

# Sindromul Kounis – o etiologie alternativă a infarctului miocardic acut

## *Kounis syndrome – an unusual etiology of acute myocardial infarction*

Vlad BĂTĂILĂ<sup>1</sup>, Aura VÎJÎIAC<sup>1</sup>, Lucian CÂLMÂC<sup>1</sup>, Maria DOROBANȚU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Sindromul Kounis reprezintă asocierea între o reacție alergică și un sindrom coronarian acut, prin intermediul mediatorilor eliberați în timpul procesului de activare mastocitară. Prezentăm cazul unei paciente de 79 de ani cu o sincopă survenită la o oră după ce a fost înțepată de o viespe. Examenul clinic a fost normal, cu excepția membrului superior stâng, care era edemațiat. Electrocardiograma a arătat supradenivelare de segment ST în derivațiile inferioare și unde T negative în derivațiile anterioare. Pacientei i s-a efectuat coronarografie de urgență, aceasta decelând o stenoză de 40% la nivelul arterei interoventriculare anterioare medii. S-a decis tratament conservator. Pacienta a primit tratament antiischemic standard, cu evoluție foarte bună. Considerăm acest caz ca fiind un sindrom Kounis indus de o înțepătură de viespe asociată cu un infarct miocardic acut inferior silențios.

**Cuvinte cheie:** sindrom Kounis, activare mastocitară, sindrom coronarian acut

### ABSTRACT

Kounis syndrome is defined as an association between an acute coronary syndrome and acute systemic allergy involving vasoactive mediators released during the activation of the mast cells. A 79 year old woman arrives at the emergency department with syncope; she was stung by a wasp an hour before symptoms' onset. Clinical examination was normal, except her left upper limb which had important edema. The ECG revealed ST-segment elevation in the inferior leads and negative T waves in the anterior leads. Emergency coronary angiography was performed, which revealed a 40% stenotic plaque on the mid LAD. A conservative approach was decided. The patient received standard anti-ischemic treatment and she was safely discharged after 6 days. We considered this case a Kounis syndrome induced by a wasp sting associated with a silent inferior myocardial infarction.

**Keywords:** Kounis syndrome, mast cell activation, acute coronary syndrome

Prezentăm cazul unei paciente de 79 de ani, fără alți factori de risc cardiovasculari cunoscuți, fără istoric medical semnificativ, fără tratament cronic, care s-a prezentat la camera de gardă

pentru un episod sincopal survenit la o oră după ce fusese înțepată de o viespe la nivelul mâinii stângi. La prezentare, pacienta era stabilă hemodinamic și respirator, cu examen cardiovascular

Adresă de corespondență:

Dr. Vlad Bătăilă, Spitalul Clinic de Urgență București, Calea Floreasca nr. 8, București

