

Risperidon Kullanımı Sonucu Gelişen Bir Anjiyoödem Olgusu

Demet Dankı Erken¹, Özcan Kılıço¹, Ihsan Tuncer Okay²,

Nesrin Dilbaz³

ÖZET:

Risperidon kullanımı sonucu gelişen bir anjiyoödem olgusu

Anjiyoödem dudak, dil, göz kapağı gibi derialtı dokularda, barsak duvarında ve üst solunum yollarında asfiksiye sebep olabilen geçici ödemle karakterize bir klinik tablodur. Sonradan gelişen anjiyoödemde kolin esterase 1 (C1) inhibitörü ile ilişkili bir takım mekanizmaların rol oynayabileceği bildirilmiştir. Risperidonun bir takım mekanizmalarla bu enzimin inhibitörünü daha da baskıladığı, böylelikle anjiyoödemde sebep olabileceği düşünülmektedir. Olgumuz 34 yaşında, evli, post partum başlangıçlı psikotik bozukluk tanısı ile kliniğimize kabul edildi. Özgeçmişinde epilepsi nedeniyle 2 yıldır valproik asit kullanım öyküsü mevcut olan hastaya Risperidon 4 mg/gün başlandı. Hastanın EEG sonucunda orta derecede aktif epileptiform anomali görülmesi üzerine nöroloji tarafından valproik asit 1000 mg/gün eklendi. Risperidon dozu zaman içinde 8 mg/güne çıktı. Daha önce herhangi bir dermatolojik rahatsızlık öyküsü olmayan hastada risperidon tedavisinin 2. haftasında anjiyoödem gelişmesi üzerine risperidon kesilip, antiödem tedavisi başlandı. Atipik antipsikotiklerin son yıllarda kullanım alanı oldukça genişlemiştir. Sadece psikoz tedavisinde kullanılmakta olmayıp duygudurum bozuklukları, davranım bozuklukları ve anksiyete bozukluklarında da kullanım alanları artmıştır. Atipik antipsikotiklerden risperidonun anjiyoödemde yol açtığı ile ilgili olarak yurt dışında az sayıda olgu bildirimidir. Bu olgu sunumu ile birlikte bir atipik antipsikotik ilaç olan risperidonun bu dermatolojik yan etkisine klinisyenlerin dikkatlerini çekmeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: Dermatolojik yan etkiler, anjiyoödem, postpartum başlangıçlı psikoz, risperidon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:198-202

ABSTRACT:

A case of angioedema due to risperidone

Angioedema is a clinical condition characterized by transient edema in subcutaneous tissues such as lips, tongue, eye lids; intestinal wall; and upper respiratory tract causing asphyxia. It has been reported that some mechanisms related to cholin esterase 1 (C1) inhibitor may have a role in acquired angioedema. It is thought that, risperidone may suppress C1 esterase inhibitor, causing angioedema. The present case, 34 years old, married female, with a psychotic disorder diagnosis of postpartum period related is accepted to our clinic. Risperidon p.o 4 mg/day is started to the patient, who had used valproic acid for 2 years, due to her epileptic history. Valproic acid 1000 mg/day was added after moderately active epileptiform anomaly was observed in her EEG. The dose of risperidone was increased to 8 mg/day in time. After observing angioedema in the 2nd week of risperidone treatment of the patient, who has not any dermatological disorder before, risperidone treatment has stopped and antiedema treatment has started. The use of atypical antipsychotic drugs has enlarged in recent years. The treatment with atypical antipsychotic drugs has increased in not only psychotic disorders, but in also bipolar disorders, behavioral disturbances and anxiety disorders. There are only a few international case reports related to atypical antipsychotic drug risperidone causing angioedema. We aimed to draw clinicians attention to this dermatological adverse effect of the atypical antipsychotic drug risperidone.

