



Serum Sickness Like Disease in Children

Çocuklarda Serum Hastalığı Benzeri Reaksiyonlar

Vildan Güngörer¹, Alaaddin Yorulmaz², Ayşe Yüksel², Şükrü Arslan¹

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Rheumatology, Konya, Turkey

²Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

Сывороточноподобный синдром.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Классическая сывороточная болезнь была впервые описана в 1905 году как самоограничивающаяся реакция гиперчувствительности III типа, которая развивалась у некоторых пациентов после введения дифтерийного антитоксина, полученного из лошадиной сыворотки (8). Это исследование показало, что клинические симптомы появлялись в течение длительного времени после введения дифтерийной антисыворотки, и время сокращалось при повторном введении сыворотки. **После применения различных лекарств наблюдаются схожие клинические реакции с сывороточной болезнью, но с разными механизмами. Их обычно называют реакциями, подобными сывороточной болезни (РПСБ).** РПСБ также может наблюдаться после инфекций (особенно стрептококковых инфекций, туберкулеза и некоторых вирусных инфекций, таких как гепатит), приема лекарств и после вакцинации (9,10). Реакции, подобные сывороточной болезни, встречаются у детей чаще, чем сывороточная болезнь. Факторы риска включают дозу (высокая доза вызывает высокий риск) и способ применения (риск прерывистого применения выше, чем непрерывного). К часто обвиняемым препаратам относятся антибиотики (цефалоспорины, кларитромицин, ципрофлоксацин, пенициллин, миноциклин), противоопухолевые препараты, противосудорожные препараты,

антидепрессанты, средства от аритмии, антигипертензивные средства и нестероидные противовоспалительные препараты. Существующие в литературе исследования показывают, что РПСБ развивается после инсулина (11). Кроме того, мы полагаем, что продукты, повышающие кишечную проницаемость, такие как глутамат натрия, трегалоза и фруктоза, могут вызывать РПСБ. Поскольку эффективные исследования не проводились до недавних лет, нет четких данных о заболеваемости у детей. Несмотря на некоторые утверждения в справочных материалах, что РПСБ встречается редко в детском возрасте, по мере проведения исследований отмечается, что они встречаются чаще, чем предполагалось. Эпидемиологическое исследование у детей с реакцией, подобной сывороточной болезни, было впервые проведено в конце 1970-х годов, и частота её составила 0,06–0,5% (12). Тридцать процентов из них были связаны с препаратом, а доля антибиотиков среди лекарств составляла 60%. Хотя РПСБ чаще всего возникает после перорального приёма антибиотиков, она была определена как особенно выраженная после приёма цефаклора, и её частота составляла 1–2% после воздействия (12). В Австралии риск развития этой реакции после приёма цефаклора составил 0,4% в исследовании у детей младше 6 лет (13). В аналогичном исследовании в США риск был оценен в 0,2% (12,13).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Реакция гиперчувствительности к иммунным комплексам III типа – это реакция, которая происходит при связывании антитела (против растворимого антигена) с антигеном, образуя иммунный комплекс и активируя систему комплемента. Тяжесть реакции зависит от размера и распределения иммунного комплекса. Иммунные комплексы часто обнаруживаются в стенке сосудов, синовиальной оболочке суставов, базальной мембране клубочков почек и сосудистом сплетении головного мозга. Реакции начинаются, когда иммунные комплексы активируют систему комплемента. Реакция гиперчувствительности III типа может быть местной или системной. При локальной реакции внутрикожное или подкожное введение антигена образует иммунные комплексы с