E-mail: vladbataila@yahoo.co.uk

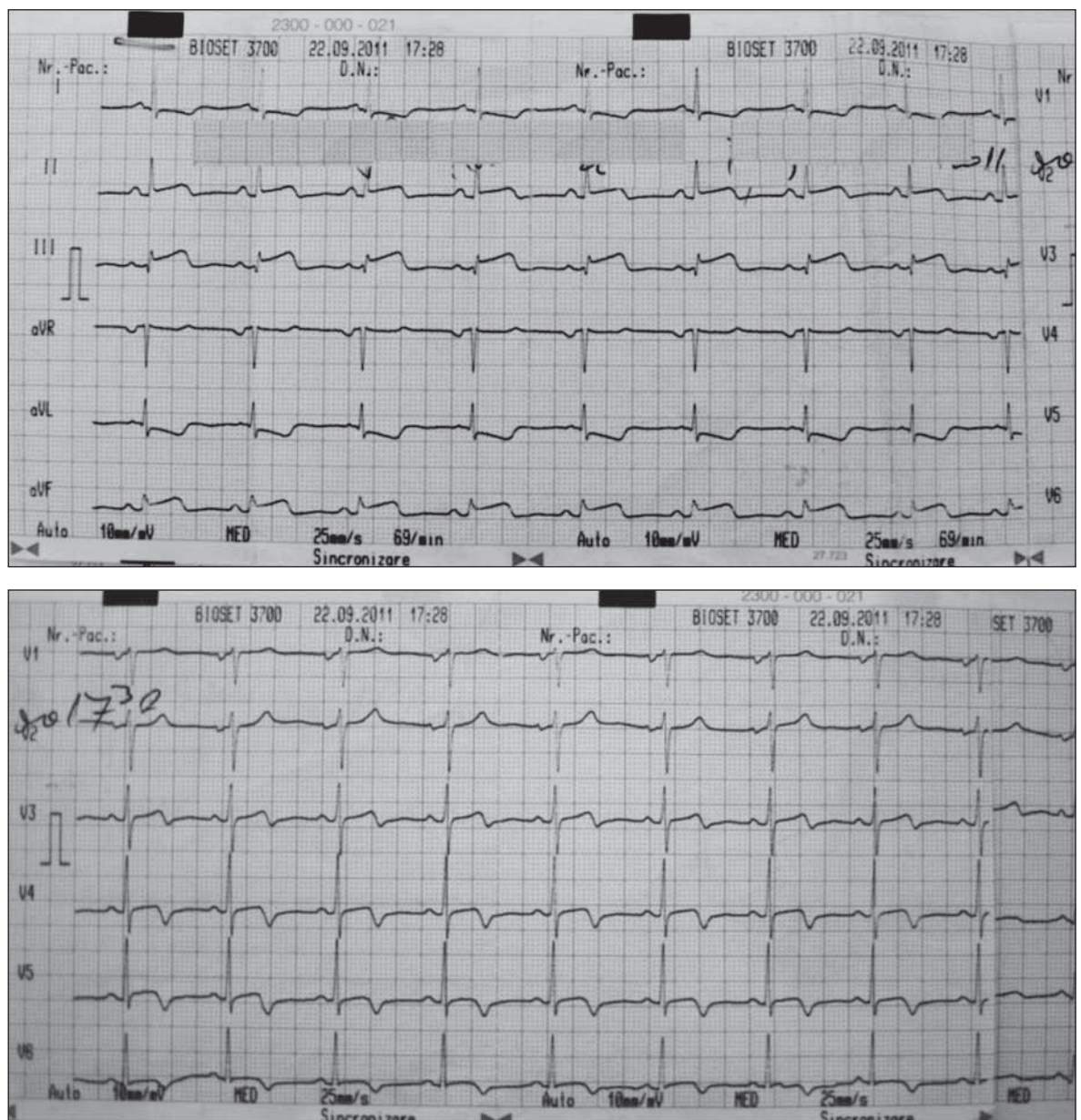
și neurologic în limite normale, cu edem important la nivelul membrului superior stâng și fără angină pe parcursul întregului eveniment. Electrocardiograma pacientei prezenta aspect sugestiv pentru un sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST în teritoriul inferior (Fig. 1).

S-a decis coronarografia de urgență prin abord radial: se decelează o arteră coronară dreaptă gracilă și o arteră circumflexă dominantă, ambele fără plăci aterosclerotice. Descendenta anterioară este de tip III, cu un traiect ce înconjoară apexul și irigă un segment important al peretelui inferior, având o placă de aterom cu aspect instabil în segmentul mediu, distal de septala majoră și de un ram diagonal important,

care însă nu realizează o stenoză semnificativă (30-40%), cu un flux TIMI 3 în distalitate (Fig. 2). S-a decis tratament conservator.

Biologic, pacienta a prezentat la internare leucocitoză (17.300/mcL), cu eozinofile 6,5%, remisă la externare, dinamică enzimatică specifică necrozei miocardice cu un titru CK-MB maxim de 50U/L, probe renale normale, glicemie normală, hipercolesterolemie. Ecocardiografic, se decelează cavități cardiace nedilate, hipokinezie de segment apical al peretelui inferior, FE=55%, disfuncție diastolică de tip relaxare întârziată; fără valvulopatii; pericard liber.

