

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

## Kounis sendromu: Triamsinolon tedavisi sonrası gözlenen paradoksal bir ST-yükselmesiz miyokart enfarktüsü olgusu

### Kounis syndrome: a paradoxal non-ST elevation myocardial infarction case after triamcinolone treatment for dermatitis

Dr. Mücahid Yılmaz,<sup>1</sup> Dr. Hasan Korkmaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Elazığ

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

**Özet-** Kounis sendromu allerji, aşırı duyarlılık, anafilaksi veya anafilaktik reaksiyonlar gibi durumlarda enflamatuvar hücrelerin aktivasyonu sonucu akut koroner sendrom tablosunun görülmesi olarak tanımlanır. Birçok enflamatuvar durumun tedavisinde kullanılan kortikosteroidler paradoksal olarak allerjik reaksiyonlara hatta anafilaksiye sebep olabilirler. Bu yazıda triamsinolon kullanımı sonrası ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü meydana gelen ve antihistaminik tedavi ile düzelen 52 yaşında bir kadın hasta sunuldu. Başka bir merkezde dermatit tanısıyla, triamsinolon asetonid 40 mg/ml (im) enjekte edilen ve tedavinin ilk dozundan yaklaşık 15 dakika sonra göğüs ağrısı başlayan hastanın fizik muayanesi ve transtorasik ekokardiyografisi (EKO) normal olmasına karşın laboratuvar incelemelerinde tropinin pozitifliği ve EKG'sinde (elektrokardiyografi) inferolateral derivasyonlarda ST çökmesi mevcuttu. Konservatif amaçlı antiiskemik tedavi başlanıp antihistaminik (45.5 mg/2 mL İ.V, feniramin maleat -Avil amp-) tedavi uygulandıktan sonra EKG bulguları ve kliniği tamamen düzelen olguya yapılan koroner anjiyografide koroner arterler normal olarak değerlendirildi. Kalp - özellikle koroner arterler- aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilakside en fazla hasar gören organlardan biridir. Bu nedenle Kounis sendromu nadir görülen bir durum değildir; ancak klinik pratikte oldukça az sayıda gözlemlendiği bildirilmektedir. Doğru tanımlanamayan olgular nedeni ile Kounis sendromunun atlanılması, istenmeyen tıbbi sonuçlara yol açabilir. Hızlı ve doğru teşhis için Kounis sendromu akılda tutulmalıdır.

**Summary-** Kounis syndrome is defined as the clinical development of acute coronary syndrome caused by the activation of inflammatory cells due to an allergy, hypersensitivity, anaphylaxis, or anaphylactic reaction. Corticosteroids that are used in the treatment of many inflammatory conditions may paradoxically cause allergic reactions and even anaphylaxis. This article is a description of the case of a 52-year-old female patient who had a non-ST elevation myocardial infarction after the administration of triamcinolone that was relieved with antihistaminic treatment. The patient had been diagnosed with dermatitis at another medical center and injected with 40 mg/mL (intramuscular [IM]) of triamcinolone acetone and developed chest pain 15 minutes after the first dose. Despite a normal physical examination and echocardiogram, laboratory tests revealed troponin positivity and an inferolateral ST depression was present on an electrocardiogram (ECG). The ECG findings and clinical symptoms resolved completely after conservative anti-ischemic treatment and antihistaminic therapy (pheniramine maleate 45.5 mg/2 mL, Avil ampoule, IV; Sanofi-Aventis, Paris, France) and coronary angiography evaluation of the arteries was normal. The heart, and in particular the coronary arteries, are among the organs that are most damaged during hypersensitivity reactions and anaphylaxis. Although Kounis syndrome is not a rare condition, few cases have been reported in clinical practice. The failure to recognize Kounis syndrome due to inadequately defined cases may lead to unwanted medical results. Kounis syndrome should be kept in mind in order to make a rapid and accurate diagnosis.

