

SERUMSYKDOM

Av PETER F. HJORT

T. norske Lægeforen. 1970, 90, 589-591.

For de fleste yngre klinikere er serumsykdommen en museums-sykdom som forsvant fra den praktiske medisin sammen med difterien. De har aldri sett den, vet lite om den og tar den sjelden med i sine diagnostiske overveielser. I denne forelesningen vil jeg vise at alt dette er feilaktig: serumsykdom er en klinisk realitet som vil få økende betydning i de kommende år.

Definisjon

Serumsykdom er et klinisk sykdomsbilde som opptrer under og etter behandling med artsfremmed serum. Sykdommen ble beskrevet av von Pirquet & Schick (15) i 1905. Den forsvant sammen med serumbehandling, men er nå dukket opp igjen som en spesiell medikamentell reaksjon.

Sykdomsbildet

består av to forskjellige komponenter, men den ene eller den andre kan mangle (19). En god klinisk beskrivelse av det komplette sykdomsbilde (og av moderne legers manglende kjennskap til det!) er nylig gitt av Czekałowski (7).

a) *Anafylaktisk reaksjon* opptrer i løpet av minutter etter seruminjeksjonen, som regel innen en halv time. Den sees nesten utelukkende hos pasienter som har fått serum før, for over en uke siden. Symptomene kan variere meget. I svære tilfelle utvikler det seg et anafylaktisk sjokk som kan føre til døden på få minutter. Det domineres av symptomer fra *luftveiene* og fra *kretsløpet*. Symptomene utvikler seg raskt med uvelfornemmelse, dødsighet, varmfølelse i kroppen, blekhet, svette, blodtrykkfall, med svak og eventuelt ikke tellbar puls, og hurtig inntredende bevisstløshet. I tillegg kan det være kløe, nysing, hoste, trykk for brystet og raskt tiltagende åndenød på grunn av larynxødem og astma. Kvalme, brekninger og kramper er ikke sjeldne symptomer. Lever pasientene lenge nok, kan det utvikle seg hud- og slimhinnesymptomer. I lettere tilfelle kan anfallet gli over bare med uvelhet, hodepine, kvalme, åndenød eller utslett.

Som regel er det en lokal reaksjon med hevelse, varme og kløe der hvor injeksjonen ble satt. Ofte brer det seg et urticaria-utslett herfra.

Symptomene er som regel lette, og dødsfall er sjeldne.

b) *Serumsykdommen* selv utvikler seg 8-12 dager etter injeksjonen. Den starter med hevelse og kløe på injeksjonsstedet og utvikler seg med lokal lymfeknutehvelse og etter hvert med et utslett som brer seg fra injeksjonsstedet. Som regel ligner utslettet urticaria, men andre former kan også sees. Urticaria er ofte det eneste symptom på sykdommen. I alvorlige tilfelle føler pasienten seg uvel og har feber, eventuelt med frysninger. Smerter og hevelse

av leddene er vanlig. Serøse hinner kan angripes, slik at det kommer kliniske tegn på perikarditt, pleuritt eller peritonitt. I tillegg kan det av og til utvikle seg symptomer fra forskjellige organsystemer. Tegn på nyreaffeksjon med proteinuri og ødemer er som oftest lette og oversees, men fatal nyresvikt er beskrevet (8). I sjeldne tilfelle kan det utvikle seg endokarditt, myokarditt og infarkt (3). Nervesymptomer, spesielt neuritt, kan forekomme (2). En beskjeden leukopeni med trombopeni, men uten eosinofili er vanlig. Både i blod og benmarg kan det være økt antall plasmaceller (18).

Symptomene varer som regel bare få dager, og selv i alvorlige tilfelle blir pasienten helt bra. Neuritten kan dog etterlate varig mén (2).

Sykdommen minner om lupus erythematosus disseminatus (4), og fragmenter av den finner man ved mange andre autoimmune sykdommer, for eksempel ved giktfeber, periarteritis nodosa og reumatoid artritt (17).

Tids- og dose-relasjoner

Erfaringer fra difteriepandemien bygger på flere tusen injeksjoner av serum. Det viste seg at det kom flere reaksjoner jo større doser man brukte, og intravenøs administrasjon ga flere reaksjoner enn intramuskulær (19). Gir man en ny injeksjon en uke eller mer etter den første, er tidsintervallet kortere (ca. 4 dager), og det kommer flere og alvorligere reaksjoner. Disse erfaringer stemmer godt overens med erfaringene fra vaksinasjon av mennesker og fra immunisering av forsøksdyr.