Pacienta a avut o evoluție favorabilă pe parcursul internării sub tratament dublu antiagregant, betablocant, IECA și statină, rămânând



**FIGURA 1.** EKG la prezentare: ritm sinus, AV = 65/min., supradenivelare ST în teritoriul inferior, imagine în oglindă în teritoriul lateral, unde T negative în V3-V6



**FIGURA 2.** Coronarografie: incidența OAD 25° – cran. 45°; stenoză 40% pe descendentă anterioară medie

asimptomatică, cu regresia parametrilor biologici și normalizarea electrocardiografei (Fig. 3), externându-se în stare bună, cu același tratament. La 12 luni de la eveniment, pacienta este compliantă la tratament și asimptomatică.

## DISCUȚII

Aspectul ECG de la prezentare al pacientei este sugestiv pentru o ocluzie repermeabilizată în teritoriul descendentă anterioare. Wellens descrie acest aspect ECG ca fiind tipic pentru ocluzia descendentă anterioare lungi (tip III) după desprinderea ramurilor septale și diagonale semnificative, cu o zonă de ischemie limitată inferoapical, vectorul de deviație al segmentului ST fiind orientat spre acest segment. (1) Astfel, aparent paradoxal, deși pacienta prezintă leziunea responsabilă la nivelul descendentă anterioare, aspectul ECG corelat cu eco-

grafia cardiacă plasează infarctul în teritoriul inferior.

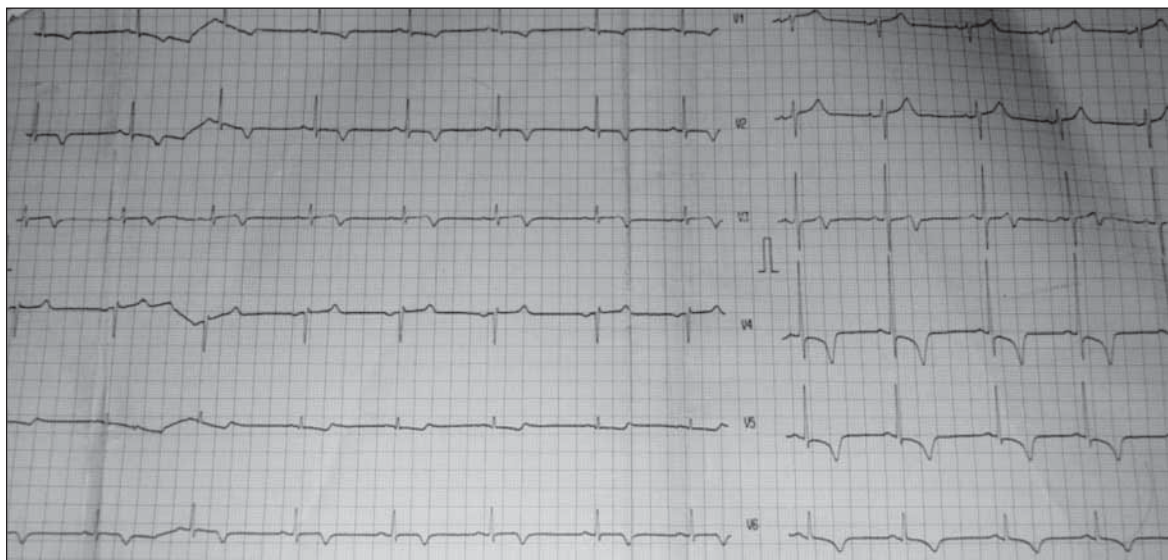
Limitarea ariei de infarct doar la nivelul segmentului apical al peretelui inferior se poate explica atât prin timpul probabil scăzut de ischemie, aspect susținut de titrul maxim relativ redus al CK-MB, cât și prin posibila evoluție locală a plăcii. O ocluzie trombotică de durată scurtă cu liza rapidă parțială a trombului și embolizarea sa în distalitate, ar explica aspectul ECG în teritoriul anterior, dar și supradenivelarea restantă în teritoriul inferior.

