



Kounis Sendromu Kounis Syndrome

Cihan Örcen¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye.

ÖZ

Kounis sendromu alerji, hipersensitivite, anafilaksi veya anafilaktoid durumlar ile birlikte akut koroner sendromun eş zamanlı olarak meydana gelmesi olarak tanımlanmaktadır. Patofizyolojide ana enflamatuar hücreler olan mast hücrelerinin degranulasyonu başta histamin olmak üzere çeşitli mediatörlerin salınımı rol almaktadır. Klinik semptomlar ve bulgular alerjik reaksiyonların eşlik ettiği kardiyak semptomlar ile birlikte. Sendromun üç farklı varyantı tanımlanmış olup, tanıda en önemli nokta öykü, klinik ve laboratuvar bulgularının birlikteliğiyle bu sendromdan şüphelenmektir. Tedavi protokolü kardiyak ve alerjik semptomların eş zamanlı olarak tedavi edilmesini gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: alerji, kounis sendromu, mast hücre

ABSTRACT

Kounis syndrome is defined as the concurrent occurrence of acute coronary syndrome with allergy, hypersensitivity, anaphylaxis or anaphylactoid conditions. The degranulation of mast cells, which are the main inflammatory cells, and the release of various mediators, mainly histamine, play a role in the pathophysiology. Clinical symptoms and signs are associated with cardiac symptoms accompanied by allergic reactions. Three different variants of the syndrome have been defined and the most important point in diagnosis is to suspect this syndrome with the combination of history, clinical and laboratory findings.

Keywords: allergy, kounis syndrome, mast cell

Başvuru Tarihi: 06.06.2021 **Kabul Tarihi:** 24.03.2022

Correspondence: Cihan Örcen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye.

E-mail: drmeltemkaracan@hotmail.com

Kocaeli Medical Journal published by Cetus Publishing.



Kocaeli Medical Journal 2021 <https://kocaelimj.org>

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial International License.

KOUNİS SENDROMU

Kounis sendromu (KS); alerji, hipersensitivite, anafilaksi veya anafilaktoid durumlar ile birlikte, hücreler arası iletişimi sağlayan makrofaj ve T lenfositler gibi enflamatuar hücrelerin de katıldığı, mast hücreleri ve trombosit aktivasyonu sonucu oluşan koroner spazm, akut miyokard enfarktüsü ve stent trombozunu kapsayan akut koroner sendromun eş zamanlı olarak meydana gelmesi olarak tanımlanmaktadır (1). İlk defa 1991 yılında Dr. Nicholas Kounis tarafından “alerjik anjina” olarak tanımlanmıştır (2). Spesifik mekanizmaları bilinmemekle birlikte, bu sendroma anafilaksi sırasında sistemik olarak salınan ve/veya kardiyak veya trombüs ilişkili mast hücreleri tarafından salınan inflammatuar mediyatörler aracılık eder (3). KS'nun insidansı %0,002–%3,4 olarak tahmin edilmektedir (4). ABD’de KS ilgili hastane sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, KS’lu hastaların yüksek oranda hipertansiyon (HT),diyabetes mellitus (DM), periferik vasküler hastalıklar ve geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI) öyküsüne sahip oldukları, prevalansının %1,1 olduğu ve hastane ölümlerinin %7’ sinden sorumlu olduğu raporlanmıştır (5).

PATOFİZYOLOJİ

KS tipik olarak alerjik reaksiyonlar aracılığı ile mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu histamin, trombosit aktive edici faktör, araşidonik asit ürünleri, sitokinler, kemokinler ve diğer proteazların salınımı ile ortaya çıkar (6). Ana inflammatuar hücreler olan mast hücreleri, makrofajlar ve T lenfositler ile etkileşime girerek Kounis sendromuna neden olur. Mast hücreleri bu inflammatuar yolakta sayısal olarak düşük olsa da, inflammatuar sürecin baskın hücreleridir. Aşırı duyarlılık sırasında, mast hücrelerinin degranülasyonu ile salınan mediyatörlerin tümü inflammatuar döngüye katılarak, çok yönlü sinyaller aracılığı ile birbirlerini aktive eder.Bu mediyatörlerden birçoğu önemli kardiyovasküler aktiviteye de sahiptir.

