lèrgològic a penicil·lines (IgE, prova de la punxada i prova de tolerància oral immediata) va resultar negatiu. Un cop retirat l'antibiòtic suposadament responsable i instaurat el tractament antihistamínic i corticoide, l'evolució va ser ràpidament favorable.

Comentari. La reacció semblant a la malaltia del sèrum s'ha d'incloure com a diagnòstic diferencial en pacients que presenten urticària en context de tractament amb antibiòtics, sobretot si afegeixen clínica articular. El diagnòstic és clínic, i algunes exploracions complementàries ens podran ajudar a diferenciar-la d'altres processos. Aquesta síndrome presenta una bona resposta terapèutica i un bon pronòstic un cop identificat i retirat l'agent causal.

Paraules clau: Urticària. Artritis. Reacció semblant a la malaltia del sèrum. Penicil·lines.

Correspondència

Francesc Arasa
Apartat de Correus 222. 43860 l'Ametlla de Mar (Tarragona)
arasafrancesc@gmail.com

Treball rebut: 19.12.2022 - Treball acceptat: 13.10.2023

Arasa F, Gallardo R, Gallego A, García N, Martínez E, Baltasar MA.
Reacció semblant a la malaltia del sèrum.
Pediàtr Catalana. 2024;84(1):26-9.

REACCIÓN SIMILAR A LA ENFERMEDAD DEL SUERO

Introducción. La reacción similar a la enfermedad del suero es una reacción, seguramente por hipersensibilidad, secundaria a la administración de material antigénico extraño. Tiene similitudes clínicas con la enfermedad del suero, aunque al no producir inmunocomplejos no provoca tanta afectación sistémica. La causa más frecuente actualmente es la alergia a fármacos, sobre todo la provocada por las penicilinas. Es importante reconocerla y diferenciarla de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, ya que su manejo y pronóstico son muy diferentes.

Caso clínico. Presentamos el caso clínico de una niña de 11 años que consultó por un cuadro de febrícula, urticaria y artralgias durante el tratamiento con amoxicilina y ácido clavulánico, después de haber completado catorce días de tratamiento con cefotaxima, cloxacilina y metronidazol. La analítica sólo mostró un ligero aumento de la VSG, con niveles de inmunocomplejos circulantes y complemento normales. El estudio alérgico a las penicilinas (IgE, prueba de la picadura y test de provocación oral inmediata) fue negativo. Una vez retirado el antibiótico supuestamente responsable e instaurado el tratamiento con antihistamínicos y corticoides, la evolución fue rápidamente favorable.

Comentario. La reacción similar a la enfermedad del suero debe incluirse como diagnóstico diferencial en pacientes que presentan urticaria en contexto de tratamiento con antibióticos, sobre todo si asocian clínica articular. Su diagnóstico es clínico, y algunas exploraciones complementarias nos ayudarán a diferenciarla de otros procesos. Este síndrome presenta una buena respuesta y un buen pronóstico una vez identificado y retirado el agente causal.

Palabras clave: Urticaria. Artritis. Reacción similar a la enfermedad del suero. Penicilinas.

SERUM SICKNESS-LIKE REACTION

Introduction. Serum sickness-like reaction is a disease secondary to the administration of foreign antigenic material, probably due to a hypersensitivity reaction. It has clinical similarities with serum sickness, although its lack of production of immune complexes results in a much milder systemic involvement. The most frequent cause of serum sickness-like reaction is drug allergy, especially that caused by penicillins. It is important to recognize it and differentiate it from type I hypersensitivity reactions, since their management and prognosis are very different.

Clinical case. We present the case of an 11-year-old girl who consulted for fever, urticaria and arthralgia during the treatment with amoxicillin and clavulanic acid, after having completed fourteen days of treatment with cefotaxime, cloxacillin and metronidazole. Blood test only showed a slight increase in ESR, with normal levels of complement and circulating immunocomplexes. Allergy study to penicillins (IgE, prick test and immediate tolerance test) was negative. Once the antibiotic allegedly responsible was withdrawn and antihistamine and corticosteroid treatment was started, the evolution was quickly favorable.

Comment. Serum sickness-like reaction should be included as a differential diagnosis in patients presenting with urticaria in the context of antibiotic treatment, especially if associated with joint manifestations. Its diagnosis is clinical, and some complementary examinations only will help us to differentiate it from other processes. This syndrome presents good response and prognosis once the causative agent has been identified and removed.

Key words: Urticaria. Arthritis. Serum sickness-like reaction. Penicillins.

Introducció

El 1905, von Pirquet i Schick van caracteritzar la síndrome de la malaltia del sèrum després d'administrar a humans l'antitoxina diftèrica produïda a partir de sèrum de cavall¹. La forma clàssica d'aquesta malaltia constitueix una veritable reacció d'hipersensibilitat tipus III de Gell i Coombs a un agent estrany (en aquest cas, a les proteïnes del sèrum del cavall), amb formació d'immunocomplexos, activació del sistema complement i sobrecàrrega del sistema mononuclear fagocític incapaç d'eliminar els immunocomplexos circulants, amb la subseqüent aparició retardada d'una vasculitis amb dany principalment renal, hepàtic i cutani. Les reaccions amb característiques clíniques lleugerament diferents de les de la malaltia del sèrum clàssica, quan l'antigen causal no és sèrum heteròleg, s'anomenen «reaccions semblants a la malaltia del sèrum» (SSLR)². Avui dia, les SSLR són més freqüentment degudes a l'administració de fàrmacs no proteics, incloent-hi els antibiòtics (especialment betalactàmics), antitumorals, anticonvulsius, antidepressius, antiaritmics, antihipertensius i antiinflamatoris no esteroïdals. Algunes infeccions víriques i bacterianes també poden causar SSLR.

No ocorre a la primera exposició a l'antigen, sinó que es desenvolupa després d'exposicions repetides, de mitjana entre 1 i 2 setmanes³.

El nom de la síndrome deriva de la semblança clínica entre les SSLR i la veritable malaltia del sèrum. Les SSLR presenten habitualment una erupció urticarial acompanyada de manifestacions clíniques constitucionals, com ara febre, artràlgies i limfadenopaties. A diferència de la malaltia del sèrum, en no ser una veritable reacció d'hipersensibilitat de tipus III (no és mediada per immunocomplexos), la SSLR no produeix activació de la cascada del complement i no sol presentar manifestacions de vasculitis sistèmica greu (nefropatia o hepatopatia).

El diagnòstic és clínic i no hi ha cap alteració específica dels paràmetres analítics.

Generalment és autolimitada i amb bon pronòstic una vegada que la medicació responsable és identificada i suspesa. Pot necessitar tractament simptomàtic amb antihistamínics o glucocorticoides, amb una bona resposta⁴⁻⁵.

Cas clínic

Nena d'11 anys acudeix a Urgències per quadre de 48 hores d'evolució de favons i plaques cutànies eritematoses, pruriginoses, persistents a les extremitats i al tronc (Fig. 1). Associa hiperalgèsia a palmells i plantes amb tumefacció, calor i dolor en la flexoextensió d'ambdós canells i turmells (Fig. 2). La flexoextensió dels dits de les mans també és dolorosa. Les mans i els peus estan difusament edematosos. Presenta febrícula (no detectada a domicili) de 37,9 °C. Estable a nivell respiratori i hemodinàmic, es mostra afectada pel dolor articular i la pruija generalitzada. La resta de l'exploració física no mostra troballes.



Fig. 1. Favons i plaques cutànies eritematoses, algunes amb distribució serpiginosa, a les extremitats i al tronc.



Fig. 2. Tumefacció difusa de les mans.

No hi ha antecedents familiars d'interès. Com a antecedents personals no refereix al·lèrgies medicamentoses conegudes i no ha patit episodis previs d'urticària ni artràlgies ni artritis. Com a únic antecedent personal d'interès destaca que va ser diagnosticada 15 dies abans de consultar de pansinusitis i cel·lulitis orbitària dretes, amb zones aïllades de pneumoencèfal, motiu pel qual va ser derivada a un centre de ter-

cer nivell. Va rebre de manera empírica (no es va aïllar el germen causal) tractament endovenós amb cefotaxima (300 mg/kg/dia), cloxacil·lina (200 mg/kg/dia) i metronidazole (30 mg/kg/dia) durant 14 dies. Ja a partir de les primeres administracions de la cefotaxima presentava pruija generalitzada sense lesions cutànies, ni altres manifestacions, que cedia amb la coadministració de dexclorfeniramina endovenosa.

