

# İdiyopatik anafilaksi olgusu: Ayırıcı tanıda herediter anjiyoödem

## Idiopathic anaphylaxis: hereditary angioedema in the differential diagnosis

İnsu YILMAZ<sup>1</sup>, Nuri TUTAR<sup>1</sup>, Hakan BÜYÜKOĞLAN<sup>1</sup>, İnci GÜLMEZ<sup>1</sup>, Sema OYMAK<sup>1</sup>, Ramazan DEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

### ÖZ

Anafilaksi mast hücreleri ve bazofillerden biyoaktif mediyatörlerin salınımıyla oluşan, hayatı tehdit edici erken tip hipersensitivite reaksiyonudur. Tipik olarak IgE aracılı immünolojik mekanizmayla oluşur. Gıdalar, böcek sokmaları ve ilaçlar anafilaksinin en sık karşılaşılan tetikleyici faktörleridir. Egzersiz, soğuk gibi fiziksel faktörler ve bazı ilaçlar IgE dışı bir mekanizma ve direkt mast hücre stimülasyonu ile da anafilaksiye neden olabilir. İdiyopatik anafilaksi tanısı ise anafilaksinin bilinen tüm nedenlerinin ve anafilaksiyle karışabilecek hastalıkların dışlanmasıyla konur. Fakat idiyopatik anafilaksiye egzersiz, ilaçlar ve gıdalar gibi nedeni bilinen anafilaksiler de eşlik edebilmektedir. İdiyopatik anafilaksi ayırıcı tanısının yapılması gereken hastalıklardan birisi de herediter anjiyoödemdir. Bu olgu raporunda, yanlışlıkla herediter anjiyoödem tanısıyla takip edilen egzersiz, ilaç gibi nedeni bilinen anafilaksinin de eşlik ettiği idiyopatik anafilaksi olgusu sunulmaktadır.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:53-58*)

**Anahtar kelimeler:** Anafilaksi, idiyopatik anafilaksi, herediter anjiyoödem

### ABSTRACT

Anaphylaxis is potentially fatal immediate-type reaction due to the release of bioactive mediators from mast cells and basophils. Anaphylaxis typically occurs through an IgE-dependent immunologic mechanism, most commonly triggered by foods, stinging insect venoms, or medications. Medications, physical factors (e.g exercise, cold) can also trigger anaphylaxis through an IgE-independent immunologic mechanism and through direct mast cell stimulation. Idiopathic anaphylaxis is a diagnosis of exclusion that should be made only after other causes of anaphylaxis and other differential diagnoses have been considered. Patients with idiopathic anaphylaxis may also experience anaphylaxis from recognized causes such as exercise, medication, or food. Hereditary angioedema is one of the differential diagnosis of the idiopathic anaphylaxis. This report describes the assessment of the one case of idiopathic anaphylaxis accompanied with exercise and drug induced anaphylaxis in which a diagnosis of hereditary angioedema was made erroneously.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:53-58*)

**Key words:** Anaphylaxis, idiopathic anaphylaxis, hereditary angioedema

Geliş Tarihi: 20/12/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 03/02/2013

Received: 20/12/2012 • Accepted: 03/02/2013

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. İnsu YILMAZ  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
e-posta: insu2004@yahoo.com

