

DI LAURA PEZZI, ROBERTA MAGNANO, MARIO DI MARINO, ALBERTO D'ALLEVA,
DANIELE FORLANI, ENRICO OCCHIUZZI, KRISTIAN GALANTI, PIERGIUSTO VITULLI,
MASSIMO DI MARCO, LEONARDO PALOSCIA

La sindrome coronarica acuta nel contesto di una reazione immunitaria è nota come
sindrome di Kounis

La Sindrome di Kounis: sindrome coronarica acuta allergica

Sindrome di Kounis: un'entità sottodiagnosticata

La Sindrome di Kounis (KS), è definita come la concomitante presenza di una sindrome coronarica acuta (SCA) ed una reazione allergica o da ipersensibilità, anafilattica o anafilattoide [1]. Sintomi e segni cardiovascolari associati a reazioni allergiche, di ipersensibilità, anafilattiche o anafilattoidi iniziarono ad apparire nella letteratura medica inglese, tedesca e austriaca più di 7 decenni fa [2-7]. Tali reazioni erano dovute principalmente alla malattia da siero e all'antitossina tetanica e sono state descritte come "reazioni cardiache morfologiche", "cardite acuta" o "lesioni con caratteristiche simili alla cardite reumatica". Nel 1950 Pfister e Plice pubblicarono un caso clinico di un uomo di 49 anni che si è presentava con un infarto miocardico acuto associato allo sviluppo di un rash orticarioide dopo la somministrazione di penicillina. Questo paziente fu trattato con dicumarolo, papaverina, morfina e difenidramina cloridrato con risultati favorevoli. [3] Nel 1991 Kounis e Zavras introdussero i termini

"angina allergica" e "infarto miocardico allergico", oggi meglio conosciuti come Sindrome di "Kounis" [4]. Lo stesso Kounis, successivamente, distinse tre diversi tipi: tipo I il cui

Il trattamento deve mirare sia alla componente allergica che al vasospasmo coronarico, al trombo o alla rottura della placca che si verifica a seguito delle reazioni immunitarie

meccanismo della SCA è lo spasmo in pazienti con coronarie normali (o quasi); tipo II, per rottura/erosione di placca "vulnerabile" pre-esistente; tipo III trombotosi di stent con tromboaspirato positivo per presenza di eosinofili e mastociti oppure morte cardiaca improvvisa (SCD) con esame istologico indicativo di infiltrazione

eosinofilo-mastocitaria in prossimità dello stent [5]. Nel 1995, Kovanen et al. esaminarono dei campioni di coronarie di 20 pazienti che non soffrivano di alcun tipo di malattia allergica ma erano deceduti per infarto miocardico acuto, riscontrando che il grado di degranolazione dei mastociti era molto più elevato (200:1) nei siti di erosione o rottura della placca che nelle aree adiacenti o nelle aree non interessate più distanti [8]. Da queste evidenze si è ipotizzato che le proteasi che degradano il collagene, rilasciate dai mastociti, potrebbero indurre l'erosione e/o la rottura della placca, dando così origine ad un evento coronarico acuto. Nel 1995, Paris Constantinides sollevò la possibilità che, oltre le già citate reazioni ai farmaci, anche le comuni reazioni allergiche potevano promuovere la rottura di placca [9]. Infatti, secondo le sue scoperte, i precursori dei mastociti circolanti potrebbero penetrare nelle giunzioni aperte tra le cellule endoteliali che rivestono le placche aterosclerotiche, cosa impossibile con



le normali giunzioni intercellulari nell'intima arteriosa sana [10]. Nel 1998, Braunwald ha aggiunto un'ulteriore sottogruppo di angina allergica, quella da occlusione dinamica, in considerazione dell'azione dei mediatori come l'istamina o i leucotrieni, che agiscono sulla muscolatura liscia vascolare coronarica, comportando fenomeni dinamici di contra-

erano significativamente aumentati rispetto ai controlli sani. Ciò denota che il cuore e soprattutto le arterie coronarie costituiscono bersagli primari nell'anafilassi. Oggi, la SK è ubiquitaria, colpisce pazienti di qualsiasi età e la sua incidenza è in aumento, correlata in parte alla maggiore conoscenza di tale entità clinica e la capacità da parte dei medici di

