

可疑镍过敏致Ⅲ型 Kounis 综合征 1 例

张春然^{1,2} 柯文凯³ 王健宇³ 蒋卢映¹ 左后娟² 郭彩虹²

¹石河子大学医学院,新疆石河子 832000

²华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科,湖北武汉 430030

³武汉科技大学医学院,湖北武汉 430065

关键词 Kounis 综合征; 冠状动脉支架内狭窄; 金属镍; 过敏反应

中图分类号 R541 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzz20240621

Kounis 综合征(Kounis syndrome, KS)是指与过敏反应相关的急性冠脉综合征,包括过敏性心绞痛和过敏性心肌梗死。目前 KS 根据是否有基础冠心病以及支架植入分为 3 型^[1], I 型指冠状动脉正常或基本正常者,因过敏反应引起冠状动脉痉挛导致心绞痛或急性心肌梗死的发生; II 型指有冠状动脉粥样硬化基础者,机体发生过敏反应时释放一系列炎症介质侵蚀动脉粥样硬化斑块引起斑块破裂从而导致冠状动脉痉挛或冠状动脉急性血栓事件的发生; III 型指支架植入后诱发过敏反应引起心肌缺血事件者。目前 III 型 KS 分为 2 个亚型,支架内血栓形成者为 a 型,支架内再狭窄者为 b 型^[2]。本文现报道 1 例少见的可疑对冠状动脉支架镍过敏引起支架内反复狭窄诱发心肌缺血的病例,即 III b 型 KS。

患者女,37 岁。因“间断胸闷、胸痛 3 年余”就诊于华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科。患者于 2019 年 9 月活动后突发胸闷胸痛在当地医院诊断为“急性前间壁心肌梗死”。住院期间行冠状动脉造影示前降支近端闭塞,于前降支病变处植入 1 枚支架。术后予以抗血小板聚集、调脂等药物规范治疗。2021 年 10 月患者再发胸闷胸痛就诊于当地医院,行冠状动脉造影示前降支原支架内弥漫性偏心性狭窄 90%,于该狭窄部位再次植入 1 枚支架,见图 1。术后继续同前规范用药。2022 年 8 月患者再发胸闷、胸痛遂至我院就诊。

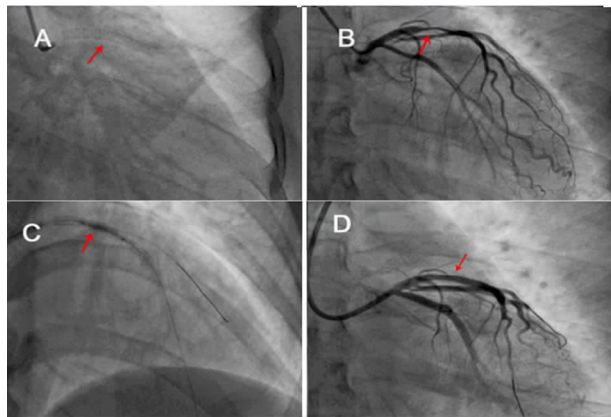


图1 外院冠状动脉造影资料(A 为 2019 年植入支架影;B 为支架内再狭窄;C 为再次植入支架过程;D 为植入支架后狭窄改善;箭头指示原冠状动脉支架位置及再狭窄区域)

既往史:患者既往有高血压病史 1 年,血压最高 157/90 mmHg。否认烟酒史。否认糖尿病、高脂血症、高尿酸血症等病史。否认过敏史。否认外伤及手术史。父亲五十余岁时因急性心肌梗死猝死。

体格检查:体重 49 Kg,身高 155 cm,体重指数(body mass index, BMI)20.4 kg/m²,T 36.5℃,P 82 次/min,R 20 次/min,BP 135/93 mmHg。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心律齐,心界不大,P2≈A2,心脏各瓣膜区未闻及病理性杂音。

诊疗经过:入院后完善血常规、凝血功能、肝功能、肾功能、电解质、空腹血糖、尿酸、血脂全套、同型半胱氨酸、炎症因子、风湿全套、免疫全套、骨髓瘤全套、血管炎相关抗体等检查均未见异常。超敏肌钙蛋白 I 在正常范围。心电图示窦性心律、V1-V3 导联 R 波进展不良、ST-T 改变,见图 2。

