

Mast Hücre-Aracılı (Histaminerjik) Anjioödeme Yaklaşım: Klinik Spektrum ve Tanı

Approach to Mast Cell-Mediated (Histaminergic) Angioedema: Clinical Spectrum and Diagnosis

Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195, Adapazarı, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.02.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 16.07.2019

Orcid:

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Öz

Anjioödem mukoza ve cildin alt tabakasında bulunan kapillerlerden artmış plazma sızmasına bağlı oluşan lokal, enflamatuar olmayan ve kendini sınırlayan bir ödem türüdür. Anjioödem vakalarının çoğundan histamin ve bradikinin adlı mediatörler sorumludur. Bu mediatörlere göre, anjioödem sıklıkla histamin- ve bradikinin-aracılı anjioödem olarak sınıflandırılır. Anjioödem ürtikerin bir belirtisi olarak kabarıklıkla beraber olabilir ve bu şekli çoğunlukla histaminerjik (allerjik, IgE-aracılı) tipte ilişkilidir. Histaminerjik anjioödem en sık anjioödem nedenidir. Anjioödem, akut (semptomlar 6 haftadan kısa sürerse) veya kronik (semptomlar 6 haftadan uzun sürerse) olarak da ayrılabilir. Anjioödem, ürtikerle (kaşıntılı kabarıklık) beraber olup olmamasına göre de daha ileri sınıflanabilir. Kaşıntılı kabarıklık beraber olan anjioödem, akut ya da kronik, spontan ya da indüklenabilir bir ürtikerin göstergesidir. Kaşıntılı kabarıklık olmayan anjioödem, ürtikerli hastaların yine de %10'unda görülebilir fakat ayrı bir semptom olarak da oluşabilir. Doğru teşhis ve uygun tedaviyi seçmek için, klinik tablonun bariz heterojenliğinden dolayı, anjioödem fenotipinin ve semptomların altında yatan mediatörün iyi bilinmesi esastır. Histamin-aracılı anjioödem için tedavi antihistamin, kortikosteroid ve epinefrindir. Bu derlemede, kabarıklık beraber olan/olmayan histaminerjik anjioödemde özgün epidemiyoloji, patofizyoloji ve klinik spektrum ve ayırıcı tanı detaylı olarak tartışılmaktadır. (Sakarya Tıp Dergisi 2019, 9(3):369-378)

Anahtar Kelimeler

Histamin; anjioödem; ürtiker

Abstract

Angioedema is described as local, noninflammatory edema that is restricted as a result of augmented plasma leakage from the capillaries situated in the profound layers of the skin and the mucosae. The mediators, histamine and bradykinin, are held responsible in the pathophysiology of most of the angioedema cases. According to these mediators, angioedema is essentially characterized into histamine- or bradykinin-mediated angioedema. Angioedema can happen with wheals as an indicator of urticaria, and this type is often associated with histaminergic (allergic, IgE-mediated) type. Histaminergic angioedema is the most common reason of angioedema. Angioedema is classified as either acute (symptoms lasting less than 6 weeks) or chronic (lasting more than 6 weeks). It is more categorized into angioedema manifesting with or without wheals. Angioedema with wheals is a marker of urticaria, acute chronic, spontaneous or inducible. Angioedema without wheals is still presented in around 10 % of patients having urticaria, but it may also occur as a separate entity. Owing to noticeable variability of clinical pictures, complete understanding of angioedema phenotypes and the underlying mediator of symptoms are vital for accurate diagnosis and selecting the proper treatment modality. The principal therapies of histamine-mediated angioedema are antihistamines, corticosteroids, and epinephrine. In this present review, the distinctive epidemiology, pathophysiology and clinical spectrum of histaminergic angioedema, with/without wheals, and differential diagnosis are discussed in details. (Sakarya Med J 2019, 9(3):369-378).

Keywords Histamin; angioedema; urticaria

GİRİŞ

Bu derlemeye önce anjioödemın kısa tarihi, tanımından bahsederek başlanılacak, daha sonra histaminerjik anjioödem (Mast hücre- aracılı anjioödem: MHAAÖ) epidemiyolojisi, patogenezi, klinik spektrum, tanı ve ayırıcı tanısından bahsedilerek bitirilecektir.

Genel Tarihi Perspektif

Ürtiker ilk defa milattan önce 200 yıllarında bildirilmesine ve Hippokrat'ın organların şişmesini 'oıdema' olarak tarif etmesine rağmen, anjioödemın gerçek tanınması ise 4-5 asır öncesine dayanmaktadır.^{1,2} Terim olarak 'Angioedema' ilk Marcello Donati tarafından 1586'da ortaya atılmıştır.¹ Genç bir İtalyan Kont'ta yumurta allerjisine bağılı dudak şişmesini tarif etmek için kullanılmıştır. Bilimsel olarak ilk tanımlayan 1876 yılında John Laws Milton idi.³ 1882 yılında Quincke, oluşumunda nöronal elementlerin rolünü düşündüğünden "Anjionörotik Ödem" olarak tanımlamış, daha sonra adına ithafen Quincke ödemi denilmiştir.¹

1888'de herediter formu, William Osler tarafından tanımlanmıştır.⁴ 1960'lardaki geriye dönük literatür değerlendirmelerinde, 17. yy İsveç kilise kayıtları araştırılırken ölüm nedeni olarak belirtildiğı görülmüştür.¹ Daha sonra herediter anjioödemın, biokimyasal temelleri çözülmüş ve C1 İnhibitör (C1-INH) eksikliğine bağılı meydana geldiğı bulunmuştur.⁵