Key words: Dermatologic adverse effects, angioedema, postpartum psychotic disorder, risperidone

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17:198-202

GİRİŞ

Atipik antipsikotiklerin psikotrop ajanların sebep olduğu yan etkilerin şiddetini azaltarak tedavi seçeneklerini artırması psikiyatri tarihinde bir dönüm noktası olmuştur. Atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere oranla ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri riskini azaltmaları, prolaktin düzeylerini daha az yükseltmeleri, hem pozitif hem negatif belirtileri tedavi edebilmeleri gibi özelliklerinden dolayı

“atipiklik kavramı” geliştirilmiştir (1). Klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon ve aripazol olmak üzere toplam altı çeşit atipik antipsikotik ajan mevcuttur. Bu ajanlar arasında antipsikotik etkinlikleri ve yan etkilerin çeşitliliği ve şiddeti açısından farklılıklar bulunmaktadır.

Risperidon, şizofreni ve duygudurum bozuklukların akut manik ve mixt ataklarında kullanımı olan bir benzisok-sazol derivativesidir (2). Birincil metaboliti 9-hidroksirisperidonla birlikte etkili bir

¹As. Dr., ²Uzm. Dr., ³Doç. Dr., 2. Psikiyatri Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Demet Dankı Erken, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği, Samanpazarı 06100, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-310-3030/5307
Faks / Fax: +90-312-310-3137

Elektronik posta adresi / E-mail address: daisydeme@yahoo.com
demetdanki@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Eylül 2006 / September 22, 2006

ajan olan risperidonun günlük tedavi dozu 2-16 mg'dır. Aynı zamanda serotoninin 5HT₂, dopaminin D₂ ve alfa 1 reseptörlerine bağlanarak antagonist özellik gösterir (2). Risperidon esas olarak karaciğerdeki CYP enzimlerince metabolize edilir. Metabolik yolları hidroksilasyon, CYP2D6 ile katalizasyonu ve CYP3A4 ile 9-hidroksirisperidona dönüştürülmesini içermektedir (3).

Atipik antipsikotik ajanların arasında atipiklik kriterine en az uyan ajan risperidondur. EPS yan etkileri, kilo alımı, prolaktin artışı, ortostatik hipotansiyon ve uyku hali en sık görülen yan etkilerindedir (4). Bu yan etkilerin yanı sıra risperidonla ilişkili jeneralize ödem ve anjiyödemle ilgili olgu sunumları mevcuttur (5-8).

Anjiyödem; herediter ve kazanılmış formu olan, kolin esteraz 1 inhibitör eksikliği ile ilişkili olabilen bir reaksiyondur. Dudak, dil, göz kapağı gibi derialtı dokularda, barsak duvarında ve üst solunum yollarında asfiksiye sebep olabilen geçici bir ödemle karakterizedir (9). Ig E salınımı ile ya da salınımı olmadan başlayan proinflatuvar modülatörlerin salınımı ve bunun sebep olduğu vazodilatasyon ödemi oluşturan mekanizmalardır. Bazı hasta popülasyonları, yaşlı hastalar, HIV pozitif olanlar, genetik yatkınlığı olanlar ve kronik böbrek-karaciğer hastalığı olanlar diğer hastalara oranla anjiyödeme daha yatkın olabilmektedirler (10-12).

Anjiyödemin kazanılmış formu polen, yiyecek, ilaç, böcek sokması, ışık, soğuk gibi birçok etkene bağlı olarak gelişebilmektedir. İlaçlar arasında en sık sorumlu tutulan ajanlar NSAİD, ACE inhibitörleri, penisilinler ve nöromuskuler blokerlerdir. Bunlar dışında östrojenler, ACE inhibitörlerinin dışındaki antihipertansifler ve psikotrop ilaçların da nadir olarak anjiyödeme sebep olduğu bildirilmiştir (13).

Bu olgu sunumu ile birlikte risperidon kullanımının anjiyödem yan etkisi olabileceğine dikkat çekmeyi ve anjiyödem oluşum mekanizmalarını literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

OLGU

34 yaşında, öğretmen, evli, kadın hasta. Şubat 2005 tarihinde psikiyatri polikliniğine "çevresindeki insanlardan zarar göreceği düşünceleri", "uykusuzluk", "etrafi-na garip gelen davranışlarda bulunma" yakınmaları ile başvurdu.

