

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА АСОЦИИРАНА С АНГИОЕДЕМ СЕРУМНА БОЛЕСТ СЪС СМЕСЕНА ЕТИОЛОГИЯ

Светлан Дерменджиев^{1,2,3}, Михаил Мазнев¹, Петър Паскалев^{1,3}, Георги Кавлаков⁴

¹ Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България

² Университет „Проф. д-р Асен Златаров“-Бургас, Медицински факултет, Катедра „Вътрешни болести, фармакология, педиатрия, социална медицина, медицина на бедствените ситуации, компютърни технологии, инфекциозни болести, физиотерапия и рехабилитация, епидемиология и тропически болести“, бул. „Проф. Якимов“ 1, Бургас 8010, България

³ Отделение по професионални болести с дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив

⁴ Медицински колеж, Медицински университет – Пловдив, България
e-mails: svetlan_d@yahoo.com, mihailmaznev93@gmail.com, petyr_paskalev@abv.bg, Georgi.Kavлакov@mu-plovdiv.bg

Резюме: Серумната болест се дефинира като системно имунокомплексно заболяване, отключващо се от приложение на хетероложни антисеруми (класическа форма) или медикаменти, протича по III – ти (имунокомплексен) тип алергична реакция по класификацията на Coombs и Gell, чиято характерна клинична изява се явява васкулитът. Съвременните разбирания за заболяването дават основание да се причисли към хиперсензитивните васкулити, предизвикани от доказани или подозирани екзогенни причини (медикаменти или антисеруми). Практиката показва, че заболяването се среща по-често, отколкото се регистрира официално. И вероятно поради факта, че по-рядко се мисли за него, клиничната симптоматика често подвежда клиницистите да го диагностицират под друга форма и регистрират като друга диагноза. Точното идентифициране на проблема е причина заболяването да се приема едва ли не за „рядка болест“. Този феномен се обяснява с обстоятелството, че в исторически аспект серумната болест е добре известна и клинично описана, но етиологията и особеностите в клиничното и протичане, я правят все още трудна за разпознаване и точно регистриране. Този извод категорично се подкрепя от представения по-долу от нас клиничен случай. Неговото описание ще допринесе за повишаване качеството и ефективността от диагностично-лечебните дейности както на общопрактикуващите лекари, така и на специалистите от различни кореспондиращи с проблема специалности – алерголози, имунолози, интернисти, дерматолози, инфекционисти и други.

Ключови думи: Серумна болест, ангиоедем, етиология, клиника, критерии за диагноза и диференциална диагноза

RARE CASE OF ASSOCIATED WITH ANGIOEDEMA SERUM SICKNESS WITH MIXED ETIOLOGY

Svetlan Dermendzhiev^{1,2,3}, Mihail Maznev¹, Petar Paskalev^{1,3}, Georgi Kavлакov⁴

¹ Section of Occupational diseases and Toxicology, Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

² University “Prof. d-r Asen Zlatarov” Burgas, Faculty of Medicine, Department “Internal Diseases, Pharmacology, Pediatrics, Social Medicine, Disaster Medicine, Computer Technologies, Infectious diseases, Physical and Rehabilitation Medicine, Epidemiology and Tropical diseases“,

Prof. Yakimov Blvd., Burgas 8010, Bulgaria

³ Department of Occupational Diseases with Clinical Allergology activity, UMHAT “Saint George”
EAD – Plovdiv

⁴ Medical College, Medical University – Plovdiv, Bulgaria
e-mails: svetlan_d@yahoo.com, mihailmaznev93@gmail.com, petyr_paskalev@abv.bg,
Georgi.Kavlakov@mu-plovdiv.bg