циркулирующими антителами. В результате миграции нейтрофилов в область накопления иммунных комплексов развивается местное повреждение тканей, возникают отек и эритема. Эта реакция, развивающаяся в течение 4-8 часов, называется острой реакцией Артюса. При системной реакции, когда антиген попадает в циркуляцию, в кровотоке образуются иммунные комплексы с антителом. Если антигена мало, иммунные комплексы могут быть элиминированы фагоцитами, но при перегрузке антигеном иммунные комплексы накапливаются в тканях. Наиболее классическим типом реакции III типа является сывороточная болезнь. В течение дней или недель после инъекции экзогенной сыворотки могут появиться такие симптомы, как лихорадка, недомогание, отёк и эритема с распространённой васкулитной сыпью, лимфаденопатией, артритом и гломерулонефритом (14,15). Подобные реакции иногда наблюдаются после применения лекарств и определяются как РПСБ. Хотя они имитируют клинически сходные состояния, РПСБ встречается чаще, и эти два состояния необходимо различать (3,16,17). Сывороточная болезнь — это иммунокомплексная реакция гиперчувствительности III типа на экзогенные белки, не относящиеся к человеческому. Лабораторные исследования выявляют сопутствующую гипокомплементию (C3 и C4) и протеинурию. Напротив, реакция, подобная сывороточной болезни, вероятно, является неиммунокомплексной реакцией на лекарственные препараты и не проявляется гипокомплементией или поражением почек (18). Патогенез РПСБ до конца не изучен. Хотя неясно, какой механизм реакции РПСБ происходит, считается, что он связан с гаптенем, который связывается с белками плазмы и активирует иммунологический ответ (19). По нашим данным, иммунные комплексы против различных антигенных стимулов часто встречаются в кровотоке. Особенно после увеличения потребления лекарств и фасованных пищевых продуктов, реакция иммунных комплексов на эти антигенные стимулы постепенно усиливается. Если размер этих иммунных комплексов микроскопический, они фильтруются из клубочков, но более крупные

иммунные комплексы видятся и захватываются фагоцитарной системой (нейтрофилами, макрофагами) и выводятся из организма, поэтому не вызывают реакции гиперчувствительности. Однако, когда иммунные комплексы среднего размера производятся в больших количествах, они накапливаются в тканях, где находят соответствующие рецепторы (рисунок I). Мы полагаем, что иммунные комплексы активируют нейтрофилы и макрофаги, создавая прямой иммунологический ответ при обнаружении ими соответствующего тканевого рецептора без активации комплемента, и повреждение тканей происходит из-за выброса цитокинов, вазоактивных аминов, ферментов в окружающую среду (20). Гипотеза о развитии генетически аномальной воспалительной реакции на метаболиты лекарственных препаратов также предлагается в патогенезе синдрома хронической миелоидной лейкемии (21). Исследования биотрансформации лекарственных препаратов *in vivo*, посвященные этой теме, показали, что лимфоциты более активированы и более способны к уничтожению микроорганизмов у пациентов с РПСБ в анамнезе, чем в контрольной группе. Некоторые исследования предполагают, что антибиотики изменяют проницаемость слизистой оболочки кишечника и вызывают развитие РПСБ (22-24).

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистопатологические данные пациентов с РПСБ были неспецифическими, наблюдались пациенты с накоплением периваскулярных лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и одного пациента с накоплением гистиоцитов. Результаты соответствовали крапивнице, периваскулярной инфильтрации, но не соответствовали васкулиту, тогда как сывороточная болезнь часто характеризуется преобладанием нейтрофильного воспаления или лейкоцитокластического васкулита при биопсии кожи (25,26). Аналогичные гистопатологические данные были получены Буником и соавторами в другом исследовании в 2011 году, в котором они оценивали гистопатологические данные пациента (27). Наконец, в 2017 году Нгуен и соавторы и в 2019 году

Тан и соавторы обнаружили нейтрофильный крапивничный паттерн при гистопатологической оценке РПСБ (28, 29). Благодаря вкладу этих исследований стало возможным обнаружить, что кожные проявления реакции, подобной сывороточной болезни, не соответствуют типичному васкулиту. Однако ограниченное количество исследований по этой теме недостаточно для достижения однозначного вывода.