Patologi

Den anafylaktiske reaksjon har et sparsomt histologisk bilde. Det kommer degranulering av mastceller og basofile granulocytter med frigjøring av histamin og andre stoffer. Sykdomsbildet kan best oppfattes som en akutt forgiftning med disse stoffer, og histologisk kan det bare påvises økt permeabilitet med «intercellular gaps» i endotelet og ødem (13). Hvis pasienten er død med respirasjonsbesvær, er det tegn på bronchial konstriksjon og emfysem (17).

Det patologiske grunnlag for serumsykdommen finner man i de små kar, spesielt i de små arterioler. Karveggen er ødematøs og infiltrert med betennesceller, både granulocytter og mononukleære celler. Det kommer proliferasjon av intima, og det kan dannes fibrinoid, eventuelt med nekrose (5, 8, 9, 17). Arterieleksjonene finnes i alle organer. Man kan derfor si at sykdommen angriper et system, nemlig karsystemet, og derigjennom alle organer. Infiltratene i karveggen forsvinner uten å etterlate seg spor.

Patogenese

Det kliniske studium av serumsykdommen har ikke gjort større fremskritt siden 1905 (15), men til gjengjeld har sykdommen vært gjenstand for intense dyreeksperimentelle studier. Mange har følt at sykdommen utgjør en modell for en egen sykdomsmekanisme, en mekanisme som slår ut i full blomst ved lupus erythematosus disseminatus og kan gi mange forskjellige symptomer (17). Mekanismen er nå oppklart i store trekk, og det har ledet til et nytt navn på disse sykdommene: «immune-complex disease» (4).

Injiserer man en kanin med et fremmed protein, f. eks. bovint gamma-globulin, begynner kaninen etter noen dager å danne antistoffer mot dette antigen. Dette fører til at bovint gamma-globulin elimineres raskt fra sirkulasjonen, og samtidig kommer de typiske arterielesjoner og de kliniske symptomer på serumsykdommen. Følger man konsentrasjonen av antistoff mot dette globulinet i kaninens blod, viser det seg at symptomene kommer samtidig med de første spor av antistoff. Under sykdommen kan man påvise sirkulerende antigen-antistoff komplekser, og sykdommen forsvinner når det er blitt overskudd på fritt antistoff (5, 9, 20).

Immun-histologiske undersøkelser viser at bovint gamma-globulin er deponert i arterielesjonene. Det deponeres imidlertid ikke alene, men i form av et kompleks med kaninens eget gamma-globulin (9), og dette komplekset binder komplement (12). Granulocytter er nødvendige for at lesjonene skal utvikle seg, og det er mulig at aktivert komplement trekker til seg granulocytter, som så angriper og ødelegger basalmembranen i karrene (12). Deretter følger den betennelse og proliferasjon som karakteriserer lesjonene. Etter noen dager brytes komplekset ned, og lesjonene går tilbake. Samtidig med at dette skjer, er antistoff-produksjonen økt tilstrekkelig til at alt antigen er fjernet fra sirkulasjonen, og det sirkulerer fritt antistoff. Dermed er deponeringen slutt, og sykdommen er over.

Deponeringen av bovint gamma-globulin eller andre fremmede proteiner forutsetter kompleksdannelse (9), og det har vist seg at kompleksene må være *oppløselige*. Injiserer man kaniner med humant serum albumin, danner ca. 30 % ingen antistoffer; ca. 55 % danner antistoffer som gir grove precipitater med antigenet, og ca. 15 % danner antistoffer som gir oppløselige komplekser med antigenet. De grove precipitater fjernes uten særlige symptomer av det reticulo-endoteliale system. De oppløselige komplekser, derimot, deponeres i karveggene, og dette fører til serumsykdommen (4).

Det er imidlertid ikke skarpe grenser mellom disse to former for antistoff. Det dreier seg mer om gradforskjeller, og det er to forutsetninger for at kompleksene skal bli oppløselige. Den ene er at antistoffet har få bindingspunkter til aktive «antigenic sites». Jo flere bindingspunkter, desto større komplekser dannes det. Den andre forutsetningen er at kompleksene dannes med overskudd av antigen, fordi dette gir små og dermed oppløselige komplekser (4, 19). Det er lett å se at denne siste forutsetningen er til stede når det sirkulerer store meng-

der fremmed protein som straks tar opp hvert eneste antistoff-molekyl som dannes.

Hvis de grovere antigen-antistoff komplekser får danne precipitater i blodet, fjernes de av det reticulo-endoteliale system. Dannes de i vevene, gir de karakteristiske lesjoner av Arthus-typen. Disse lesjoner ligner dem man ser ved serumsykdommen, noe som også bekrefter at det ikke er skarpe grenser mellom disse former for antistoff. C o o m b s & G e l l (6) bruker derfor betegnelsen «potentially precipitating antibody» og slår serumsykdommen og Arthus-lesjonen sammen i en felles type av allergisk reaksjon (type III).