Önceleri anjioödem allerjik, non-allerjik (allerjik olmayan) şeklinde basitçe sınıflandırılırken; daha sonra mediyatörlerine/patofizyolojik nedenlere göre de sınıflamalar yapılmış, 2017 yılında WAO/EAACI ortak çalışma grubunun sınıflamasına göre Bradikinerjik, MHAAÖ ve idyopatik olarak 3 ana gruba ayrılmıştır.⁶⁻¹¹

Anjioödem'in Tanımı ve Diğer Ödemlerden

Ayırt Ettiren Özellikleri

Basitçe inflamatuvar olmayan, lokal, kendini sınırlayan (çevresi sınırlanmış) ödem diyebiliriz. Derinin en alt (dermisin reticularis) tabakası, cilt altı, üst solunum yolu ve

gastrointestinal sistem submükozal tabakalarındaki kapiller damarlardan artmış plazma sızmasına bağılı oluşur.^{2,7} Dokuda histamin, prostaglandin, lökotrien, bradikinin, vb. endojen inflamatuvar elementlerin birikimine bağılı endotel hücre permeabilitiesinde artış sonucu vazodilatasyon, interstisyel dokuya plazma sızıntısı söz konusu olmakla beraber, bu tablo tipik enflamatuvar bir süreçte dönmaz. Dokuda eozinofil birikimiyle karakterize allerjik anjioödem dışında, anjioödem yerinde hücre infiltrasyonu olmaz.² Yani enflamasyon olmaksızın bölgesel sıvı birikimi olmaktadır. Enflamasyonu gösteren Celsus tetradı (tumor, rubor, dolor ve calor)'nın sadece tumor: Şişlik (ödeme bağılı) özelliğı vardır. Bu lokal sınırlı enflamasyon aniden başlayıp 5 günden kısa sürede geriye iz bırakmadan iyileşir.^{9,10,12,13}

Gode bırakmaz, daha çok asimetrik ve vücutta yer çekiminden bağımsız oluşur. Daha çok gevşek (laks) deride (yüz, genital bölge, vb.) tutulum görülür. Ödemın sınırları keskin olmayıp, sıklıkla renksiz veya hafif eritemli olabilir. Şişlikler genellikle kaşıntısız, bazen yanma hissi olmasına rağmen sıklıkla ağrısızdır. Bazen ısı artışı ve/veya ağrı, çok nadiren belki kaşıntı olabilir. Ağrı ve hassasiyet cildin yapısındaki sinirlerin aşırı gerilmesine bağılı nadiren oluşabilir. Ciltte deskuamasyon ve lekelenme yoktur, fakat kaşımaya bağılı morluk olabilir. Özellikle, MHAAÖ kaşıntı ve ürtikerle beraber görülebilir.^{2,7-14}

Epidemiyolojisi (Genel Prevalans)

Mast hücre-aracılı anjioödem ile ilgili net veriler olmakla beraber, WAO (Dünya Allerji Organizasyonu)'nun bildirdiğı ve ABD'de yapılan çalışmalarda; toplumda ürtiker ve/veya anjioödemın ömür boyu prevalansı %20-25 olarak saptanmıştır.^{2,15} Genelde anjioödem prevalansı 1/4.000- 50.000 olarak belirtilmektedir.¹² Toplumda ortalama ömür boyu anjioödem insidansı %10-15 olarak bildirilmiştir.¹⁶ Yapılan değışik çalışmalarda kronik ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında (%30-50'sinde) anjioödem de rastlanmaktadır.¹⁴ Özellikle MHAAÖ ürtikerle beraber görülebilir. Ürtiker-anjioödem tablolarının %10-15'inde

anjioödem yalnız başına bulunmaktadır.^{2,14,17} Anjioödem erişkinlerde (40-50 yaş arası) ve kadınlarda daha siktir. Fakat idiyopatik anjioödem (ürtikersiz) daha sık erkeklerde görülür. Günlük pratikte histaminerjik (allerjik) ve ilaca bağılı anjioödem en sık karşımıza çıkanlardır.^{7,15}

Mast Hücre-Aracılı (Histaminerjik)

Anjioödem Patofizyolojisi

Mast hücre immünolojik (IgE-bağımlı / -bağımsız) ya da immünolojik olmayan yollarla da aktive olabilir. Aktivasyonunun en bilinen ana immünolojik yolağı IgE-aracılı tip I hipersensitivite (aşırı duyarlık) mekanizmasıdır.^{7,18} Fakat çoğunda bu mekanizma olmadan da oluşur. Mast hücre aktivasyonu tip II ve III aşırı duyarlık reaksiyonu ile de oluşabilir. Tip II aşırı duyarlık mekanizması sonucu aktivasyonuna örnek, kronik spontan ürtikerli hastada IgE'ye ve/veya FcεR1'ne IgG otoantikoru bağlanmasıyla anjioödem oluşumudur. Tip III aşırı duyarlık mekanizması ise, dolaşımdaki immun komplekslerin IgG/IgM için Fc reseptör ifade eden Mast hücrelerine bağlanmasıyla meydana gelir. Ürtikeryal vaskülit ve serum hastalığı örneğidir. Mast hücrelerinin innat (doğal) immünitede rol oynayan membran reseptörleri (anafilatoksin, Toll-benzeri reseptör, vb.) üzerinden dahi degranülasyona uğradığı düşünülmektedir.^{7,14}