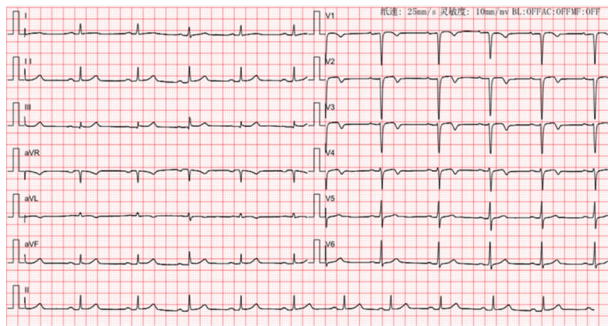


图2 入院时心电图

超声心动图示左室肥厚,室间隔增厚(1.1 cm)(正常值≤1 cm),左室后壁增厚(1.1 cm)(正常值≤1 cm),LVEF 值 67%。冠状动脉造影示原支架部位再发狭窄 85%。因术者认为冠状动脉狭窄病变显示清晰,且患者因费用问题拒绝行光学相干断层成像技术或血管内超声进一步评估腔内情况,并拒绝冠状动脉搭桥手术要求行介入治疗。我院遂于左前降支支架内再狭窄处行药物球囊扩张,术后支架内狭窄明显改善,见图 3。

因患者冠脉支架植入后反复发生 2 次支架内再狭窄,且狭窄程度较重。在排查其他病因后,针对可能的支架成分过敏进行了检测,包括 IgE 水平测定(97.40 ku/L,正常值<

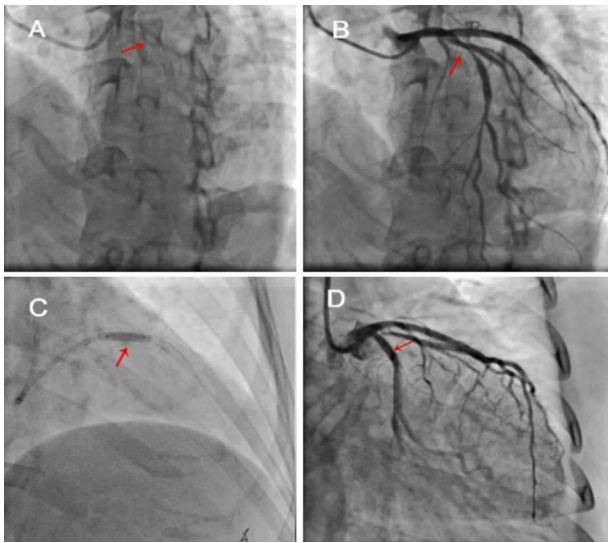


图3 住院期间冠状动脉造影资料(A 为外院原支架影;B 为支架内再狭窄处;C 为药物球囊扩张;D 为药物球囊扩张后狭窄改善;A、B 箭头指示原冠状动脉支架位置及再狭窄区;C、D 箭头指示药物球囊扩张位置及血流改善)

100 ku/L) 及斑贴试验(硫酸镍接触阳性),以明确过敏反应,见图4。遂高度怀疑患者存在对支架内镍金属过敏情况,针对常规抗血小板聚集、调脂等药物治疗基础上增加抗过敏药物(西替利嗪片 10 mg,1 次/d)治疗后好转出院。

目前随访 1 年患者未再发胸闷胸痛症状,其远期效果有待进一步随访观察。

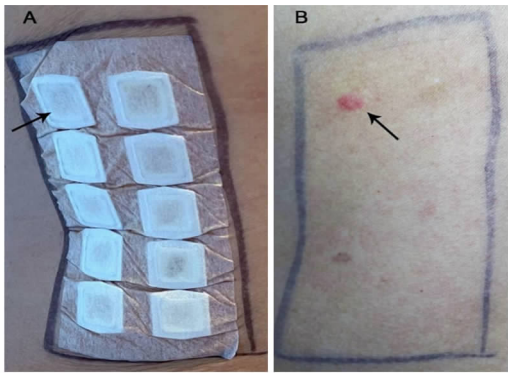


图4 斑贴试验提示硫酸镍接触部位呈阳性反应(箭头指示斑贴试验阳性)

讨论 KS 最早由 Kounis 和 Zavras 于 1991 年提出^[3],指由药物、食物、环境暴露和个体状态等因素诱发的主要临床表现为过敏反应并与之相关的急性冠脉综合征。研究表明约有 13% 的成人心源性猝死与肥大细胞脱颗粒相关,预示着潜在的过敏反应和 KS 的发生^[4]。目前发现 KS 并非一种罕见疾病,其分布于各个种族、国家和年龄段中^[5]。常见的诱发 KS 过敏原包括^[5]:药物类有对乙酰氨基酚、阿司匹林、青霉素类、头孢类、抗肿瘤类药物等;食物类有鸡蛋、牛奶、海鲜、可能致敏的水果、蔬菜等;环境暴露包括动物舔舐、昆虫