De løselige komplekser unnslipper det reticulo-endoteliale system og deponeres i karveggen. Hvordan og hvorfor vet man ikke. Muligens blir kompleksene fagocyttert av granulocytter (19) og av mononukleære celler i blodet og deretter transportert inn i karveggen av disse cellene.

Heller ikke vet man hvordan arterieveggen skades og hvordan den proliferative reaksjon utløses, men avleiringen av kompleksene må på en eller annen måte starte denne reaksjonskjeden. Dette fremgår blant annet av at det er mulig å fremkalle sykdommen ved injeksjon av løselige komplekser dannet in vitro (14). Latenstiden er i slike eksperimenter kortet ned til noen timer. Det er sannsynlig at komplement spiller en viktig rolle for utviklingen av lesjonene.

Ved lupus erythematosus disseminatus sirkulerer det spontant dannede antistoffer mot en rekke antigener i kjernemateriale, cytoplasma, gammaglobuliner og koagulasjonsfaktorer. Vi vet ikke hvordan og hvorfor disse antistoffer er dannet, men de former oppløselige komplekser med sine tilhørende antigener, og kompleksene avleires i karveggen, som ved serumsykdommen. Den eneste forskjellen er at prosessen er kronisk og progredierende ved lupus erythematosus disseminatus. Det er på en måte naturlig at auto-antistoffer er nonprecipiterende, fordi antigenene sannsynligvis bare har få «active sites» som er fremmede for pasientens eget immunapparat (4).

I tillegg til denne type III-reaksjon ved serumsykdommen kommer det som nevnt ofte også forskjellige anafylaktiske symptomer av type I. Disse reaksjoner tilskrives vanligvis spesielle antistoffer (reaginer) som bindes til overflaten av celler, spesielt mastceller og basofile granulocytter. Inntreffer antigenet på celleoverflaten, frigjøres histamin og andre «mediators» som så utløser symptomene, blant annet urticaria (11).

Disse antistoffer dannes bare i små mengder og i kort tid. Allergikere har større tilbøyelighet til å danne slike antistoffer, og F r a s e r (10) fant at 32 % av dem som fikk reaksjoner etter serum var allergikere. I uhyre sjeldne tilfelle har slike pasienter hatt reaginer mot serum før injeksjonen, fordi de er blitt sensibilisert på forhånd gjennom annen kontakt med den dyreart serum stammer fra.

Det bør fremheves at inndelingen av de allergiske reaksjoner i skarpt adskilte typer antagelig er for skjematisk. Det kan således tenkes at type II-reaksjoner også kan utløse anafylaktiske symptomer ved at de løselige

komplekser skader mastcellene og frigjør histamin og beslektede stoffer.

Medikamentelle ekvivalenter til serumsykdommen

De fleste medikamenter bindes til proteiner. Hvis denne binding er stabil, kan proteinene forandres og bli antigenene. Dermed er det muligheter for allergiske reaksjoner av både type I og II. Det er forbausende at slike reaksjoner ikke er langt hyppigere.

Denne mekanisme ble først påvist for sulfonamidene (17), men penicillin er i dag det viktigste eksempel på et medikament som kan gi begge disse reaksjoner. Det er sannsynlig at det er nedbrytningsprodukter av penicillin som bindes til proteiner (1). I et materiale fra Walter Reed General Hospital på 11 pasienter med serumsykdom fant Reynolds (16) at 10 av dem var forårsaket av penicillin. Hovedsymptomene var feber, utslett og leddsmarter.

Det er sannsynlig at mange medikamenter kan gi disse reaksjoner, men de fleste blir antagelig oversett.

Profylakse

Den eneste effektive profylakse er selvfølgelig ikke å gi serum eller de medikamenter som kan utløse disse reaksjoner. Det nest beste er å begrense bruken til pasienter som ikke er sensibilisert. Det er anbefalt forskjellige hurtigmatoder til å finne ut om en pasient er sensibilisert mot serum, f. eks. denne (19): Hvert kvarter settes intradermalt eller helst subkutant injeksjoner på 0,1 ml av serum fortynnet i saltvann; man begynner med fortykning på 1:100 millioner, deretter 1:10 millioner, osv. Kommer det ikke noen lokal reaksjon, kan man gi serumet i full dose. Hvis indikasjonen er viktig og pasienten mener han er sensibilisert, bør man gjennomføre en slik forprøve. Risikoen er liten, og ofte viser det seg at pasienten ikke er sensibilisert.

Det bør imidlertid understrekes at det er farlig å prøve samme prosedyre ved mistanke om penicillinallergi.