İmmünolojik olmayan yolakla aktivasyona örnek, ilaç (opiat, radyokontrast madde), haptan ya da fiziksel uyarıcı (basınç, soğuk vb.) gibi bazı maddelerin direkt Mast hücre toksisitesi üzerinden etkisi burada rol oynamaktadır. İmmünolojik olmayan mekanizma IgE-aracısız bir eylem olup, direkt Mast hücre aktivasyonuna bağılı, 1 saat içinde oluşur. Opiatlar Mast hücre ve bazofildeki opioid reseptörlerine bağlanarak; radyokontrast madde, Mast hücre etrafında osmolaliteyi değiştirerek degranülasyona yol açar.^{19,20} Yine solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda, nadiren erişkinlerde, akut ürtikerle beraber en sık görülür. Bakteri, virüs, parazit veya mantar gibi patojenler: Helicobacter, Streptococci, Staphylococci, Giardia Mycoplasma, hepatit virüsü, Norovirus, Parvovirus B19, Anisakis simplex ve Entamoeba ssp. anjioödem, neden olabilir. Patofiz-

yolojisinde enfeksiyon esnasında ortama salınan anafilatoksinler, C3a, C5a, ve insan (antibakteriyel) bakteri karşıtı peptid B-defensin ve substance P gibi maddelerin Mast hücrelerinden degranülasyona yol açması rol oynar. Benzer şekilde, farelerde, influenza A-spesifik IgG2a, IgG2b ve IgG1'lerin degranülasyona yol açtığı gösterilmiştir.²⁰

Mast Hücre Mediyatörlerinin Degranülasyonu

Mast hücrelerinin immünolojik (IgE-bağımlı / bağımsız) ya da immünolojik olmayan yolla degranülasyonu aşağıdaki gibi oluşur.

Spesifik antijen/allergen FcεR1'ne çapraz bağlanmasından dolayı FcεR1'nün γ-zincirine yakın yerleşimli (immunoreseptör tirozin kinaz aktivasyon motifi) hücre içi tirozin kinazı aktive olur. Protein kinaz C aktivasyonu, hücre içi kalsiyum artışı sonucunda granül içinde depolanmış mediyatörlerin (Histamin, triptaz, kimaz, vb.) ve sonrasında sentezlenen yeni mediyatörlerin granülden salınımına yol açar. Mast hücre aktivasyonu sonrasında sitokinler TNF-α, IL-3, IL-4 ve IL-5; Lipoksijenaz ürünleri lökotrienler (LTC4- LTD4); COX enzim ürünü prostaglandin (PGD2) ve kemokinler: IL-8 (NAP-1) salınır. Salınan Histamin de damarlarda bulunan H1 ve H2 reseptörlere bağlanır, vazodilatasyon ve permeabilite artışına neden olarak anjioödem oluşturur.^{7,18, 20}

A-) Primer cevap: Allerjene maruziyetten saniye-dakikalar sonra, histamin gibi depolanmış vazoaktif aminlerin salınımıyla meydana gelir. Düz kaslar kasılır ve bronkospazm oluşur. Vasküler permeabilite artar (vazodilatasyon) ve glandüler sekresyon oluşur.

B-) Sekonder veya geç faz cevabı: Allerjene maruziyetten 8-12 saat sonra gerçekleşir. Lökotrien, kemokin, prostaglandin ve platelet-aktive eden faktör gibi yeni sentezlenen ürünler salınır. Sitokinler (IL-1, -2, -5, -6, -8, -9, -13 vb.) ve büyüme faktörleri (e.g., vasküler endotelial growth faktör: VEGF) oluşturulup salınır. Ayrıca, dokulara lökosit özellikle eozinofil infiltrasyonu sonucu enflamasyon mey-

dana gelir.²⁰

Anjioödem'in Genel Sınıflaması / Tipleri

Önceleri basitçe IgE-aracılı olup olmadığına göre allerjik / nonallerjik (alerjik olmayan) şekilde ayrılmasına rağmen, son zamanlarda değişik sınıflamalar ortaya konulmuştur. Anjioödem dokusunun içerdiği mediyatörlere, endotiple-re, patofizyolojiye göre çeşitli sınıflamalar getirilmiş olup bir fikir birliği ve genel kabul gören bir sınıflamaya halen ihtiyaç vardır.^{2,9,11,17,21,22} Bahsedildiği gibi, en son sınıflamalardan biri 2017 yılındaki Dünya Allerji Organizasyonu/ Avrupa Allerji Klinik İmmünoloji Akademisi (WAO/EA-ACI) grubunun yaptığı Bradikinerjik, Mast hücre -aracılı (histaminergic) anjioödem (MHAAÖ) ve idiyopatik (nedeni bilinmeyen) şeklinde anjioödem'in 3 ana gruba ayrılmasıdır.¹¹

Mast Hücre -Aracılı (Histaminergic) Anjioödem

Literatürde bazen diğer eş isimler de kullanılmaktadır. Allerjik (IgE-aracılı) anjioödem bunlardan biridir. Yine anti-histaminiklere tedavi cevabı iyi olduğundan histamin aracılı (\pm IgE-aracılığı) anjioödem de denilmektedir.²⁰ Burada IgE-aracılığı olmadan direkt Mast hücreden histamin salınabilmesi ve ayrıca Mast hücreden salınan heparin gibi bir mediatörün bradikinin oluşumuna yol açabilmesi IgE-aracılığına (alerjik/nonallerjik) veya sadece salınan mediatöre göre olan (Histamin, Bradikinin, Lökotrienler?) sınıflamaların yeterli olmadığını ortaya koymakta ve bu konudaki kafa karışıklığını izah etmektedir.^{19,23}

Bu derlemede, immünolojik (IgE-aracılı/-aracısız) ya da non-immünolojik mekanizmalarla Mast hücre mediatörü histaminin salınımı ile gerçekleşen histaminergic anjioödem anlatılacaktır.

Mast Hücre -Aracılı Anjioödem:

Bradikinerjik Anjioödemden Farkları?

