

소아에서 비스테로이드항염증제 약물알레르기 4례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실 소아천식아토피센터¹,
알레르기질환표준화연구센터², 서울아산병원 약제팀³

박근미^{1,3} · 서주희^{1,2} · 김형영^{1,2} · 유진호¹ · 홍수종^{1,2}

=Abstract=

Four Cases of Drug Allergy Caused by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Children

Geun Mi Park, BS^{1,3}, Ju-Hee Seo, MD.^{1,2}, Hyung Young Kim, MD.^{1,2},
Jinho Yu, MD., Ph.D.¹, Soo-Jong Hong, MD., Ph.D.^{1,2}

¹Childhood Asthma Atopy Center, ²Research Center for Standardization of Allergic Diseases,
Department of Pediatrics, ³Department of Pharmacy, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which reduce the production of prostaglandin by inhibiting cyclooxygenase (COX), are widely used in children as antipyretic, analgesic, or anti-inflammatory drugs. They are known to be a major cause of pediatric drug allergies, which are diagnosed by a drug provocation test. The mechanism comprises an immunoglobulin E- or T cell-mediated immune reaction or pseudoallergy caused by the inhibition of COX-1. The diagnosis of NSAIDs drug allergy requires a differential, because there is a high cross-reactivity between NSAIDs. In this study, oral provocation tests with ibuprofen, acetaminophen, diclofenac and celecoxib were carried out, and various types of NSAIDs and acetaminophen allergies were observed. Safe drugs were recommended for each patient according to the test results. We report four cases of NSAIDs and acetaminophen allergy and include the results of oral provocation tests.

[*Pediatr Allergy Respi Dis (Korea)* 2011;21:344-349]

Key Words : Non-steroidal anti-inflammatory agents, Allergy, Drug hypersensitivity, Oral provocation test

서 론

아세트아미노펜과 비스테로이드항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 cyclooxygenase (COX)를 억제하여 prostaglandin의 생성을 감소시켜 해열, 진통, 소염작용을 나타내는 약물로, 임상에서 소아에게 가장 빈번하게 사용되는 약제이다. NSAIDs는 항생제와 함께 소

아에서 발생하는 약물알레르기에서 다빈도 원인약제이며,¹⁾ 기존 연구에 따르면 약물알레르기 병력을 가진 환자에서 대부분 진단을 받지 않고 약제를 회피하거나 많은 경우 재투여로 인한 재반응을 경험하는 것으로 나타났다.¹⁾ 또한 약물알레르기 병력을 가진 환자를 대상으로 진단검사를 시행한 결과, 실제 약물알레르기는 매우 적으며 대부분의 환자는 의심 약물에 알레르기반응을 나타내지 않는 것으로 보고되고 있어 약물알레르기 병력의 상당수가 오인되어 있을 것으로 추정되고 있다.²⁾ 국내의 의료진을 대상으로 한 실태조사에서도, 응답자의 98%에서 약물알레르기 검사의 필요성에 동의하였으나, 인력 및 시설의 부족과 시행방법의 미숙, 검사해석의 어려움 등의 이유로, 현재 약물알레르기 검사를 시행하고

접수: 2011년 5월 23일, 수정: 2011년 6월 19일
승인: 2011년 6월 22일
책임저자: 홍수종, 서울시 송파구 풍납 2동
울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과
Tel: 02)3010-3379 Fax: 02)473-3725
E-mail: sjhong@amc.seoul.kr

있는 경우는 57%였다.³⁾ 약물알레르기 진단에 있어 피부반응시험, 특히 immunoglobulin E (IgE) 측정, basophil activation test 등의 검사법이 있으나 현재까지 임상적으로 아세트아미노펜과 NSAIDs 약물알레르기의 진단이 가능한 검사방법은 약물유발시험이 유일하다.⁴⁾ 저자들은 약물과민 반응으로 내원한 소아 4명에서 약물유발시험으로 아세트아미노펜과 NSAIDs 약물과민반응을 진단하였기에 보고하는 바이다.