**A**llerji veya anafilaksi/anafilaktik reaksiyon gibi Aşırı duyarlılık durumlarında mast hücre aktivasyonuna bağlı akut kardiovasküler olaylar yaşana-

bileceği bilinmektedir. 1991'de Kounis ve Zarvas<sup>[1]</sup> "allerjik angina kavramı" adıyla, allerjik reaksiyonu takiben göğüs ağrısı olan bir olgu yayımlamış,

Geliş tarihi: 13.03.2017 Kabul tarihi: 02.10.2017

Yazışma adresi: Dr. Mücahid Yılmaz. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Elazığ, Turkey.

Tel: +90 424 - 238 10 00 e-posta: mucahid.yilmaz@mynet.com

© 2018 Türk Kardiyoloji Derneği



1995'de Constantinides olağan allerjik reaksiyonların bile plak rüptürüne ve miyokart enfarktüsüne (ME) sebep olabileceğini bildirmiştir.<sup>[2]</sup> 1998'de Braunwald<sup>[3]</sup> tartışmayı bir adım ileri taşıyarak allerjik reaksiyonlarda gözlenen histamin ve lökotrien deşarjının koroner damar düz kasları üzerine etki edebileceğine işaret etmiştir.

#### Kısaltmalar:

|     |                     |
|-----|---------------------|
| EKG | Elektrokardiyografi |
| EKO | Ekokardiyografi     |
| KAG | Koroner anjiyografi |
| ME  | Miyokart enfarktüsü |

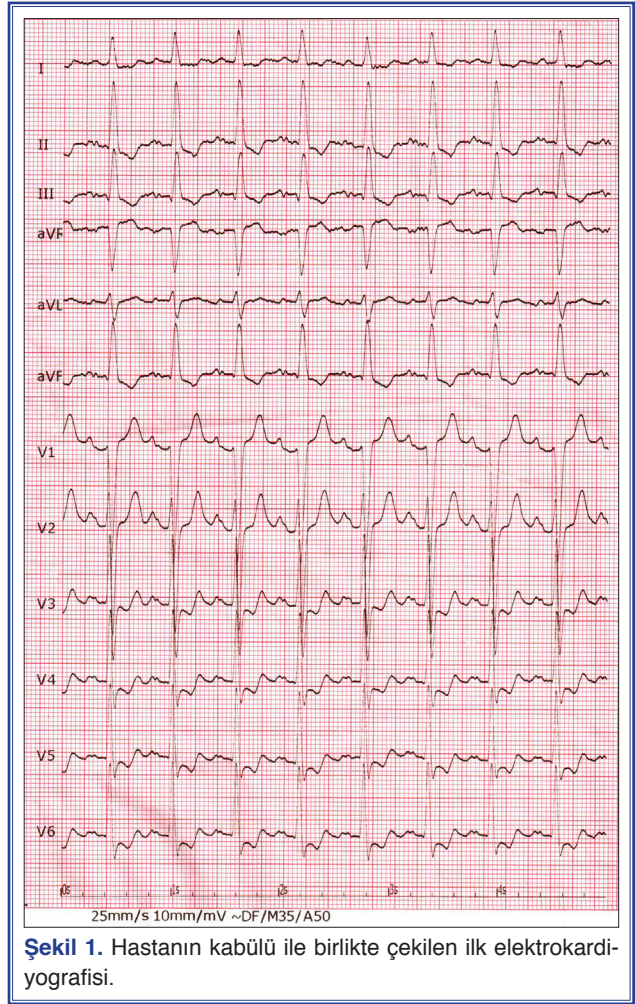
Hastalığın üç tipi bilinmektedir. Birinci tip; normal koroner arterlere sahip, kardiyak risk faktörleri bulunmayan hastalarda allerjik reaksiyon sonrasında koroner spazm oluşması (eğer uzun sürmüyor ise kardiyak enzim ve troponin değerleri normal olabilir), ikinci tip; öncesinde var olan bir ateromatöz plak zemininde gelişen allerjik reaksiyonun plakta erozyon veya rüptür yapıp akut ME'ye sebep olması, üçüncü tip ise eozinofil veya mast hücreleri tarafından infiltrate edilen stent trombozu olarak tanımlanır.<sup>[4,5]</sup> Kortikosteroidler ve antihistaminiklerle vazospazm düzelmekte ve klinik cevap alınabilmektedir.