Histamin

Kardiyak etkilerinin ortaya çıkmasında H₁ ve H₂ reseptörleri birlikte rol oynar. H₂ reseptörünün

uyarılması, atriyal ve ventriküler kasılmanın hem hızı hem de gücünün artmasıyla miyokardın oksijen ihtiyacını artmasına neden olur. H₁ reseptörünün uyarımı ise kalp atış hızının artmasına ve koroner arterde vazospazma neden olur (7,8).

Proteazlar

Kollajene etki ederek, plak erozyonu ve rüptürüne neden olan matriks metaloproteinazlarını aktive ederler (9).

Triptaz

Hem trombotik hem de fibrinolitik özelliklere sahip olması nedeniyle koagülasyon kaskadı üzerinde ikili bir etki gösterir (10).

Kimaz ve katepsin-D

AnjiyotensinI’in önemli bir vazokonstriktör madde olan AnjiyotensinII’ye dönüşümünde enzimsel olarak işlev görürler (11).

Lökotrienler

Güçlü vazokonstriktör mediyatörler olup, biyosentezi anjinanın akut fazında artar.Yapılan çalışmalarda, LTD₄’ün koroner vasküler dirençte artışa neden olarak, koroner kan akımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (12).

Trombosit aktive edici faktör (PAF)

Trombosit agregasyonu ve degranülasyonunu indükleyen bir lipid mediyatörü olup, yapılan çalışmalarla koroner kan akımında azalma, atriyoventriküler iletide gecikme, kalp üzerinde negatif inotropik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (13).

Klinik bulgular, inflammatuar hücre aktivasyonunun akut koroner olaylardan önce başladığını ve mast hücrelerinin sorumlu lezyonun bulunduğu alana plak erozyonu veya rüptüründen önce gelerek, akut koroner olay başlamadan önce mediyatörlerini salgıladıklarını desteklemektedir (14).

TETİKLEYİCİLER

Çeşitli ilaçlar (analjezik, antibiyotik, antikoagulan, anestetik, antineoplastik, kontrast madde,

glikokortikoidler, losartan, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, proton pompa inhibitörleri gibi çok sayıda ilaç, çevresel maruziyetler, anisakis simplex, scombroid sendrom olarak da bilinen histamin balık zehirlenmesi, gelofusin maddesi, latex, sistemik mastositoz ve mast hücre aktivasyon sendromları gibi bir çok tetikleyici Kounis sendromuna neden olabilir (15).

KLİNİK BULGULAR

Kounis sendromunun ana klinik semptomları ve bulguları subklinik, klinik, akut veya kronik alerjik reaksiyonların eşlik ettiği kardiyak semptomlar ile birlikte (15). Klinik belirtiler; subklinik reaksiyonlardan, koroner spazm, akut trombotik myokard enfarktüsü, serebral, mezenterik ve koroner arterleri etkileyen stent trombozuna kadar oldukça değişken olabilir (1,16). ST segment yükselmesi veya depresyonu, kalp blokları, kardiyak aritmiler gibi çeşitli elektrokardiyografik değişiklikler her zaman kardiyak semptom ve bulgularla ilişkilidir. Klinik semptom olarak akut göğüs ağrısı, göğüste sıkışma, yutma güçlüğü, dispne, senkop, baş ağrısı, halsizlik, mide bulantısı, kusma, ciltte kaşıntı görülürken, klinik bulgulardan soğuk ekstremiteler, hipotansiyon, solukluk, taşikardi, ciltte kızarıklık, bradikardi, kardiyorespiratuvar arrest, ani ölüm görülebilir (15).