Abstract: *Serum sickness is defined as a systemic immunocomplex disease, triggered by application of heterologic serums (classic form) or medications, develops as III (immunocomplex) type allergic reaction by the classification of Coombs and Gell, which characteristic clinical manifestation appears to be vasculitis. The modern understandings of the disease give us reason to count it in hypersensitivity vasculitis, caused by proven or suspected exogenous factors (medications or antiserums). The clinical practice shows that the disease is more common than it is officially registered. And presumably due to the fact that it is thought of more rarely, the clinical symptoms often mislead the clinicians to diagnose it as another form and register it as another diagnosis. The exact identification of the problem is a reason that the illness is hardly assumed as “rare disease”. This phenomenon could be explained with the circumstance that in a historical perspective the serum sickness is well known and clinically described, but the etiology and the peculiarities in its clinical course make it difficult for recognition and accurate registration. This conclusion is categorically supported by the clinical case, presented by us. Its description will contribute to the enhancement of the quality and effectiveness from the diagnostic-therapeutic activities of the general practitioners as well as the specialists from different corresponding with the problem specialties – allergologists, immunologists, internists, dermatologists, infectiologists and others.*

Keywords: Serum sickness, angioedema, etiology, clinical picture, criteria for diagnosis and differential diagnosis.

1. Въведение

Серумната болест (СБ) се дефинира като системна алергична реакция към хетероложен серум или медикамент, в основата на която е III (имунокомплексен) тип имунопатологична реакция по класификацията на Coombs и Gell [1].

В сравнение с анафилаксията заболяването се развива по-бавно, отключва се от известни или подозирани агенти, най-често медикаменти или антисеруми и се характеризира с клиниката на хиперсензитивен васкулит. Симптомите са следствие от отлагането на имунни комплекси с участието на IgG и IgM, активация на системата на комплемента и освобождаване на вазоактивни медиатори и биологично активни вещества [1,2].

Сред отключващите СБ фактори най-често регистрираните са медикаменти, сред които водещо място заемат бета лактамните антибиотици [3].

Етиологично заболяването протича в 2 форми, класическа и под формата на наподобяващи серумната болест реакции. В първия случай отключващият фактор е прилагането на хетероложни антисеруми, а втората форма се предизвиква от лекарства [4]. Клинично двете форми почти не се различават. В клиничната картина на болестта най-често се наблюдават фебрилитет, кожен обрив, артралгия/миалгия и лимфаденопатия [5,6]. Фебрилитетът и екзантемът са най-честите клинични прояви на заболяването, а най-рядко се установява лимфаденопатията [7,8,9]. Сред по-рядко наблюдаваните признаци са главоболие, стомашно-чревни симптоми, свиркане, зрителни смущения, генерализиран оток [10]. Поради липсата на специфични за заболяването лабораторни показатели, диагнозата се основава предимно на клинични критерии. Наличието на два или три от описаните по-горе клинични признаци се приема за „стандарт“ в диагностицирането на болестта [3]. Въпреки, че заболяването е известно още от началото на миналия век, то рядко се диагностицира, тъй като няма патогномонични клинични и лабораторни признаци. Често индуцираната от медикаменти серумна болест погрешно се интерпретира като медикаментозна алергия [2]. Практиката

показва, че заболяването се среща по-често, отколкото се регистрира официално. И вероятно поради факта, че по-рядко се мисли за него, клиничната симптоматика често подвежда клиницистите да го диагностицират под друга форма и регистрират като друга диагноза. Точното идентифициране на проблема е причина заболяването да се приема едва ли не за „рядка болест“ [11,12].

Освен на рядко регистриране, в проучената от нас литература се натъкнахме и на рядко съобщаване на случаи при които се наблюдава изява и на четирите, считани за „класически“ симптоми на заболяването, както и на съчетание с други имуноалергични феномени и етиологични фактори у един и същ пациент.

2. Материал и методи

Източник на информация са осъществените клинични, физикални и параклинични изследвания извършени в доболничната помощ, както и доброволно предоставения от пациентката снимков материал.