증 례 1

환 아: 이OO, 8세 남아(37 kg)

주 소: 경구약 복용 후 발생한 전신 두드러기

현병력: 상기도 감염으로 트라몰정(acetaminophen), 애니펜정(dexibuprofen), 맥시크란(amoxicillin, clavulanate), 네오메디코푸정(cafeine, chlorpheniramine, dihydrocodeine, methyl ephedrine) 복용 후 30분 내 전신 두드러기와 함께 졸음을 호소하며 의식저하를 보였으나 바로 회복되었다. 이전에도 타이레놀시럽 복용 후 전신 두드러기를 경험한 적이 있고, 그 이후에도 감기약으로 트라몰정, 네오메디코푸정, 비졸본(bromhexine)정, 코푸시럽에스 복용 후 30분 내 전신 두드러기와 눈과 입술의 부종으로 병원에 내원 후 항히스타민제 주사 투여로 호전되는 등 현재까지 총 4회의 약물과민반응을 경험하였다.

과거력: 특이 사항 없음

가족력: 어머니가 천식과 비염이 있다.

계통적 병력 및 진찰 소견: 외래 내원 당시에는 증상이 소실되어 생체 징후에 이상소견은 없었고, 비염이 있었다.

검사소견: 말초혈액 총 호산구수는 $290/\text{mm}^3$, 총 IgE

512 U/L이었고 UniCAP 검사(Phardia, Uppsala, Sweden)로 측정된 혈청 특이 IgE 항체검사에서 북아메리카 집먼지진드기 31.3 kU/L, 유럽 집먼지진드기 85.1 kU/L, 고양이 1.19 kU/L, 개 0.81 kU/L, 곰팡이 14.6 kU/L, 우유 0.38 kU/L을 보였고, 바퀴벌레와 난백에는 음성을 보였다. 55종의 혼한 흡입항원 및 음식물항원을 이용한 피부단자시험에서 유럽, 북아메리카 집먼지진드기와 꽃가루, 고양이, 곰팡이에 양성을 보였다. 저자들은 피내시험의 경우 15-20분 경과 후 10 mm 이상을 양성으로 규정하였는데 생리식염수에 녹인 acetaminophen 100 mg/mL과 ibuprofen 100 mg/mL을 이용한 피부단자시험과 피내시험은 모두 음성을 보였고, 2시간 경과 후부터 acetaminophen 피내시험 부위의 팽진이 30×22 mm까지 증가되었다가 약물 투여 없이 호전되었다.

경구유발시험: Acetaminophen 경구유발검사 시 370 mg (10 mg/kg)에서 30분 내 전신 두드러기와 전신 가려움을 호소하여 항히스타민제를 투여했으나 증상호전 없었고 스테로이드 투여 후 호전되었다. 시간경과에 따라 졸음과 현기증을 호소했으나 정상 활력증후를 보였고 자연히 호전되었다. Ibuprofen 경구유발검사에는 최종 600 mg (16 mg/g)까지 음성을 보여 acetaminophen 알레르기로 확인되었다. (Fig. 1)

임상경과: 환아는 약 1년 동안 본원 외래 추적 관찰하였고 acetaminophen은 복용하지 않았으며 필요 시 ibuprofen을 복용하였고 과민증상은 없었다.