Sincopa de la debut poate avea o etiologie plurifactorială:

- hipotensiune arterială survenită în contextul reacției alergice;
- hipotensiune arterială datorată reflexului Bezold-Jarisch în IMA inferior;
- disritmii primare în contextul sindromului coronarian acut, nedecelate ulterior la examenul Holter/24 de ore efectuat pe parcursul internării;
- sincopă de cauză neurologică; având în vedere examenul clinic normal, această etiologie pare cea mai puțin probabilă.

Ceea ce atrage atenția la această pacientă este asocierea dintre un eveniment alergic și un sindrom coronarian acut, asociere ce poartă în literatură denumirea de sindrom Kounis. (2)

Sindromul Kounis este definit drept coexistența ischemiei miocardice acute și a unei reacții de hipersensibilitate ce implică activarea celulelor inflamatorii (reacție alergică, anafilactică sau anafilactoidă). Mecanismul fiziopatologic primar este degranularea mastocitară prin intermediul IgE sau prin activarea complementului ce determină secreția de anafilatoxine:



**FIGURA 3.** ECG la externare: ritm sinusal, AV = 65/min, unde T negative în V3-V6, DII, DIII, aVF



astfel, se eliberează mediatori vasoactivi ce au drept efect vasospasmul coronarian (3), dintre care cei mai importanți sunt histamina, serotonina și leucotrienele, dar și diverse tipuri de proteaze, factori de activare plachetari sau citokine și chemokine eliberate în cursul reacției de hipersensibilitate, substanțe ce pot duce la eroziuni endoteliale și tromboze arteriale consecutive. (4,5) Renina este și ea eliberată în cursul proceselor anafilactice și poate fi implicată în injuria miocardică. (6)

Histamina acționează la nivelul a patru categorii de receptori, fiecare putând contribui la severitatea injuriei miocardice alergice. (7) Receptorii  $H_1$  mediază vasoconstricția coronariană, în vreme ce receptorii  $H_2$  au un rol relativ scăzut în vasodilatația coronariană. Interacțiunea celor două tipuri de receptori va determina scăderea TA diastolice și creșterea presiunii pulsului. Receptorii  $H_3$  inhibă eliberarea noradrenalinei, iar receptorii  $H_4$  reglează chemotaxia mastocitelor, eozinofilelor și limfocitelor, favorizând adeziunea moleculară. Histamina poate induce, de asemenea, activarea plachetară și potența efectul trombinei.

E importantă diferențierea sindromului coronarian acut alergic de injuria miocardică secundară hipoperfuziei ce apare în contextul activării mastocitare. (8) Vasodilatația indusă de procesul anafilactic determină scăderea întoarcerii venoase cu scăderea consecutivă a debitului cardiac, ce va determina hipoperfuzie coronariană și ischemie consecutivă.

Agenții etiologici citați de sindrom Kounis includ: medicamente (analgezice, antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene, miorelaxante, inhibitori de pompă de protoni, antineoplazice, agenți de contrast, corticoizi, anestezice intravenoase, trombolitice, anticoagulante), factori de mediu (alergeni alimentari, înțepături de furnici, albine, viespi, veninul de viperă, latex, iederă) sau afecțiuni de tipul: angioedem, astm bronșic, urticarie, mastocitoză, sindrom Churg-Strauss, boala serului. (9) În ce privește înțepătura de insecte, veninul acestora conține peptide, proteine și amine vasoactive cu efect direct cardiotoxic, dar se comportă, de asemenea, ca un alergen, cu activarea mastocitelor și declanșarea consecutivă a cascadei inflamatorii. (10)

Sunt descrise trei variante de sindrom Kounis (11):

- **Tipul I:** pacienți fără factori de risc cardiovasculari și cu coronare epicardice permeabile, la care cascada inflamatorie declanșată de reacția de hipersensibilitate determină apariția vasospasmului coronarian izolat, fără fenomene trombotice adăugate;

- **Tipul II:** pacienți cu ateroscleroză coronariană preexistentă, cunoscută sau nu, la care mediatorii vasoactivi eliberați determină eroziunea sau ruptura plăcii ± vasospasm, cu progresie spre infarct miocardic acut;
- **Tipul III:** pacienți cu tromboză intra-stent, la care trombul intracoronarian colorat hematoxilin-eozină și Giemsa arată prezența de eozinofile și, respectiv, mastocite. (12,13)