Bu yazıda, bir kortikosteroid olan triamsinolon kullanımı sonrası gelişen bir Kounis sendromu (ST-yükselmesiz ME) olgusu sunuldu.

### OLGU SUNUMU

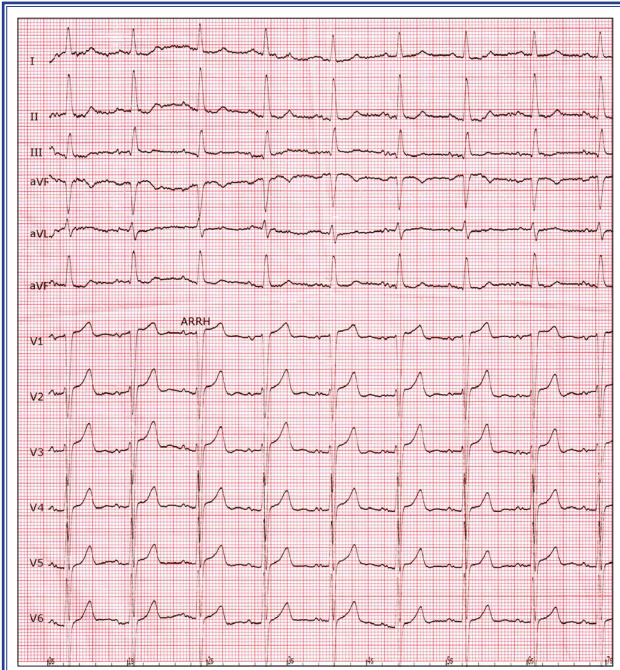
Anjina nedeniyle başka bir hastanenin acil kliniğine başvuran 52 yaşında kadın hasta hastanemiz kardiyoloji kliniğine ST-yükselmesiz ME tanısıyla sevk edildi. Soygeçmişinde herhangi bir özellik saptanmayan hasta, göğüs ağrısı öncesinde kafa derisinde döküntü ve kaşıntı nedeni ile bir dermatoloji kliniğine başvurmuştu. Dermatoloji uzmanınca yapılan değerlendirme sonucunda hastaya dermatit tanısıyla, triamsinolon asetonid 40 mg/mL (Kenacort-A Retard intramusküler ampul) tedavisi reçete edilmişti. Tedavinin ilk dozundan yaklaşık 15 dakika sonra şiddetli retrosternal göğüs ağrısı şikayeti ile acil kliniğine başvuran hastanın çekilen elektrokardiyografi'sinde (EKG) DII, DIII, aVF, V3-V6 derivasyonlarında belirgin ST çökmesi olması üzerine hastanemize sevk edilmişti. İlk değerlendirmesi acil serviste yapılan hastanın ağrısı oldukça azalmıştı ancak EKG değişiklikleri devam etmekteydi (Şekil 1).

Fizik muayenesi ve ekokardiyografisi (EKO) normal olan hastanın laboratuvar incelemelerinde troponin pozitifliği dışında özellik yoktu (TnI: 0.98 ng/



Şekil 1. Hastanın kabülü ile birlikte çekilen ilk elektrokardiyografisi.