Sendromun üç farklı varyantı tanımlanmıştır (Tablo 1). Tip I varyantı, aterosklerotik koroner arter hastalığı olmayan, enflamatuvar mediyatörlerin akut

salınımına sekonder olarak koroner arter spazmı gelişen hastaları kapsamaktadır. Bu hastalarda kardiyak biyobelirteçler artmış veya normal düzeyde olabilir ancak en sık ST segment yükselmesi olmak üzere elektrokardiyografik anormallikler sergiler (17). Tip II varyantı, mevcut ateromatöz hastalığı olan hastaları içerir (18). Tip III varyantı, ciddi bir alerjik reaksiyonun ardından stent trombozu veya stent restenozu ile başvuran, öncesinde perkütan koroner müdahalesi olan hastaları kapsamaktadır (19). Kullanılmakta olan koroner stentler krom, titanyum, nikel, molibden, mangan içeren paslanmaz çelikten yapılmaktadır. İlaç kaplı koroner stentlerde metal platform, antiproliferatif ilaçların emdirildiği polimer kılıf ile kaplıdır. Tüm bu bileşenler, antijenler olduğu sürece arterial intima üzerinde devamlı, kalıcı, tekrarlayan, kronik inflamatuvar irritasyon uygulayan antijenik bir kompleks oluşturur. Stenti olan ve alerjik reaksiyon gelişenlerde, stent içinde gelişen tromboza bağlı olarak fatal anafilaktik şok gelişebileceği bildirilmiştir (20). Stent trombozunu önlemek için kullanılan klopidogrelle bağlı gelişen alerjik reaksiyonun da stent trombozuna neden olduğu bildirilmiştir (21). Kounis sendromu düşünülen hastalarda bu gibi durumların olabileceği mutlaka hatırlanmalı, bu nedenle hastaların metal alerjisi sorgulanmalıdır.

TANI

Kounis sendromu tanısında en önemli nokta bu sendromdan şüphelenmektir. Sistemik alerjik reaksiyona bağlı akut miyokard iskemisinin klinik,

Tablo 1 : Kounis Sendromu Varyantları ve Özellikleri				
		Tip 1	Tip 2	Tip 3
Atopi öyküsü		+ / -	+ / -	+ / -
Koroner arter hastalığı		Yok	Ateroskleroz	Koroner stent
Laboratuvar	Triptaz	N / ↑	N / ↑	N / ↑
	Histamin ve histamin metabolitleri	N / ↑	N / ↑	N / ↑
	Kardiyak enzimler	N / ↑	↑	↑
	EKG değişikliği	+	+	+
Tanı	Anjiyografi	N	Aterosklerotik darlık	Stent trombozu
	Patoloji	-	-	Trombüs aspiratında eozinofil ve mast hücreleri varlığı

elektrokardiyografik ve laboratuvar bulgularının saptandığı hastalarda Kounis sendromundan şüphelenilmelidir. Taniya ulaşmada serum histamin, triptaz, kardiyak enzim ve kardiyak troponinlerin ölçülmesi yararlıdır. Ekokardiyografi ve koroner anjiyografi, Takotsubo kardiyomiyopatisi de dahil olmak üzere kalp duvarı anormalliklerinin teşhisinde ve Kounis sendromu vakalarında koroner anatomisinin tanımlanmasında gereklidir (15). Talyum-201 tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve 125-15- (p-iyodofenil) -3- (R, S) metil penta dekanonik asit (BMIPP) SPECT, Kounis sendromunun Tip I varyantının tanısında kullanılmakta olup, koroner anjiyografide koroner arterlerin normal olarak saptanmasına karşın şiddetli miyokardiyal iskemiyi ortaya koymuşlardır (22).

Dinamik kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi de, Kounis sendromunda kardiyak tutulumu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kounis sendromu Tip I varyantı olan hastalarda MR erken faz görüntülerinde subendokardiyal tutulum ortaya konmuştur (23).

TEDAVİ

Kounis sendromunun terapötik yönetimi, kardiyak ve alerjik semptomların aynı anda tedavi edilmesini gerektirdiğinden zorlu bir prosedürdür (Tablo 2). Kardiyak belirtileri tedavi etmek için uygulanan ilaçlar alerjiyi kötüleştirmediği gibi alerjik semptomları tedavi etmek için verilen ilaçlar da kardiyak fonksiyonu kötüleştirir (24). Tip I varyantı olan hastalarda, alerjik durumun tek başına tedavisi semptomları ortadan kaldıracaktır. Hidrokortizon gibi intravenöz kortikosteroidlerin 1–2 mg/kg/gün

dozunda ve H₁antihistaminik olan difenhidraminin 1-2 mg/kg dozunda ve H₂ antihistaminiklerden ranitidinin 1 mg/ kg dozunda uygulanması yeterlidir (15). Kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar gibi vazodilatörlerin uygulanması, aşırı duyarlılığa bağlı vazospazmı ortadan kaldıracaktır. Bununla birlikte nitrogliserin, hipotansiyon ve taşikardiye neden olup mevcut anafilaktik reaksiyonu daha da komplike hale getirebilir (15). Tip II varyantı olan hastalarda tedavi protokolü kortikosteroid ve antihistaminik ile birlikte akut koroner olay tedavi protokolünü de içermelidir. Nitrat ve kalsiyum blokerleri gibi vazodilatörler gerektiğinde verilmelidir. Beta blokerlerin kullanımı alfa adrenerjik reseptörlerin artmış etkisine bağlı olarak koroner spazmı artırabilir. Anafilakside ilk tercih edilecek ve hayat kurtarıcı bir ilaç olan epinefrin, Kounis sendromunda iskemiyi şiddetlendirebilir ve koroner vazospazmı kötüleştirir. Ağır vakalarda sülfid içermeyen epinefrinin intramüsküler olarak uygulanması tercih edilir (önerilen intramüsküler dozlar 0.2–0.5 mg [1:1000]) (15).

Daha öncesinde koroner kalp hastalığı olan ve beta bloker kullanmakta olan hastalarda epinefrin etkisiz veya yeteri kadar etkili olmayabilir. Bu durumda glukagon tercih edilebilir (1-5 mg/ IV /5 dk, sonrasında 5–15 µg/dk infüzyon). Epinefrine cevap vermeyen hastalarda güçlü bir alfa agonisti olan metoksamin de bir seçenek olarak kullanılabilir (24). Hastalarda akut göğüs ağrısını hafifletmek için verilen morfin, kodein ve meperidin gibi opiatlar, şiddetli mast hücre degranülasyonuna neden olup, alerjik reaksiyonu şiddetlendirebileceği için dikkatle uygulanmalıdır. Ağrı palyasyonunda kardiyak debiyi etkilemeyen, hafif mast hücre aktivasyonu gösteren fentanil ve türevleri tercih edilebilir (15).

	Tip 1	Tip 2	Tip 3
Tedavi	Kortikosteroidler	Vazodilatatörler	Stent içi trombüspirasyonu
	Antihistaminikler	Kortikosteroidler	AKS protokolü
	Vazodilatatörler	Antihistaminikler	Kortikosteroidler**
		AKS protokolü	Antihistaminikler**
	Epinefrin*	Mast hücre stabilizatörleri**	

*Anafilaksi ile seyreden Kounis sendromunda iskemiyi şiddetlendirebilir ve koroner vazospazmı kötüleştirir, **Alerjik semptomlar varlığında

İyi bir analjezik ve antipiretik ilaç olan parasetamolün intravenöz olarak kullanılması hem kardiyak debide hem de sistemik vasküler dirençteki azalmaya bağlı olarak ciddi hipotansiyona neden olabilir. Bu durum mevcut kardiyojenik şok durumunu daha da derinleştirebilir. Bu nedenle Kounis sendromunda parasetamol oldukça dikkatli uygulanmalıdır (25).

Tip III varyantı olan hastalarda, acil intrastent trombüs aspirasyonu ile birlikte mevcut akut miyokard enfarktüsü protokolünün uygulanması, ardından aspire edilen materyalin histolojik incelemesi yapılmalıdır. Stent implantasyonunu takiben alerjik semptom gelişen hastalarda, antihistaminiklerin kortikosteroidler ve mast hücre stabilizatörleri ile birlikte uygulanması semptomları hafifletebilir (15).

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

Etik Onay

Bu tür bir çalışma için etik onay gerekli değildir.