Yakınmalarının Öyküsü: Hastanın son yakınmaları

2 ay önce başlamış. Bu yakınmalarından 2 ay önce yeni doğan bebeği ile ilgili olarak "bebeğime bir şey olacak, ona zarar gelecek" şeklinde korkuları gelişmiş. Bu korkular sonrası o dönemde başvurduğu doktor tarafından yakınmaları için fluoksetin 40 mg/gün başlanmış. 2 ay boyunca ilacını düzenli kullanan hastanın 15 gün önce "çevresindeki insanlardan zarar göreceği" düşünceleri, "uyumama", "garip davranışları" başlamış. Kendisine komplo kurulduğunu söylüyor buna yönelik -polis çağırma gibi- yardım arayışlarında bulunuyormuş. "Beni öldürecekleriniz, bebeğin yüzünde cin var" gibi söylemleri olan hasta korkularının ve bu tür düşüncelerinin giderek artması üzerine psikiyatri polikliniğine başvurmuş.

Soygeçmişinde özellik olmayan hasta 2003 yılında "mutsuzluk, huzursuzluk, uykusuzluk" yakınmaları ile gittiği psikiyatri polikliniğinde EEG de çekilerek Major Depresyon ve epilepsi tanıları konarak hospitalize edilmiş ve valproik asit 1000 mg ile taburcu edilmiş. Hastada epilepsi lehine anamnezde herhangi bir bilgi alınmadı. Ancak 2003'e ait EEG raporunda "orta derecede aktif epileptiform anormallik" olduğu yazıyordu. 2 yıl valproik asit kullandıktan sonra gebelik planlanmasıyla ilacı keserek gebe kaldığı öğrenildi.

Fizik ve nörolojik muayenesi normal olan hastanın ruhsal muayenesinde patolojik olarak şu bulgular saptandı. Kilolu görünümü, öz bakımı azalmış olan hastanın yüz ifadesi endişeliydi. Görsel varsanılar taşıyordu, istemli dikkat ve konsantrasyonunda azalma mevcuttu. Bellek muayenesinde anlık bellek, uzak ve yakın bellekte hafif bozulma saptandı. Gerçeği değerlendirmesi bozulmuştu. Konuşması soru-cevap şeklindeydi, amacına zaman zaman ulaşıyordu. Çağrışımları düzensizdi, düşünce akışında blokları vardı. Düşünce içeriğinde perseküsyon, referans sanrıları mevcuttu. Disforik duygulanımı mevcuttu ve psikomotor aktivitesi hezeyanları doğrultusunda artmıştı.

Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçları: Hastanın istenen rutin hemogram, biyokimya, tam idrar tetkiki, EEG, PA AC grafisi, Hepatit-HIV markerleri, tiroid hormon tetkikleri normal olarak değerlendirildi. EEG'de; serebral biyoelektirik aktivite orta derecede paroksizmal bir anormallığı göstermekteydi. Nöroloji tarafından epilepsi lehine anlamlı bulunup yine nörolojinin önerisiyle valproik asit 1000 mg/gün başlandı.

Psikiyatrik değerlendirme ölçekleri: BPRS (Kısa

Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği), PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) yatışının 2. gününde uygulandı. PANSS'ta pozitif belirtiler ölçeğinde 22, negatif belirtiler ölçeğinde 18, genel psikopatoloji ölçeğinde 62 puan olmak üzere toplam 102 puanı mevcuttu. BPRS'de 78 puan aldı.

