

아스피린 및 비스테로이드성 항염증제 과민반응

인하대학교 의학전문대학원 내과학교실

김 철 우

Hypersensitivity to Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

Cheol-Woo Kim

Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely used medications, based on their antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory effects. However, both aspirin and NSAIDs cause hypersensitivity reactions through immunologic as well as non-immunologic mechanisms. Except for the rare single-NSAID-induced reaction, most hypersensitivity reactions show cross-reactive features to other NSAIDs regardless of their chemical structure. An accurate correct medical history is the most important diagnostic approach, whereas the roles of blood and skin tests are limited in the majority of cases of NSAIDs hypersensitivity. Although able to confirm the presence of a hypersensitivity reaction, an oral or bronchial provocation test should be performed only under the supervision of a skilled physician at a well-equipped institution. Avoidance of the causative NSAID and all cross-reactive NSAIDs is the cornerstone of management. Patients who require treatment with aspirin or NSAIDs can undergo aspirin desensitization. Genetic predisposition to hypersensitivity to NSAIDs have been demonstrated, but a clear understanding of the pathophysiologic and phenotypic diversity of these hypersensitivity reactions requires further studies, including functional ones. (Korean J Med 2014;87:659-664)

Keywords: Aspirin; Nonsteroidal anti-inflammatory drug; Hypersensitivity; Allergy

서 론

아스피린과 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 해열, 진통 및 소염 효과로 인하여 다양한 분야에서 널리 사용되는 약제이다. 아스피린과 NSAIDs는 약물유해반응을 일으키는 가장 흔한 약제로 전체 유해반응의 약 25% 정도를 차지하며[1], 우리나라에서도 약

물유해반응을 일으키는 가장 흔한 원인의 하나로 알려져 있다[2,3].

아스피린과 NSAIDs에 의한 약물유해반응은 발생기전 및 임상양상에 따라 A형과 B형으로 분류한다. A형 반응은 고유한 약리학적 기능이나 약물-약물 상호작용에 의해서 나타나는 용량의존적 반응으로 소화불량, 위궤양 또는 출혈 등을 예로 들 수 있다. B형 약물유해반응은 발생을 예측하기 어렵

Correspondence to Cheol-Woo Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea

Tel: +82-32-890-3495, Fax: +82-32-882-6578, E-mail: cwkim1805@inha.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Clinical manifestation of hypersensitivity reaction to aspirin and NSAIDs

Timing of reaction	Reaction	Clinical manifestation
Acute	Immunologic type I	Anaphylaxis, urticaria, angioedema
	Non-immunologic	Asthma exacerbation, urticaria, angioedema
Delayed (more than several hours after exposure)	Immunologic type II	Hemolytic anemia, thrombocytopenia
	Immunologic type III	Serum sickness, vasculitis
	Immunologic type IV	Contact dermatitis, severe exfoliative dermatoses (eg, SJS/TEN), AGEP, DRESS syndrome
	Non-immunologic	Pneumonitis, aseptic meningitis, nephritis

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis; AGEP, Acute generalized exanthematous pustulosis; DRESS syndrome, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome.

고 투여 용량에 관계없이 발생하며, 약리학적 작용과 관련이 없고 개인에 따른 면역학적 또는 유전적 소인에 의하여 나타나는 것으로, 약물 복용 후 천식의 악화, 두드러기, 혈관부종 등을 예로 들 수 있다. 아스피린과 NSAIDs에 의하여 나타나는 B형 유해반응을 예전부터 아스피린 과민반응으로 부르고 있으나, 실제 임상에서는 아스피린보다 NSAIDs 사용이 훨씬 많기 때문에 NSAIDs 복용 후 나타나는 과민반응의 빈도가 훨씬 높아 최근에는 이를 NSAIDs 과민반응으로 부르기도 한다[4]. 본고에서는 아스피린 또는 NSAIDs에 의한 과민반응을 NSAIDs 과민반응으로 통칭하고, NSAIDs 과민반응의 분류, 기전 및 진단적 접근에 대하여 간단히 살펴보고자 한다.