(granuli) sia prodotti de-novo, localmente e nella circolazione sistemica. I mastociti sono coinvolti anche in altre condizioni, altri attivatori innescano la loro degranulazione e il rilascio di composti che contribuiscono all'infiammazione e ad altri processi coinvolti nella destabilizzazione delle placche aterosclerotiche. Il rilascio di istamina e renina dai mastociti può innescare il vasospasmo coronarico [16-19]. In particolare l'istamina induce vasocostrizione coronarica e l'espressione del fattore tissutale e attiva le piastrine; le proteasi neutre (Chinasi, Triptasi, Catepsina) possono attivare le metalloproteasi della matrice, che degradano il cappuccio di collagene e inducono l'erosione e la rottura della placca; i leucotrieni, potenti vasocostrittori, la cui sintesi è potenziata nella fase acuta dell'angina instabile; il trombossano, potente mediatore dell'aggregazione piastrinica con proprietà vasocostrittrici; il PAF, che nell'ischemia miocardica agisce sia come vasocostrittore diretto, sia attraverso l'attivazione di leucociti e piastrine. È stato visto che i mastociti vengono attivati da trigger non allergici spesso senza degranulazione ma con il rilascio selettivo di sostanze [18]. Secondo alcune revisioni prospettiche, le cause eziologiche più frequenti di anafilassi includono cibo, farmaci e punture di insetti. I sintomi clinici di presentazione più comuni sono orticaria, dispnea, dolore toracico [17]. I vasi con stent costituiscono un ambiente ideale per il danno e la disfunzione endoteliale, insieme alla turbolenza che si può creare, alla disfunzione piastrinica e alterazioni della coagulazione. La trombosi dello stent ha sicuramente un'eziologia multifattoriale: l'endote-

La Sindrome di Kounis (KS) rappresenta una sindrome coronarica acuta caratterizzata dal verificarsi nel contesto di una reazione di ipersensibilità, di un'allergia o di un'anafilassi. È classificata in tre tipi: la prima da spasmo coronarico in presenza di arterie normali, la seconda da instabilità delle placche in arterie coronariche aterosclerotiche e la terza da trombosi di stent coronarici. Si pensava che fosse una condizione rara, ma ora viene più comunemente identificata come causa di eventi coronarici acuti in pazienti senza precedente storia di malattia coronarica (CAD). I casi di KS più identificati sono stati provocati da farmaci su pazienti maschi anziani.

zione e rilassamento [11]. Nel 2006 è stata attirata l'attenzione su una potenziale relazione tra trombosi dello stent coronarico a rilascio di farmaco e ipersensibilità ai componenti dello stent coronarico [12]. Nel 2009 sono stati riportati, da Biteker, i primi rapporti su bambini con infarto miocardico allergico [13]. Infine, nel 2015, Lippi e colleghi [14] rilevarono che nei pazienti ricoverati in Pronto Soccorso affetti da anafilassi, angioedema, orticaria e orticaria-angioedema, i livelli di troponina I, specifici per la diagnosi di danno miocardico acuto,

saperla correttamente diagnosticare [15]. La sindrome è scatenata dal rilascio di tutti i mediatori della risposta infiammatoria quali istamina, PAF, acido arachidonico e citochine presenti in grande quantità nelle reazioni allergiche. L'azione di queste molecole a livello coronarico (sia tessuto muscolare liscio che endotelio) è alla base del meccanismo del danno (vasospasmo, trombosi). All'inizio di una reazione allergica, l'allergene si lega alle corrispettive IgE ed avviene la degranulazione mastocitaria, con il rilascio di sostanze, sia pre-formate