Klinik izlem: Kliniğe kabul edilen ve DSM IV -TR kriterlerine göre "postpartum başlangıçlı psikotik bozukluk" düşünülen hastanın ödem, siroz ya da kalp yetmezliği hikayesi mevcut değildi. Kliniğe ilk yattığı gün tartıldığında 68 kiloydu. Tedavi olarak risperidon 4 mg/gün, biperiden 4 mg/gün başlandı. EEG sonucunda nöroloji tarafından valproik asit 1000 mg tedaviye eklendi. Yatışının 4. günü risperidon 8 mg'a çıkıldı. Mevcut psikotik yakınmaları kliniğe kabulünün 8. gününden itibaren azalma gösterdi. Yatışının 15. gününde hastanın el, yüz ve dil bölgesinde ödem, tüm vücudunda ürtikeryal döküntüler, solunumunda hafif zorluk gözlemlendi. El ve yüzündeki ödem +2 gode bırakıyordu. Hasta tartıldığında 72 kilo geliyordu. İstenen dermatoloji konsültasyonunda hastaya anjiyoödem ve ürtiker tanıları konuldu. Hastanın istenen C3, C4, C1 esteraz ve IgE düzeyleri normal sınırlardaydı. Dermatolojinin önerisiyle risperidon ve valproik asit kesildi. Anjiyoödem tedavisi olarak prednizolon, difenilhidramin, hidroksizin klorür başlandı.

Hastaya antipsikotik ajan olarak tekrar risperidon başlanması düşünüldü. Ancak dermatoloji tarafından hayati tehlike doğurabileceği ve anjiyoödem durumunun doz bağımlı olmadığı belirtildiğinden risperidonun ana molekülünden farklı bir antipsikotik olan amilsüpiride 400 mg/gün başlandı, valproik asit 1000 mg/gün tedavisine tekrar eklendi. Hastanın dermatolojik rahatsızlığı 4-5 gün içinde kayboldu. Psikotik belirtilerinde alevlenme gözlenmedi. Hasta yatışının 28. gününde valproik asit 1000 mg/gün, amilsüpiride 400 mg/gün tedavisi ile taburcu edildi. Daha sonraki izlemlerinde anjiyoödem-ürtiker gözlenmedi.

TARTIŞMA

Hastanın yatışının 2. haftasında el, yüz ve dil bölgesinde meydana gelen ödem, yaygın vücut kaşıntısı, cildinde meydana gelen hiperemi ve ürtikeryal plaklar anjiyoödem tanısı ile uyumlu idi. Olgumuzda daha önce herhangi bir alerjik deri reaksiyonu öyküsü yoktu.

Hastada ilaç kullanımı dışında anjiyoödem gelişimine yol açabilecek diğer faktörleri dışlamak amacıyla şüpheli böcek sokması, farklı bir ilaç kullanması, polen ve kimyasal maddeye maruz kalma sorguladığımızda bu öykülerin mevcut olmadığını öğrendik.

Hastada gelişen anjiyoödem kliniğinin ilaç kullanımı ile ilişkili etyopatogenezine bakıldığında bu durumun valproik asit-risperidon kombinasyonuna bağlı olabileceği düşünülebilmektedir. Valproik asitin farmakoterapideki etkinliğinde GABA ve serotonin konsantrasyonlarını değiştirmesi ve beyindeki sodyum kanallarını inhibe etmesi aracılığı ile olmaktadır. Valproat birtakım ilaçların metabolizmalarını inhibe ederek bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırabilmektedir. Aynı zamanda bazı ajanları plazma proteinlerinden ayırarak serbest kısımlarını kanda artırmaktadır. Valproik asit özellikle endomitokondriyal oksidasyonlar aracılığı ile ve CYP 2D6'yı içine alan mikrozomal oksidaz enzimleri ile metabolize edilmektedir (14). Risperidonun da ikincil metabolik yolağının 2D6 olduğu düşünülürse bu iki ilacın kombinasyonu birbirlerinin kan seviyelerini yükseltebilmektedir.

Risperidon-valproik asit kombinasyonunda risperidonun plazma proteinlerine bağlanarak serum valproik asit seviyesini üst düzeylere çıkartabilmektedir (15). Risperidon-valproik asit kombinasyonunun ödem yapıcı etkileri ile ilgili olgu sunumları mevcuttur (5,16).