Després de 14 dies d'antibioteràpia endovenosa i una bona evolució clínica es va decidir l'alta a domicili per completar quatre setmanes més de tractament oral amb amoxicil·lina (4 grams /dia) i àcid clavulànic (375 mg/dia). Al cap de 24 hores d'haver iniciat el tractament amb amoxicil·lina i àcid clavulànic va acudir a Urgències del nostre centre amb el quadre clínic referit.

Amb l'orientació diagnòstica d'hipersensibilitat a la penicil·lina, sense criteris d'anafilaxi, a Urgències se li va suspendre l'antibioteràpia i se li va administrar tractament simptomàtic amb metilprednisolona i dexclorfeniramina endovenoses.

Davant la presència d'urticària i poliartràlgies o poliartritis en una nena en tractament amb penicil·lines es va sospitar una reacció semblant a la malaltia del sèrum, motiu pel qual es va canviar l'antibioteràpia a levofloxacina (500 mg/dia) i clindamicina (30 mg/kg/dia) i es va continuar amb metilprednisolona endovenosa (40 mg/dia) i cetirizina oral (10 mg/dia).

Es va fer una analítica sanguínia que, tret de VSG 30 mm/h, no va mostrar alteracions significatives: hemograma, bioquímica bàsica, funció tiroïdal i perfil d'immunoglobulines normals; factor reumatoide i ANA normals; immunocomplexos circulants, complement, i IgE específiques a penicil·lina i amoxicil·lina normals.

Amb la bona evolució clínica inicial, se li va donar l'alta hospitalària al cap de dos dies.

Va completar cinc dies de corticoide oral a 1 mg/kg/dia i cetirizina 10 mg/dia, amb resolució completa.

Va continuar l'antibioteràpia a domicili durant quatre setmanes amb levofloxacina (500 mg/dia) i clindamicina (30 mg/kg/dia), ben tolerats i amb remissió dels signes d'infecció.

Un mes després del procés agut, es van fer de manera ambulatoria proves cutànies de sensibilitat immediata a betalactàmics (penicil·lina G, amoxicil·lina, amoxicil·lina/clavulànic, cefuroxima), que van resultar negatives, així com proves de provocació oral amb cefuroxima i amoxicil·lina, que també van ser negatives de forma immediata.

Discussió

La pacient presenta urticària no evanescent de 48 hores d'evolució en el decurs d'antibioteràpia prolon-

gada (14 dies) amb betalactàmics. Associa poliartràlgies, poliartritis i febrícula.

Amb aquest quadre clínic (urticària amb manifestacions sistèmiques), es planteja el diagnòstic diferencial d'anafilaxi, mononucleosi infecciosa, malaltia de Kawasaki, debut de malaltia reumatològica, com l'artritis crònica juvenil o el lupus eritematós sistèmic, tot i que per la presentació clínica i l'antecedent de l'antibioteràpia és més suggestiu de SSLR.

En la SSLR l'erupció urticarial normalment comença entre 1 i 3 setmanes després de l'inici de l'administració del fàrmac desencadenant, es torna progressivament més eritematosa, i no s'esvaeix en 24 hores, com succeeix en la urticària. Pot associar edema periorbitari. Tanmateix, a diferència de l'eritema multiforme, no adopta la forma en diana, sinó serpiginosa².

Les manifestacions articulars de la SSLR més freqüents es donen a colzes, genolls, canells i turmells. La nostra pacient, a més, presentava artritis metacarpofalàngiques i interfalàngiques bilaterals.

Per diagnosticar aquest quadre cal tenir en compte les manifestacions clíniques (urticària i artràlgies entre les més importants), l'absència d'altres causes immunològiques i la identificació immediata del fàrmac implicat.