본 론

분류

NSAIDs 과민반응은 투여 후 반응이 나타나는 시간에 따라 즉시반응과 지연반응으로 나눈다. 즉시반응은 두드러기, 기관지수축 또는 ана필락시스와 같이 약물 노출 후 1시간 이내에 발생하며, 지연반응은 약물 투여 1시간 이후에 발생하고 반점구진상 발진과 같은 다양한 피부발진과 발열, 장기 침범 양상을 나타낸다. 또한 아스피린과 NSAIDs는 투여 후 제1-4형 면역학적 기전으로 과민반응을 일으킬 수 있으며, 그 외 비면역학적 기전에 의하여 다양한 이상반응을 일으킬 수 있다(Table 1).

최근에는 NSAIDs 과민반응을 다른 NSAIDs와의 교차반응 여부 및 기저 질환에 따라 분류한다[4]. 교차반응을 보이는 형태로는 NSAIDs 또는 아스피린에 의해 악화되는 호흡기 질

환(NSAIDs-exacerbated respiratory disease, NERD 또는 aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD), NSAIDs에 의해 악화되는 피부 질환(NSAIDs-exacerbated cutaneous disease, NECD), NSAIDs에 의한 두드러기/혈관부종(NSAIDs-induced urticaria/angioedema, NIUA) 등이 있으며, 교차반응이 없는 과민반응으로 단일 NSAID에 의한 두드러기/혈관부종 또는 ана필락시스(single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis, SNIUAA)와 단일 NSAID에 의한 지연형 반응(single-NSAID-induced delayed reaction, SNIDR) 등이 있다(Table 2).

NERD/AERD

일반인에서 NSAIDs 과민반응은 0.3% 정도이나[5] 성인 천식환자에서는 약 10-20%까지 과민반응이 보고되어 있다[6]. 또한 스테로이드 의존성 성인 천식환자에서 NSAIDs 과민반응의 빈도가 높으며, 비용종이나 부비동염이 동반된 천식환자의 약 1/3 정도가 아스피린 과민반응을 가지고 있다. 부비동염이나 비용종, 천식, 아스피린 과민반응 세 가지가 모두 있는 경우를 Samter 세증후(Samter's triad)라고 한다[7]. 따라서 비용종 등이 있는 천식 환자에게 아스피린이나 NSAIDs를 투여할 때에는 주의를 요한다.

천식 환자에서 NSAIDs 과민반응의 기전은 명확하지 않으나 아라키돈산 대사와 관련된 약리학적 효과와 관계가 있다(Fig. 1). 즉 아스피린과 NSAIDs는 세포막의 아라키돈산 대사에 중요한 효소인 시클로옥시게네아제(cyclooxygenase, COX)를 억제하여 해열, 진통 및 항염증 작용을 나타낸다. 그러나 COX, 특히 COX-1이 차단됨으로써 류코트리엔(leukotriene, LT)을 합성하는 LTC₄-synthase를 억제하는 Prostaglandin E₂

Table 2. Classification of hypersensitivity reaction to aspirin and NSAIDs

Reaction	Underlying disease	Cross-reactivity	Clinical manifestation	Mechanism
NERD	Asthma, rhinosinusitis/polyp	Cross-reactive	Asthma, rhinitis	COX-1 inhibition
NECD	Chronic urticaria	Cross-reactive	Urticaria/angioedema	COX-1 inhibition
NIUA		Cross-reactive	Urticaria/angioedema	COX-1 inhibition
SNIUAA		Single drug-induced	Urticaria/angioedema, anaphylaxis	IgE mediated
SNIDR		Single (or multiple) drug-induced	SJS/TEN, AGEP Fixed drug eruptions	T cell mediated, Other

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NERD, NSAIDs-exacerbated respiratory disease; COX, cyclooxygenase; NECD, NSAIDs-exacerbated cutaneous disease; NIUA, NSAIDs-induced urticaria/angioedema; SNIUAA, single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis; IgE, immunoglobulin E; SNIDR, single-NSAID-induced delayed reaction; SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis; AGEP, Acute generalized exanthematous pustulosis.