Bu iki ilacın birbirlerinin farmakolojik düzeneklerini etkilemeleri ile ilişkili yayınlara karşın Spina ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada valproik asit ve risperidonun belirgin bir farmakolojik etkileşimi olmadığını belirtmişlerdir (17). Hastanın valproik asiti daha önce 2 yıl boyunca kullanıyor olması ve o zaman herhangi bir reaksiyon gelişmemiş olması, risperidon kesilmesine rağmen valproik asit kullanımının devam etmesine karşın alerjik tablonun bir daha ortaya çıkmaması da valproik asitle ilişkili olmayabileceğini gösterebilmektedir.

Risperidonun yalnız başına anjiyoödem sebepleri ile ilişkili olarak yayınlanan bir olguda risperidon tedavisinin 3. haftasında anjiyoödem geliştiği, risperidon tedavisinin kesilmesi ve anjiyoödemle yönelik tedavi sonrası klinik durumun düzeldiği belirtilmiştir (8).

Risperidonun doz bağımlı ödem yapabileceği ile ilgili olarak Tamam ve arkadaşları 4 mg/gün risperidon kullanımı ile gelişen ödem olgusunu yayınlamışlardır.

Risperidon dozunun 3 mg/güne düşürülmesi ile ödem gerilediğini bildirmişlerdir (7). Yine Risperidonun doz bağımlı etkisi ile ilgili bir olgu sunumunda risperidon 6 mg/gün'den 2 mg/gün'e düşürüldüğünde ödem kaybolduğu gözlenmiştir (5). Olgumuzda risperidon dozunu düşürerek hastayı takip edebildik. Ancak anjiödem hayati tehlikesi göz önünde bulundurulduğunda ve dermatolojinin de önerisiyle ilacı hemen kesmeyi tercih ettik.

Risperidonun alerjik mekanizmalar aracılığıyla anjiödem sebepleri olabileceği ile ilişkili olarak C1 esteraz inhibitör eksikliği ve buna bağlı C4-C2 aktivasyonu akıllara gelmektedir. C1 esteraz inhibitör eksikliğinin anjiödemde yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Bu enzim inhibitörünün eksikliğinde kinin sisteminin aktive olduğu ve bradikinin konsantrasyonlarında artış olduğu bilinmektedir. Bradikinin artışı da kapiller dilatasyon, nötrofil kemotaksisi gibi anjiödemde yol açan mekanizmalara zemin hazırlamaktadır (18). Herediter anjiödemde bu enzim eksiktir. Sonradan gelişen anjiödemde ise yine C1 esteraz inhibitörü ile ilişkili bir takım mekanizmaların rol oynayabileceği bildirilmiştir (19). Risperidonun anjiödemde sebep olması ile ilgili olarak risperidonun bir takım mekanizmalarla bu enzimin inhibitörünü daha da baskıladığı, böylelikle anjiödem kliniğine neden olacağı veya anjiödem kliniğinin gelişmesine katkıda bulunacağı öngörülebilmektedir (8). Fakat risperidonun hangi tür mekanizmalarla bu enzim inhibitörünü baskıladığı aydınlatılmamıştır.

miştir.

Olgumuzun klinik tablosuna sebep olan mekanizma tip I alerjik reaksiyonu da düşündürmektedir. Tip I alerjik reaksiyonlarda Ig E aracılığı ile histamin ve mast hücre salınımı olmakta ve ürtiker, anjiödem benzeri klinik tablolar gelişebilmektedir. Olgumuzun C1 esteraz düzeyleri ve Ig E düzeyleri normal düzeylerdedir. Bu durumda akıllara "ilaca bağlı gelişen yalancı alerjik reaksiyon" tanısını akıllara getirmektedir. Bu tür reaksiyonların tip I alerjik reaksiyondan farkı Ig E aracılığı ile gelişmemesi ve direkt olarak histamin ve mast hücreleri aracılığı ile oluşmasıdır. Ig E düzeyleri yalancı alerjik reaksiyonda normal düzeylerdedir (20).