증 례 2

환 아: 김OO, 13세, 남아(69.5 kg)

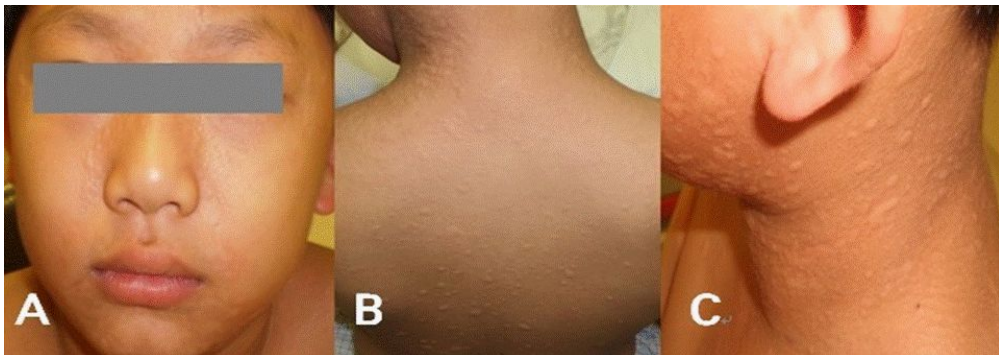


Fig. 1. The figures show urticaria after oral provocation test of acetaminophen on the face (A), back (B) and neck (C).

주 소: 감기약 복용 후 발생한 호흡곤란

현병력: 감기약으로 슈다페드(pseudoephedrine), 사이버정(diacetylcysteinate), 켈박스정(amoxicillin), 프리메정(dexibuprofen) 복용 2-3시간 후 두드러기와 눈과 입술의 혈관부종 및 호흡곤란으로 응급실을 내원하였고, 3개월 전부터 반복적인 두드러기가 지속되었다.

과거력: 특이 사항 없음

가족력: 여동생이 아토피피부염이 있다.

계통적 병력 및 진찰 소견: 외래 내원 당시는 증상이 소실되어 생체 징후에 이상소견은 없었고 비염을 보였다.

검사소견: 말초혈액 총 호산구수는 $90/\text{mm}^3$, 총 IgE 275 kU/L이었고 UniCAP 검사로 측정된 혈청 특이 IgE 항체검사서에서 바퀴벌레에 0.45 kU/L을 보이고, 그 외 집먼지진드기, 개, 고양이, 곰팡이에 모두 음성을 보였다. 55종의 혼한 흡입항원 및 음식물항원을 이용한 피부단자시험에서도 모두 음성을 보였다. 생리식염수에 녹인 acetaminophen 100 mg/mL과 ibuprofen 10 mg/mL을 이용한 피부단자시험과 피내시험은 모두 음성을 보였다.

경구유발시험: Acetaminophen 경구유발검사 시 3번째 용량인 350 mg (5 mg/kg) 복용 30분 이내에 얼굴과 등을 시작으로 전신 두드러기를 보이기 시작했고 770 mg (11 mg/kg) 복용 이후에는 심한 가려움을 호소했다. Ibuprofen 경구유발검사에서는 3번째 용량인 200 mg (2.9 mg/kg)을 복용한 후 30분 이내에 acetaminophen보다 더 심한 두드러기와 입술 부종, 전신 가려움을 호소하고 손바닥 전체에 홍반을 보이고 오른쪽 엄지손가락의 부종을 보였다. Celecoxib 경구유발검사에서는 200 mg까지 음성을 보여 NSAIDs 가성알레르기로 확인되었다.

임상경과: 모든 NSAIDs를 제한하고 필요 시 celecoxib를 복용하도록 하고 추적관찰 중이다.

증 례 3

환 아: 한OO, 15세, 여아(58 kg)

주 소: 소염진통제 과민반응

현병력: 부루펜이 포함된 약 복용 1시간 후 전신 두드러기와 천막소리가 나타났고, 그 이전에도 diclofenac과 항생제를 함께 복용하고 얼굴 부종과 호흡곤란 등 2-3차례 유사 증상을 경험하였다. 평소 acetaminophen 복용 시 알레르기 반응은 없었다.

과거력: 아토피피부염이 있었다.

가족력: 특이 사항 없음

계통적 병력 및 진찰소견: 외래 내원 당시는 증상이 소실되어 생체 징후에 이상소견은 없었고 아토피피부염으로 인한 국소 부위에 태선화를 보였다.