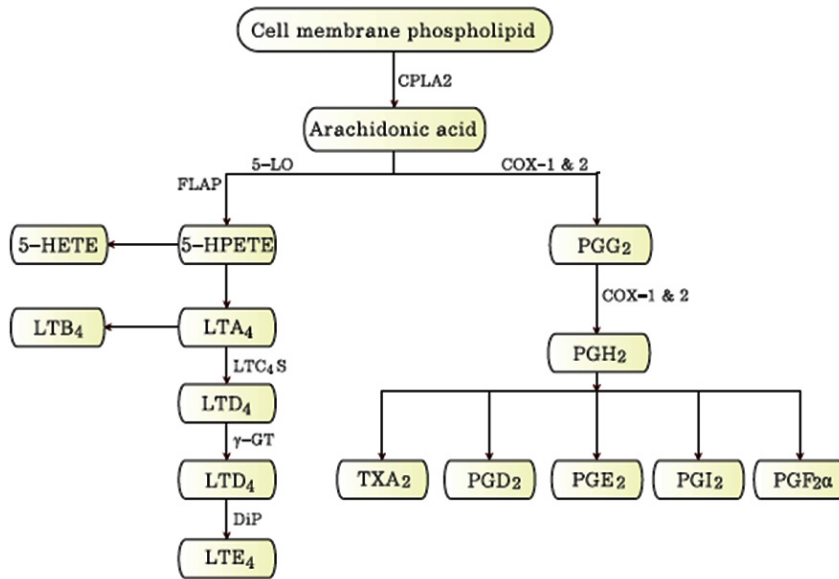


Figure 1. Metabolism of arachidonic acid (from Inflammatory Chemical Mediators. In: Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Asthma and allergic diseases. 2nd ed. Seoul: Ryo Moon Gak.P.Co, 2012;118). CPLA2, phospholipase A2; 5-LO, 5-lipoxygenase; COX, cyclooxygenase; FLAP, 5-lipoxygenase-activating protein; 5-HETE, 5-hydroxyeicosatetraenoic acids; 5-HPETE, 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acids; PGG₂, prostaglandin G₂; LTB₄, leukotriene B₄; LTA₄, leukotriene A₄; LTC₄S, leukotriene C₄ synthase; PGH₂, prostaglandin H₂; LTD₄, leukotriene D₄; γ-GT, γ-glutamyl transpeptidase; DiP, dipeptidases; TXA₂, thromboxane A₂; PGD₂, prostaglandin D₂; PGE₂, prostaglandine E₂; PGI₂, prostaglandin I₂; PGF₂α, prostaglandin F₂a; LTE₄, leukotriene E₄.

(PGE₂) 형성이 줄어들고, 아라키돈산의 다른 중요 대사 경로인 5-리폭시게나아제(5-lipoxygenase, 5-LO) 경로가 상대적으로 우세해져 류코트리엔 생성이 증가하게 된다. 이렇게 증가된 LTC₄, LTD₄, LTE₄ 등은 기관지수축을 일으키고 기도 점액분비를 촉진하며 기도 염증을 심화시켜 천식을 악화시킨다[8].

NERD 진단을 위해서는 복용한 약물의 종류, 약물복용 후 증상 발생까지의 시간 및 증상 등에 대한 자세한 병력청취가 필요하며, 면역학적 기전으로 나타나지 않기 때문에 혈액 검사나 피부시험은 도움이 되지 않는다. 경구 아스피린 유발시험 또는 lysine-aspirin을 이용한 흡입 기관지유발시험을 통하

여 확진할 수 있으며[9], 심한 천식 반응이 나타날 수 있기 때문에 폐기능 저하가 심한 중증 천식환자에서는 시행을 금하며, 경험이 풍부한 의사가 응급 상황에 대비한 장비 등을 갖춘 상태에서 조심스럽게 시행하여야 한다.

NERD 환자의 대부분은 여러 NSAIDs에 대하여 교차반응을 보이며, 교차반응의 정도는 COX에 대한 선택적 억제 정도에 따라 다르다(Table 3). 즉 COX-1에 대한 억제효과가 큰 비선택적 COX 차단제인 대부분의 NSAIDs 사이는 교차반응을 보이며, COX-2에 대한 선택적 억제기능이 비교적 큰 meloxicam이나 nimesulide도 일부 환자에서 교차반응을 일으키므로 가급적 피해야 하고, celecoxib와 같은 선택적 COX-2 차