Olgumuzun postpartum başlangıçlı psikoz tanısı olması akıllara bir takım immün mekanizmaların postpartum klinik durumunda işlevlerinin değişebileceği ya da artabileceği sorusunu akla getirmektedir. Gebelik ve laktasyon sürecinde birçok immünolojik durumun geliştiği bilinmektedir (21). Bununla ilgili bir literatürde özellikle gebeliğin son aylarında anjiödem gelişebileceği fakat doğumdan sonra böyle bir olguya rastlanmadığı bildirilmiştir (22). Postpartum döneminde anjiödem gelişim mekanizması aydınlatılmamıştır ve bu ilişkiyi araştıran daha çok yayına ihtiyaç vardır.

Anjiödem ve psikotrop ilaçların ilişkisi ile ilgili giderek artan sayıda olgu sunumları yayınlanmaktadır. Bu olgu sunumları, ilaçlar aracılığı ile anjiödem oluşum mekanizmasının daha ayrıntılı araştırılması yönünde yol gösterici olmaktadır.

Kaynaklar:

1. Goldstein JM. The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3:339-349
2. Titusville NJ. Risperdal (risperidone): Full prescribing information.: Janssen Pharmaceutica 2005
3. Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* 1999;60:469-476
4. Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation "atypical" antipsychotics compare? *Psychiatr Q* 2002;73:297-311
5. Sanders R, Lehrer D. Edema associated with addition of risperidone to valproate treatment. *J Clin Psychiatry* 1998; 590:689-690
6. Baldassano CF, Ghaemi SN. Generalized edema with risperidone: divalproex sodium treatment. *J Clin Psychiatry* 1996;57:422
7. Tamam L, Özpoyraz N, Ünal M. Oedema Associated with Risperidone. *Clin Drug Invest* 2002;22:411-414
8. Cooney C, Nagy A. Angio-oedema associated with risperidone. *Brit Med Journal* 1995; 311 (7014): 1204
9. Pasto CL, Bordas OJ, Mercadal OG, Perez VA, Jodar MR. Prophylaxis and treatment of hereditary and acquired angioedema at HUB; use of the C1-esterase inhibitor. *Farm Hosp.* 2003; 27: 346-352
10. Nolan L, O'Mally K. Prescribing for the elderly. Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatric Soc* 1988; 36:142-149
11. Belle LL, Safran S. Drug interactions and toxicities in patients with AIDS. *Curr Opin Infect Dis* 1992; 5: 231-240
12. Evans WE, Relling MW. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-491

13. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf.* 2001; 24: 599-606
14. Bruni J, Wilder BJ. Valproic acid. Review of a new antiepileptic drug. *Arch Neurol.* 1979;36:393-398
15. Wattum V, Joost P. Valproic acid and Risperidone *Journal of American academy of child and adolescent Psychiatry* 2001;40:866-867
16. Sanders R. Valproate-related Edema. *Clinical Neuropharmacology* 2001; 24:123-124
17. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Giacobello T, Madaia AG, Perucca E. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comediation with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit* 2000;22:481-485
18. Kerr MA and Yeung-Laiwah AAC "C1-Inhibitor Deficiency and Angioedema," *Complement in Health and Disease*, Whaley K, ed, MTP Press Limited, 1979; 53
19. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, Davis AE, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fáy K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Füst G, Giacomelli R, Gröner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmár L, Kaposi PN, Karádi I, Kitzinger A, Kollár T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martinez-Saguer I, Monnier N, Nagy I, Németh E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche O, Rusicke E, Späth PJ, Szendei G, Takács E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceeding of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allerg Clin Immunol.* 2004;114: 51-131
20. Weiss ME. Recognising drug allergy. How to differentiate true allergy from adverse drug reactions? *Postgrad Med* 2005;117:32-36
21. Weber RW, Nelson HS Immunologic and atopic aspects of pregnancy and lactation *Annals of Allergy* 1986;57:159-166
22. Frank MM: Hereditary angioedema:the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:580