Hızlıca gelişip 24-48 saatte tipik olarak iyileşir. Genellikle histamin-aracılı ve vakaların %50'sinde ürtikerle beraber ve kaşıntılıdır. Özellikle ürtiker eşlik edenlerde tetikleyici

ci neden olan allerjen saptanır ve sakınılırsa kendinden geçer, fakat bir çok hastada ataklar tekrarlar ve ürtiker 6 haftadan daha uzun sürer (kronikleşir) ve bu takdirde allerjeni tespit etmek çok daha zordur. Atopiklerde daha sık görülebilir ama, sıklıkla kişide atopi olmadan meydana gelir. Bilinen tetikleyici unsurlar arasında en sık ilaç, gıda, lateks allerjisi ve böcek sokmaları (venom allerjisi) gelmektedir. Anti-histaminik/kortikosteroid/adrenalin tedavisine yanıtı iyidir (Tablo 1).

Tablo 1. Histaminergic anjioödem'in ayırt ettirici özellikleri²⁶

Süre	Hızlı oluşur ve 24-48 saat içinde tipik olarak kaybolur
Deri tutulumu	Vakaların yarısında ürtiker ile beraber bulunur ve kaşıntılıdır
Organ tutulumu	Bölgesel olup bazen de önemli iç organları tutup yaşamı tehdit edebilir
Diğer Belirtiler	Oral alınmışsa karın ağrısı, kusma vb. semptomlara yol açabilir
Tetikleyiciler	İlaç, gıda, lateks ve venom allerjileri
Risk faktörü	Atopiklerde sık fakat sık olarak atopik olmadan oluşur
Tedavi yanıtı	Antihistaminik/ steroid/ adrenalin tedavilerine yanıtı iyidir.

Bazen belli bölgede bazen de önemli iç organları tutup yaşamı tehdit edebilen semptomlara (hipotansiyon, senkop, şok vb. bulgular) neden olabilmektedir. Yine allerjen ağızdan (oral yolla) alınmışsa gastrointestinal sistemine ait karın ağrısı, kusma gibi şikayetler de eşlik edebilmektedir.^{6,19,20,24-27}

Klinik Tablo (Klinik Spektrum) Tipleri

Klinikte karşımıza kendi başına (izole) akut/kronik anjioödem, ürtikersiz (kabarıklık olmadan) anjioödem=anjioedema without wheals: AEWOW şeklinde çıkabileceği gibi, akut ya da kronik ürtiker (histamin-aracılı) ile de bulunabilen bir bulgu gibi de görebiliriz. Ayrıca nedenini bir türlü bulamadığımız idiyopatik (histaminergic) anjioödem tablosunda da rastlanabilir.^{20,26} Tip III hipersensitivite reaksiyonu'nun da bir sonucu olarak ürtikeryal vaskülit ile beraber olabilir. Non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ)

kullanımına bağlı psödoallerjik de denilen bir tablo gibi (NSAİİ - ilişkili ürtiker/ anjioödem) ortaya çıkabilir.

Aşağıda detaylı anlatılacağı şekilde, Histaminergic anjioödem (MHAAÖ), akut, kronik ve akut ve/veya kronik olabilen anjioödem /ürtikerle beraber ya da ürtikersiz tablolar olarak 3 ana grupta karşımıza çıkabilmektedir.^{9,26} Yine immünolojik ve immünolojik olmayan mekanizma ile oluşan MHAAÖ üç değişik akut tabloda karşımıza çıkabilir.²⁰

Akut Tablolar

i- Akut ürtiker+anjioödem: Mast hücre-aracılı allerjik (IgE-aracılı) mekanizma ile ortaya çıkar. Deri, yüz, dudak, periorbital alan, ekstremiteler ve genital organlar tutulur. Mukoza ödemi dil, boğaz ve larenkste ortaya çıkıp, sonuçta dispneye kadar yol açar. Beraberinde ateş olmaz, 24 saatte kaşıntılı şişlik yatıştır, relaps sık ve beklenmedik şekilde olur. Beraberindeki ürtiker 1-3 hafta arasında sürer.²⁰

ii- Akut ürtiker+anjioödem+anafilaksi: Yukarıdakiler ek olarak tablonun şiddetinden dolayı birden fazla sistemin tutulduğu ve anafilaktik şoka kadar gidebilen tablo görülür.

iii- Akut izole anjioödem (ürtikersiz): Yukarıda anlatılanlardan farkı beraberinde ürtikerin olmamasıdır.

İmmünolojik ve immünolojik olmayan mekanizma ile ürtikerler anjioödem de eşlik ettiği en iyi bilinen MHAAÖ aşağıdaki gibi en az 2 değişik kronik tabloda karşımıza çıkabilir.^{9,15,20,26,27}

Kronik Tablolar

a-) Kronik ürtiker (spontan/ uyarılabilir)- anjioödem: Kronik spontan ürtiker, olguların %30'unda anjioödem ile birlikte. Kronik uyarılabilir (indüklenbilir) ürtiker ya da fiziksel ürtiker de zaman zaman anjioödem (fiziksel anjioödem) ile beraber rastlanır. Fiziksel uyaranlarla meydana gelebilen gecikmiş basınç, soğuk, ısı-temas ürtikeri, vibratuar veya solar /ultraviyole ürtikerlerine eşlik eden

anjioödem histamine ve/ veya Mast hücreden mediatör salınımıyla tetiklenir. Soğuk ve kolinerjik ürtikerler beraberinde en sık anjioödem geliştiği türlerdir. Akuajenik ürtikerin eşliğinde anjioödem meydana gelip gelmediği bilinmiyor.^{7,15}

Soğuk ürtiker/anjioödem: Anjioödem meydana gelmesi için, cilt altı dokusuna kadar erişen ısı değişiminin olması gerekir. Örneğin; soğuk bir materyal ile devamlı temas, dondurma yerken oluşan dudak şişliği, soğuk suda yüzme ile anjioödem meydana gelmesi gibi.