mL). Hastanın ağrısı, triamsinolonun intramusküler tedavisi sonrası başladığı için allerjik bir vasospazm düşünülerek 1 ampul antihistaminik iv. (Feniramin maleat 45. 5 mg/2 mL, Avil amp) olarak yapıldı. Hastanın ağrısı tamamen geçmiş EKG bulguları tamamen düzelmiş olmasına rağmen hastaya antiiskemik tedavi başlanarak koroner anjiyografi (KAG) laboratuvarına alındı. Yapılan KAG'sinde koroner arterler normal olarak değerlendirildi (Şekil 2 ve 3). Kounis sendromu tanısı için gerekli laboratuvar incelemelerinden serum histamin, triptaz, spesifik IgE antikorları, kompleman proteinlerine (C4 ve C1-esteraz inhibitör) hafta sonu bakılmaması, allerji stimülasyon testinin ise hasta onamı alınmadığı için yapılamamasına rağmen, öykü, EKG ve KAG bulgularına ek olarak hastanın antihistaminik tedaviden fayda görmesi nedeni ile olgu Kounis sendromu olarak kabul edildi. İki gün süreyle komplikasyonsuz olarak izlenen hasta, 100 mg asetilsalisilik başlanıp allerji kaynağı olabilecek diğer etkenlerin araştırılması için allerji bölümüne başvur-



**Şekil 2.** Hastaya iv yapılan antihistaminik tedavi sonrası çekilen ikinci elektrokardiyografi.

ması önerilerek taburcu edildi.

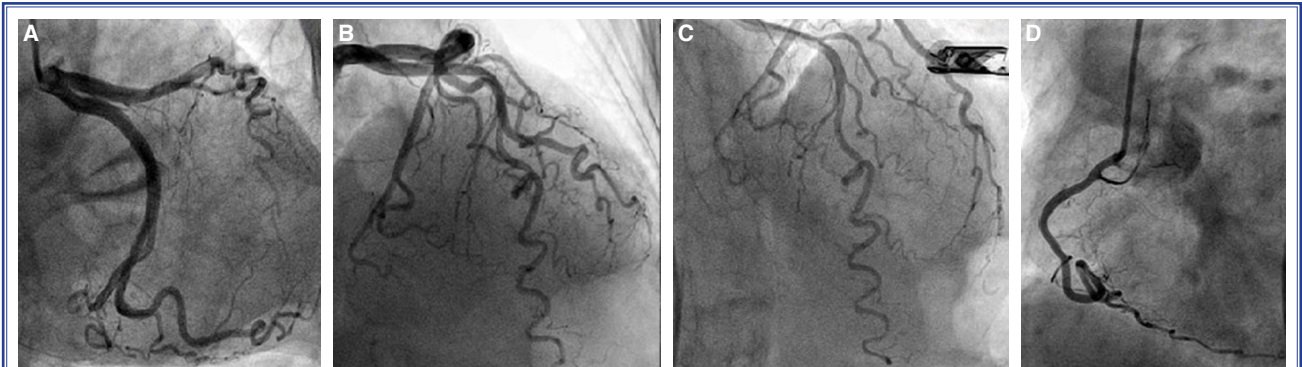
### TARTIŞMA

Allerji, hipersensitivite, anafaksi veya anafaktik reaksiyonlar ile bağlantılı kardiyovasküler semptomlar İngiliz, Alman ve Avusturya tıp literatüründe 70 yıl öncesinden beri görülmeye başlanmıştır.<sup>[4]</sup> Ülkemize ait ilk olgu serisi ise Biteker ve ark.<sup>[6]</sup> tarafından 2009 yılında bildirilmiştir. Ürtiker nedeni ile olduğu bildirilen ilk ME 300,000 ünite/gün penisilin tedavisi alan 49 yaşında bir erkek hastada gelişmiştir. Bu hasta dikumarol, papaverin, morfin ve difenhidramin hidroklorid ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.<sup>[7]</sup> Bu-

nunla birlikte, allerjik ME'ye ilerleyen mikrovasküler anjina veya endotel fonksiyonu bozukluğu bulguları sunan allerjik angina sendromunun detaylı tanımlanması 1991 yılına kadar yapılmamıştır.<sup>[1]</sup>