## GİRİŞ

Anafilaksi ciddi ve hayatı tehdit eden sistemik bir hipersensitivite reaksiyonudur. Bu ciddi allerjik reaksiyonlar hızlı başlayıp ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Anafilaksi, IgE aracılı ya da IgE dışı bir mekanizmayla gelişebilmektedir. Her iki durum da ürtiker, anjiyoödem, solunum (nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, bayılma, taşikardi) ve gastrointestinal sistem belirtileri (bulantı, kusma, abdominal ağrı, ishal) şeklinde benzer kliniğe yol açar<sup>[1,2]</sup>. İdiyopatik anafilaksi tanısı ise dışlama tanısıdır. Anafilaksinin bilinen tüm nedenleri ve anafilaksiyle karışabilecek hastalıklar dışlandıktan sonra tanısı konur<sup>[1-3]</sup>. İdiyopatik anafilaksi tanısı için neden-sonuç faktörleri sorgulayan çok detaylı bir öykü alınmalıdır. Deri prik testleri anafilaktik reaksiyondan iki saat önceki zaman diliminde tüketilmiş olan seçilmiş gıdalarla yapılmalıdır. Mastositoz, maligniteler, feokromasitoma, karsinoid sendrom, otonomik epilepsi, herediter ve akkiz anjiyoödem gibi sistemik hastalıkların ayırıcı tanısı için de spesifik laboratuvar testlerinin yapılması gerekmektedir<sup>[3]</sup>. Bu olgu raporunda egzersiz, ilaç gibi nedeni bilinen anafilaksinin de eşlik ettiği idiyopatik anafilaksi olgusu sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşında erkek hasta, üç yıldır olan ve yılda 4-6 defa tekrarlayan bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, vücudunda kaşıntı (özellikle ellerde ve ayaklarda), kızarma, gözde şişme, çarpıntı, baygınlık, bilinç kaybı, dışkı ve idrar inkontinansı atakları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastaya atak nedeniyle başvurduğu hastanelerde adrenalın, kortikosteroid ve antihistaminik tedavileri uygulandığı ve bu tedavilerle şikayetlerinin 3-4 saat içerisinde gerilediği öğrenildi. Etyolojiye yönelik iki ayrı merkezde yapılan incelemelerde gıdalarla (20 gıda allerjeni), aeroallerjenlerle (15 aeroallerjen) (Allergopharma, Stockholm, Sweden) yapılan deri prik testleri ve gıda spesifik IgE'leri negatif bulunmuştu. Diğer tetkikleri de normal saptanmıştı (Tablo 1). Bir yıl önce de üst gastrointestinal sis-

tem endoskopisinde *Helicobacter pylori* antijeni tespit edilen hastaya *H. pylori* eradikasyon tedavisi uygulanmış, fakat bu tedavi sonrası da reaksiyonları devam etmişti. Endokrinoloji tarafından da değerlendirilen hasta, karsinoid sendrom ve feokromasitoma açısından incelenmiş atak döneminde yapılan tetkikleriyle (24 saatlik idrar 5-HIAA, VMA, metanefrin, normetanefrin normal saptanmış) bu tanılar dışlanmıştı. Etyolojiye yönelik herhangi bir patoloji saptanmayan hasta altı ay önce başka bir merkeze daha başvurmuş ve C4: 16.7 mg/dL (referans değer > 18 mg/dL) olarak saptanmıştı. C4 düşüklüğü, tekrarlayan anjiyoödem ve gastrointestinal sistem semptomları nedeniyle herediter anjiyoödem ön tanısıyla danazol 400 mg/gün tedavisi başlanmıştı. Hasta bu tedavi altında iki defa anafilaktik şok ile uyumlu atak tarifliyordu ve karın ağrıları, vücutta kaşıntı, kızarma şikayetlerinin sürekli olmaya başladığını ifade etmekteydi. Hastanın şikayetlerinin herhangi bir gıda alımı, infeksiyon ve arı-böcek sokmasıyla ilişkili olmadığı öğrenildi. Mesleksi bir allerjen maruziyeti öyküsü de bulunmuyordu. Hasta iki reaksiyonun egzersiz sonrası geliştiğini, diğerlerinin ise istirahat halinde oluştuğunu ve şikayetleri başlamadan önce herhangi bir gıda alımı olmadığını belirtmekteydi. Reaksiyonlardan birisinin de 100 mg diklofenak sodyum tablet aldıktan hemen sonra geliştiği öğrenildi. Hastanemizde çalışılan C4, C1 esteraz inhibitör düzeyleri ve dış merkezli bakılan C1 esteraz inhibitör fonksiyonu normal bulundu. Besin spesifik IgE'ler (yumurta, süt, balık, buğday unu, badem, kivi, kavun, muz, üzüm, domates, ıspanak, lahana, biber) (CAP system Pharmacia Uppsala, Sweden), dışkıda parazit, kist hidatik IHA/IFAT, amoebiasis IHA normal saptandı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile herediter anjiyoödem ve akkiz anjiyoödem tanıları dışlandı. Öyküsü ve daha önceden yapılan tetkikleri de dikkate alınarak idiyopatik anafilaksi, egzersiz ilişkili anafilaksi, analjezik ilişkili anafilaksi tanıları konuldu. Poliklinik başvurusunda anafilaksi kliniği olmadığı için anafilaksi anındaki triptaz düzeyi gönderilemedi. Ayırıcı tanıda