Kolinerjik (generalize ısı) ürtiker/anjioödem: Küçük gezici ürtikeryal döküntüyle beraber görülür. Egzersiz, terleme, sıcak duş, soğuk terleme, şiddetli anksiyete gibi kolinerjik uyarılar ile oluşan pruritik monomorfik geçici ürtikeryal döküntüler birleşir, derine doğru yayılır ve anjioödem oluşturur. Nadir olarak sistemik semptomlara yol açarak da görülebilir.

Derm(at)ografik ürtiker/anjioödem: Tipik dudakta şişme (anjioödem) şeklinde karşımıza çıkar.

Vibratuar ürtiker/anjioödem: Duş sonrası havluyla sırtı ovalama ve önkolu vorteks ile oğuşturma/sürtme ile oluşabilir.²⁰

b-) Rekürrent/kronik ürtikersiz anjioödem (AEWoW): 2014 HAWK (Hereditær Anjioödem International Working Grup) toplantısında (angioedema without wheals: AEWoW= ürtikersiz anjioödem) AEWoW= ürtikersiz anjioödem) hereditær ve akkiz olarak sınıflanmış Mast hücre-aracılı ya da aracısız gelişebilir denilmiştir.^{8,14,28-30} Hereditær olanlar [3 tip: Genetik C1-INH eksikliğiyle giden hereditær anjioödem (HAÖ), normal C1-INH ve Faktör XII mutasyonu ile giden HAÖ ve nedeni bilinmeyen HAÖ] şeklinde; akkiz denilenler ise [4 tip: Akkiz C1-INH eksikliği, anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-i)'ne bağlı, idiyopatik histaminergic ve idiyopatik non-histaminergic] şeklinde gruplandırılmıştır. Bunlardan (AEWoW

Tablo 2. Ürtikersiz rekürrent anjioödemde değişik tiplerinin klinik özellikleri (kaynak 34'den uyarlanmıştır)

Klinik Özellikleri (Tutulum)	Hereditör AÖ (HAÖ)			Akkiz AÖ (AAÖ)			
	C1-INH HAÖ	FXII-HAÖ	UNKWN-HAÖ	Histm. AÖ	Non-Histm. AÖ	C1-INH AAÖ	ACE-i AÖ
Ekstremitelerde Anjioödem	+++	+++	+++	+	+	++	+/-
Dilde Anjioödem	+	+	+	++	++	++	+++
Gırtlakta Anjioödem	+++	+++	+++	+	+	+++	+++
Gastro-intestinal Anjioödem	+++	+++	+++	+/-	+/-	++	+/-
Semptom üzerine Östrojen etkisi	++	+++	+	-	-	-	-
Başlama Süresi (< 6 saat)	+	+	+	+++	++	+	++
Atağın Süresi (> 48 saat)	+++	+++	+++	+	+	+++	++
Aile hikayesi	+++	+	+++	-	-	-	-

Kısaltmalar: AÖ: anjioödem; C1-INH: C1 esteraz inhibitör; FXII: koagülasyon faktör 12; UNKWN-: nedeni bilinmeyen; Histm.: histaminerjik; ACE-i: anjiyotensin konvertir enzim inhibitör; C1-INH HAÖ: C1-INH eksikliğine bağlı hereditör anjioödem; FXII-HAÖ: faktör 12 gen mutasyonuna bağlı hereditör anjioödem; UNKWN-HAÖ: C1-INH normal ve mutasyonu / nedeni bilinmeyen hereditör anjioödem; Histm. AÖ: rekürren idiopatik ailevi olmayan antihistaminik duyarlı anjioödem; Non-Histm. AÖ: rekürren idiopatik ailevi olmayan antihistaminik duyarlı anjioödem; C1-INH AAÖ: rekürren ailevi olmayan sekonder /tüketim sonucu C1-INH eksikliğine bağlı akkiz anjioödem; ACE-i AÖ: rekürren ailevi olmayan anjiyotensin konvertir enzim inhibitör kullanımına bağlı akkiz anjioödem.

içinde) sadece idiopatik histaminerjik olanlar MHAAÖ olup derlememizin kapsamı içindedir (Tablo 2).^{31,32}

İdiopatik histaminerjik akkiz anjioödem (İH-AAÖ):

En sık görülen AEWoW formudur. Belirgin olmayan bir ürtikerle beraber görülebilir. Kronik ürtiker ve İH-AAÖ benzer patofizyolojik bozukluktur. Çocuklarda rastlanmasına rağmen, 36-42 yaş arası erişkinlerde daha sık görülür. Hızla gelişip 6 saat içinde maksimuma ulaşır, 24-48 saatte geçer. Yüz tutulumu sık olarak görülmesine rağmen, ekstremiteler ve gastrointestinal sistem (<%30) de tutulabilir. Besin, ilaç, arı ve aşılar karşı olan allerji tanı konulmadan dışlanmalıdır. Dört kat yüksek dozda anti-histaminik verilimine yanıtın görülmesiyle tanı doğrulanır.^{14,15,19}

2014 Hereditör Anjioödem Çalışma Grubu (HAWK)'na göre; İH-AAÖ teşhis kriterleri: Histaminerjik anjioödem özelliklerini (kaşıntılıdan ziyade ağrılı 72 saate kadar düzelen deri-mukoza şişmesi) taşımaya ilave olarak, spesifik anjioödem sebeplerinin (aşırı duyarlılık, HAÖ tip 1-3, otoimmün hastalık ve kronik enfeksiyon) dışlandığı ve antihistaminik tedavinin en az %50 oranında şikayet sıklığını azaltacak kadar etkin görüldüğü anjioödem tipi tanımlanmaktadır.^{8,26,32-35} Tekrarlayan ürtikersiz anjioöde-

min (AEWoW) diğer 6 tipinden İH-AAÖ'ün ayrımında en belirgin özellikleri 6 saat içinde başlaması, 48 saatte iyileşmesi ve dil tutulumunun sık olarak görülmesidir.

İmmünolojik ve immünolojik olmayan mekanizma ile oluşan MHAAÖ aşağıdaki gibi en az 2 değişik hem akut hem de kronik her iki tabloda karşımıza çıkabilir.^{9,15,20,27}

Akut veya Kronik Olabilen Tablolar

I-) Psödoallerjik anjioödem (idiyosinkrazi): NSAİİ-ilişkili anjioödem ve/veya ürtiker "psödoallerjik" veya IgE-aracılı aşırı duyarlılık mekanizması ile oluşur.

Psödoallerji oluşumu siklooksijenaz 1-2 (COX-1/-2) enzim inhibisyonuyoludur. Araşidonik asit lipoksijenaz yolu üzerinden yıkılır, vazoaktif sisteinil lökotrienler artar ve inflammasyon meydana gelir. Vazoaktif lökotrienler (LTC-4 ve LTD-4), eritem ve damar permeabilite artışıyla anjioödem yol açar.^{1,4,26,36} Psödoallerji, NSAİİ ilaçlarına özgün idiyosinkratik bir reaksiyondur. Aspirin buna en sık neden olabilecek etken ajandır.

NSAİİ ilaçlarıyla IgE-aracılı gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir görülür. NSAİİ -ile tekil anjioödem / ürtiker

Tablo 3. Anjioödem taklit eden sendromik durumlar²⁶

Muckle-Wells	Zaman zaman tekrarlayan ürtiker ve persistan şişme, sağırılık ve artrit
Orofasyal Granümatöz	Değişik bozukluklara bağlı granümatöz dudak şişmesi
Melkersson-Rosenthal	Granümatöz dudak şişmesi, persistan bölgesel cilt ödemi ve yüz şişmesi
Laffer Ascher	Tekrarlayan göz kapağı ödemi (bilateral blefaroşalazis)
Morbus Morbihan	Yüzün üst ve orta kısmında sebat eden eritem ve ödem
Gleich sendromu	Eozinofili ile giden epizodik anjioödem
Hipereozinofilik sendrom	Rekürren ürtiker ve anjioödem
Sistemik Kapiller Sızıntı	Aniden gelişen massif anjioödem
DRESS	İlaç döküntüsü, eozinofili, sistemik semptomlar
Cushing sendromu	Kortizol artışına bağlı oluşan gövdenin üstünde ve yüzdeki şişlik
Graves sendromu	Tiroid bezlerinin çok çalışmasına bağlı ortaya çıkan yüzdeki şişlik

veya anafilaksi, bu şekilde meydana gelebilir. İlacın kronik alımında %1.1; intermittan alımda ise daha sık (% 3.6) olur. Kadın cinsi, aile ve kronik ürtiker öyküleri risk faktörlerindedir. Kronik ürtikerli hastaların % 10-30'unda; astımlı ve atopik hastalarda görülme oranları daha yüksektir. NSAİİ -ilişkili anjioödem insidansı yaşlanmayla artar, 5 yaş altında %2; 16- 21 yaş grubunda ise %21 oranda rastlanır. Zayıf COX-1 inhibitörleri (asetaminofen ve aspirin dışındaki salisilatlar) iyi tolere edilir. Spesifik COX-2 inhibitörlerinin de hasta tarafından iyi tolere edilmektedir.

II-) Literatürde bildirilen diğer klinik durumlar: Tip II aşırı duyarlık reaksiyonları ile kronik otoimmün ürtiker, yine Tip III aşırı duyarlık reaksiyonu (antijen-antikor kompleksi) ile de Arthus reaksiyonu / Serum hastalığı ve ürtikeryal vaskülit oluşabilir.

Egzersizle indüklenen / tetiklenen anafilaksi

Anjioödem ve/veya ürtiker ve/veya sistemik semptomlarla karşımıza çıkabilir. Yemek ve egzersize başlama sırasında verilen 5 saatlik bir ara egzersizle indüklenen ve besinle ilişkili olmayan anjioödem önlemese de anafilaksi gelişimini önler.

Temas ürtikeri

Derinin allerjenle temasıyla orada aniden ürtiker, anjioödem ve anafilaksi gelişimiyle karşımıza çıkabilir. Bu tür reaksiyon IgE- aracılığı ya da diğer aşırı duyarlık mekaniz-

malarıyla meydana çıkar.^{7,18,26}

Teşhis

Tanı esas olarak öykünün iyice sorgulanması ve araştırılmasına dayanmalıdır.

I-) Hikâyede dikkat edilmesi gerekenler

Tetikleyici faktör olan allerjenle temas, ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Yine şişliğin lokalizasyonu ve ürtikerin beraberinde olup olmadığının bilinmesi allerjik ve allerjik olmayan anjioödem ayrılmasında önemlidir.

Yine öykü alınırken anjioödem kendine ait özellikleri aşağıdaki sorularla ortaya konulabilir:²⁶

a-) olguda ürtiker eşlik ediyor mu? İlk olarak başlangıç yaş ve zamanı? Tutulan bölgeler (baş-boyun, ekstremiteler, gastrointestinal sistem) ve beraberindeki semptomlar (başka sebep ya da altta yatan bir tümörü düşündürten) açığa kavuşturulmalıdır;

b-) olgunun steroid, antihistaminik ve epinefrin ilaç tedavisine yanıtı;

c-) muhtemel tetikleyici veya egzaserbe eden unsurlar: İlaçlar (NSAİİ, ACE-i, anjiyotensin II reseptör blokörleri, narkotik ajanlar, östrojenli oral kontraseptif, antibiyotik, nöromusküler bloke eden ajanlar, vb.) lateks, dental veya cerrahi manipülasyon, stress (mental veya fiziksel), egzersiz, enfeksiyon, mens, alkol vb.;