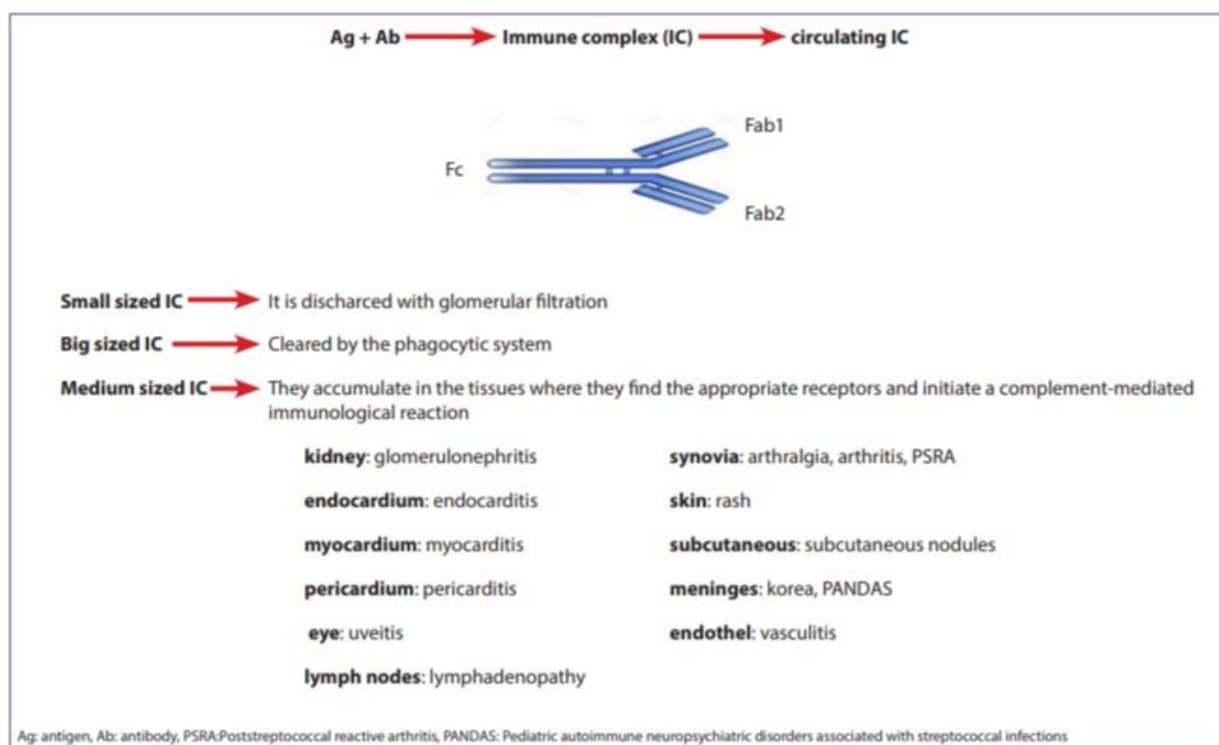


Figure 1. Pathophysiology of Type III hypersensitivity reactions

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РПСБ – это клинически диагностируемое заболевание, характеризующееся лихорадкой, сыпью, полиартралгией и полиартритом. Симптомы обычно проявляются через 6–21 день после контакта с инфекцией. У пациентов наблюдается кожная сыпь (95%), лимфаденопатия (10–20%), артралгия (10–50%), лихорадка (10–20%). Пациенты могут также испытывать мышечную боль, боль в груди, периферические отеки, затрудненное дыхание, редко – неврологические и миокардиальные поражения, одышку с легочными инфильтратами или без них, гепатоспленомегалию, желудочно-кишечные симптомы, почечные осложнения и серозит (16,17). В нашей стране наиболее широкое исследование серии случаев РПСБ, проведенное Йорулмазом и