3. Представяне на клиничния случай

Данни от анамнезата

Касае се за пациентка на 42 години. Симптомите дебютират през месец октомври 2020 година, когато повишава телесната температура до 38.5° , с лека болка в гърлото и обща отпадналост. Приема антипиретик и аналгетик - ацетаминофен и метамизол натрий (metamizole sodium), а след консултация по телефона с личния си лекар започва лечение с антибиотик от групата на макролидите. Около 3-4 денонощия след приема на посочените по-горе медикаменти получава силно сърбящ генерализиран уртикариален обрив със съпътстващ ангионевротичен оток в областта на коленните и глезенни стави. Въпреки отзвучаване на острия катар на горните дихателни пътища, предвид персистирането на кожно-лигавичния токсикален синдром и необходимостта от диагностично уточняване и лечение, пациентката е насочена за консултация със специалист-алерголог. Фамилна анамнеза – необременена за имуноалергични болести.

Общ физикален и целенасочен алергологичен статус

При първичния преглед на пациентката се обективизираха увеличени и леко болезнени на палпация субмандибуларни лимфни възли. Наличен уртикариален обрив в областта на лява лакътна става (снимка 1) и съпътстващ ангионевротичен едем в областта на коленните стави и стъпалата (снимка 2 и снимка 3).

Афебрилна. Уши-нос-гърло статус – без видими патологични изменения. Тонзилектомирана. При физикалното изследване на дихателната и сърдечно-съдовата системи не се регистрираха патологични отклонения. Черен дроб и слезка не се палпират увеличени. При физикалното обследване на пикочо-отделителната система не се обективизират патологични изменения.

Назначени са допълнително лабораторни изследвания за диагностично и етиологично уточняване на заболяването. Резултатите от осъществените хематологични и биохимични изследвания са онагледени в таблица 1, а резултатите от имунологичните, вирусологични и хормонални изследвания са представени на таблица 2.

Терапия, протичане на заболяването и изход от него

След анализ и интерпретация на данните от анамнезата, клиничната картина, общия и системен физикален статус, и резултатите от осъществените параклинични изследвания се направиха следните назначения : преустанови се приема на антибиотика, предприе се лечение със системен кортикостероид по схема с продължителност на курса 10 дни, в комбинация с H1- и H2-блокери. При амбулаторното проследяване на пациентката, на първия контролен преглед се обективизира значителна редуция на клиничните прояви, а при втория, извършен на 15-ия ден след началото на лечението, се регистрира пълно обратно развитие на симптомите. Не се

развиха усложнения. Уртикарията, артритът и ангиоедемът претърпяха пълно обратно развитие. Дадоха се препоръки за избягване употребата на подозираните за отключване на заболяването медикаменти и клинично проследяване от алерголог.

4. Обсъждане

Медикаментите се сочат като водещи етиологични фактори при серумната болест [1,2,13]. Приетите НСПВС и антибиотик са сред съобщаваните в медицинската литература отключващи заболяването тригери [14,15,16]. В информационните листове за потребителите, и за трите консумирани от пациентката препарати се съобщава, че обективизираните при пациентката уртикариален обрив и ангиоедем са регистрирани като нежелани, макар и рядко срещани лекарствени реакции [17,18].

Те могат да бъдат израз както на алергични, така и на неимунни (от метаболитно естество) реакции. Интересна е ролята на НСПВС, за които има противоречиви съобщения, от една страна като етиологични за СБ фактори, а от друга като включвани в терапевтичната схема фармакологични агенти, чиито противовъзпалителни ефекти са съзнателно търсени при този тип васкулити [19]. В описания от нас случай, освен най-често срещаните симптоми (фебрилитет, екзантем, артралгия) е регистрирана и лимфаденомегалия, която по литературни данни се среща само в 10-20% от случаите със СБ [20]. Интерес в диференциално диагностично отношение предизвикват както артритът, така и установените отклонения при някои от изследваните лабораторни показатели. Анамнезата за остро начало на заболяването с фебрилитет, болка в гърлото и регистрираните при физикалното изследване симптоми на остро ставно възпаление, биха могли да се интерпретират като инфекциозен артрит. В подкрепа на възпалителен процес са и установеното, макар и в не толкова висока степен повишение стойностите на някои лабораторни показатели, като например CRP, нивата на антигенния и функционален С1 INH.