검사소견: 말초혈액 총 호산구수는 $40/\text{mm}^3$, 총 IgE 109 kU/L이었고 UniCAP 검사로 측정된 혈청 특이 IgE 항체검사서에서 북아메리카와 유럽형 집먼지진드기에 각각 29.6 kU/L, 43.7 kU/L을 보이고, 그 외 개, 고양이, 곰팡이, 바퀴벌레에 모두 음성을 보였다. 55종의 혼한 흡입항원 및 음식물항원을 이용한 피부단자시험에서도 집먼지진드기 2종 외에 모두 음성을 보였다. 생리식염수에 녹인 ibuprofen 1 mg/mL과 diclofenac sodium 10 mg/mL을 이용한 피부단자시험과 피내시험은 모두 음성을 보였다.

경구유발시험: Ibuprofen 약물유발검사 시 400 mg (6.9 mg/kg)에서 복용 30분 내 전신 두드러기와 눈과 입술의 부종 및 시간경과에 따라 콧물, 천막소리, 쉼쉼거림과 호흡곤란을 보였다. 벤토린과 항히스타민, 에피네프린 사용으로 증상은 호전되었으며, diclofenac 경구유발검사에서는 최종 100 mg까지 음성을 보여 ibuprofen 알레르기로 확인되었다.

임상경과: Ibuprofen은 제한하도록 하고 그 외 acetaminophen과 diclofenac을 복용하도록 했다.

증 례 4

환 아: 한OO, 8세, 남아(22.5 kg)

주 소: 부루펜 복용 후 발생한 눈 혈관부종, 가려움 및 호흡곤란

현병력: 해열제로 부루펜 복용 1시간 내에 전신 가려움, 얼굴 부종(특히 눈 주위) 및 호흡곤란을 보이고 눈이 안보인다고 하여 응급실에 내원하였다. 8개월 전부터 반복적인 두드러기가 발생하고 있고 주로 운동이나 샤워 이후 열이 날 때 심해지고 엉덩이에 두드러기가 많이 발생한다고 호소하였다. 타이레놀 복용 후에도 약한 피부과민반응을 경험한 적이 있었다.

과거력: 3세경 3-4차례의 피부발진이 있었다.

가족력: 특이 사항 없음

계통적 병력 및 진찰소견: 외래 내원 당시는 증상이 소실되어 생체 징후에 이상소견은 없었고 비염을 보였다.

검사소견: 말초혈액 총 호산구수는 $20/\text{mm}^3$, 총 IgE 564 kU/L이었고 UniCAP 검사로 측정된 혈청 특이 IgE 항체검사서에서 난백, 우유, 땅콩, 대두, 밀, 생선에 음성을 보였다. 55종의 혼한 흡입항원 및 음식물항원을 이용한 피부단

자시험에서 유럽, 북아메리카 집먼지진드기에 양성을 보였고 약물피부시험은 시행하지 않았다.

경구유발시험 : Acetaminophen 경구유발검사서 160 mg (7 mg/kg)에서 20분 후 종아리와 얼굴에 두드러기를 시작으로 이후 손등, 사타구니에 두드러기가 나타나고 손가락 부종을 보였다. Ibuprofen 경구유발검사 시 60 mg (2.7 mg/kg)에서 5분 이내에 가슴과 엉덩이를 중심으로 전신에 심한 두드러기와 입술부종을 보이고 전신 가려움을 호소했다. 선택적 COX-2 억제제인 celecoxib 경구유발검사에는 축적용량으로 소아 최대용량(100 mg)까지 알레르기반응을 보이지 않아 NSAIDs 가성알레르기로 확인되었다.(Fig. 2)

임상경과 : 모든 NSAIDs를 제한하고 필요 시 celecoxib를 복용하도록 하고 추적관찰 중이다.