Nu toți pacienții care suferă o reacție alergică dezvoltă un sindrom coronarian; ipoteza este că există o limitare a activării mastocitelor și a eliberării de mediatori, dincolo de care apar spasmul coronarian și/sau eroziunea plăcilor de aterom. Această limitare e strâns legată de localizarea reacției antigen-anticorp, aria de expunere, eliberarea mediatorilor și de severitatea reacției alergice. (14)

Determinarea serică a mediatorilor inflamatori poate aprecia etiologia alergică a sindromului coronarian, în special la cei fără factori de risc cardiovasculari. Astfel de markeri în curs de a fi studiați sunt: prostaglandina D2, carboxipeptidaza, IL 4, IL 6, CRP și triptaza. (15) Nivelurile ridicate de triptază sunt unul din principalii markeri ai anafilaxiei, dar nu pot fi utilizați de rutină din cauza timpului de înjumătățire scurt, de ~ 90 de minute. Recent, triptaza serică a fost studiată ca un nou marker al instabilității plăcii de aterom datorită mastocitelor existente la nivel cardiac. (16)

Sindromul Kounis este citat în asociere cu: coronaropatia în transplantul cardiac alogenic, cardiomiopatia Takotsubo, miocardita de hipersensibilitate. (17) Recent, au fost descrise variante de sindrom Kounis implicând arterele cerebrale (18) și mezenterice. (19)

Deși nu există criterii diagnostice certe pentru a diferenția angina Prinzmetal de sindromul Kounis, orice pacient care prezintă semne și simptome ale unei reacții alergice asociate cu semne clinice, electrice și biologice sugestive de ischemie miocardică acută ar trebui diagnosticat cu sindrom Kounis. Diferențierea e importantă deoarece tratamentul sindromului Kounis diferă de cel al unui sindrom coronarian acut nonalergic prin necesarul administrării de steroizi, antihistaminice, posibil adrenalină, care să suprimă reacția alergică, în plus față de tratamentul standard al ischemiei miocardice, care ocupă practic locul central în atitudinea terapeutică. Datorită vasospasmului ca mecanism fiziopatologic central, vasodilatatoarele (nitrați, blocante ale canalelor de calciu) ar trebui să fie considerate o primă linie terapeutică. (20)

Datorită reacției anafilactice subiacente, administrarea anumitor medicamente rămâne controversată în sindromul Kounis: aspirina poate agrava reacția anafilactică din cauza hiperproducției de leucotriene și a potențialului alergen; heparinele cu greutate moleculară mică au potențial alergen; nitroglicerina agravează hipotensiunea arterială indusă de reacția alergică; betablocantele pot antagoniza efectul benefic al adrenalinei (care este tratament de primă intenție în reacția anafilactică) și, invers, adrenalina poate agrava ischemia coronariană prin vasospasm și efectul aritmogen; morfina trebuie utilizată cu prudență deoarece opioidele induc degranulare mastocitară și pot agrava reacția alergică (fentanylul pare să fie analgezic de elecție în acest context); corticoizii folosiți în anafilaxie întârzie cicatrizarea, predispunând la formare de aneurisme ventriculare și la ruptură miocardică. (21) Momentan se efectuează mai multe studii pentru determinarea biochimică sau genetică a pacienților la risc pentru sindromul Kounis. Consecutiv, se studiază introducerea stabilizatorilor de membrană mastocitară la pacienții cu ischemie miocardică acută și context clinic compatibil cu sindromul Kounis, care ar putea beneficia de această terapie.

Prognosticul în sindromul Kounis depinde atât de subtipul acestuia (studiile indicând un prognostic mai bun în tipul I), cât și de severitatea reacției alergice, de sensibilitatea pacientului, de comorbidități, de concentrația alergenului și de calea de penetrare în organism. (22) În faza acută, pacienții pot dezvolta edem pulmonar, insuficiență cardiacă, aritmii sau tromboze intracavitare; pe termen lung, prognosticul este de obicei favorabil, cu rezoluția tulburărilor de cinetică miocardică în decurs de câteva săptămâni. Deși nu au fost citate recurențe, expunerea repetată la alergen poate cauza un nou episod ischemic.