Клиничните и параклинични критерии, които доказват СБ в случая са :

- анамнезата за прием на медикаменти
- развитието на заболяването
- съчетанието от типичните за болестта клинични симптоми
- регистрираното понижаване нивата на IgG и IgM, което може да се обясни с повишената им консумация от образуваните имунни комплекси
- изключващите остро инфекциозно възпаление референтни стойности на левкоцитите, диференциалното кръвно броене, СУЕ
- нормалните нива на кръвните еозинофили и общи IgE не кореспондират с класическия (най-често IgE медиран) тип алергична реакция
- пълното обратно развитие на клиничните прояви след приложеното в адекватен обем лечение

От гледна точка на клиничната интерпретация на случая интерес представляват :

- ▶ съчетанието от медикаментозни и инфекциозни фактори отключващи заболяването
- ▶ комбинацията от медикаменти, всеки един от които би могъл да задейства пусковия механизъм
- ▶ пълната изява на клиничната картина, включваща и по-рядко срещани симптоми/синдроми
- ▶ възможната асоциация с други заболявания със системна или инфекциозна етиология и патогенеза

5. Изводи

- дори и пълната изява на обичайните за серумната болест клинични симптоми не гарантира точното и диагностициране, ако клиничното мислене не е насочено в тази посока
- клиничните прояви, особено уртикарията и ангиоедемът, могат да имат комплексна етиология (неалергична/псевдоалергична, инфекциозна), подобно на описания клиничен случай

6. Заключение

Насоченото клинично мислене и доброто познаване етиологията, патогенезата и клиничните прояви на серумната болест са ключът към нейното точно диагностициране и адекватно лечение.

Използвани съкращения

C1 INH – C1 естеразен инхибитор

CRP – C-реактивен протеин

СБ – серумна болест

ESR/СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите

НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства

IgG – имуноглобулини от клас G

IgM – имуноглобулини от клас M

► Снимковият материал е предоставен за публикуване със съгласието на пациента

Библиография

1. Димитров В., Божков Б., Петранов, Е., Бойкикева М. Алергични болести – принципи, диагноза, лечение. Изд. АРСО. 2000; 169-171
2. Милева Ж. Клинична алергология, първо издание, изд. "Знание" ЕООД, 2001;305-307
3. Петрунов Б., Димитров В., Киселова-Янева А., Клинична имунология, клинична алергология, дентална клинична алергология. Изд. АРСО. 2009; 116-117
4. Frank M. M., Hester C. G. Immune complex-mediated diseases. In: Adkinson N. F. Jr, Bochner V. S., Burks W., et al., editors. Middleton's Allergy Principles and Practice. 8th. Philadelphia, PA, USA: Saunders; 2014. pp. 602–616
5. Спасова Св., Костова П., Серумната болест. Практическа педиатрия, брой 3 2019
6. Alissa NM., Chen S., Counselman F., Adams E., Ostrowski RA., Hariman R., et al. Serum sickness, <https://emedicine.medscape.com/article/332032-overview>, Updated: Nov 02, 2020
7. Arnaud A., Pradal M, Vervloet D. Allergie médicamenteuse. In:Allergologie, 3 edition, J Charpain et D. Vervloet. Medicine-Sciences, Flammarion, Paris, 1992, 731-761
8. DeSwarte RO. Drug allergy. in: Patterson R Allergic disease. 4th ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia1993: 395-552
9. Erffmeyer, JE. Serum sickness. Ann. Allergy,1986 Feb;56 (2):105-9
10. Lawley, T., Frank M. Immune-complex and allergic diseases. In: Allergy, Principles and Prctice, 3rd edition, ed by E. Middleton et al. C.V. Mosbay, St. Louis ect., 1988, 833-848
11. Закон за здравето (<https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135489147>) Допълнителни разпоредби: 42. (нова - ДВ, бр. 1 от 2014 г., в сила от 03.01.2014 г.) "Рядко заболяване" е заболяване, което е с разпространение не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз.
12. Препоръка на Съвета на Европейския съюз от 8 юни 2009 година за действие в областта на редките заболявания (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/BG/TXT/?uri=celex%3A32009H0703%2802%29>)
13. Rixe N.,Tavarez MM. Serum Sickness, online publication in NCBI (National Center for Biotechnology Information) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538312/>, last update Last Update: September 2, 2021.
14. Misirlioglu ED, Duman H, Ozmen S, Bostanci I. Serum sickness-like reaction in children due to cefditoren. Pediatr Dermatol. 2012 May-Jun;29(3):327-8
15. Clark BM, Kotti GH, Shah AD, Conger NG. Severe serum sickness reaction to oral and intramuscular penicillin. Pharmacotherapy. 2006 May;26(5):705-8
16. Koransky R, Ferastraoaru D, Jerschow E. Single nonsteroidal anti-inflammatory drug induced serum sickness-like reaction to naproxen in a patient able to tolerate both aspirin and ibuprofen. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Jan-Feb;4(1):160-1