соавторами. Сыпь выявлена у 89,7%, артрит у 51,7%, лихорадка у 41,40%, артралгия у 37,9%, боль в животе у 20,7%, лимфаденопатия у 10,3% пациентов и плевральный выпот только у одного пациента (3,44%) (30). Крапивница является наиболее распространенной кожной сыпью, которая может сопровождаться зудом. Могут наблюдаться и другие кожные симптомы, такие как корбилиформная, папулезная, макулопапулезная, пальпируемая пурпура, скарлатиноподобная, сыпь, похожая на мультиформную эритему. В некоторых исследованиях также были описаны ладонная эритема, ливедо сетчатое и околоногтевое кровоизлияние (31,32). Вторичная язвенная инфекция, везикулярная сыпь встречаются нечасто. Сыпь на слизистых оболочках не ожидается, иногда высыпания могут быть слишком разными для описания (32). В отличие от крапивницы, поражения, как правило, остаются стабильными и не исчезают в течение 24–36 часов. Обычно наблюдается характерная экхимотическая сыпь, сопровождающаяся периокулярным отеком (33,34). Поскольку высыпания связаны с менингококсемией, в литературе упоминаются пациенты, которым выполнялись диагностические люмбальные пункции (30). Сыпь обычно проявляется раньше других симптомов (21,35). Как правило, высыпания начинаются в передней нижней части тела, в околопупочной или подмышечной области, и распространяются на верхнюю часть тела и конечности. Эти высыпания могут начинаться и распространяться на ладонные или подошвенные поверхности суставов кистей и стоп (36). Лихорадка, недомогание, лимфаденопатия, миалгия, симметричный артрит коленных и пястно-фаланговых суставов и артралгия являются наиболее частыми клиническими проявлениями после появления сыпи (16,17). Локти, колени и голеностопные суставы являются наиболее поражаемыми суставами (31). У пациентов также могут наблюдаться неврологические нарушения, желудочно-кишечные симптомы и почечные осложнения (16,17). Лихорадка обычно $>38,5^{\circ}\text{C}$ и спонтанно повышается в дневное время, а затем спонтанно возвращается к норме, озноб не сопровождается. Хотя лихорадка повышается и понижается в течение дня, она

не показывает специфических изменений в течение дня. При повышении температуры у пациентов обычно наблюдается малазия. Артралгия и артрит чаще встречаются в коленных и пястно-фаланговых суставах, но могут также наблюдаться в других суставах, включая лучевой, голеностопный и плечевой (37). Поражение суставов обычно возникает после появления сыпи и исчезает до Сыпь исчезает. Другие редкие проявления включают неспецифическую головную боль, нечеткость зрения, передний увеит и периферическую нейропатию, включающую синдром Гийена-Барре (35).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Специфических лабораторных данных и диагностических критериев для РПСБ не существует. Лабораторные данные обычно включают лейкоцитоз, умеренно повышенную СОЭ, редко протеинурию и гематурию (6,7). В отличие от сыпчатой болезни, циркулирующие иммунные комплексы и низкий уровень комплемента не наблюдаются. Эозинофилия обычно не наблюдается (16,17,38,39). Йорулмас и соавт. сообщили, что у 10 из 29 пациентов был лейкоцитоз и у 17 – повышенная СОЭ в их исследовании (30). У остальных пациентов лабораторные данные были нормальными. Хотя некоторые исследования показали повышение показателей функции печени, неясно, связано ли это с РПСБ или с этиологией РПСБ (40). Более того, следует отметить, что гипоальбуминемия развивается у пациентов с отеками, и могут наблюдаться системные поражения в зависимости от органа, хотя системное поражение встречается нечасто. Хотя биопсия не является диагностической, результаты соответствуют картине нейтрофильной крапивницы у пациентов, перенесших биопсию (28,29).