Hvis pasienten er sensibilisert, bør man ikke gi serumet. En effektiv desensibilisering tar altfor lang tid, og det eneste trygge er da å gi humant antiserum. Statens institutt for folkehelse i Oslo kan nå skaffe nok humant anti-tetanus serum, og ved Oslo Legevakt har man helt forlatt hesteserum.

Behandling

Anafylaktisk sjokk krever øyeblikkelig og intens behandling etter vanlige regler (11). Adrenalin er det beste medikament, og det er en god regel ikke å gi serum uten at man på forhånd har gjort ferdig 0,5 ml av en vanlig 1 % adrenalinoppløsning i en sprøyte.

Symptomene ved serumsykdommen er som regel så milde at de ikke krever behandling. Eventuelt kan man gi små doser antihistamin preparater eller steroider i noen dager.

Ved uforklarlig serumsykdom bør man eksaminere nøye på medikamenter, spesielt penicillin, og seponere alle de medikamenter pasienten bruker.

Forfatterens adresse: Rikshospitalet, Oslo 1.

Litteratur

1. Ackroyd, J. F. & Rook, A. J.: Allergic drug reactions. Pp. 693-755 i Gell, P. G. H. & Coombs, R. R. A. eds. Clinical aspects of immunology. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh 1968.
2. Bardenwerper, H. W.: Serum neuritis from tetanus-antitoxin. J. Amer. med. Ass. 1962, 179, 763-766.
3. Catalano, T. C.: Myocardial infarction after serum sickness from tetanus antitoxin. Ibid. 1964, 188, 1154-1156.
4. Christian, C. L.: Immune-complex disease. New Engl. J. Med. 1969, 280, 878-884.
5. Cochrane, C. G.: Immunologic factors in peripheral vascular disease. Pp. 205-220 i Orbison, J. L. & Smith, D. E. eds. The peripheral blood vessels. Williams & Wilkins, Baltimore 1963.
6. Coombs, R. R. A. & Gell, P. G. H.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. Pp. 575-596 i Gell, P. G. H. & Coombs, R. R. A. eds. Clinical aspects of Immunology. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh 1968.
8. De la Pava, S., Nigogosyan, G. & Pickren, J. W.: Fatal glomerulonephritis after receiving horse anti-human-cancer serum. Arch. intern. Med. 1962, 109, 391-399.
9. Dixon, F. J. et al.: Forms and mechanisms of experimental serum sickness. Pp. 305-315 i Grabar, P. & Miescher, P., eds. First International Symposium on Immunopathology. Schwabe & Co., Basel 1959.
10. Fraser, A.: Investigation into incidence of reactions following injection of tetanus antitoxin. Med. J. Aust. 1961, 48, 463-467.
11. Hjort, P. F.: Anafylaktisk sjokk. T. norske Lægeforen. 1970, 90, 564-568.
12. Kniker, W. T. & Cockrane, C. G.: Pathogenetic factors in vascular lesions of experimental serum sickness. J. exp. Med. 1965, 122, 83-98.
13. Majno, G. & Palade, G. E.: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. J. biophys. biochem. Cytol. 1961, 11, 571-605.
14. McCluskey, R. & Benacerraf, B.: The production of experimental serum sickness with acute glomerulonephritis in mice by soluble antigen-antibody complexes. Pp. 318-324 i Grabar, P. & Miescher, P. eds. First International Symposium on Immunopathology. Schwabe & Co., Basel 1959.
15. Pirquet, C. von & Schick, B.: Die Serumkrankheit. F. Deuticke, Lpz., Wien 1905, 144 pp.
16. Reynolds, J. S.: Serum sickness: an old problem with new implications. Ann. Allergy 1966, 24, 337-344.
17. Rich, A. R.: Hypersensitivity in disease with special reference to periarteritis nodosa, rheumatic fever, disseminated lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Harvey Lect. 1946-47, 42, 106-147.
18. Schmidt, J. J., Robinson, H. J. & Pennypacker, C. S.: Peripheral plasmocytosis in serum sickness. Ann. intern. Med. 1963, 59, 542-546.
19. Smith, J. M. & Gell, P. G. H.: Serum sickness and acute anaphylaxis in man. Pp. 660-671 in Gell, P. G. H. & Coombs, R. R. A. eds. Clinical aspects of immunology, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh 1968.
20. Weigle, W. O.: Fate and biological action of antigen-antibody complexes. Advanc. Immunol. 1961, 1, 283-317.

Serum sickness

Peter F. Hjort, M.D.

Present theories of serum sickness are reviewed, especially the concept of «immune-complex disease». Drug-induced serum sickness is briefly mentioned as the modern equivalent of the old-fashioned serum induced disease. Finally, diagnosis and treatment are reviewed.