- d-) olgunun komorbid (aynı anda diğer) hastalıklarının (otoimmün ve malignansi) bulunup bulunmadığı?
e-) olgunun önceki hastalık öyküsü: IgE-aracılı besin, ilaç, venom veya lateks allerjisi olmuş mu?;
f-) hastanın aile öyküsü;²⁶

II-) Fizik muayene

Muayene esnasında ürtikerin varlığı/yokluğu, anjioödem nereden yerleştiği, diğer patolojilerin varlığı/yokluğu ortaya konulmalıdır. Allerjik olanda ürtiker sık, nonallerjik formda nadirdir. El-ayakların şişmesi HAÖ'de daha sıktır. Yüzde şişme ACE-i'ne bağlı anjioödemde daha tipiktir. Sellülit ya da dolaşım ve lenfatik sistem bozukluğuna bağlı periferik ödem, boyun yumuşak doku şişliği, assit ve gastrointestinal sistem hastalığına bağlı ödem ile anjioödem ayırt edilmelidir.

III-)Laboratuvar

Laboratuvar tahlilleri histamin salınım kaynağını/ sebebini ya da diğer alta yatan nedenleri bulmaya yardım etmelidir. Deri prik testi ve spesifik IgE testleri ile tetikleyici faktör meydana çıkarılmalıdır. Anamnezde özellikle bir allerjen suçlanmazsa, rutin yapılan deri prik / spesifik IgE testlerinin istenmesi önerilmez.

Ayrıca serum triptaz ve idrar histamin seviyeleri MHAAÖ'ün teşhisinde yardımcıdır. Serum triptaz düzeyinin, mastositoz şüphesi yoksa, akut periyodun 4.-6. saatleri içinde bakılması yardımcı olur. Serum komplement (C4) düzeyinin normal bulunması faydalıdır. Hematolojik-Gleich sendromu: Yüksek IgM, anjioödem ve hipereozinofili ile seyreden ve/veya onkolojik araştırmalar (M-komponent, vb.) yapılmalıdır. Otoimmün hastalık (tiroid), romatizmal hastalık veya kronik enfeksiyon, kronik enflamatuvar patoloji düşünülüyorsa araştırılmalıdır. Böbrek işlev ve idrar tetkikleri (hipoalbuminemi) mutlaka bakılmalıdır. Basınç, egzersiz ve vibrasyon gibi fiziksel uyaranlar sebep olarak ayırt edilmelidir. Akciğer grafisi, hemogram, lökosit formül, sedimentasyon, CRP, TSH belli hastalarda istenebilir. Deri biyopsisi ise gerektiği durumlarda istenmelidir.^{15,26}

IV-) Tedavi Denemesi

Eğer hikaye, fizik muayene ve laboratuvar ile teşhis netleştirilemezse, ampirik tedavi denemesinde (antihistaminikler, kortikosteroidler ve epinefrin) tedaviye cevaplı ise MHAAÖ de düşünülmalıdır.

Ayrırcı Teşhis

Histamin ya da Mast hücre dışı anjioödeme yol açabilen nedenler dışlanmalıdır. Bradikinerjik mediatörle oluşan HAÖ (C1-INH eksikliği olan ve olmayan tipleri) ve akkiz anjioödem dışlanmalıdır.³⁴ Akkiz C1-INH eksikliği malign (lenfoproliferatif hastalık) veya Lupus gibi otoimmün hastalıkta artmış C1-INH katabolizmasına bağlıdır. İlaç (Renin inhibitör, ACE-i, DPP-4 (Dipeptidil peptidaz 4: Glipatin) inhibitörleri, rekombinan tPA, sirolimus, everolimus) kullanımı anjioödeme yol açabilir. Histamini artmış bayat balık ile zehirlenme, skombroidizm, dışlanmalıdır. Mastositoz ve kriyoglobulinemi (hepatit-B /-C hastalarında soğukla indüklenen ürtiker veya vaskülitik lezyonlara yol açar) dışlanmalıdır.

Psödoanjioödem (anjioödemi taklit eden durumlar):

Bu tür hastalar genellikle değerlendirilmek üzere alerji polikliniklerine gönderilir.⁷ Munchausen stridor / faktisyöz anjioödem, fasyal sellülit/lenfödem, Morbihan hastalığı (yüzün orta-üst bölümünde sebat eden eritem ve ödem), yüzde veya periorbital bölgede ödem yapan konnektif doku hastalıkları (SLE, skleroderma, dermatomyozit, Sjögren sendromu), DRESS, miksodem, idyopatik okuler ödem, orbit psödotümörü, Cushing sendromu, Graves sendromu ve dermatitis artefakta vb. en bilinen hastalıklar arasındadır.³¹ Karaciğer veya böbrek nedenli oluşabilen Anazarka'nın etyolojisi ayırt edilmelidir. Superior vena cava sendromu, baş-boyun tümörleri, vb. tıkaçıcı anormallikler sebat eden şişliğe yol açmasıyla anlaşılabilir. Gode bırakan, tipik olarak her iki ekstremitede simetrik, vücutta yer çekimine bağımlı alanlarda meydana gelen diğer ödem nedenlerinden (barsak ya da böbrekten protein kaybettiren hastalıklar veya kardiyak yetmezlik, vb.) ayrırcı tanısı yapılmalıdır.^{7,15,18,34,37} Anjioödemi taklit eden

sendromik bozukluklar da ayırıcı teşhiste düşünölmeli ve sebep olarak dışlanmalıdır (Tablo 3)..^{7,26}

Muckle-Wells sendromu: Kriyopirin genindeki mutasyonlardan dolayı nadir görölen, periyodik ürtiker ve amiloid birikimi sonucu meydana gelen persistan şişmelere klinikte rastlanır. Sensorinöral sağırılık ve artrit eşliğinde görölebilir.