**Tablo 1. Kliniğimizde ve dış merkezli ayırıcı tanıya yönelik yapılan tetkikler**

Posteroanterior akciğer grafisi	N	Total IgE	18.3 IU/mL
Tam kan sayımı	N	IgA	82 mg/dL
		IgG	1120 mg/dL
		IgM	137 mg/dL
		IgD	14.7 mg/dL
Periferik yayma	N	Protein elektroforez	N
Tam idrar analizi	N	Dışkı parazit incelenmesi (3 ayrı günde)	Negatif
Hepatit marker	N	Antinükleer antikor	Negatif
Eozinofil	N	Anti-dsDNA	Negatif
Elektrolitler	N	Antiendomisyum antikor	Negatif
Karaciğer fonksiyon testleri	N	C4 (atakta)	18 mg/dL
		C4 (stabil dönemde)	19.3 mg/dL
		C1 esteraz inhibitör (atakta)	308 mg/dL
		C1 esteraz inhibitör (stabil dönemde)	295 mg/dL
Böbrek fonksiyon testleri	N	C1 esteraz inhibitör fonksiyonu	N
Tiroid stimulan hormon	N	Triptaz (ataktan bir ay sonra bakılan)	N
Tiroid otoantikoları	N	Ailesel Akdeniz ateşi genetik analizi	N
Sedimentasyon	2 mm/saat	Tiroid ultrasonografi	N
C-reaktif protein	3 mg/L	Abdominal ultrasonografi	N
Romatoid faktör	N	Abdominal-pelvik bilgisayarlı tomografi	N
24 saatlik idrar 5-HIAA, VMA	9.5 mg, 2 mg	Üst gastrointestinal sistem endoskopisi	N
24 saatlik idrar metanefrin, normetanefrin	93 µg, 131 µg		
Besin spesifik IgE	< 0.01 kU/L	Beyin manyetik rezonans görüntüleme	N
Gıda ve aeroallerjenlerle yapılan deri prik testleri	Negatif	Elektroensefalografi	N
Kist hidatik IHA/IFAT, amoebiasis IHA	Negatif		

N: Normal.

otonomik epilepsi, otoimmün hipofizitis açısından nörolojiye konsülte edilen hastada muayene, laboratuvar, elektroensefalografi, beyin manyetik rezonans sonuçlarıyla bu tanılar da dışlandı. Danazol tedavisi kesildi (danazol tedavisi kesildikten iki hafta sonra bakılan C4 ve C1 esteraz inhibitör düzeyleri de normal olarak saptandı). Metilprednizolon 40 mg/gün, montelukast 10 mg/gün, setrizin 10 mg/gün, ketotifen 2 mg/gün, famotidin 40 mg/gün başlandı. Epinefrin otoenjektör raporu çıkartıldı. Bir hafta 40 mg/gün metilprednizolon tedavisi alan hastanın kortikosteroid dozu tedrici olarak azaltılarak altı haftada kesildi. Tedavinin üçüncü ayında famotidin ve montelukast tedavileri de kesil-

di. Ketotifen, setrizin tedavileri sürecinde altı ay boyunca hiç anafilaksi öyküsü olmadı.

### TARTIŞMA

İdiyopatik anafilaksi tanısı için mutlaka anafilaksi tanısı konulmalı ve anafilaksiyle karışabilecek diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayrıca, anafilaksinin olası tüm tetikleyicileri de dışlanmış olmalıdır<sup>[1-3]</sup>. Bilinen ya da şüpheli bir allerjen maruziyeti öyküsü olmadığı durumlarda; hastalığın deri ya da mukozal doku ya da her ikisinin tutulumu (örn. yaygın ürtiker, kaşıntı ya da kızarıklık, dudaklar, dil, uvulada şişlik) ile akut başlangıcı (dakikalar, birkaç saate kadar) ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı;

a. Solunum sıkıntısı [örn. dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, ekspiratuar tepe akımı (PEF) değerlerinde düşüklük, hipoksemi],