叮咬、水母蜇伤、接触乳胶、金属等;个体状态包括患者处于血管性水肿、支气管哮喘、枯草热、肥大细胞增多症、冠状动脉支架植入等状态。过敏原进入机体后可激活心脏及冠状动脉组织内的肥大细胞并使其发生脱颗粒释放大量炎性介质如组胺、蛋白酶如类胰蛋白酶、乳糜酶、白三烯、趋化因子等。这些炎性介质可诱发冠状动脉痉挛、斑块破裂、支架内血栓形成或促进局部纤维过度增生导致过敏性心绞痛、急性心肌梗死或支架内再狭窄的发生^[5]。

本例患者为 37 岁女性,只有 1 年的 1 级高血压病史,体型偏瘦,不抽烟,生活作息规律,饮食健康,无高血脂、高血糖等危险因素,综合考虑不属于冠心病的高危人群。该患者发生急性心肌梗死并在冠状动脉植入支架后 3 年内反复发生 2 次支架内再狭窄。在排除了风湿及免疫系统疾病、高同型半胱氨酸血症、血管炎、心肌淀粉样变等特殊情况后,考虑到患者对支架过敏的可能遂行过敏筛查。结果显示总 IgE 为 97.4 ku/L(≤ 100 ku/L),处于正常值上限。硫酸镍斑贴试验为阳性,高度怀疑患者为镍过敏导致的Ⅲb 型 KS。因患者自诉既往无过敏性疾病病史,34 岁时首次发生急性心肌梗死是否合并 I 型 KS 或其他病因,目前因知识或诊断技术局限尚未可知。

冠状动脉支架内再狭窄的潜在机制包括机械、生物学、遗传和技术 4 个因素^[6]。在生物因素方面,除了耐药性外,对金属支架的过敏性炎症反应不容忽视^[7]。目前冠状动脉支架成分包括镍、铬、钴、钼等金属材料,镍过敏可能是反复出现支架内再狭窄的重要诱因^[8]。若机体对植入的支架材料过敏,支架释放的过敏原可对靶血管造成持续性损伤从而诱导嗜酸性粒细胞、肥大细胞等效应细胞在植入部位大量聚集并释放大量炎性介质导致局部纤维增生和进一步的炎症反应引起冠状动脉痉挛、斑块破裂或加快冠状动脉狭窄的发生^[9]。Köster 等^[2]报告斑贴试验中镍和钴阳性的患者支架内再狭窄的发生率更高。除了临床症状、过敏相关检测及冠状动脉造影检查外,与冠状动脉支架相关的Ⅲ型 KS 确诊仍需病理检测^[7]。若组织学能证实冠状动脉支架内再狭窄病变处有嗜酸性粒细胞或肥大细胞浸润,可为 KS 的诊断提供更有力的依据^[10,11]。

目前针对 KS 治疗尚没有明确的指南推荐,常基于以下经验治疗^[12,13]:一般 I 型 KS 患者建议使用静脉滴注或口服类固醇激素抑制动脉的高反应性并抑制炎症反应。抗组胺药物可一定程度缓解过敏反应,钙离子通道阻滞剂和硝酸酯类药物可以帮助缓解或消除过敏反应引起的血管痉挛。Ⅱ型 KS 患者处理原则与急性冠脉综合征类似,可额外使用抗组胺药及类固醇激素药物治疗,必要时给予血管扩张剂。Ⅲ型 KS 常规治疗同Ⅱ型患者。对于冠状动脉支架植入后反复发生支架内再狭窄怀疑存在支架过敏的患者,建议行皮肤斑贴试验,必要时可行组织学检查寻找过敏证据。若证实存在对支架内金属过敏,除上述常规治疗方法外可尝试行脱敏治疗或移除所植入的支架^[14]。Kawano 等^[15]曾报道 1 例患者冠状动脉支架内同一部位反复发生 3 次狭窄,该患者住院期