KAYNAKLAR

1. Kounis NG. Coronary hyper sensitivity disorder: the Kounis syndrome. *ClinTher.* 2013;35:563–71.
2. Kounis NG, Zavras GM. Histamine- induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J ClinPract.* 1991 Summer;45(2):121-8. PMID: 1793697.
3. Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, Peveri S, Pala G, Preziosi D, et al. Kounissyndrome: a concise review with focus on management. *Eur J InternMed.* 2016;30:7–10.
4. N.G. Kounis, A. Mazarakis, G. Tsigkas, S. Giannopoulos, J. Goudevenos, Kounis syndrome: a new twist on an old disease, *Futur. Cardiol.* 7 (2011) 805–824.
5. Desai R, Parekh T, Patel U, Fong HK, Samani S, Patel C, et al. Epidemiology of acute coronary syndrome co-existent with allergic/hyper sensitivity/anaphylactic reactions (Kounis syndrome) in the United States: A nation wide in patient analysis. *Int J Cardiol.* 2019 Oct 1;292:35-38.
6. N.G. Kounis, Kounis syndrome (allergic angina

- and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int. J. Cardiol.* 110 (2006) 7–14.
7. Mikelis CM, Simaan M, Ando K, Fukuhara S, Sakurai A, Amornphimoltham P, et al. Rho A and ROCK mediate histamine- induced vascular leakage and anaphylactic shock. *NatCommun.* 2015;6:6725.
8. Brown SGA, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF, Bochner BS, editors. *Middleton's allergy: principles and practice.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1237–59.
9. Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, George SJ. Activation of matrix degrading metallo proteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1707–1715.
10. Kounis NG, Tsigkas G, Almpanis G, Kouni SN, Kounis GN, Mazarakis A. Anaphylaxis- induced hyper fibrinogenolysis and the risk of Kounis syndrome: the dualaction of tryptase. *Am J EmergMed.* 2011;29: 1229–1230.
11. Carl-McGrath S, Gräntzdörför I, Lendeckel U, Ebert MP, Röcken C. Angiotensin II generating enzymes, angiotensin converting enzyme (ACE) and mast cell chymase (CMA1), in gastric inflammation may be regulated by H. pylori and associated cytokines. *Pathology.* 2009;41:419–42.
12. Allen SP, Dashwood MR, Chester AH, Tadjkarimi S, Collins M, Piper PJ, et al. Influence of atherosclerosis on the vascular activity of isolated human epicardial coronary arteries to leukotriene C4. *Cardioscience.* 1993;4:47–54.
13. Marone G, Bova M, Detoraki A, Onorati AM, Rossi FW, Spadaro G. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *NovartisFoundSymp.* 2004; 257:133–499
14. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the prediction site of atheromatous rupture. *Circulation.* 1994;90:1669–1678.
15. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and the therapeutic management. *ClinChemLabMed.* 2016;54:1545–1559.

16. Triggiani M, Montagni M, Parente R, Ridolo E. Anaphylaxis and cardiovascular diseases: a dangerous liaison. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug;14(4):309-15.
17. Hamera L, Khishfe BF. Kounis syndrome and ziprasidone. *Am J Emerg Med*. 2017;35:493-494.
18. Reza Karimlu M, Alavi-Moghaddam A, Rafizadeh O, Azizpour A, Khaheshi I. Acute extensive anterior ST elevation myocardial infarction following beesting: a rare report of Kounis syndrome in LAD territory. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6: 466-468.
19. Michas G, Stougiannos P, Thomopoulos T, Grigoriou K, Blazakis G, Kaplanis I, et al. Acute anterior myocardial infarction due to stent thrombosis after mushroom consumption. A case of Kounis type III syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2017;58:378-380.
20. Patanè S, Marte F, Di Bella G, Chiofalo S, Currò A, Coglitore S. Acute myocardial infarction and Kounis syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;134:e45-6.
21. Karabay CY, Can MM, Tanboğa IH, Ahmet G, Bitigen A, Serebruany V. Recurrent acute stent thrombosis due to allergic reaction secondary to clopidogrel therapy. *Am J Ther*. 2011;18:e119-22.
22. Goto K, Kasama S, Sato M, Kurabayashi M. Myocardial scintigraphic evidence of Kounis syndrome: what is the aetiology of acute coronary syndrome? *Eur Heart J*. 2016 Apr 7;37(14):1157.
23. Okur A, Kantarci M, Karaca L, Ogul H, Aköz A, Kızrak Y, et al. The utility of cardiac magnetic resonance imaging in Kounis syndrome. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej* 2015;11:218-23.
24. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol*. 2010;143:223-6.
25. Krajčová A, Matoušek V, Duška F. Mechanism of paracetamol-induced hypotension in critically ill patients: a prospective observational cross-over study. *Aust Crit Care* 2013;26:136-41.