b. Kan basıncında düşüklük ya da ilişkili organ disfonksiyonu semptomları [örn. hipotoni (kollaps), senkop, inkontinans] ile %95'in üzerinde duyarlılıkla anafilaksi tanısı konulabilmektedir<sup>[1]</sup>. Olgumuzun da ani gelişen vücutta kaşıntı, kızarma, gözde şişme, baygınlık, bilinç kaybı ve inkontinans öyküsü nedeniyle anafilaksi tanısı konuldu. Öyküsü, laboratuvar ve radyoloji bulgularıyla allerjik orjin (gıda, lakteks, arı-böcek sokması), fizyolojik nedenler (sıcak, soğuk, kolinerjik, basınç), paraziter hastalıklar, karsinoid sendrom, feokromasitoma, mastositoz, otonomik epilepsi, herediter anjiyoödem ve akkiz anjiyoödem, tiroid medüller karsinom, otoimmün hipofizit, lenforetiküler maligniteler, hiper IgE sendromu, hipereozinofilik sendrom ve panik atak tanıları dışlanarak idiyopatik anafilaksi tanısı konuldu. İdiyopatik anafilaksi, herediter anjiyoödem ya da akkiz anjiyoödemle karışabilmektedir. Olgumuza anjiyoödem, karın ağrısı, bayılma atakları öyküsünün olması ve C4 düşüklüğü saptanması nedeniyle herediter anjiyoödem düşünülerek dış merkezli danazol tedavisi başlanmıştır. Herediter anjiyoödemde, ataklarından sorumlu olan temel mediyatör bradikininidir. Ataklarda açığa çıkan bradikinin, vasküler permeabiliteyi artırarak ödem, şişlik ve asit gelişimine, vazodilatasyon yaparak hipotansiyona, nonvasküler düz kaslarda kasılmaya neden olarak spazm gelişimine neden olmaktadır<sup>[4,5]</sup>. Hastanın öyküsünde hipotansiyon, anjiyoödem, karın ağrısı gibi bradikinin aracılı belirtiler olmakla birlikte vücudunda kaşıntı, kızarma tariflemesi, reaksiyonun hızlı bir şekilde başlayıp antihistaminik ve adrenalın tedavilerine yanıt vermesi reaksiyonun daha çok mast hücre aracılı olduğunu düşündürdü. Ayrıca, tek başına C4 düşüklüğü ile herediter anjiyoödem tanısı konulamayacağı için, mutlaka C1 esteraz inhibitör düzeyi ve fonksiyon düzeyleri istenmeli, akkiz anjiyoödem ayırıcı tanısı içinde C1q düzeyine bakılmalıdır. C4 düzeyi düşük olsa bile heredi-

ter anjiyoödem düşünülen olgularda ikinci kez C4, C1 esteraz inhibitör düzeylerinin kontrolünün yapılması önerilmektedir<sup>[6]</sup>. Olgumuzun kontrol C4 ve C1 esteraz inhibitör düzeyleri normaldi (danazol tedavisi kesildikten iki hafta sonra bakılan C4 ve C1 esteraz inhibitör düzeyleri de normal olarak saptandı). C1 esteraz inhibitör düzeyi ve fonksiyonu normal olarak saptandığı için C1q düzeyi çalışılmasına gerek duyulmadı. Herediter anjiyoödemde olguların %25'inde aile öyküsü görülmeyebilir fakat genellikle kuşak atlamaz ve her kuşakta ortaya çıkar. Olgumuzda ailesel anjiyoödem öyküsünün olmaması, C4 düzeyinin bir kere sınırda düşük saptanması, danazol tedavisi altında şikayetlerinin devam etmesi, kontrol C4 değerinin normal olması, C1 esteraz inhibitör düzeyi ve fonksiyonel aktivitelerinin normal saptanması, antihistaminik tedavi yanıtı nedeniyle herediter anjiyoödem ve akkiz anjiyoödem tanıları dışlandı. Nadir olarak C4, C1 inhibitör düzeyi ve fonksiyonu normal olan olgular bulunabilir. Bunların bir kısmında FXII mutasyonu bulunmuştur (tip 3 herediter anjiyoödem)<sup>[7]</sup>. Çoğunlukla kadınlarda görülen ve östrojen ile ilişkili olduğu düşünülen tip 3 herediter anjiyoödem, olgumuzun ürtiker ve kaşıntısının olması yanında antihistaminik ve adrenalın tedavilerine yanıt vermesi nedeniyle dışlandı.

İdiyopatik anafilaksi olgularında egzersiz ve ilaçlar gibi bilinen nedenlerle de anafilaksi görülebilmektedir<sup>[8-10]</sup>. Olgumuzda da iki reaksiyon egzersiz sonrası gelişirken, biri de diklofenak sodyum aldıktan hemen sonra gelişmişti. Olgumuz, özellikle terlemeye neden olabilecek ağır egzersizlerden kaçınması, hafif egzersizden sonra bile gelişebilecek anafilaksi olasılığı nedeniyle semptom belirtileri başlar başlamaz egzersizi kesmesi ve sürekli yanında epinefrin otoenjektörü taşıması konusunda bilgilendirildi. Her ne kadar öyküsünde egzersiz öncesi gıda alımı öyküsü olmasa da, egzersizden önce başta tahıllar ve deniz ürünleri olmak üzere mümkün olduğu kadar gıda alımından kaçınması konusunda uyarıldı. Kullanabildiği parasetamol dışındaki analjeziklerden kaçınması ve

doktor önerisi dışında ilaç almaması konusunda bilgilendirildi.