Kounis sendromu allerji, hipersensitivite, anafaksi veya anafaktik reaksiyonlar gibi durumlarda mast hücre ve diğer enflamatuvar hücrelerin aktivasyonu sonucu akut koroner sendrom tablosunun görülmesi olarak tanımlanır.<sup>[8]</sup> Triptaz ve kimaz'ı da içeren nötral proteazlar, araşidonik asit ürünleri, histamin, trombosit etkinleştirici faktör ve etkinleşme süreci boyunca salgılanan çeşitli kemokin ve sitokinler gibi bir dizi enflamatuvar araçlar koroner vazospazmı veya tıkanmaya yol açarak Kounis sendromuna neden olurlar. Trombositler, FC $\epsilon$ RI ve FC $\epsilon$ RII reseptörleri ile birlikte yukarıdaki kaskada eşlik ederler.<sup>[8]</sup> Çevresel etkenlere maruz kalma, anjiyotensin dönştürücü enzim inhibitörleri, antibiyotikler, analjezikler dâhil birçok ilaç, kontrast maddeler, arı ve böcek sokması, insektisit maddeler ve bazı gıdalar, anestezi ajanlar, aşılar ve koroner stentlere ek olarak koroner allograft vaskülopatisi ve Takotsubo kardiyomyopatisi (Kırık kalp sendromu) de Kounis sendromu ile bağlantılı gibi görünmektedir.<sup>[4,8]</sup> Süpermen karakteri ile ünlenen Christopher Reeve'nin tedavi amaçlı amoksisilin enjeksiyonu sonrası, ünlü pop sanatçısı Michael Jackson'un ise antijenik özelliği ile bilinen anestezi madde propofol'un tekrarlayan kullanımı sonrası Kounis sendromu nedeni ile hayatını kaybettiği bildirilmiştir.<sup>[4]</sup>

Kounis sendromu nadir görülen bir durum değildir ancak literatürde ve klinik pratikte oldukça az sayıda bildirilmiştir. Bunun sebebi doğru tanımlanamayan veya teşhis edilemeyen olgular olabilir. Türkiye'de üçüncü basamak bir hastanede yapılan bir çalışmada akut koroner sendrom nedeni ile koroner anjiyogra-



**Şekil 3.** (A-D) Hastaya yapılan koroner anjiyografi görüntüsü.

fi yapılan 3876 hastanın sekizinde (%0.2) Kounis sendromu rapor edilmiştir.<sup>[9]</sup>

İlaç salınımlı koroner stent trombozunda koroner stent komponentleri ile hipersensitivite reaksiyonu arasındaki olası bağlantıya ilk kez Kounis NG 2006 yılında dikkat çekmiş, 2009 yılında alerjik ME geçiren ilk çocuk bildirilmiş, son olarak 2015 yılında Lippi ve ark.<sup>[12]</sup> anafilaksi, anjiyoödem veya ürtiker-anjiyoödem nedeni ile acil servise başvuran hastalarda miyokart hasarı için spesifik olan TnI değerlerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek gözlendiğini belirtmişlerdir.<sup>[10,11]</sup> Bu bulgular kalbin özellikle koroner arterlerin hipersensitivite reaksiyonları ve anafilakside birincil hedef olduğunu göstermektedir.

Kounis sendromunda gözlenen klinik tablonun temel nedeni koroner arter vazospazmidir. Plak aktivasyonu ve sistemik hipotansiyon gibi sebepler de kliniğin oluşmasına katkıda bulunabilir. Hipotansiyon, kalpte lokal ME'den ziyade global iskemiye yol açabilir. Klinik olarak anafilaksi, taşikardi, azalan koroner perfüzyon basıncı ve bazen de şiddetli hipoksi birlikteliği nedeniyle akut bir iskemik hasara neden olabilir.<sup>[13]</sup> Alerjik reaksiyon sürecinde gözlenen ME sistemik hipotansiyon yokluğunda nadir olsa da bildirilmiştir.<sup>[14]</sup> Birçok enflamatuvar durumun ve hatta anafilaksinin tedavisinde kullanılan kortikosteroidler paradoksal olarak alerjik reaksiyonlara hatta anafilaksiye sebep olabilirler. Owecki ve ark.<sup>[15]</sup> kortikosteroidlerin akut koroner sendroma neden olabileceğini aktif Graves oftalmopatisi nedeni ile yüksek doz metilprednizolon (1 gram/gün i.v.) verilen bir kadında gözleyerek bildirmişlerdir. Bu olguda şiddetli hipertansiyon, tedavinin beşinci günü ME gelişmesine neden olmuştu. Bazen anafilaktik reaksiyonların tedavisi için kortikosteroidlerin parenteral yoldan hızlı verilmesi, özellikle ilaç allerjisi öyküsü olan olgularda kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. Bazı yazarlar ise akut atakların, kanda artan epinefrin konsantrasyonu ve kardiyomiyositlerin katekolaminlere karşı artan duyarlılığı nedeni ile kortikosteroidler tarafından uyarılabileceğini iddia ederler.<sup>[16]</sup> Bununla birlikte bizim olgumuzda kardiyovasküler kollaps yoktu; olgu taşikardik, hipotansif veya hipertansif değildi. Dolayısıyla bu durumların neden olduğu akut koroner sendromlar dışlandı.