ДИАГНОЗ

Хотя диагностических критериев для РПСБ нет, диагноз ставится на основании клинических симптомов и таких данных, как лихорадка, сыпь, артрит-артралгия, лимфаденопатия и миалгия, которые развиваются через 1-2 недели после воздействия агента, который может спровоцировать заболевание. Слизистые оболочки не поражаются. Наиболее частые кожные

проявления включают макулярную экзантему, крапивницу с темным или пурпурным центром и сыпь, имитирующую мультиформную эритему. Другим основным клиническим признаком является поражение суставов, проявляющееся артралгией и отеком. Отличительной чертой РПСБ Р является его доброкачественный исход. Реактанты острой фазы несколько повышены. Другие лабораторные анализы, включая уровни С3 и С4, в пределах нормы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При дифференциальной диагностике следует учитывать некоторые вирусные инфекции, гиперчувствительный васкулит, острую менингококковую или гонококковую инфекцию, многоформную крапивницу, крапивничковый васкулит, болезнь Лайма, острую ревматическую лихорадку, системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА), болезнь Кавасаки, сывороточную болезнь, системную красную волчанку (СКВ), реактивный артрит, септический артрит, подострый эндокардит и другие виды лекарственных реакций. Лихорадка длится более двух недель. При сЮИА доминирует нарушение общего состояния. Сыпь появляется во время лихорадки, а также острая фаза реактантов значительно выше. Вирусная серология должна быть изучена для дифференциации вирусного системного заболевания. Крапивница-васкулит – это реакция гиперчувствительности III типа, подобная склеродермии с хронической лихорадкой, но сыпь не сопровождается лихорадкой и лимфаденопатией, а также снижением уровня комплемента С4 в крови. При наличии кольцевидных очагов поражения при многоформной крапивнице суставы не поражаются, более того, очаги блуждающие и не сохраняются более 24 часов. Мигрирующая эритема типична для болезни Лайма. Есть подозрительный анамнез, который заставляет нас думать о болезни Лайма. При остром ревматизме краевую эритему очень трудно обнаружить, и наличие типичных основных симптомов заболевания, предшествующих признаков инфекции, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А, позволяет поставить диагноз. Поражение слизистых оболочек при рефрактерной лихорадке часто

встречается при болезни Кавасаки, но артрит/артралгия не выражены. Ни один из лабораторных и физикальных данных обследования, соответствующих типичным диагностическим критериям при СКВ, не наблюдается при РПСБ. Дифференциальная диагностика с другими лекарственными реакциями затруднена. Она отличается от лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) отсутствием эозинофилии. Кроме того, РПСБ отличается от других лекарственных реакций выраженностью артрита/артралгии. РПСБ является диагнозом исключения, если мы не можем найти другие заболевания при наличии соответствующих данных, его следует принимать во внимание в связи с ростом числа пациентов. Обычно это происходит после применения антибиотиков, сопровождаясь лихорадкой, миалгией, артритом/артралгией, лимфаденопатией и отсутствием отека лица и акральных мышц, и поражения слизистых оболочек. Общее состояние пациента, несмотря на лихорадку, хорошее. Патолого-лабораторные исследования отсутствуют, за исключением лейкоцитоза, нейтрофилии, умеренного повышения СОЭ и С-реактивного белка. При наличии этих признаков диагноз ставится методом исключения из других заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечения выбора или консенсуса для РПСБ не существует. Лечение обычно заключается в устранении возбудителя СРЛ и симптоматическом лечении. Основным методом лечения является избегание воздействия возбудителя. Для симптоматического лечения могут применяться нестероидные противовоспалительные (НПВП), антигистаминные препараты и различные дозы стероидов, в зависимости от опыта клиники (11). Для отвлечения внимания его избегают, если известен возбудитель, также в литературе есть несколько исследований, которые проводят плазмаферез (11). Патерсон-Фортин и соавторы (36) сообщили, что пациенты получают пользу от нестероидной противовоспалительной терапии. Однако сообщалось, что клиническое выздоровление обычно наблюдалось после лечения стероидами. Обычно назначают в дозе 1 мг/кг в виде преднизолона в течение примерно 4

