

การศึกษาทางคลินิกและทางภูมิคุ้มกันของโรคซีรัมซิคเนส

ในผู้ป่วยที่ได้ภูมิคุ้มกันจากซีรัมม้า

นายแพทย์ พูนชัย หล่อเจริญผล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาอายุรศาสตร์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2534

ISBN 974-578-918-6


ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

017779

117889042

PROSPECTIVE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDY OF SERUM  
SICKNESS IN THE RECIPIENTS OF EQUINE  
RABIES IMMUNOGLOBULIN (ERIG).



DR. POONCHAI LAWCHAROENPOL

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS  
FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
DEPARTMENT OF MEDICINE

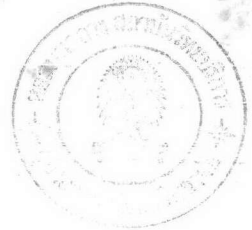
GRADUATE SCHOOL  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1991

ISBN 974-578-918-6

Thesis Title      Prospective clinical and immunological study  
                         of serum sickness in the recipients of equine  
                         rabies immunoglobulin (ERIG).

By                      Mr. Poonchai Lawcharoenpol  
Department        Internal Medicine  
Thesis Advisor    Professor Praphan Phanupak, MD., Ph.D  
Co-advisor        Professor Theeravat Hemachudha, MD.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn  
University in Partial Fulfillment of the Requirements for  
the Master's Degree.

*Thavorn Vajrabhaya*  
.....Dean of Graduate School  
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee:

*Visith Sitprija*  
..... Chairman  
(Professor Visith Sitprija MD., Ph.D.)

*Praphan Phanuphak, M.D.*  
.....Thesis Advisor  
(Professor Praphan Phanuphak MD., Ph.D.)

*Theeravat Hemachudha*  
.....Co-advisor  
(Professor Theeravat Hemachudha MD.,)

*Wattana Punmoung*  
.....Member  
(Instructor Wattana Punmoung M.Sc.)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ผู้ช่วย หล่อ เจริญผล : การศึกษาทางคลินิกและทางภูมิคุ้มกันของโรคซีรัมซิกเนสในผู้ป่วยที่ได้  
ภูมิคุ้มกันจากซีรัมม้า : (PROSPECTIVE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDY OF  
SERUM SICKNESS IN THE RECIPIENTS OF EQUINE RABIES IMMUNOGLOBULIN  
(ERIG) อ.ที่ปรึกษา : ศ.นพ.ประพันธ์ ภานุภาค, 68 หน้า. ISBN 974-578-918-6

การศึกษานี้เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดโรค Serum Sickness ในผู้ป่วย 131 ราย จาก  
สถานเสาวภาที่ได้รับอิมมูโนโกลบูลินต่อไวรัสพิษสุนัขบ้าจากซีรัมม้า (ERIG) พร้อมกับวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้า  
ได้ติดตามผลการรักษาและเฝ้าระวังการเกิดโรค Serum Sickness หลังจากนั้น อีก 2 สัปดาห์ ด้วยการ  
ศึกษาอาการทางคลินิก เจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับของ Complement ตัวที่ 3 (C<sub>3</sub>) ด้วยวิธี Radial  
Immunodiffusion, ระดับ Circulating Immune Complex (CIC) ด้วยวิธี C<sub>1q</sub> binding test  
และระดับ Heterophile antibody ผู้ป่วยทุกรายก่อนได้รับ ERIG จะถูกทดสอบการแพ้ยับเฉียบพลันทาง  
ผิวหนัง ต่อซีรัมม้า : พบว่า ผู้ป่วย 19 ราย (14.5%) ไข้ผลบวก แต่ไม่มีปฏิกิริยาอาการเฉียบพลันใดๆ เกิด  
ขึ้น ภายหลังจากการได้รับ ERIG

การวิจัยครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วย 2 รายใน 131 ราย (1.5%) เกิดโรค Serum sickness ภาย -  
หลังได้รับ ERIG อย่างไรก็ตามผู้ที่ได้รับ ERIG แล้วเกิดโรค Serum Sickness จากสถานเสาวภา  
ทั้งหมด 18 ราย พบว่ามี Heterophile antibody บวก 12 ราย (66.7%) ขณะที่ผู้ที่ไม่มีอาการของ  
โรค Serum Sickness 100 ราย ก็ตรวจพบ Heterophile antibody 45 ราย (45%) ระดับของ  
C<sub>3</sub> และ CIC ในเลือด ไม่มีความแตกต่างกัน ในกลุ่มที่มีอาการหรือไม่มีอาการของโรค Serum  
Sickness การวินิจฉัยโรค Serum Sickness อาศัยอาการทางคลินิกเป็นหลัก ระดับ Heterophile  
antibody ใช้ช่วยวินิจฉัยโรคได้บ้าง แต่ระดับ C<sub>3</sub> และ CIC ช่วยได้น้อย การทดสอบทางผิวหนังไม่  
สามารถใช้พยากรณ์ปฏิกิริยาเฉียบพลันที่จะเกิดขึ้นจากการแพ้ซีรัมม้า ร่างกายของผู้ที่ได้รับ ERIG จะถูก  
กระตุ้นให้มีการสร้าง Heterophile antibody และ CIC ขณะที่ระดับของ C<sub>3</sub> ลดลงในระยะหนึ่ง  
แม้ว่าจะไม่มีอาการของ Serum Sickness ปรากฏก็ตาม

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา ..... ภาควิชาอายุรศาสตร์ .....  
สาขาวิชา ..... โรคภูมิแพ้ .....  
ปีการศึกษา ..... 2533 .....

ลายมือชื่อนิติกร ..... หล่อ เจริญผล

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... ประพันธ์ ภานุภาค

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... ประพันธ์ ภานุภาค

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

POONCHAI LAWCHAROENPOL : PROSPECTIVE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDY OF SERUM SICKNESS IN THE RECIPIENTS OF EQUINE RABIES IMMUNOGLOBULIN (ERIG). THESIS ADVISOR : PROF. PRAPHAN PHANUPHAK, M.D. 68 PP.

The study attempted to determine the incidence of serum sickness following the administration of equine rabies immune globulin (ERIG). A total of 131 recipients of ERIG and post-exposure rabies vaccination were sequentially followed up to 2 weeks both for the development of serum sickness and the changes in the third compartment of complement (C<sub>3</sub>), circulating immune complex (CIC) levels and heterophile antibody. Before ERIG administration, immediate skin test was performed and 19 (14.5%), were found positive according to the strict criteria. However, none of the skin test-positive individuals experienced any anaphylactic reactions upon ERIG administration. Therefore, replacement of ERIG by HRIG in skin test-positive individuals may be an unnecessary medical expenditure.

Serum sickness occurred in only 2 out of the 131 patients (1.5%). Heterophile antibody was found 66.7% (12/18) and 45% (45/100) of serum sickness and asymptomatic patients respectively. C<sub>3</sub> levels as determined by radial immunodiffusion and CIC as determined by C1q binding assay of the serum sickness group were not significantly different from the asymptomatic group. Our results indicate that immediate skin testing was invalid in predicting horse gamma globulin-related anaphylactic reaction. Clinical serum sickness is a relatively rare complication of ERIG administration. The diagnosis of serum sickness is mainly a clinical diagnosis with very little help from laboratory confirmation. C<sub>3</sub> and CIC levels are generally not useful whereas differential heterophile antibody may be of some help. The reasons may be due to the insensitivity of the tests, the transient nature of the disease or to the subclinical changes of the immunologic parameters as a result of heterologous protein administration. In fact, our prospective study confirms that administration of ERIG can indeed result in CIC formation, C<sub>3</sub> activation and formation of heterophile antibody in a certain number of patients even though they are asymptomatic.

ภาควิชา ..... อามุรศาสตร์  
สาขาวิชา ..... โรคภูมิแพ้  
ปีการศึกษา ..... 2533

ลายมือชื่อนิสิต ..... พูนชัย ลาวชาโรนพล

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... พรพจน์ วัฒนศิริ

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... ทศพร วัฒนศิริ

ACKNOWLEDGEMENT

My most sincere and profound gratitude to Professor Dr. Praphan Phanupak, my advisor for his excellent guidance, kind help and assistance for my thesis and his skillful training in clinical immunology and allergy.

Professor Dr. Theeravat Hemachudha for being my co-advisor.

Instructor Wattana Punmoung for his technical suggestion.

Dr. Kiat Ruxrungtham for his encouragement.

I am grateful appreciation to the following:-

Associated professor Dr. Makumkrong Pochyachinda, Mrs. Paungpyayom Prichakas and the other technical staffs of the Department of Radiology, Chulalongkorn Hospital for their help.

Mr. Charnarong Phasathiti for his help.

The medical and nursing staffs of Queen Saovabha Memorial Institute for their assistance during case collection.

To my mother, sister and brothers for their love, encouragement and understanding.