Table 3. COX-selectivity of NSAIDs

Nonselective COX inhibitors
Aspirin
Aceclofenac, diclofenac, indomethacin, ketorolac, sulindac
Dexibuprofen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, loxoprofen, naproxen
Mefenamic acid, flufenamic acid, meclofenamic acid, tolfenamic acid
Piroxicam, tenoxicam, dorcixam, lornoxicam
Phenazone, phenylbutazone, propyphenazone
More COX-2 inhibitors
Etodolac, meloxicam, nemesulide
Selective COX-2 inhibitor
Celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, parecoxib, parvocoxib

COX, cyclooxygenase; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

단제는 안전하게 사용할 수 있다. 저용량의 acetaminophen의 경우 NERD 환자에서 비교적 안전하게 투여할 수 있으나, acetaminophen을 1,000 mg 이상으로 고용량 투여하는 경우 COX-1 억제효과가 나타나 교차반응을 보일 수 있으므로 주의를 요한다[1,10].

NECD

만성 두드러기나 혈관부종 환자의 약 1/3은 아스피린이나 NSAIDs 복용 2-3시간 이내에 두드러기나 혈관부종의 악화를 보이며, 일부 환자에서는 호흡기 증상도 나타난다[11]. NSAIDs 과민반응이 만성 두드러기에 선행하여 나타나기도 하며, 기저 질환인 만성 두드러기의 활성도에 따라 NSAIDs 과민반응의 정도도 변동을 보이며 일부 환자에서는 시간이 지남에 따라 과민반응이 없어지기도 한다[12].

NECD의 기전은 명확하지 않으나, NERD와 같이 COX-1 차단에 의한 PGE₂ 생성 감소로 인하여 LTC₄, LTD₄, LTE₄ 등과 같은 염증 매개물질 증가가 관여하는 것으로 설명하고 있다. 면역학적 기전이 관여하지 않기 때문에 혈청 검사나 알레르기 피부시험은 도움이 되지 못하며, 아스피린 경구 유발 시험을 통하여 NECD를 확진할 수 있다. 단 환자의 상태에 따라서 아스피린 경구유발시험에서 음성반응을 보일 수 있으며, 임상적으로 NSAIDs 과민반응이 강력히 의심될 때는 환자가 증상이 나타났을 때 복용한 NSAIDs를 이용한 경구 유발시험으로 추가 확인을 하여야 한다.

NERD에서와 같이 대부분의 NSAIDs는 교차반응을 일으킬

수 있으므로 피해야 하며, acetaminophen이나 선택적 COX-2 차단제는 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 그러나 NERD와 달리 celecoxib나 rofecoxib와 같은 선택적 COX-2 차단제의 경우도 일부 환자에서 증상을 일으킬 수 있으므로 주의를 해야 한다[13].

NIUA

NECD와 달리 기저 질환이 없는 건강인에서 아스피린이나 NSAIDs 복용 후 두드러기나 혈관부종이 나타날 수 있다. NIUA의 기전은 명확하지 않으나 NECD와 같이 COX-1 차단에 의한 현상으로 보고 있으며, 일반적으로 NSAIDs 복용 후 수분에서 수시간 사이에 눈이나 안면부의 혈관부종이 나타나는 게 특징이며, 전신 두드러기가 동반되거나 두드러기만 나타날 수도 있다. NIUA 환자의 약 1/3에서 나중에 만성 두드러기가 생긴다는 보고도 있다[14].

혈액 검사나 피부시험은 도움이 안되며 경구 유발시험을 통하여 진단할 수 있다. 비선택적 COX 차단제는 피해야 하며 일부 환자는 meloxicam이나 nimesulide와 같이 COX-2에 대한 상대적인 차단 효과가 큰 약제뿐만 아니라 acetaminophen이나 선택적 COX-2 차단제에도 반응을 한다. 따라서 NSAIDs 치료가 필요한 경우 투여하고자 하는 약제의 안전성을 미리 경구 유발시험을 통하여 확인 후 투약하는 것이 좋다.

SNIUAA

아스피린이나 NSAIDs의 COX 억제 작용이 아니라 특정 NSAID에 대한 특이 immunoglobulin E (IgE) 반응으로 알레르기 반응이 나타날 수 있으며, 이런 경우에는 여러 NSAIDs에 교차반응을 보이지 않고 특정 약물 또는 구조적으로 유사한 NSAIDs에만 반응을 보인다. 이 경우에는 원인되는 약물만 확인되면 구조가 다른 NSAIDs는 안전하게 사용할 수 있기 때문에 NSAIDs 간의 교차반응을 보이는 NECD나 NIUA와 구별하는 게 중요하다[1,10].