17. <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2022-03-15-127342.pdf>

18. <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2021-10-18-125445.pdf>

19. Чалъков Х., Григоров Н. Случай на серумна болест след приложение на медикаменти, Алергии Хиперсензитивност Астма, Том1,N2,2003;46-48

20. GÜNGÖRER V., YORULMAZ A., YÜKSEL A., ARSLAN S. Serum Sickness Like Disease in Children - Review, *Pediatr Pract Res* 2020; 8(3): 116-121

Таблица 1.

Хематологични и биохимични изследвания

Hematology	Differential blood count	Biochemistry
HGB - 148 g/L	Neut. – 72.66	chol – 4.0 mmol/l
RBC – 4.69 T/L	Lymph.– 23.65%	t.prot – 77.0 g/l
HCT – 0.407	Eos. – 0.22 %	gluc – 4.2 mmol/l
MCH – 31.6	Mono – 3.21%	Crea – 85 mkmol/l
MCV – 86.8	Baso – 0.26%	AST – 10 U/l
WBC- 7.8 G/L		ALT – 19 U/l
PLT– 201 G/L		urea – 7.9 mmol/l
ESR – 5 mm/h		crea–102.0 mkmol/l
		alb – 48 g/l

Таблица 2.

Имунологични, вирусологични и хормонални изследвания

Показатели	Метод	Резултат/Единици	Референтни стойности (за възрастни)
Серумни имуноглобулини			
Ig G	нефелометрия	5.18 g/l	6,58 – 18,37 g/l
Ig M	нефелометрия	0.19 g/l	0,40 – 2,63 g/l
Ig E	ELISA	67.5	над 9г. до 87 IU/ml
Серумен комплемент			
C 3	нефелометрия	1.26 g/l	0,61 – 2,09 g/l
C 4	нефелометрия	0.25 g/l	0,122 – 0,495 g/l
C 1 естеразен инхибитор протеин	RID	42 mg/dl	21.0 – 39.0 mg/dl
C 1 естеразен инхибитор (функционален)		179%	70-130
C-реактивен протеин (CRP)		16.18 mg/l	до 5 mg/l
Ревматоиден фактор (RF)		9.60 IU/ml	<30 IU/ml
PCR SARS-CoV-2		(-) negative	
ANA скрининг		< 1:100	< 1:100 (-) negative
TAT		0.52 IU/ml	<4.11
MAT		0.10 IU/ml	0-5.61
TSH		1.749 uIU/ml	0.350-4.940

fT3		2.660 pg/ml	1.580-3.910
fT4		1.270 ng/dl	0.700-1.480



Снимка 1
Уртикариален обрив в областта на
лява лакътна става



Снимка 2
Ангионевротичен оток на дясна колянна
става



Снимка 3
Ангиоедем с уртикария на дясно стъпало