En aquest cas, tot i que va aparèixer al segon dia de tractament amb amoxicil·lina, donat que sol aparèixer a la segona setmana d'exposició, es plantejà si podria estar provocada per la cefotaxima que havia rebut durant els catorze dies anteriors (realment referia pruija durant la infusió endovenosa de la cefotaxima).

En la literatura s'han descrit alteracions inespecífiques de les proves de laboratori (leucocitosi i eleva-

TAULA I

Principals semblances i diferències entre la malaltia del sèrum i la SSLR

	Malaltia del sèrum	SSLR
Rash	+	+
Pruïja	+	+/-
Edema	+	+
Febre	+	+/-
Artràlgia	+	+
Afectació sistèmica	Freqüent	Poc freqüent
Immunocomplexos circulants	Present	Absents
Hipocomplementèmia	Present	Absent
Factor desencadenant	Sèrum equí	Antibiòtics, anticossos monoclonals, antidepressius, antiinflamatoris
IgE específiques	Absents	Absents

ció de la VSG). El fet distintiu entre la SSLR i la veritable malaltia del sèrum és que la primera no associa hipocomplementèmia⁵ (Taula I). En el nostre cas es va detectar una VSG de 30 mm/h, sense leucocitosi i amb uns valors normals del complement.

La determinació de la IgE contra betalactàmics o la realització d'una prova de la punxada no són útils, ja que aquestes proves només són vàlides per diagnosticar una al·lèrgia immediata, IgE mediada, tipus I de Gell i Coombs⁶.

La patogènesi dels SSLR no es coneix completament, tot i que es planteja la hipòtesi que és de naturalesa immunològica, amb el fàrmac o els seus metabòlits que actuen com un haptè que desencadena una resposta immunitària. Els antimicrobians, especialment el cefaclor (també l'amoxicil·lina, la penicil·lina V, la cefalexina i el trimetoprim-sulfametoxazole), són els agents causals més comuns en pediatria. S'han descrit casos de SSLR produïts després de les vacunacions contra la grip i l'hepatitis B⁵.

En la majoria de pacients, la SSLR es resol 1 o 2 setmanes després de suspendre el tractament amb l'agent causal; tanmateix, les SSLR greus poden persistir durant setmanes.

El tractament de la SSLR consta de dues parts. La primera és la retirada immediata del medicament suposadament causal. La segona és el tractament simptomàtic. Es recomana l'ús de corticoides sistèmics a 1-2 mg/kg/dia (depenent de la intensitat del quadre) durant un període curt (5-7 dies) associat a

antihistamínics durant el temps en què persisteixi la pruija.

Cal tenir en compte l'evitació permanent del fàrmac desencadenant, ja que exposicions posteriors poden donar lloc a SSLR més greus.

S'ha trobat que les SSLR són més freqüents en infants que en adults, probablement degut a diferents pràctiques de prescripció dels fàrmacs entre infants i adults, i diferències en la fisiologia i el metabolisme a les diferents edats⁵.

La pacient va ser seguida per Pediatria General hospitalària i per Al·lèrgologia, amb remissió completa del quadre. Se li va aconsellar que evités de manera permanent les penicil·lines.

BIBLIOGRAFIA

1. Ralph ED, John M, Rieder MJ, Bombassaro AM. Serum sickness-like reaction possibly associated with meropenem use. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):E149-51.
2. Behrman RE, M.D. Kliegman RM, Jenson Hal B. Nelson Tratado de Pediatría. Madrid: Elseiver España; 2004.
3. Yorulmaz A, Akin F, Sert A, Ağır MA, Yılmaz R, Arslan Ş. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol*. 2018;37(5):1389-94.
4. Delli Colli L, Gabrielli S, Abrams EM, O'Keefe A, Protudjer JLP, Lavine E, et al. Differentiating Between β -Lactam-Induced Serum Sickness-Like Reactions and Viral Exanthem in Children Using a Graded Oral Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):916-21.
5. Nguyen E, Gabel CK, Yu J. Pediatric drug eruptions. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):629-40.
6. De Arriba-Méndez S, Muñoz-López C, Lorente-Toledano F. Alergia a medicamentos. *An Pediatr Contin*. 2008;6(1):12-9.