间行斑贴试验提示镍和钼接触部位皮肤呈阳性反应,最终经外科切除该段病变血管并行冠状动脉搭桥术后病情好转。术中对包括支架在内的部分冠状动脉组织行病理检测示嗜酸性粒细胞浸润,证实了支架过敏的存在。本例患者冠状动脉支架内反复发生 2 次再狭窄,考虑到患者存在镍过敏的可能及自身要求介入治疗。遂尝试进行了药物球囊扩张并增加了抗过敏治疗,其远期有效性尚需进一步随访观察。若患者支架内再发严重狭窄甚至诱发急性冠脉综合征,上述文献也为后续治疗提供了新的思路。

KS 患者一般经适当治疗预后良好,多数患者可完全康复。对于冠状动脉支架内反复发生狭窄找不到其他原因的患者建议详细询问过敏史。若需行支架植入,非紧急情况建议术前行斑贴试验。若斑贴试验提示与支架相关的金属为阳性反应或既往有金属致接触性皮炎病史的患者,建议避免植入金属支架。对于无法避免植入支架的患者,建议术中应用含小剂量类固醇激素的药物洗脱球囊或生物可吸收支架替代普通金属支架从而减少过敏反应致 KS 的发生^[16,17]。

参考文献

1 Biteker M. A new classification of Kounis syndrome[J]. Int J Cardiol, 2010,145(3):553.
2 Köster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis[J]. Lancet, 2000, 356(9245):1895-1897.
3 Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina[J]. Br J Clin Pract, 1991, 45(2):121-128.
4 Schwartz HJ, Yunginger JW, Schwartz LB. Is unrecognized anaphylaxis a cause of sudden unexpected death? [J]. Clin Exp Allergy, 1995, 25(9):866-870.
5 Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology pathogenesis diagnosis and therapeutic management[J]. Clin Chem Lab Med,

2016, 54(10):1545-1559.
6 Aoki J, Tanabe K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2021, 36(1):23-29.
7 Giustino G, Colombo A, Camaj A, et al. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(4):348-372.
8 Saito T, Hokimoto S, Oshima S, et al. Metal allergic reaction in chronic refractory in-stent restenosis[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2009, 10(1):17-22.
9 Hu W, Jiang J. Hypersensitivity and in-stent restenosis in coronary stent materials[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10:1003322.
10 Kounis NG, Giannopoulos S, Tsigkas GG, et al. Eosinophilic responses to stent implantation and the risk of kounis hypersensitivity associated coronary syndrome[J]. Int J Cardiol, 2012, 156(2):125-132.
11 Hajizadeh R, Ghaffari S, Separham A, et al. The value of peripheral blood eosinophil count in predicting in-stent restenosis in patients with stable angina pectoris undergoing drug eluting stenting[J]. Rom J Intern Med, 2017, 55(4):229-236.
12 Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management[J]. Eur J Intern Med, 2016, 30:7-10.
13 Cevik C, Nugent K, Shome GP, et al. Treatment of Kounis syndrome[J]. Int J Cardiol, 2010, 143(3):223-226.
14 Atoui R, Mohammadi S, Shum-Tim D. Surgical extraction of occluded stents: when stenting becomes a problem[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 9(4):736-738.
15 Kawano H, Koide Y, Baba T, et al. Granulation tissue with eosinophil infiltration in the restenotic lesion after coronary stent implantation[J]. Circ J, 2004, 68(7):722-723.
16 Granata F, Moscarella E, Varicchio A. In-stent restenosis because of nickel hypersensitivity: A bioresorbable solution? [J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(5):461-462.
17 汪璐芸, 苗琨, 王峰, 等. 非阻塞性冠状动脉心肌梗死的免疫调节治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(6):464-468.

(2022-10-24 收稿 2024-08-27 修回)

(上接第 560 页)

43 Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenergic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1):81-90.
44 Wu X, Iroegbu CD, Peng J, et al. Cell death and exosomes regulation after myocardial infarction and ischemia-reperfusion[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:673677.
45 Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(7):2672-2680.
46 Park JH, Lee GS, Lee JY, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11):835.

47 Ju J, Song YN, Wang K. Mechanism of ferroptosis: a potential target for cardiovascular diseases treatment[J]. Aging Dis, 2021, 12(1):261-276.
48 Huang J, Wang Y, Guo Y, et al. Down-regulated microRNA-152 induces aberrant DNA methylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting DNA methyltransferase 1[J]. Hepatology, 2010, 52(1):60-70.
49 Hu Z, Li L, Li M, et al. miR-21-5p inhibits ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells by regulating the AKT/mTOR signaling pathway through MELK[J]. J Immunol Res, 2023, 2023:8929525.

(2024-04-29 收稿 2024-08-28 修回)