lizzazione ritardata, la lunghezza degli stent, la complessità delle lesioni, l'inserimento subottimale dello stent, la turbolenza di flusso, l'aderenza alla terapia antitrombotica. Inoltre tra le altre cause abbiamo anche l'ipersensibilità ai componenti dello stent, evenienza seppure rara ma possibile nei pazienti atopici. È stato infatti proposto l'uso di DES con rilascio di farmaci stabilizzatori dei mastociti in pazienti con trombosi di stent in seguito ad una reazione di ipersensibilità [20]. Una revisione della letteratura suggerisce il ruolo importante dei mastociti nelle malattie cardiovascolari e soprattutto il ruolo chiave che hanno i mastociti in alcune condizioni nell'ambito delle malattie cardiovascolari. Lo stabilizzatore mastocitario più famoso è il disodio cromoglicano, di cui è stato proposto anche l'uso, che inibisce l'attivazione dei mastociti IgE-dipendente [21]. In uno studio prospettico è stata effettuata la risonanza magnetica cardiaca entro 24h dall'evento che ha mostrato un coinvolgimento subendocardico nelle impregnazioni precoci di Gadolinio ed edema (aree di iperintensità) nelle immagini T2 pesate (indicatore di ischemia) in tutti i pazienti con ipocinesia. L'impregnazione tardiva è risultata normale in tutti i pazienti, dimostrando che non c'è danno cardiaco permanente nella SK di tipo I [18]. È importante sottolineare come, nonostante si conoscano i protagonisti alla base della fisiopatologia, vi sia ad oggi ancora difficoltà nel predire il rischio di SK in pazienti con episodi allergici (non esiste un livello soglia nel dosaggio di triptasi, chimasi, livello assoluto di eosinofili). Per quanto riguarda il trattamento possiamo distinguere [22]:

- SK tipo I: il solo trattamento dell'evento allergico può abolire i sintomi, possono essere utilizzati corticosteroidi ev come idrocortisone e antistaminici come la Difenedramina. La somministrazione di vasodilatatori come Ca-antagonisti e nitrati può inoltre abolire il vasospasmo, benché i nitrati possano aggravare l'eventuale ipotensione e la tachicardia.
- SK tipo II: il protocollo della SCA insieme a corticosteroidi ed antistaminici. L'uso di B-bloccanti dovrebbe essere evitato se la KS è fortemente sospettata, in quanto

il rilascio di istamina ed esacerbare la cascata patologica, peggiorando l'evento acuto [24]. In condizione di sospetto è meglio usare il fentanyl e i suoi derivati;

- SK tipo III: si usano antistaminici insieme a corticosteroidi e stabilizzatori dei mastociti. Dopo l'aspirazione del trombo è importante l'esame istologico per la colorazione degli eosinofili (ematossilina ed eosina) e mastociti (Giemsa).

La Sindrome di Kounis, per quanto rara, rappresenta una forma peculiare di SCA con plurimi meccanismi fisiopatologici, nei

Lo spasmo dell'arteria coronaria e il danno miocardico in assenza di una malattia coronarica (CAD) preesistente evidente sono stati documentati nel contesto di una grave reazione allergica

L'istamina rilasciata dalla degranolazione dei mastociti è solitamente associata a gravi reazioni allergiche e anafilattiche che possono anche provocare grave spasmo coronarico o erosione della placca aterosclerotica con rottura, in alcuni casi

potrebbe anche potenziare il vasospasmo coronarico a causa di un'azione alfa-adrenergica incontrastata. L'adrenalina, dato in caso di anafilassi, può aggravare l'ischemia e peggiorare il vasospasmo coronarico [23]. È importante ricordare che la morfina, un farmaco comunemente usato per il dolore nei pazienti che presentano sindromi coronariche acute, dovrebbe essere evitata, poiché potrebbe stimolare

quali un ruolo fondamentale è rivestito dall'attivazione di mediatori allergenici. Il trattamento andrebbe pertanto indirizzato non solo alla cura della sindrome coronarica acuta, ma anche alla sottostante reazione anafilattica. L'utilizzo di imaging coronarico avanzato, quale l'OCT [25], può aiutare a classificarne la tipologia e pertanto ad ottimizzarne il trattamento.♥