고 찰

아세트아미노펜과 NSAIDs에 의한 약물알레르기는 COX-1 억제에 의해 발생하는 가성알레르기와 IgE와 T 세포매개에 의해 발생하는 면역학적인 알레르기반응에 의한 다. 가성알레르기는 1) 천식, 비염, 비염, 부비동염을 가진 환자에서 발생하는 NSAIDs 유발성 비염과 천식, 2) 만성 특발성 두드러기를 가진 환자에서 발생하는 NSAID 유발성 두드러기와 혈관부종, 3) 기저 질환이 없는 환자에서 여러 NSAIDs에 의해 유발하는 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스로 분류되며, COX-1억제와 관련하여 다른 NSAIDs와의 교차 반응성이 높다. 알레르기반응으로는 IgE에 의한 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스 반응이 있으며, T 세포매개에 의해 약한 약발진부터 Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug

rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)에 이르는 지연형 반응이 발생하며, 다른 NSAIDs와의 교차 반응성이 낮다.

만성호흡기 질환을 가진 환자에서 특징적으로 나타나는 NSAIDs 유발성 천식은 성인천식환자의 20%,⁵⁾ 소아천식 환자에서 0-20%로 보고되고 있으며, NSAIDs에 의한 COX 효소의 저해로 아라키도닉산(arachidonic acid)의 대사작용이 lipoxygenase 경로로 이동하게 되고, 이로 인한 cysteinyl leukotrienes의 생성 증가가 기관지 수축을 일으키는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 아스피린의 경우, 경구, 기관지, 비강유발시험이 가능하며, 아스피린 외의 여러 NSAIDs의 경우 경구유발시험만이 유일한 검사방법이다.

약물유발시험(drug provocation test)은 의심되는 약물을 간격을 두고 점진적으로 용량을 증가시키면서 투여한 후 관찰하는 방법으로, 약물알레르기에서 원인 약물을 확진하거나 대체 약물의 안전성 확인을 위해 시행할 수 있다. 그러나 급성 감염 시기나 심혈관계, 간 또는 신장 등의 기저질환, 조절되지 않는 천식을 가진 환자나, SJS, TEN, DRESS 등의 심한 피부박탈반응이나 피부 외의 다른 장기를 침범하는 중증의 약물알레르기 병력을 가진 환자에서는 시행해서는 안되며, 반응 후 최소 4주 경과 이후에 검사하는 것이 추천된다.⁷⁾ 유럽알레르기 및 임상면역학회(European Academy of Allergy and Clinical Immunology)를 중심으로 결성된 European Network for Drug Allergy에 의하여 약물유발시험의 일반적인 지침이 제시되었다.⁸⁾ 반응의 중증도에 따라 초기용량을 조정하여, 치료용량까지 증량하여 검사하는데, 이때 초기용량은 즉시형 반응의 경우는 치료용량의 1/10,000-1/10 범위로, 최소 30분의 간격을 유지하고,⁸⁾ 비즉시형 반응의 경우 치료용량의 1/100을 초과하지 않도록 하며, 수시간에서 수일의 간격이 필요할 수 있다.⁹⁾

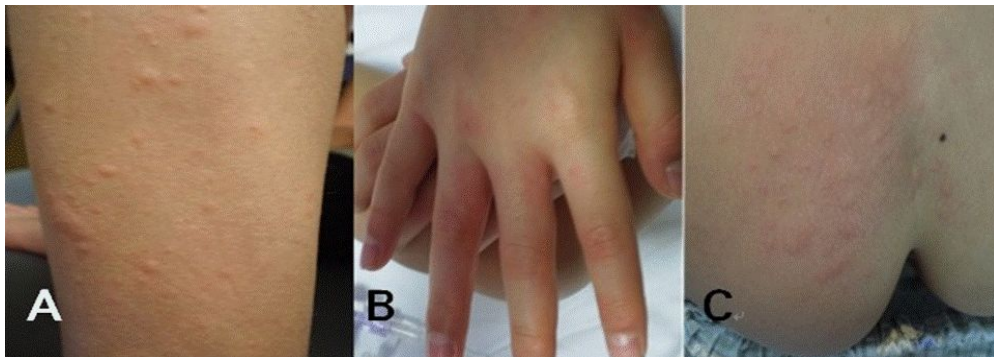


Fig. 2. Urticaria on the leg (A) and swollen fingers (B) after acetaminophen provocation test, urticaria on bottom after ibuprofen provocation test (C).