SNIUAA는 COX 억제와는 관계없이 나타나며, 투약 후 수분 이내에 심한 아나필락시스 반응까지 나타나는 것으로 보아 특정 약물에 대한 IgE 매개반응에 의한 것으로 생각된다. 따라서 원인이 되는 약물을 이용한 알레르기 피부시험에서 양성으로 나타날 수 있으며, 혈청학적 검사로 특이 IgE 항체를 확인할 수도 있다. 필자는 SNIUAA가 의심되는 환자에서

피내 시험을 시행하는 도중 심한 알레르기 반응을 경험한 바도 있는데 이것은 IgE 매개 반응의 특성을 잘 나타내는 것이다.

병력 및 검사로 SNIUAA로 진단된 경우에는 원인 약제뿐만 아니라 교차반응의 가능성이 있는 구조적으로 유사한 NSAID는 피해야 하며, 아스피린이나 다른 NSAID를 이용한 경구 유발시험을 시행하여 교차반응이 없는 것을 확인하는 게 필요하다.

SNIDR

NSAID 복용 후 수시간에서 수일 후에 지연형 반응이 나타날 수 있다. 제2형 과민반응에 의하여 용혈성 빈혈이나 혈소판 감소증이 나타날 수 있으며, 제3형 과민반응으로 혈청 병과 유사한 증상이 나타날 수 있다. 제4형 과민반응 또는 약물 특이 T세포 매개반응으로 반점구진상 발진이 흔히 나타나며, 드물게 중증 피부 유해반응인 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군, 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN) 등을 일으킨다. 이 외에 고정약진, 폐장염, 무균성 뇌막염, 신염 등이 NSAID에 의하여 나타날 수 있다[1,10].

따라서 NSAID를 포함한 약물을 복용 중 이러한 증상이 나타나는 경우 기저 질환의 악화뿐만 아니라 약제에 의한 새로운 유해반응이 아닌지 꼭 의심해야 하며, 제4형 과민반응에 의한 경우에는 철폐 검사를 시행할 수 있으나 민감도가 낮고 경구 유발 검사는 심한 반응을 일으킬 수 있으므로 중증 반응을 경험하였던 환자에서는 가급적 시행하지 않는 것이 좋다.

NSAIDs 과민반응의 진단적 접근

NSAIDs 과민반응의 진단에 있어 가장 중요한 사항은 자세한 병력청취로, 많은 경우 임상적인 증상과 약제투여와의 시간적 인과관계에 근거한 병력에 바탕을 두고 진단을 한다. 투여한 약물, 증상 및 징후의 발생 시간과 양상, 검사소견 등 모든 임상 양상을 확인하여야 하며, 과거에 유사한 증상을 경험한 적이 있었는지, 그리고 동일 또는 유사한 계통의 약물을 사용한 적이 있었는지도 확인하여야 한다[1,4].

약물유해반응의 진단에 있어 병력으로 원인약물이 확실치 않을 경우 피부시험이나 혈청 특이 IgE 검사 등을 시행하나, NSAIDs 과민반응의 경우 단일 약제에 의한 두드러기/

혈관부종, SNIUAA를 제외하고는 이러한 검사가 도움이 되지 않는다. 따라서 병력 청취와 기타 검사로 NSAIDs 과민반응을 확인할 수 없거나 투여하고자 하는 NSAIDs의 안전성을 확인하기 위해서는 약물 유발시험을 고려해야 한다. 유발시험은 아나필락시스 등과 같은 심한 전신반응의 위험성이 있기 때문에, 많은 경험과 적절한 시설과 장비를 갖춘 상태에서 시행해야 한다.

아스피린 탈감작

아스피린 또는 NSAIDs에 악화되는 천식(NERD) 환자에서 관상동맥 질환이나 관절염 등으로 인하여 아스피린이나 NSAIDs 복용이 필요한 경우에는, 아스피린 탈감작을 시행하여 비교적 안전하게 아스피린이나 NSAIDs를 투여할 수 있다. 그러나 NECD 또는 NIUA 환자에서의 아스피린 탈감작은 아직 이견이 많으며 근거가 충분하지 않다[9,15].