Bibliografia

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991;45(2):121-128.
2. Clark E. Serum carditis: morphologic cardiac alterations in man associated with serum disease. *J Am Med Assoc* 1938;110: 1098-100.10.1001/jama.1938.62790140001008
3. Wadsworth GM, Brown CH. Serum reaction complicated by acute carditis. *J Pediat* 1940;17:801-5.10.1016/S0022-3476(40)80025-5
4. Rich AR, Gregory JE. Experimental evidence that lesions with basic characteristics of rheumatic carditis can result from anaphylactic hypersensitivity. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943;73:239-64.10.1097/00005053-194411000-00021
5. Pfister CW, Plice SG. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J* 1950;40: 945-7.10.1016/0002-8703(50)90191-8
6. Czickeli H. Contribution to the problem of the allergic etiology of angina pectoris and myocardial infarct. *Klin Med Osterr Z Wiss Prakt Med* 1950;5:364-7.
7. Schultheiss E. Clinical aspects of allergic heart diseases. *Dtsch Med J* 1964;15:15-8.
8. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1083-8.10.1161/01.CIR.92.5.1084
9. Constantinides P. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1083.10.1161/01.CIR.92.5.1083
10. Constantinides P, Harkey M. Electron microscopic exploration of human endothelium in early and advanced atherosclerotic lesions. *Ann NY Acad Sci* 1990;898:113-24.10.1111/j.1749-6632.1990.tb42283.x
11. Brawnwald E. Unstable angina. An etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98:2219-22.10.1161/01.CIR.98.21.2219
12. 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;48:592-3.10.1016/j.jacc.2006.05.007
13. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Civan HA, Kaya H, Gökdeniz T, et al. Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:27-9.10.1007/s00431-009-0965-5
14. 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;194:68-9.10.1016/j.ijcard.2015.05.093
15. Waller BF. Non atherosclerotic coronary heart disease. In: Fuster V, Wane Alexander A, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2011:1183.
16. Theoharides TC, Sismanopoulos N, Delivanis DA, Zhang B, Hatziage-laki EE, Kalogeromitros D. Mast cells squeeze the heart and stretch the gird: their role in atherosclerosis and obesity. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(9):534-542. doi:10.1016/j.tips.2011.05.005
17. Cha YS, Kim H, Bang MH, et al. Evaluation of myocardial injury through serum troponin I and echocardiography in anaphylaxis. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):140-144. doi:10.1016/j.ajem.2015.09.038
18. Akoz, Ayhan & Tanboga, Halil & Emet, Mucahit & Bayramoglu, Atif & Kizrak, Yesim & Kantarci, Mecit & Aslan, Sahin. (2013). A prospective study of kounis syndrome: Clinical experience and cardiac magnetic resonance imaging findings for 21 patients. *Acta Medica Mediterranea.* 29. 811-816.
19. Varricchi G, Marone G, Kovanen PT. Cardiac Mast Cells: Underappreciated Immune Cells in Cardiovascular Homeostasis and Disease. *Trends Immunol.* 2020;41(8):734-746. doi:10.1016/j.it.2020.06.006
20. Theoharides TC, Kalogeromitros D. The critical role of mast cells in allergy and inflammation. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1088:78-99. doi:10.1196/annals.1366.025
21. Kounis NG, Hahalis G, Theoharides TC. Coronary stents, hypersensitivity reactions, and the Kounis syndrome. *J Interv Cardiol.* 2007;20(5):314-323. doi:10.1111/j.1540-8183.2007.00283.x
22. Kounis NG, Patsouras N, Grapsas N, Hahalis G. Histamine induced coronary artery spasm, fish consumption and Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;193:39-41. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.038
23. Petrus F. Kounis syndrome: A narrative review. *South Afr J Anaesth Analg.* 2016;22:72-80.
24. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: The kounis syndrome. *Clin Ther.* 2013;35:563-71.
25. Rodríguez-Ruiz C, Puig-Carrión G, Delgado-Nieves A, López-Candales A. Kounis Syndrome: A More Commonly Encountered Cause of Acute Coronary Syndrome. *Heart Views.* 2019 Jul-Sep;20(3):122-125. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_43_19. PMID: 31620259; PMCID: PMC6791094.