외래나 입원검사 모두가 가능하나, 심한 알레르기반응이 나타날 가능성이 낮을 것으로 예상될지라도, 항상 위험성을 고려하여 반드시 알레르기 전문가에 의해, 응급처치시설이 완비된 곳에서 시행해야 한다. 분명한 과거력을 지닌 환자의 양성 약물유발검사결과로 약물알레르기를 확진할 수 있다. 그러나, 심리적 증상이나 기저 질환 등에 의한 위양성(false-positive)을 고려해야 하며, 항알레르기 효과를 보이는 약물에 의한 차폐(masking), 공동인자(cofactor: 빛, 약물상호작용, 바이러스감염 등)의 부재, 약물알레르기반응과 검사 사이의 장기 시간 경과 등의 위음성(false-negative)의 요소들이 있을 수 있다.

저자들은 본 증례에서 경구유발검사 전 나타날 수 있는 심한 알레르기반응의 위험성에 대해 환자에게 충분히 설명하고, 환자의 동의 하에 입원검사로 진행되었으며, 입원 1주일 전부터 스테로이드나 항히스타민제를 포함한 모든 약제는 복용하지 않았다. 심한 알레르기반응에 대비하여 검사 전 정맥주사용 혈관을 확보하고 주사용 항히스타민제, 스테로이드와 에피네프린 등의 약물을 구비하였다. 검사용 약물은 1/100의 용량에서 4-5 단계로 증량하여, 마지막 용량은 치료용량으로 하였으며, 축적용량은 하루최대용량을 넘지 않도록 했다. 미량의 약물 조제 시 락토스가 함께 배산되었고, 각 단계는 1시간 간격으로 하여 단계 전후로 활력 증후를 측정하고 그 외의 증상 유무를 관찰하였다. 마지막 용량의 약물 복용 후 3시간까지 면밀히 관찰하고 그 이후 증상도 보고하도록 하였다.

본 사례의 모든 환자들은 약물알레르기 반응 발생 시 NSAIDs와 항생제를 함께 복용하였으며, 자세한 병력 청취를 통해 원인약제로 NSAIDs를 우선하여 검사할 수 있었다. 증례2와 4의 환자들의 경우 만성두드러기를 보이고 있어 NSAIDs 가성알레르기에 가능성을 두었고 경구유발검사 결과 ‘만성 특발성 두드러기를 가진 환자에서 발생하는 NSAID 유발성 두드러기와 혈관부종의 가성알레르기’로 확진하였다. Acetaminophen은 여러 연구에서 다른 NSAIDs와의 교차 반응이 적은 것을 보여 주어 NSAIDs 약물알레르기 환아에서 우선적으로 고려해 볼 수 있다.^{10, 11)} 이는 COX-1과 COX-2에 대한 작용이 적고, 주로 중추의 COX-3를 억제하는 것에 기인하는 것으로 본다. 그러나 본 증례에서는 NSAIDs 가성알레르기를 가진 환자들이 acetaminophen에도 함께 알레르기반응을 나타내었고 NSAIDs 가성알레르기의 경우 COX-1억제에 의해 발생하는 것으로 동일 기전을 갖는 모든 약제에 교차 반응성을 보일 수 있어, 저자들은 acetaminophen과 ibuprofen 검사 후 바로 selective COX-2 저해제인 celecoxib를 사용하였다.(Table 1) Selective COX-2 저해제는 아스피린과민성 천식이나 두드러기, 혈관부종을 보이는 NSAIDs 알레르기 환자에서 안전하게 사용할 수 있다.^{12, 13)} 그러나 만약 본 사례와 달리, 지속적인 NSAIDs의 복용이 필요한 경우라면, celecoxib의 심혈관계 혈전생성과 관련된 부작용을 고려할 때, 비교적 교차 반응성이 낮은 semi-selective COX-2 억제제인 nimesulide나 meloxicam을 우선 시도하는 것을 생각해 볼 수 있겠다.⁶⁾