Yabanarısı tarafından sokulan, normal koroner arterlere sahip anafilaksi tablosu ile başvuran genç bir hastanın tedavi amaçlı verilen prednizolon sonrası

akut ME (Kounis sendromu) geçirdiği daha önce bildirilmiştir.<sup>[13]</sup> Ancak triamsinolon kullanımının neden olduğu Kounis sendromu günümüze dek yayımlanmamıştır. Bizim olgumuz, sorumlu ajan triamsinolon olan literatürde bildirilen ilk olgudur.

Hasta, kafa derisinde döküntü ve kaşıntı nedeniyle dermatoloji kliniğine başvurmuş, dermatoloji uzmanınca dermatit tanısı konularak, triamsinolon asetonid 40 mg/mL (Kenacort-A Retard IM Ampul) tedavisi reçete edilmişti. Tedavinin ilk dozundan yaklaşık 15 dakika sonra tipik anjinası başlayan hastanın ilk iki EKG'si akut koroner sendrom ile uyumlu idi (Şekil 1 ve 2). Taşikardik, hipotansif veya hipertansif değildi.

Kounis sendromu düşünülen hastalarda uygun akut koroner sendrom yönetimine ek olarak serum histamin, triptaz, spesifik IgE antikoru, kompleman proteinleri (C4 ve C1-esteraz inhibitör) bakılması ve eozinofili araştırılması tanıya yardımcı olur. Serum histamin ve triptaz düzeylerinin yüksek bulunması süregelen alerjik reaksiyona işaret eder ve tanıyı destekler. Ancak histaminin yarı ömrünün sadece 10 dakika ve triptazın yarı ömrünün 90 dakika olması bu testlerin tanısal değerini etkiler. Dolayısıyla triptaz düzeyinin normal bulunması Kounis sendromu tanısını dışlamaz.<sup>[17]</sup> Bizim olgumuzda geç başvuru ve hafta sonu olması nedeniyle histamin ve triptaz düzeyi bakılamamış, acil şartlarda bakılabilen testlerden sadece TnI düzeyi yüksek saptanmış, beyaz küre ve alt tipleri normal olarak ölçülmüştür. Triamsinolon asetonid (40 mg/mL intramusküler) enjeksiyonunu takiben akut koroner sendrom bulguları gözlenen, TnI değeri pozitif saptanan ve kateter laboratuvarına alınarak koroner anjiyografi ile koroner arterleri normal tespit edilen hastada fizik muayene ile ekstra alerjik semptomlar (kaşıntı döküntü vb.) veya anafilaksi düşündürecek bulgular (kardiyovasküler kollaps, taşikardi, hipotansiyon vb.) gözlenmemesine ve serum histamin, triptaz, spesifik IgE antikoru, kompleman proteinleri (C4 ve C1-esteraz inhibitör) bakılamamasına rağmen hastanın antihistaminik tedavi ile ağrısının geçmesi ve EKG bulgularının tamamen düzelmesi bu olguda, Kounis sendromunu akla getirmektedir (Şekil 3).