탈감작 상태를 유지하기 위해서 매일 일정 용량의 아스피린을 지속적으로 복용해야 하며, 중단할 경우에는 3-4일 후에 과민반응이 다시 나타날 수 있다. 비용종이나 비부비동염이 심한 NSAIDs 과민성 천식 환자에서 아스피린 탈감작으로 비부비동염과 천식 증상이 호전되고 비용종에 대한 수술적 치료 필요성이 감소될 수도 있다[16].

NSAIDs 과민반응의 유전적 요인

COX 억제제가 과민반응의 중요한 기전임이 알려짐에 따라 아라키돈산 대사를 포함한 다양한 과정에서의 유전적 변이에 의하여 NSAIDs 과민반응이 나타남이 밝혀지고 있다. 즉 5-LO [17] 및 LTC4 synthase [18]를 대상으로 하는 유전체 연구 이후 많은 유전적 변이가 NSAIDs 과민반응과 관련 있음이 밝혀졌으며, 우리나라에서도 아스피린 과민성 천식 및 아스피린 유발성 두드러기 환자를 대상으로 한 많은 연구 결과가 보고되어 있다[19]. 그러나 NSAIDs 과민반응에 복잡하고 많은 유전적 요인이 관여함에 따라 아직 유전적 기전이 확실하게 이해되지는 않고 있다. 향후 유전체 연구기법의 발달과 함께 유전자 상호작용에 대한 연구, 후성 유전체적인 접근, 그리고 다양한 기능적 연구를 통하여 NSAIDs 과민반응의 유전적 기전에 대한 보다 명확한 이해가 필요하다.

결 론

다양한 약제 종류와 광범위한 분야에서의 사용으로 인하여 아스피린과 NSAIDs에 의한 과민반응은 앞으로도 계속 늘어날 것이다. 아스피린과 NSAIDs는 경증의 피부 발진에서부터 생명을 위협하는 천식의 악화 또는 DRESS 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, TEN까지 매우 다양한 과민반응을 일으킬 수 있다. 병력, 약물 복용력, 임상 양상 및 증상 발현 시간에 대한 정확하고 세밀한 정보를 통하여 원인되는 약제를 찾아야 하며, 필요한 경우 유발시험을 적절히 시행하여 원인 약제와 대체 약제를 확인하여야 한다. 천식, 비부비동염, 비용종 또는 만성 두드러기와 같은 기저 질환이 있는지를 확인하는 것은 NSAIDs 과민반응의 다양한 표현형을 이해하고 진단하는 데 크게 도움이 되며, 이러한 접근을 통하여 NSAIDs 과민반응의 기전에 대한 이해의 폭이 넓어지고 있다. 또한 최근에 많이 진행되고 있는 유전체적 연구 등을 통하여 향후에는 NSAIDs 과민반응의 예방과 치료에 대한 많은 발전을 기대할 수 있을 것이다.

중심 단어: 아스피린; 비스테로이드성 항염증제; 과민반응; 알레르기

REFERENCES

1. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA[#] and GA2LEN/HANNA^{*}. *Allergy* 2011;66: 818-829.
2. Kim MH, Jung HY, Sohn MK, et al. Clinical features of adverse drug reactions in a tertiary care hospital in Korea. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:35-39.
3. Rew SY, Koh YI, Shin HY, et al. Reporting and clinical features of adverse drug reactions from a single university hospital. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31: 184-191.
4. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-1232.
5. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Epidemiology and review. Allergy* 1980;35:149-154.
6. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
7. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-983.
8. Kong JS, Teuber SS, Gershwin ME. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:97-110.
9. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:406-410.
10. Mourad AA, Bahna SL. Hypersensitivities to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10:1263-1268.
11. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol* 2004;31:376-382.
12. Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A. Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:174-178.
13. Sánchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:201-204.
14. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1095-1098.
15. Burnett T, Katial R, Alam R. Mechanisms of aspirin desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:223-236.
16. Rozsasi A, Polzehl D, Deutsche T, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 2008;63: 1228-1234.
17. In KH, Asano K, Beier D, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997;99:1130-1137.
18. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350:1599-1600.
19. Kim SH, Sanak M, Park HS. Genetics of hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:177-194.