Table 1. Results of Drug Allergy Tests in Four Cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Allergic disease	Allergic rhinitis	Allergic rhinitis Chronic urticaria	-	Allergic rhinitis Chronic urticaria
Skin test	1. Acetaminophen : negative 2. Ibuprofen : negative	1. Acetaminophen : negative 2. Ibuprofen : negative	1. Diclofenac : negative 2. Ibuprofen : negative	No test
Provocation test	1.Acetaminophen : positive 2. Ibuprofen : negative	1. Acetaminophen : positive 2. Ibuprofen : positive 3. Celecoxib : negative	1. Ibuprofen : positive 2. Diclofenac : negative	1. Acetaminophen : positive 2. Ibuprofen : positive 3. Celecoxib : negative
Diagnosis	Acetaminophen allergy	NSAIDs pseudoallergy	Ibuprofen allergy	NSAIDs pseudoallergy
Alternative drug	Ibuprofen	Celecoxib	Acetaminophen Diclofenac	Celecoxib

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

증례2 환아병력의 경우 약물 복용 후 2-3시간 경과 후에 반응이 발생하였는데, 이는 가성알레르기의 경우 반응 발생시간이 3시간 이내로 다소 지연을 보일 수도 있다는 기존 보고와 일치한다.⁴⁾ 그러나 경구유발시험에서는 연속적인 약제 복용에서 3번째 용량 복용 이후 30분 이내 반응으로 양성판정을 하게 되어 병력과 동일한 경과시간을 보였는지를 명확히 확인할 수는 없었다. 경구유발시험 전 피부반응시험을 실시하였으나 모두 음성을 보여 진단에 도움을 얻지는 못했다. 현재까지는 소아에서 NSAIDs 약물알레르기 진단을 위해서는 경구유발시험을 시행하는 것이 유일한 검사로 보인다. NSAIDs 약물알레르기는 주로 가성알레르기가 흔하게 나타나지만 면역학적 기전에 의한 특정 약물에 대한 알레르기도 발생하며, 유발시험을 통해 정확한 진단에 따른 원인약물 규명과 대체 약물의 안전성 확인이 필요하다. 저자들은 검사 후 환아들에게 약물알레르기카드를 발급하여 다른 의료기관에서 약물 사용에 주의하도록 교육하였다.

요 약

NSAIDs 약물알레르기는 소아에서 다빈도 약물알레르기로 다른 NSAIDs와의 교차 반응성이 높아 정확한 진단이 필요하다. 저자들은 소아에서 경구유발시험을 통하여 NSAIDs 가성알레르기, ibuprofen 알레르기, acetaminophen 알레르기의 다양한 약물알레르기를 진단하였기에 이를 보고 하는 바이다.

참 고 문 헌

- Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82-5.
- Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-8.
- Kim SH. The current state of drug allergy test. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:630-42.
- Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S126-37.
- Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86.
- Sánchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376-80.
- Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:567-84.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
- Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
- Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1366-9.
- Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois ML, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005;60:1174-7.
- Liccardi G, Cazzola M, De Giglio C, Manfredi D, Piscitelli E, D'Amato M, et al. Safety of celecoxib in patients with adverse skin reactions to acetaminophen (paracetamol) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:249-53.
- Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675-80.