## CONCLUZII

Diagnosticul sindromului Kounis e de obicei retrospectiv, clinic, prin succesiunea temporală a celor două evenimente (alergic și ischemic). Tratamentul este unul complex, deopotrivă intervențional, farmacologic și comportamental, pacienții având în general o evoluție similară cu cei cu infarct miocardic convențional. Sindromul Kounis e mai degrabă o entitate clinică subdiagnosticată decât una rară. De aceea, suspiciunea înaltă, diagnosticul rapid și tratamentul adecvat sunt de o importanță majoră.

## BIBLIOGRAFIE

- Wellens H., Conover M. The ECG in Emergency Decision Making – 2<sup>nd</sup> Edition. Saunders, 2005.
- Kounis N.G., Mazarakis A., Tsigkas G. et al. Kounis Syndrome – A new twist on an old disease. *Future Cardiol* 2011; 7(6): 805-824.
- Rodrigues M.C.L., Coelho D., Granja C. Drugs that may provoke Kounis syndrome. *Rev Bras Anestesiol* 2013; 63 (5): 426-428.
- Kounis N.G., Kourelis T., Hahalis G. et al. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction). In: Gallo A.P., Jones M.L. Angina pectoris etiology, pathogenesis and treatment. New York: Nova Biomedical Books, 2008.
- Kounis N.G., Zavras G.M. Allergic angina and allergic myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1789.
- Reid A., Silver R., Levi R. Renin: At the heart of the mast cell. *Immunol Rev* 2007; 1: 23-40.
- Kounis G.N., Kounis S.A., Hahalis G. Coronary artery spasm associated with eosinophilia: another manifestation of Kounis syndrome? *Heart Lung Circ* 2009; 18: 163-164.
- Memon S., Chhabra L., Masrur S. Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome). *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; 28(3): 358-362.
- Gázquez V., Dalmau G., Gaig P. et al. Kounis syndrome: report of 5 cases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 162-165.
- Kogias J.S., Sideris S.K., Anifadis S.K. Kounis syndrome associated with hypersensitivity to hymenoptera stings. *Int J Cardiol* 2007; 114: 252-255.
- Lopez P.R., Peiris A.N. Kounis syndrome. *Sout Med J* 2010; 103: 1148-1155
- Anandan P.K., Hanumanthappa N.B., Bhatt P. Case report: Allergic angina following wasp sting: Kounis syndrome. *Oxford Medical Case Reports* 2015; 6: 306-308.
- Chen J.P., Hou D., Pendyala L. et al. Drug-eluting stent thrombosis: the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome revisited. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 583-593.
- Zavras G.M., Papadaki P.J., Kokkinis C.E. et al. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 622-624.
- Gangadharan V., Bhatheja S., Al Balbissi K. Kounis syndrome – an atopic monster for the heart. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013; 3(1): 47-51.
- Kounis N.G. Serum tryptase levels and Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 114: 407-408.
- Rico Cepeda P. et al. Syndrome de Kounis. *Med Intensiva* 2012; 36: 358-364.
- Gonzalez-de-Olano D., Alvarez-Twose I., Matito A. et al. Mast cell activation disorders presenting with cerebral vasospasm-related symptoms: a „Kounis-like“ syndrome? *Int J Cardiol* 2011; 150: 210-211.
- Goto M., Matsuzaki M., Fuchinoue A. et al. Chronic atherosclerotic mesenteric ischemia that started to develop symptoms just after anaphylaxis. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 300-308.
- Cevik C., Nugent K., Shome G.P., Kounis N.G. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2010; 143: 223-226.
- Koutsojannis C.M., Mallioris C.N., Kounis N.G. Kounis syndrome and the treatment of refractory vasospastic angina. *Circ J* 2004; 68: 806-807.
- Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 777-788.