Orofasyal granömatöz: Crohn, Melkersson-Rosenthal sendromunda olduğu gibi granömatöz dudak şişmesidir.

Melkersson-Rosenthal sendromu: Klasik triadı olan tekrarlayan fasiyal paralizi, orofasiyal ödem ve fissürlü dil ile karakterize nöromukokutanöz granömatöz bir hastalıktır. Persistan lokal kutanöz ödem, granömatöz dudak ve yüz şişmesi karakteristidir.^{7,18,26,38}

Laffer Ascher sendromu: Rekürren göz kapağı ödemi (bilateral blefaroşalazis) ile karakterizedir.

Gleich sendromu (eozinofilik epizodik anjioödem): Anjioödem, artmış serum IgM, ateş, kilo alımı, eozinofili ve bazen ürtiker. Pro-inflamatuar sitokinler IL-5 ve IL-6 artışına bağlı geliştii sanılmaktadır.⁷

Hipereozinofilik sendrom: Tekrarlayan ürtiker ve anjioödemle karşımıza çıkar.

Sistemik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson hastalığı): Aniden açıklanamayan kötü seyirli yoğun ve ağır bir anjioödem tablosunun oluşumuyla tanınır. Hemokonsantrasyon, hipalbuminemi ve monoklonal gammopati ve nadiren myelomatoz eşliğinde rastlanır.^{15,26,39-41}

SONUÇ

Histaminergic anjioödem (MHAAÖ) klinik olarak bazı özellikleri ile ayrılır: Semptomların başlama süresinin hızlı başlangıçlı olması, beraberinde ürtikerin varlığı, bilinen indükleyen nedenlerin varlığı ve tedaviye -antihistaminik, steroid, epinefrin- cevap ile bradikinerjik ve diğer ödem türlerinden (anjioödem taklit eden durumlardan) rahatlıkla ayrılabilir. Son ve önemli bir mesaj olarak; anafilaksiye eşlik edebileceğinden hızlı teşhis edilerek allerjiden eliminasyon ve gerekli tedavi yöntemi uygulanabilmelidir.

Kaynaklar

1. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The story of angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(2):121-39.
2. Misra L, Khurmi N, Trentman TL. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. *Indian J Anaesth.* 2016;60(8):534-41.
3. Milton JL. On giant urticaria. *Edinb Med J* 1876; 22:513-26.
4. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888; 95:362
5. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med* 1963; 35:37-44.
6. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy.* 2007; 62(8):842-56.
7. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(3):373-88.
8. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69(5):602-16.
9. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema phenotypes: disease expression and classification. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(2):162-9.
10. Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(9):60.
11. Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2011 revision and update. *Allergy* 2018; 73(8):1575-96.
12. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, et al. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2013; 20(1):10-7.
13. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26(4):212-21.
14. James C, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18(3):253-62.
15. Rye Rasmussen EH, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema--assessment and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2012; 132(21):2391-5.
16. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med.* 2013; 45(5):789-96.
17. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45:547-65.
18. Gill P, Betschel SD. The clinical evaluation of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(3):449-66.
19. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J, Hughan C, Kamara M, Wood P, et al. Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2013; 20(1):10-7.
20. Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37(3):467-81.
21. Huston DP, Sabato V. Decoding the enigma of urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(4):1171-5.
22. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M. Classification of angioedema by endotypes. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(6):1142-3.
23. Oschatz C, Maas C, Lecher B, Jansen T, Björkqvist J, Tradler T, et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin information in vivo. *Immunity.* 2011; 34(2):258-68.
24. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA Jr, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014; 21(4):469-84.
25. Barbara DW, Ronan KP, Maddox DE, Warner MA. Perioperative angioedema: background, diagnosis, and management. *J Clin Anesth* 2013; 25(4):335-43.
26. Özdemir Ö. Tekrarlayan anjiyödem atakları ile başvuran hastaya akılcı yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2019; 11 (2): 64-73
27. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and international perspective on chronic urticaria guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(4):1144-51.
28. James C, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18(3):253-62.
29. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Berard F, Nicolas JF. Recurrent angioedema: diagnosis strategy and biological aspects. *Eur J Dermatol.* 2014; 24(3):293-6.
30. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med.* 2015; 277(5):585-93.
31. Malbrán E, Fernández Romero D, Juri MC, Larrauri BJ, Malbrán A. Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center. *Medicina (B Aires).* 2015; 75(5):273-6.
32. Faisant C, Boccon-Gibod I, Mansard C, Dumestre Perard C, Pralong P, Chatain C, et al. Idiopathic histaminergic angioedema without wheals: a case series of 31 patients. *Clin Exp Immunol.* 2016; 185(1): 81-5.
33. Eli M, Joseph M, Kuznik B, Menachem S. Chronic idiopathic angioedema: a single center experience. *Int J Dermatol.* 2014; 53(10):e421-7.
34. Cicardi M, Zanichelli A. Diagnosing angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(4): 449-56.
35. Bucher MC, Petkovic T, Helbling A, Steiner UC. Idiopathic non-histaminergic acquired angioedema: a case series and discussion of published clinical trials. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:27.
36. Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J. Angioedema. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(29-30):489-496.
37. LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med.* 2017; 45(4):725-735.
38. Bohra S, Kariya PB, Bargale SD, Kiran S. Clinicopathological significance of Melkersson-Rosenthal syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015 Jul 31;2015. pii: bcr2015210138.
39. LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med.* 2017; 45(4):725-35.
40. Sher J, Davis-Lorton M. Angioedema with normal laboratory values: the next step. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13(5):563-70.
41. Charlesworth EN. Differential diagnosis of angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23(5):337-9