Sonuç olarak, Kounis sendromu etiyojisi geniş bir yelpazeye yayılan, her cins, yaş, ırk ve coğrafik bölgeden insanı etkileyebilecek klinik bir tablodur. Alerjik reaksiyonlar veya benzeri anafilaktik reaksiyonların en sık etkilediği yerlerden olan kalp ve koroner arterlerin etkilenmesi durumunda yapılacak doğru

teşhis, uygun tedavi için hayati önem taşır. Bu bağlamda fizik muayene öncesi alınacak tam ve doğru bir öykü, en az teşhis ve tedavi kadar ciddiye alınmalıdır. Bununla birlikte öyküde kortikosteroid duyarlılığı öyküsü bulunmaması durumunda bile bu tür olgularda tedavi amaçlı kullanılacak kortikosteroidlerin Kounis sendromuna neden olabileceği unutulmamalı, kullanım sırasında dikkatli olunmalı ve hastalar hastaneye yatıştan itibaren tedavi sonuna dek dikkatle izlenmelidir.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - H.K.; Tasarım - M.Y.; Denetleme - M.Y.; Kaynaklar - M.Y.; Malzemeler - H.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.K.; Analiz ve/veya Yorum - M.Y., H.K.; Literatür Taraması - M.Y.; Yazıyı Yazan - M.Y.; Eleştirel İnceleme - M.Y., H.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991;45:121–8.
2. Constantinides P. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1083. [CrossRef]
3. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98:2219–22. [CrossRef]
4. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1545–59. [CrossRef]
5. Biteker M. A new classification of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2010;145:553. [CrossRef]
6. Biteker M, Duran NE, Biteker F, Civan HA, Gündüz S, Gökdenez T, et al. Kounis syndrome: first series in Turkish patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9:59–60.
7. Pfister CW, Plice SG. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J* 1950;40:945–7. [CrossRef]
8. Kounis NG, Mazarakis A, Tsigkas G, Giannopoulos S, Goudevenos J. Kounis syndrome: a new twist on an old disease. *Future Cardiol* 2011;7:805–24. [CrossRef]
9. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:777–88. [CrossRef]
10. Kounis NG, Kounis GN, Kouni SN, Soufras GD, Niarchos C, Mazarakis A. Allergic reactions following implantation of drug-eluting stents: a manifestation of Kounis syndrome? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:592–3. [CrossRef]
11. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Civan HA, Kaya H, Gökdenez T, et al. Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:27–9. [CrossRef]
12. Lippi G, Buonocore R, Schirosa F, Cervellin G. Cardiac troponin I is increased in patients admitted to the emergency department with severe allergic reactions. A case-control study. *Int J Cardiol* 2015;194:68–9. [CrossRef]
13. Arslan Z, Iyisoy A, Tavlasoglu M. Acute myocardial infarction after prednisolone administration for the treatment of anaphylaxis caused by a wasp sting. *Cardiovasc J Afr* 2013;24:e4–6.
14. Gupta MK, Gupta P, Rezaei F. Histamine-can it cause an acute coronary event? *Clin Cardiol* 2001;24:258–9. [CrossRef]
15. Owecki M, Sowiński J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharm World Sci* 2006;28:73–5. [CrossRef]
16. Takagi S, Miyazaki S, Fujii T, Daikoku S, Sutani Y, Morii I, et al. Dexamethasone-induced cardiogenic shock rescued by percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) in a patient with pheochromocytoma. *Jpn Circ J* 2000;64:785–8. [CrossRef]
17. Tok D, Ozcan F, Sentürk B, Gölbaşı Z. A case of acute coronary syndrome following the use of parenteral penicillin: Kounis syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012;40:615–9.

**Anahtar sözcükler:** Aşırı duyarlılık; Kounis sendromu; ST-yükselmesi miyokart enfarktüsü.

**Keywords:** Hypersensitivity; Kounis syndrome; non-ST elevation myocardial infarction.