## TABLE OF CONTENTS

	PAGE
THAI ABSTRACT.....	I
ENGLISH ABSTRACT.....	II
ACKNOWLEDGEMENTS.....	III
TABLE OF CONTENTS.....	IV
LIST OF TABLES.....	V
LIST OF FIGURES.....	VII
ABBREVIATIONTS.....	IX
CHAPTER I      Introduction.....	1
CHAPTER II     Materials and Methods.....	6
CHAPTER III    Results.....	21
CHAPTER IV     Discussion.....	48
CHAPTER V      Summary.....	59
REFERENCES.....	62
CURRICULUM VITAE.....	68

## LIST OF TABLES

		Page
Table I	Diagram for Presumptive Heterophile Antibody test.	19
Table II	Diagram for Davidsohn Differential test by using absorbed serum.	19
Table III	Interpretation of differential heterophile antibody test.	20
Table IV	Clinical data of 16 patients who developed serum sickness following ERIG administration.	32
Table V	Symptoms and signs of 16 serum sickness patients.	33
Table VI	Data of heterophile antibody, C3, CIC levels and Arthus reaction in 16 serum sickness patients.	34
Table VII	Distribution of patients with skin test positive, borderline and negative.	35
Table VIII	Chi-Square test between C3 and serum sickness.	35
Table IX	Mc Nemar chi-square test between C3 and heterophile antibody.	36
Table X	Mc Nemar chi-square test between C3 and heterophile antibody among asymptomatic group.	37



	Page	
Table XI	Chi-Square test between CIC and serum sickness	38
Table XII	Mc Nemar chi-square test between CIC and heterophile antibody.	39
Table XIII	Summary of individual and combined Immunologic Abnormolities in serum sickness and in asytmatic patients.	40
Table XIV	Chi-Square test between heterophile antibody and serum sicknes.	58



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VII

LIST OF FIGURES

	Page	
Figure 1	Heterophile antibody response in 100 patients determined by Paul Bunnell sheep cells test (Presumptive test).	27
Figure 2	Heterophile antibody after Davidsohn's differential test. They were shown as geometric mean titer (GMT).	28
Figure 3	Distribution of C3 levels in all ERIG recipients on day 0, 7 and 14 to illustrate the individuals with levels less than mean -1SD or 151 mg%.	41
Figure 4	Distribution of C3 levels in all ERIG recipients on day 7 between symptomatic (N=18) and asymptomatic (N=100) patients of serum sickness to illustrate the individuals with levels less than mean -1SD or 151 mg%.	42
Figure 5	Compare C3 levels in the patients with heterophile antibody positive (N=57) and those with heterophile antibody negative (N=61).	43

## VIII

Page

- Figure 6      Distribution of C3 levels in asymptomatic patients (N=100) on day 7 to illustrate the individuals with levels less than 151 mg% against heterophile antibody.      44
- Figure 7      Distribution of CIC levels in all ERIG recipients on day 0,7 and 14 to illustrate the individuals with levels higher than mean +1SD or 10.5%.      45
- Figure 8      Distribution of CIC levels in all ERIG recipients on day 7 between symptomatic (N=18) and asymptomatic (N=100) patients of serum sickness to illustrate the individuals with levels higher than mean +1SD or 10.5%.      46
- Figure 9      Compare CIC levels in the patients with heterophile antibody positive (N=57) and those with heterophile antibody negative (N=61).      47
- Figure 10     Comparative of heterophile antibody between the group with and without serum sickness before differential absorption test.      57

## ABBREVIATIONS

HRIG	-	Human Rabies Immune Globulin
ERIG	-	Equire Rabies Immune Globulin
QSMI	-	Queen Saovabha Memorial Institute
C3	-	Complement Component 3
CIC	-	Circulating Immune Complex
ID	-	intra-dermal
SC	-	subcutaneous
C	-	degree celcius
EDTA	-	Ethyleane Diamine Tetra Acetate
OD	-	Optical Density
VBS	-	Veronal Buffer Solution
cpm	-	count per minute
PEG	-	Poly Ethylene Glycol
ul	-	microlitre
TCA	-	Trichloroacetic Acid
PVRV	-	Purified Verocell Vaccine
GMT	-	Geometric Mean Titer
H-Ab	-	heterophile antibody
- ray	-	gamma-ray
W/v	-	weight by volume
G.P.	-	guinea pig
Rbc	-	red blood cell

nm	-	nanometer
ci	-	microcourie
D0	-	day 0
D7	-	day 7
D14	-	day 14
rpm	-	round per minute
S.D.	-	Standard deviation.



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย