

Zespół Kounisa

STRESZCZENIE

Zespół Kounisa, zwany również alergicznym zawałem serca, jest definiowany jako ostry zespół wieńcowy występujący jednocześnie z reakcją alergiczną, w której udział biorą czynniki aktywujące, takie jak płytki, histamina, cytokiny, chemokiny, proteazy oraz produkty kwasu arachidonowego. Komórki tuczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie zespołu Kounisa. Obecnie rozróżnia się trzy typy zespołu Kounisa korelujące z obecnością lub brakiem choroby wieńcowej. W diagnostyce oprócz badań podmiotowego fizykalnego istotną rolę odrywają oznaczenie tryptazy i histaminy, a także alergiczne testy skórne. W postępowaniu należy uwzględnić zarówno leczenie reakcji alergicznej, jak i ostrego zespołu wieńcowego.

Słowa kluczowe: zespół Kounisa, komórki tuczne, ostry zespół wieńcowy, zakrzepica w stencie

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (4): 16–20

ABSTRACT

Kounis syndrome is defined as the co-incident occurrence of an acute coronary syndrome with hypersensitivity reactions following an allergenic event, in which platelet-activating factors, histamine, cytokines, proteases and derivatives of arachidonic acid take part. Mast cells play the key role in the pathogenesis of this syndrome. Presently, three types of Kounis syndrome are defined which correlate with the presence or not of coronary artery disease. In diagnostics apart from taking history and physical examination, also measurement of tryptase and histamine as well as prick skin tests play a significant role. And in the treatment one should take into consideration allergic reaction as well as acute coronary syndrome management.

Key words: Kounis syndrome, mast cells, acute coronary syndrome, in-stent thrombosis

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (4): 16–20

Wprowadzenie

Zespół Kounisa, zwany również alergicznym zawałem serca, jest definiowany jako ostry zespół wieńcowy występujący jednocześnie z reakcją alergiczną, w której udział biorą czynniki aktywujące płytki, histamina, cytokiny, chemokiny, proteazy oraz produkty kwasu arachidonowego [1]. Ostatnie doniesienia sugerują, iż zespół Kounisa może nie tylko dotyczyć tętnic wieńcowych, ale również tętnic mózgowych czy też tętnic krezkowych. Przyczyny zespołu Kounisa są wielorakie i obejmują stosowane leki, żywność, czynniki środowiskowe, a także choroby współistniejące. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli 1 [2].

Epidemiologia

Ostatnie publikacje wskazują, iż zespół Kounisa może występować niezależnie od pochodzenia oraz w każdej grupie wiekowej (od 2. do 90. roku życia). Dokładne dane dotyczące częstości występowania

Natalia Pietraszek, Jacek Bil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej,
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

Tabela 1. Potencjalne czynniki indukujące zespół Kounisa

Leki	Żywność	Czynniki środowiskowe	Choroby współistniejące
Antybiotyki	Grzyby (czernidłak pospolity)	Jad owadów z rzędu błonkoskrzydłych	Alergia na żywność
Aspiryna	Owoce	Jad żmii	Astma oskrzelowa
Bupropion	Ryby	Lateks	Mastocytoza
Dekstran	Skorupiaki	Metale	Nikotynizm
Środki kontrastujące	Warzywa		Obecność stentów
Glikokortykosteroidy			Obrzęk naczynioruchowy
Heparyna, lepirudyna			Zespół Churga- Straussa
Inhibitory pompy protonowej			
Leki przeciwnowotworowe			
Leki znieczulające			
Niesteroidowe leki przeciwzapalne			
Środki do odkażania skóry			

są niestety niedostępne, ze względu na dużą liczbę błędnych rozpoznań albo nie do końca zdiagnozowanych pacjentów, a także ze względu na bardzo łatwą możliwość przeoczenia czynnika sprawczego ostrego zespołu wieńcowego. Niemniej najczęściej jest on opisywany w południowej Europie, głównie Grecji, Hiszpanii i Włoszech oraz w Turcji. Prawdopodobnie przyczynia się do tego w dużej mierze rosnąca świadomość problemu. Trzeba jednak wziąć pod uwagę również klimat oraz warunki środowiskowe, to jest nadużywanie leków, reakcje krzyżowe pyłków kwiatowych oraz narażenie na jad błonkoskrzydłych [2].

Patogeneza

Komórki tuczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie zespołu Kounisa. Są głównie aktywowane

przez anafilatoksyny (C3a, C5a), immunoglobuliny klasy IgE, ale także przez wiele innych czynników zapalnych. Oddziałują one z makrofagami, limfocytami T oraz z receptorami FcγRI, FRγRII, FcεRI, FCεRII zlokalizowanymi na trombocytach [3].

Komórki macierzyste dla komórek tucznych przechodzą ze szpiku kostnego do krążenia, gdzie dojrzeją pod wpływem czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF, *stem cell factor*). Dojrzałe komórki trafiają do wszystkich tkanek w organizmie i zawierają około 500 ziarnistości, które po aktywacji przez immunoglobuliny klasy IgE uwalniają histaminę, tryptazę, katepsynę D, peptydy, proteoglikany, czynnik aktywujący płytki krwi (PAF, *platelet-activating factor*), TNF-α, a także chymazę oraz powodują wzrost syntezy substancji z kwasu arachidonowego

Tabela 2. Objawy zespołu Kounisa

Objawy	EKG	Inne badania
Ból w klatce piersiowej	Migotanie przedsionków	Eozynofilia
Duszność	Bigeminie	Wzrost poziomu enzymów martwicy mięśnia sercowego,
Ból przy potykaniu	Blok serca	Koronarografia: skurcz lub zakrzep
Ból głowy	Rytm węzłowy	RTG: kardiomegalia
Omdlenia	Bradykardia/tachykardia zatokowa	Biopsja: naciek bogaty w eozynofile lub komórki tuczne
Oslabienie	Uniesienie/obniżenie odcinka ST	SPECT: niedokrwienie
Nudności i wymioty	Odwrócenie lub spłaszczenie załamka T	MRI: podwsięrdziowe wzmocnienie pokontrastowe
Świąd skóry	Wydłużenie zespołu QRS	
Bradykardia/tachykardia	Wydłużenie odcinka QT	
Zatrzymanie czynności krążeniowo-oddechowej	Migotanie komór	
Zimne kończyny	Przedwczesne pobudzenia komorowe	
Obfite pocenie się		
Hipotensja		
Bładość		
Palpitacje		
Wysypka		
Nagły zgon		

(prostaglandyna D₂, leukotrien B₄, leukotrien C₄) i wzmoczoną ekspresję genów odpowiedzialnych za produkcję cytokin, takich jak TNF- α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 i GM-CSF. Uwolniona histamina powoduje skurcz naczyń krwionośnych oraz aktywuje płytki krwi. Obojętne proteazy (tryptaza, chymaza, katepsyna D) aktywują metaloproteinazy, które rozkładają czapeczkę kolagenową na płytce miażdżycowej, przyczyniając się do jej rozerwania. Tryptaza działa zarówno trombolitycznie, jak i fibrynolitycznie. Na skurcz naczyń wpływają również chymaza i katepsyna D poprzez przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II. Leukotrieny także powodują skurcz naczyń, a ich biosynteza jest nasiloną w ostrej fazie niestabilnej dławicy. Tromboksan natomiast wpływa na agregację płytek oraz cechuje się działaniem naczynioskurczowym. Z kolei PAF działa jak cząsteczka adhezyjna przez aktywację leukocytów oraz trombocytów uwalniających leukotrieny albo działa bezpośrednio naczynioskurczowo [4].

Wszystkie powyższe czynniki, jeśli obecne są w krążeniu systemowym, mogą powodować albo skurcz naczyń i prowadzić do uszkodzenia mięśnia sercowego, albo indukować zakrzepicę w tętnicach wieńcowych. Ostatnie doniesienia sugerują, że również czynniki niealergiczne mogą powodować aktywację komórek tłuszcznych, jednak nie przyczyniają się one do ich degranulacji, tylko do uwolnienia silnych związków naczynioaktywnych.

Objawy kliniczne

Najczęstsze objawy przedstawiono w tabeli 2. Obecnie rozróżnia się trzy typy zespołu Kounisa korelujące z obecnością lub brakiem choroby wieńcowej [5]. Najważniejsze cechy typu I to brak współistniejącej choroby wieńcowej oraz brak czynników ryzyka. W tym przypadku można zaobserwować samoograniczającą się chorobę, to jest występujący skurcz tętnic wieńcowych jest krótkotrwały i nie prowadzi do wzrostu stężenia enzymów martwicy mięśnia sercowego albo utrzymujący się skurcz naczyń spowoduje rozwój ostrego zespołu wieńcowego ze wzrostem enzymów martwicy mięśnia sercowego, co objawia się dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej oraz zmianami odcinka ST-T w zapisie EKG. Warto zwrócić uwagę na to, iż typ I zespołu Kounisa przypomina dławicę Prinzmetala — oba przypadki są spowodowane skurczem naczyń wieńcowych, a w angiografii nie stwierdza się istotnych zmian w tętnicach wieńcowych.

Typ II natomiast pojawia się u pacjentów z istniejącą chorobą wieńcową, u których objawy mogą, aczkolwiek nie muszą, być wcześniej obecne, a cały incydent jest spowodowany pęknięciem lub nadżerką blaszki miażdżycowej wskutek reakcji nadwrażliwości. W tym przypadku następuje wzrost poziomu enzymów sercowych.

Dopiero niedawno opisany został typ III, w którym przyczyną jest rozwijająca się zakrzepica w stencie prowadząca do całkowitego zamknięcia naczynia. Rozpoznanie można ustalić na podstawie histopatologicznego barwienia hematoksyliną i eozyną oraz barwienia metodą Giemsa zaaspirowanej próbki zakrzepu. Uwidoczniają się wtedy, odpowiednio, eozynofile i komórki tłuszczne. Można go również wykryć u pacjentów po nagłej śmierci. Objawia się wtedy jako nacieczenie błony wewnętrznej oraz środkowej tętnicy przez eozynofile i komórki tłuszczne w obszarze implantacji stentu. Jest to niezwykle ważny typ, gdyż co prawda zakrzepica jest rzadkim (0,2–0,5% rocznie), ale jednak bardzo groźnym zjawiskiem (śmiertelność do 40%) [6].

Zabiegi angioplastyki z implantacją stentu stały się podstawą leczenia objawowej choroby wieńcowej. Na rynku dostępne są obecnie trzy typy stentów: klasyczne stenty metalowe (BMS, *bare metal stent*) (ze stali nierdzewnej lub kobaltowo-chromowe, jednak zawierające nikiel, tytan, mangan i molibden), stenty uwalniające lek (DES, *drug eluting stent*) oraz stenty całkowicie bioresorbowalne (BVS, *bioabsorbable vascular stents*). Pomimo swoich nazw (kobaltowo-chromowe, platynowo-chromowe), najnowsze stenty DES również mogą zawierać nikiel i inne uczulające metale. Podobnie bioresorbowalne stenty, choć dotychczas wydawało się, że są hipoałergiczne, jednak ostatnie badania wykazują, że polimer kwasu mlekowego może także indukować reakcje alergiczne [7].

Diagnostyka

Zespół Kounisa, ze względu na swoją specyfikę, wydaje się być łatwy do przeoczenia. Jeśli nie weźmie się pod uwagę obydwu jego komponentów, można nie ustalić trafnego rozpoznania. Powinno się uwzględnić nie tylko objawy i wyniki badań laboratoryjnych, ale również wyniki innych badań dodatkowych, takich jak EKG, echokardiografia oraz angiografia. Nie można także zapominać o zebraniu wywiadu w kierunku alergii i ekspozycji na potencjalny alergen.

Wspomniana uprzednio tryptaza będąca enzymem zawartym w komórkach tłuszcznych nie jest do końca miarodajna, ze względu na swój relatywnie krótki czas półtrwania (90 min). Z tego powodu najlepszym momentem do pobrania pierwszej próbki krwi jest pierwsze 30 minut po wystąpieniu pierwszego objawu oraz następnie co 30 minut przez kolejne dwie godziny. Niemniej podniesiony poziom tryptazy może być wykryty nawet przez kilka godzin od wystąpienia objawów.

W przypadku oznaczania histaminy należy działać jeszcze szybciej. Jej czas utrzymywania się we krwi wynosi tylko 8 minut, więc w przypadku potrzeby

oznaczenia jej poziomu krew należy pobrać bezpośrednio po wystąpieniu uczucia narastającej duszności oraz przed podaniem jakichkolwiek leków przeciwbólowych, a zwłaszcza morfiny.

Dotychczas opisywane przypadki skupiają się głównie na osobach dorosłych, jednak należy pamiętać, że zespół Kounisa może dotyczyć także dzieci, u których również stwierdza się uniesienie odcinka ST, podwyższenie markerów sercowych. W zespole u dzieci nie musi dochodzić do podniesienia się poziomu tryptazy w surowicy krwi, w przeciwieństwie do dorosłych pacjentów [2, 5].

Leczenie

W zespole Kounisa ze względu na złożoność schorzenia należy wziąć pod uwagę obydwa jego komponenty oraz możliwość mnogich interakcji. Jak dotąd nie opisano typowych kroków postępowania w przypadku zespołu Kounisa, a obecnie stosowane leczenie bazuje jedynie na dotychczasowych opisach przypadków. Najrozsądniejszą decyzją wydaje się być podawanie leków pacjentowi przyjętemu na oddział intensywnej opieki kardiologicznej, tak aby mógł być monitorowany przez minimum 24 godziny od wystąpienia objawów [2, 5].

Leczenie reakcji alergicznej

W typie I zespołu Kounisa leczenie wyłącznie objawów alergii może przynieść poprawę. Antagoniści receptorów H1 i H2, takie jak difenhydramina i ranitydyna, łagodzą swędzenie, pokrzywkę i obrzęk naczyń. Należy jednak uważać na podawanie tych leków w bolusie, ponieważ mogą doprowadzić do hipotonii oraz do upośledzenia przepływu wieńcowego.

Glikokortykosteroidy z kolei mogą zapobiegać dwufazowej reakcji anafilaktycznej. Mogą jednak przyczynić się do spowolnienia gojenia ran i tworzenia się blizn, co może skutkować ścieńczeniem ścian mięśnia sercowego, powstawaniem tętniaków serca oraz pęknięciem ścian mięśnia sercowego. Z drugiej jednak strony w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych odnotowano korzyści z takiej terapii. Z reguły podaje się dożylnie glikokortykosteroidy (hydrokortyzon w dawce 1–2 mg/kg m.c./dzień) razem z antagonistami receptorów H1 i H2 (difenhydramina 1–2 mg/kg m.c. oraz ranitydyna 1 mg/kg m.c.).

Jeśli natomiast chodzi o płynoterapię, należy uważać na obrzęk płuc we wstrząsie hipowolemicznym oraz podawać raczej roztwór 0,9% NaCl, a nie koloidy. Trzeba również wziąć pod uwagę frakcję wyrzutową pacjenta, niestabilność hemodynamiczną oraz potencjalne ryzyko opóźnionego gojenia się mięśnia sercowego.

Epinefryna, chociaż jest jedynym lekiem ratującym życie we wstrząsie, w przypadku zespołu Kounisa może nasilać niedotlenienie mięśnia sercowego, wydłużać odstępn QT, co z kolei może doprowadzić do skurczu naczyń wieńcowych lub arytmii, szczególnie, jeśli jest podawana dożylnie. Dodatkowo może okazać się nieskuteczna, jeśli u pacjenta w wywiadzie stwierdza się chorobę wieńcową i/lub stosowanie beta-adrenolityków [8]. Domięśniowo epinefryna powinna być podana w zewnętrznej środkowej części uda w dawce 0,2–0,5 mg (1:1000) co 5–15 minut, aż do ustąpienia objawów wstrząsu albo aż do pojawienia się działań niepożądanych. Jeśli wystąpi nagłe zatrzymanie krążenia, należy podać dożylnie epinefrynę w rozcieńczeniu od 1:1000 do 1:100 000. Jeśli nie występuje odpowiedź na epinefrynę, można zastosować lek z grupy agonistów alfa-metoksaminę.

Tlenoterapia, choć potencjalnie korzystna w zespole Kounisa, może być szkodliwa w przypadku ostrego zespołu wieńcowego. Nie powinna być stosowana rutynowo. Należy wziąć pod uwagę wydolność oddechową pacjenta. Pożądanym parametrem będzie saturacja minimum 90%. Konieczne będzie również jej zastosowanie w przypadku rozwijającej się niewydolności oddechowej.

Leczenie ostrego zespołu wieńcowego

Nitrogliceryna jest najczęściej stosowanym lekiem w zespole Kounisa, gdyż znosi skurcz naczyń. Nie tylko powoduje rozszerzenie naczyń, ale również zwiększa przepływ w kolateralach. Zwykle podaje się ją w dawkach 0,3–0,4 mg w odstępach co 5 minut podjęzykowo. Niemniej można ją podawać także dożylnie, poczynając od dawki 10 µg/min i zwiększając ją o 10 µg/min co 5 minut, aż do zaniku objawów albo do wystąpienia działań niepożądanych, głównie hipotensji, która potencjalnie może nasilić reakcję alergiczną. Sama nitrogliceryna może również powodować reakcje alergiczne, takie jak pokrzywka oraz kontaktowe zapalenie skóry. Należy również wziąć pod uwagę, iż pacjenci mogą rozwijać tolerancję na ten lek.

W typie I zespołu Kounisa, podobnie jak nitroglicerynę, można zastosować antagonistów wapnia. Znoszą one skurcz naczyń na tle nadwrażliwości, ale same także mogą powodować wysypkę i obrzęk naczyń. Przeciwwskazane są natomiast beta-adrenolityki. Pomimo korzystnego działania w przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego, mogą przyczynić się do nasilenia skurczu tętnic wieńcowych.

W typie II natomiast pacjenci odniosą korzyści z połączenia glikokortykosteroidów oraz leków antyhistaminowych. Opioidy należy podawać ze szczególną ostrożnością, gdyż mogą doprowadzić do degranulacji komórek tłuszczowych, co z kolei może pogłę-

bić reakcją alergiczną. W przypadku stwierdzenia pękniętej blaszki miażdżycowej należy zastosować typowe leczenie jak w ostrym zespole wieńcowym, czyli podanie kwasu acetylosalicylowego, inhibitora receptora P2Y12 (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) oraz wysokiej dawki statyny, a także poddanie pacjenta zabiegowi angioplastyki z implantacją stentu.

W typie III zespołu Kounisa należy natychmiastowo udrożnić wykrzepiony stent, a w leczeniu zastosować połączenie glikokortykosteroidów razem z lekami antyhistaminowymi, a także ewentualnie implantować nowy stent. Jeśli objawy nie ustąpią, konieczne będzie wykonanie testów skórnych w poszukiwaniu alergenu. Natomiast jeśli czynnik ten nie zostanie wykryty, nieuniknione może być usunięcie implantowanego stentu. We wszystkich podtypach należy wziąć pod uwagę, że heparyny w pewnym momencie mogą rozwinąć kolejną reakcję alergiczną, szczególnie, jeśli będą podawane w bolusie [9].

Podsumowanie

Zespół Kounisa, czyli alergiczny zawał serca, jest ostrym zespołem wieńcowym występującym jednocześnie z reakcją alergiczną. Jest to stosunkowo nowa jednostka chorobowa, która może przysporzyć wielu problemów, zwłaszcza jeśli nie uwzględnimy obu jej komponentów. Przy włączaniu leczenia jest to szczególnie ważne, gdyż niektóre leki mogą dobrze działać na jedną składową zespołu Kounisa, ale nasilać drugą. Niestety, z braku odpowiedniej liczby badań oraz opisów przypadków wiele mechanizmów tej choroby nie zostało jeszcze do końca poznanych. Niemniej rosnąca świadomość lekarzy dotycząca reakcji alergicznej jako przyczyny ostrego zespołu wieńcowego, prowadzi do lepszego zrozumienia tej jednostki chorobowej.

Piśmiennictwo

1. Kounis N.G., Zavras G.M. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br. J. Clin. Pract.* 1991; 45: 121–128.
2. Kounis N.G. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016 pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2016-0010/cclm-2016-0010.xml. doi: 10.1515/cclm-2016-0010. [Epub ahead of print]
3. Krishnaswamy G., Kelley J., Johnson D. i wsp. The human mast cell: functions in physiology and disease. *Front. Biosci.* 2001; 6: D1109–1127.
4. Brown S.G. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 5: 359–364.
5. Fassio F., Losappio L., Antolin-Amerigo D. i wsp. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 30: 7–10.
6. Cook S., Ladich E., Nakazawa G. i wsp. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009; 120: 391–399.
7. Kounis N.G., Soufras G.D., Tsigkas G., Hahalis G. Bioabsorbable stent thrombosis Quo Vadis: is Kounis syndrome still present? *Int. J. Cardiol.* 2014; 176: 305–306.
8. Izgi C., Cevik C., Nugent K. Severe myocardial ischemia after concentrated epinephrine use for the treatment of anaphylaxis: Kounis syndrome or epinephrine effect? *Heart Lung.* 2010; 39: 160–163.
9. Cevik C., Nugent K., Shome G.P., Kounis N.G. Treatment of Kounis syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2010; 143: 223–226.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Bil
Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
w Warszawie
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
tel.: +22 508 16 86
e-mail: biljacek@gmail.com