недель, и существуют центры, которые назначают метилпреднизолон в низких дозах (11,37,41,42). Бруккулери и соавторы сообщили, что они купировали клинические симптомы после 5 дней лечения преднизолоном по 20 мг два раза в день (17). Татум и соавторы рекомендуют лечение преднизолоном в течение 2 недель в дозе 40–60 мг/день (43). В литературе по этой теме имеется больше описаний случаев, где авторы делятся своим опытом. (44–46). Поскольку в нашем отделении нам не удалось вылечить пациента антигистаминными препаратами и нестероидными противовоспалительными препаратами, мы лечим пациентов с диагнозом РПСБ сначала 10 мг/кг в течение 3–6 дней, а затем 5 мг/кг метилпреднизолона в течение 3–6 дней и 1 мг/кг перорального преднизолона постепенно через 4 недели лечения. При таком лечении было достигнуто полное клиническое улучшение у всех наших пациентов, и ни у одного из них не наблюдалось рецидивов. Хотя мы не проводили сравнительных исследований по этому вопросу, мы рекомендуем использовать эту схему лечения, разработанную в соответствии с нашим клиническим опытом лечения пациентов с ССЛР.

REFERENCES

1. Lundquist AL, Chari RS, Wood JH, et al. Serum sickness following rabbit antithymocyte globulin induction in a liver transplant recipient: case report and literature review. *Liver Transpl.* 2007;13: 647-50.
2. Gell PGH, Coombs RRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Hachmann PJ (eds). *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications, 1975: 761-81.
3. Solensky R, Khan DA. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:1-77.
4. Chen SM. Serum sickness. Emedicine Web site. <http://www.emedicine.com/emerg/> Accessed February 19, 2008.
5. Johnson BA, Nunley JR. Use of systemic agents in the treatment of acne vulgaris. *Am Fam Physician.* 2000;62(8):1823-1830, 1835- 1836.

6. Von Pirquet CF, Schick B. Die Serum Krankheit. Franz Deutiche Leipzig Wien 1905. (English translation by Schick B: Serum Sickness. Baltimore: Williams & Wilkins, 1951)
7. Apisarnthanarak A, Uyeki TM, Miller ER, et al. Serum sicknesslike reaction associated with inactivated influenza vaccination among Thai health care personnel: risk factors and outcomes. Clin Infect Dis. 2009; 49: 18.
8. Arkachaisri T. Serum sickness and hepatitis B vaccine including review of the literature. J Med Assoc Thai. 2002; 85 2: 607.
9. Misirlioglu ED, Duman H, Ozmen S, et al. Serum sickness-like reaction in children due to cefditoren. Pediatr Dermatol. 2012;29: 327-8.
10. Sohail MA, Nasir J, Ikram U, et al. Serum Sickness-Like Reaction with Clarithromycin. Journal of Hospital Medicine. 2011;6: 231– 232.
11. Parshuram CS, Phillips RJ. Retrospective review of antibiotic-associated serum sickness in children presenting to a paediatric emergency department. Med. J. Aust. 1998; 169: 116.
12. Levine LR. Quantitative comparison of adverse reactions to cefaclor vs amoxicillin in a surveillance study. Pediatr. Infect. Dis. J. 1985; 4: 358–61.
13. Dyll D, Smith FACD. Serum sickness-like reaction. Dermatologist; 2009.
14. Doan T, Melvold R, Viselli S, et al. İmmünoloji Lippincott. Nobel Matbaacılık, 2013, İstanbul.
15. Barnes P. Pathophysiology of Allergic Inflammation. In: Franklin N, Adkinson JR. William WB . editors. Middleton's Allergy E-Book: Principles and Practice. 8th edition, Vol 1, Section A, Chapter 21.
16. Katta R, Anusuri V. Serum sickness-like reaction to cefuroxime: a case report and review of the literature. J Drugs Dermatol. 2007; 6: 747–748.
17. Brucculeri M, Charlton M, Serur D. Serum sickness-like reaction associated with cefazolin. BMC Clin Pharmacol. 2006; 6: 1-3.
18. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 4th ed. Elsevier; Edinburgh: 2017. Dermatology: 2-Volume Set.

19. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000; 356:1587–1591.
20. D. Male, J. Brostoff, D. Roth, et al. *Immunology* 7th Ed. Elsevier, 2006.
21. Lawley TJ, Bielory L, Gascon P, et al. A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness. *N Engl J Med*. 1984; 311:1407–1413.
22. Zhang Z, Xiang Y, Wang B, et al. Intestinal mucosal permeability of children with cefaclor-associated serum sickness-like reactions *Eur J Pediatr*. 2013; 172: 537–43.
23. Lanas Á, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion*. 2006; 73: 136–150.
24. Linskens RK, Huijsdens XW, Savelkoul PH, et al. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2001; 234: .29–40.
25. Yerushalmi J, Zvulunov A, Halevy S. Serum sickness-like reactions. *Cutis*. 2002;69: 395-7.
26. Swanson J, English JC 3rd. Serum sickness-like reaction to Pamabrom. *J Drugs Dermatol*. 2006; 5: 284-6.
27. Tolpinrud WL, Bunick CG, King BA. Serum sicknesslike reaction: histopathology and case report. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 83–85.
28. Nguyen CV, Miller DD. Serum sickness-like drug reaction: two cases with a neutrophilic urticarial pattern. *J Cutan Pathol*. 2017; 44: 177–82.
29. Tan MG, Burns BF, Glassman SJ. Serum sickness-like reaction associated with mirabegron. *JAAD Case Rep*. 2019 Jun 8;5(6):537- 539. doi: 10.1016/j.jdc.2019.04.010.)
30. Yorulmaz A, Akın F, Sert A, et al. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 1389–94.
31. Diaz L, Ciurea AM. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatol Ther*. 2012; 25: 12–22.

32. King BA, Geelhoed GC. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: the role of cefaclor in serum sickness-like reactions. *J Paediatr Child Health*. 2003; 39: 677–81.
33. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. *Pediatr Clin North Am*. 2014; 61: 403-26.
34. Song JE, Sidbury R. An update on pediatric cutaneous drug eruptions. *Clin Dermatol*. 2014; 32: 516-23.
35. McCollom RA, Elbe DH, Ritchie AH. Bupropion-induced serum sickness-like reaction. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 471-3.
36. Patterson-Fortin J, Harris CH, Niranjana-Azadi A, et al. Serum sickness-like reaction after the treatment of cellulitis with amoxicillin/clavulanate. *BMJ Case Rep* 2016. doi:10.1136/bcr2016-217608.
37. Baniyadi S, Fahimi F, Mansouri D. Serum sickness-like reaction associated with cefuroxime and ceftriaxone. *Ann Pharmacother* 2007;41: 1318–1319.
38. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol* 2008;53: 2-8.
39. Ralph ED, John M, Rieder MJ, et al. Serum Sickness–like Reaction Possibly Associated with Meropenem Use. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 149–51.
40. Vial T, Pont J, Pham E, et al. Cefaclor-associated serum sicknesslike disease: eight cases and review of the literature. *Ann Pharmacother*. 1992; 26: 910.
41. Chiong FJK, Loewenthal M, Boyle M, et al. Serum sickness-like reaction after influenza vaccination. *BMJ Case Rep* 2015. doi:10. 1136/bcr-2015-211917.
42. Mathes EF, Gilliam AE. A four-year-old boy with fever, rash, and arthritis. *Semin Cutan Med Surg*. 2007; 26: 179-87.
43. Tatum AJ, Ditto AM, Patterson R. Severe serum sickness-like reaction to oral penicillin drugs: three case reports. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 330-4.
44. Finger E, Scheinberg M. Development of serum sickness-like symptoms after rituximab infusion in two patients with severe hypergammaglobulinemia. *J Clin Rheumatol*. 2007; 13: 94.

45. LoVecchio F, Welch S, Klemens J, et al. Incidence of immediate and delayed hypersensitivity to Centruroides antivenom. *Ann Emerg Med.* 1999; 34: 615.
46. Joubert GI, Hadad K, Matsui D, et al. Selection of treatment of cefaclor-associated urticarial, serum sickness-like reactions and erythema multiforme by emergency pediatricians: lack of a uniform standard of care. *Can J Clin Pharmacol.* 1999; 6: 197.