İdiyopatik anafilaksinin acil tedavisi, epinefrin otoenjektörünün hasta tarafından uygulanması ve ardından 50-60 mg prednizon, 50 mg difenhidramin ve 10 mg setrizin alınmasıdır<sup>[11]</sup>. İdiyopatik anafilaksi kronik tedavisi kişiselleştirilebilmekle birlikte genel kabul gören bazı tedavi algoritmaları bulunmaktadır<sup>[11]</sup>. İdiyopatik anafilaksi semptom ve atakların sıklığına göre sınıflandırılmaktadır. Eğer hasta yılda altı veya daha fazla atak geçiriyorsa ya da iki ay içerisinde iki veya daha fazla atak geçiriyorsa sık idiyopatik anafilaksi, daha az ise sık olmayan idiyopatik anafilaksi olarak sınıflandırılmaktadır. Sık olmayan idiyopatik anafilaksi grubunda çoğunlukla kortikosteroid ihtiyacı olmazken, sık idiyopatik anafilaksi grubunda antihistaminik tedavisiyle birlikte mutlaka kortikosteroid tedavisi ihtiyacı olmaktadır. Bu hastalarda 40-60 mg/gün prednizon ve antihistaminik (10 mg/gün setrizin ya da 25-50 mg/gün hidrokortizon) başlanır. Prednizon başlangıç dozu klinik yanıtı göre en az bir hafta olmak üzere altı haftaya kadar devam edilebilir. Bir hafta sonunda semptomları gerileyen hastanın kortikosteroid dozu azaltılmaya başlanır. Ketotifen ve montelukast grubu ilaçlar steroid dozunun düşülmesine yardımcı olabilecek alternatif ilaçlar olarak kullanılabilir<sup>[11,12]</sup>. Olgumuz da sık idiyopatik anafilaksi grubunda olduğu için kortikosteroid, antihistaminik ve montelukast tedavileri verildi. Metilprednizolon ve montelukast tedavilerinin kesilip sadece antihistaminiklerle takip edildiği süreçte de anafilaksi öyküsü olmadı.

Sonuç olarak; idiyopatik anafilaksi ayırıcı tanısında C4 düşüklüğü saptanan olgular herediter anjiyoödem açısından araştırılmalıdır. Serum C4 seviyesi herediter anjiyoödem tanısında iyi bir tarama testi olarak kabul edilmekle birlikte C1 inhibitör eksikliği ya da fonksiyon bozukluğu tespit edilmeden herediter anjiyoödem tedavisinde kullanılan androjenik steroidler gibi ciddi yan etkileri olabilen ajanlar başlanmamalı ve C4, C1 esteraz inhi-

bitör düzeylerinin ikinci kez kontrolü yapılmalıdır. İdiyopatik anafilaksiye egzersiz ve ilaçla bağlı anafilaksinin eşlik edebileceği akıldan tutulmalı ve bu konuda hasta bilgilendirilmelidir. İdiyopatik anafilaksi tanısı konulan kişiler potansiyel gizli allerjenler açısından mutlaka takip edilmelidir ve olguların anafilaktik reaksiyondan bir saat önceki zaman dilimi içinde yaptığı aktiviteyi, besin ve ilaç alımını mutlaka not etmesi önerilmelidir. Bu olgunun, idiyopatik anafilaksi ayırıcı tanısının önemini, doğru tedavi ve bilgilendirme ile hastanın kliniğinin tamamen düzelebileceğini göstermesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
2. Simons FE. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy/immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:405-12.
3. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80.
4. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.
5. Gülbahar O, Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yılmaz M, Mete Gökmen N, et al. Hereditary angioedema. *Asthma Allergy Immunol* 2010;8:125-38.
6. Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, Campos A, Cimballo S, Gomez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:333-47.
7. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with co-

- agulation factor XII gene mutations. Immunol Allergy Clin North Am 2006;26:709-24.*
8. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77:285-91.*
  9. Tejedor Alonso MA, Sastre DJ, Sanchez-Hernandez JJ, Perez FC, de la Hoz Caballer B. Idiopathic anaphylaxis: a descriptive study of 81 patients in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:313-8.*
  10. Wiggins CA. Characteristics and etiology of 30 patients with anaphylaxis. *Immun Allergy Practice 1991;13:313-6.*
  11. Lenchner KI, Ditto AM. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc 2004;25(Suppl 1):54-6.*
  12. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:273-93.*