

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ
ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ
ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΑΝΑΣΤΑΣΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

**ΑΘΗΝΑ
ΜΑΪΟΣ 2024**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Αναστασοπούλου Μαρίας

Εξεταστική Επιτροπή

- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας. Αναστασοπούλου Μαρίας, συνεδρίασε σήμερα/...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας. Αναστασοπούλου Μαρίας με τίτλο **«ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ»** είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) _____
- Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον καθηγητή Τούτουζα Κωνσταντίνο, υπεύθυνο ιατρείου δομικών καρδιοπαθειών και Καρδιο-ογκολογίας στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου, για τη δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονήσω την παρούσα μελέτη και τη συνεχή υποστήριξή του μέχρι την ολοκλήρωση αυτής, αλλά και την κ. Κυρίτση για τη διδαχή και την καθοδήγησή της σχετικά με την έρευνα. Ευχαριστώ επίσης τον καθηγητή Καρδιολογίας κ. Τούσουλη Δημήτριο για τη συνεχή καθοδήγηση και τις ουσιώδεις συμβουλές που μου παρείχε.

Επίσης, πολλές ευχαριστίες οφείλω στον καθηγητή κ. Νταβλούρο Περικλή, αλλά και σε όλο το προσωπικό της Καρδιολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. Πατρών «Παναγία η Βοήθεια» για την ουσιαστική τους βοήθεια και συμβολή στην ολοκλήρωση της δειγματοληψίας αλλά και όλων των εργασιών που απαιτούνταν για την εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον διευθυντή καρδιολογίας κ. Αλμπάνη Γεώργιο για την αδιάκοπη συμπαράσταση και ενθάρρυνση και την συνολική πολύ σημαντική βοήθεια που μου παρείχε σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	9
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	10
Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας.....	12
Καρδιακή τροπονίνη	14
Μυοκαρδιακή Νέκρωση/ Βλάβη	16
Τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας.....	17
ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ	18
Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I.....	19
Ανοσοσφαιρίνη IgE	19
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΟΥΝΗΣ	21
Αιτιολογία Συνδρόμου Κούνης	22
Επίπτωση Συνδρόμου Κούνης	25
Κλινικά συμπτώματα και σημεία Συνδρόμου Κούνης	26
Κοινοί Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί ΟΣΣ και Συνδρόμου Κούνης.....	30
Αντιμετώπιση Συνδρόμου Κούνης	31
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	35
ΣΚΟΠΟΣ	36
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	37
Μεθοδολογία.....	38
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	40
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	40

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	41
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	46
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	48
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	48
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	49
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	52

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αλλεργία είναι μία μη λοιμώδης ασθένεια, η οποία είναι γνωστή πάνω από 2000 χρόνια και επηρεάζει εκατοντάδες ανθρώπους ανά τον κόσμο, κάθε έτος. Την σημερινή εποχή, παρατηρούνται όλο και περισσότερα περιστατικά αλλεργίας, με τον αριθμό των ατόμων που παρουσιάζουν αλλεργικές αντιδράσεις να αυξάνεται συνεχώς, κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες. Η αλλεργία ή αλλιώς αλλεργικές αντιδράσεις αφορούν υπερευαισθησία του ανοσοποιητικού συστήματος και μια υπερβάλλουσα απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού σε κατά τα άλλα ακίνδυνα συστατικά του περιβάλλοντος.(1)

Πολλαπλοί παράγοντες, γνωστοί ως αλλεργιογόνα έχουν ενοχοποιηθεί ως προς την αιτιολογία των αλλεργικών αντιδράσεων και αφορούν σε φαρμακευτικές ουσίες, τροφές, δῆγματα εντόμων αλλά και συστηματικές παθήσεις. Όταν ένα άτομο έρθει σε επαφή με ένα αλλεργιογόνο, αυτό αναγνωρίζεται ως «απειλή» και έτσι ξεκινάει μια ανοσολογική απάντηση.(1) Αυτοί οι παράγοντες είναι υπεύθυνοι για την εκδήλωση της συμπτωματολογίας της αλλεργίας, που έχει ένα μεγάλο εύρος από μηδαμινά εως εξαιρετικά επικίνδυνα συμπτώματα.

Τα τελευταία χρόνια είναι ευρέως γνωστή η συσχέτιση των αλλεργικών αντιδράσεων με πιθανή ισχαιμία μυοκαρδίου και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ).(1) Το σύνδρομο Κούνης, όπως ονομάζεται, αναφέρεται σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στα πλαίσια αλλεργικής αντίδρασης, αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικής αντίδρασης. Περιλαμβάνει στηθαγχικό άλγος μαζί με πιθανές αλλαγές ή αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, καθώς και πιθανή αύξηση των μυοκαρδιακών δεικτών ισχαιμίας, πάντα σε συνύπαρξη με αλλεργία.(1,2) Το σύνδρομο αυτό συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς που έχουν ιστορικό αλλεργίας ή υπερευαισθησίας, για παράδειγμα σε τροφές, φαρμακευτικές ουσίες, δῆγματα εντόμων ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Το συγκεκριμένο σύνδρομο αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1991 από τους Κούνη και Ζαβρά, αλλά παρά την επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο, δεν έχει ακόμα μελετηθεί και κατανοηθεί πλήρως. Έτσι, λίγα είναι γνωστά όσον αφορά την συσχέτιση των ηλεκτροκαρδιογραφικών και εργαστηριακών ευρημάτων, συμπεριλαμβανομένων των μυοκαρδιακών δεικτών σε ανθρώπους που πάσχουν από σύνδρομο Κούνης. Λίγα επίσης, είναι γνωστά σχετικά με την επίπτωση της αύξησης των μυοκαρδιακών

δεικτών σε ασθενείς με αλλεργικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αναφυλαξία.

Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση των επιπέδων της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας σε ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με αλλεργική αντίδραση.

Απώτερος στόχος της μελέτης είναι η εκτίμηση της μυοκαρδιακής βλάβης, όπως αυτή ορίζεται από την αύξηση της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης (hs-cTn), σε διάστημα από μηδέν έως 3 ώρες από την άφιξη των ασθενών με αλλεργική αντίδραση (τύπου I) στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.

Η εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος που αναφέρεται στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, τον ορισμό τους και την κλινική εικόνα, την χρήση της καρδιακής τροπονίνης ως μέσο ανίχνευσης αυτών, τις αλλεργικές αντιδράσεις καθώς και το σύνδρομο Κούνης, που ουσιαστικά συνδέει την αλλεργική αντίδραση με την μυοκαρδιακή βλάβη αλλά και με την στεφανιαία νόσο. Επιπλέον, υπάρχει το ειδικό μέρος όπου αναφέρεται ο σκοπός, το υλικό, η μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα της έρευνας. Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χρησιμοποιείται ως όρος για να περιγράψει τις καταστάσεις εκείνες, στις οποίες λόγω μειωμένης αιματικής ροής στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο, εμφανίζεται μυοκαρδιακή ισχαιμία με ή χωρίς μυοκαρδιακή νέκρωση. Οι ασθενείς παρουσιάζονται με πρόσφατες αλλαγές στην κλινική τους εικόνα, με ή χωρίς αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών, και με ή χωρίς οξεία αύξηση στις συγκεντρώσεις της καρδιακής τροπονίνης. Οι κλινικές αυτές οντότητες διακρίνονται ανάλογα με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά τους ευρήματα και την ανίχνευση ή όχι αυξημένων τιμών καρδιακής τροπονίνης σε τρεις κατηγορίες.(3,4)

Η πρώτη κατηγορία ορίζεται ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI).

Ως ανάσπαση του ST διαστήματος ορίζεται η ανάσπαση στο σημείο J σε δύο τουλάχιστον συνεχόμενες απαγωγές (συμπεριλαμβανομένου των V3R, V4R):

- 1) άνω του 2,5mm σε άντρες <40 ετών,
- 2) άνω των 2mm σε άντρες >40ετών ή άνω του 1,5mm σε γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας στις απαγωγές V2-V3 και/ή
- 3) ανάσπαση άνω του 1mm στις υπόλοιπες απαγωγές (απουσία αριστερού σκελικού αποκλεισμού ή υπερτροφίας τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας).

Ανάσπαση άνω του 0,5mm στις οπίσθιες απαγωγές V7-V9, σημαίνει οξύ έμφραγμα του οπίσθιου τοιχώματος (STEMI οπίσθιου τοιχώματος). Τέλος, σε ασθενείς με STEMI κατωτέρου τοιχώματος, συνίσταται να διενεργούνται οι δεξιές προκάρδιες απαγωγές V3R, V4R, ώστε να αναγνωρισθεί έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας.(4,5)

Η δεύτερη κατηγορία ορίζεται ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI ή NSTEMI-ACS). Και στις δύο αυτές κατηγορίες υπάρχει μυοκαρδιακή ισχαιμία καθώς και μυοκαρδιακή νέκρωση.(6)

Τέλος, η τρίτη κατηγορία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι η ασταθής στηθάγχη, όπου έχουμε μυοκαρδιακή ισχαιμία, όχι όμως μυοκαρδιακή νέκρωση. Η ασταθής στηθάγχη ορίζεται ως μυοκαρδιακή ισχαιμία στην ανάπαυση ή σε ελάχιστη προσπάθεια, με απουσία μυοκαρδιακής βλάβης/νέκρωσης. Κλινικά, χαρακτηρίζεται από ευρήματα όπως παρατεταμένο στηθαγχικό άλγος (πάνω από 20 λεπτά) στην ανάπαυση, πρόσφατης έναρξης στηθάγχη, στηθάγχη που αυξάνεται σε συχνότητα

ή διάρκεια ή εκλύεται σε μικρότερη προσπάθεια, ή στηθάγχη που εκλύεται μετά από ένα πρόσφατο επεισόδιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.(7)

Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ)

Ο όρος οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν υπάρχει οξεία μυοκαρδιακή νέκρωση (ή μυοκαρδιακή βλάβη) με κλινικές αποδείξεις οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας και την ανίχνευση, αύξηση ή/και μείωση της καρδιακής τροπονίνης, με μία τουλάχιστον τιμή να είναι πάνω από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς, ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να υφίσταται ένα από τα παρακάτω διαγνωστικά κριτήρια:

- 1) Συμπτώματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας,
- 2) Νεοεμφανισθείσες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές ενδεικτικές ισχαιμίας,
- 3) Εμφάνιση παθολογικών επαρμάτων q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ),
- 4) Απεικονιστική απόδειξη νέας απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή νεοεμφανιζόμενης διαταραχής κινητικότητας συμβατής με ισχαιμική αιτιολογία,
- 5) Απεικόνιση θρόμβου στα στεφανιαία αγγεία μέσω στεφανιογραφικού ελέγχου ή νεκροτομής. (4,8)

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου κατηγοριοποιείται περαιτέρω σε πέντε τύπους. Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που προκαλείται από αθηρωματική στεφανιαία νόσο και συγκεκριμένα από ρήξη/διάβρωση αθηρωματικής πλάκας χαρακτηρίζεται ως έμφραγμα τύπου 1.(4,8)

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί στην ισχαιμική μυοκαρδιακή νέκρωση, (εκτός της στεφανιαίας νόσου) λόγω δευτεροπαθών αιτιών που διαταράσσουν την ισορροπία προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου στα μυοκαρδιακά κύτταρα, έχει κατηγοριοποιηθεί ως έμφραγμα τύπου 2. Εξ ορισμού, η ρήξη ή διάβρωση αθηρωματικής πλάκας δεν είναι χαρακτηριστικό αυτής της κατηγορίας. Αντίθετα, σε ασθενείς με γνωστή σταθερή στεφανιαία νόσο ή καρδιακή δομική ανωμαλία (π.χ. βαλβιδοπάθεια, υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας) ή ασθενείς που υποψιαζόμαστε στεφανιαία νόσο λόγω παραγόντων κινδύνου, ένας στρεσογόνος προκλητικός παράγοντας όπως για παράδειγμα, η αιμορραγία πεπτικού, η αναπνευστική ανεπάρκεια, η υπόταση ή κάποια ταχυαρρυθμία, με κλινικές εκδηλώσεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας, μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή

νέκρωση και έμφραγμα τύπου 2. Ο αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αγγείων, επίσης, κατατάσσεται στην κατηγορία αυτή.(4,8)

Στην κατηγορία οξέος εμφράγματος τύπου 3, ανήκουν οι ασθενείς εκείνοι, οι οποίοι καταλήγουν από αιφνίδιο θάνατο, με προηγηθέντα συμπτώματα ενδεικτικά μυοκαρδιακής ισχαιμίας, που πιθανώς να συνοδεύονται από νέες ισχαιμικές αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή από κοιλιακή μαρμαρυγή, αλλά αποβιώνουν πριν μπορέσουμε να διενεργήσουμε ηλεκτροκαρδιογράφημα ή να λάβουμε δείγματα αίματος από αυτούς ή πριν προλάβουν να ανιχνευθούν αυξήσεις στους καρδιακούς βιοδείκτες. Τέλος, όταν το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εντοπίζεται με νεκροψία/νεκροτομή, επίσης κατηγοριοποιείται ως τύπου 3.

Η τέταρτη κατηγορία σχετίζεται με έμφραγμα μετά από στεφανιαία παρέμβαση και τα κριτήρια ισχύουν έως και 48 ώρες μετά από αυτήν. Συγκεκριμένα, άνοδος της καρδιακής τροπονίνης πάνω από πέντε φορές από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς σε ασθενείς με φυσιολογικές αρχικά τιμές ή άνοδος της τιμής της καρδιακής τροπονίνης πάνω από το 20% σε ασθενείς με αυξημένες αλλά σταθερές τιμές προ της επέμβασης, και πάνω από πέντε φορές το ανώτατο όριο αυτής, είναι απαραίτητη προϋπόθεση. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον ένα επιπλέον κλινικό στοιχείο, όπως ισχαιμικές αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ανάπτυξη νέων παθολογικών επαρμάτων q, απεικονιστική απόδειξη απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή νέα τμηματική διαταραχή κινητικότητας ή τέλος αγγειογραφικά ευρήματα με περιεπεμβατική επιπλοκή, όπως διαχωρισμός στεφανιαίου αγγείου, ολική απόφραξη κύριας επικαρδιακής αρτηρίας ή κλάδου αυτής, διακοπή παράπλευρης ροής ή εμβολισμός.(4,8)

Τελευταία κατηγορία είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 5, το οποίο μπορεί να συμβεί μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Τα κριτήρια ισχύουν, επίσης, για έως 48 ώρες μετά την επέμβαση. Η άνοδος της καρδιακής τροπονίνης οφείλει να είναι πάνω από 10 φορές από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς σε ασθενείς με αρχικά φυσιολογικές τιμές, ή να υπάρχει πάνω από 20% αύξηση αυτής, σε ασθενείς με αυξημένες αλλά σταθερές τιμές προ της επέμβασης και πάλι όμως, τουλάχιστον 10 φορές ανώτερη τιμή από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς. Απαραίτητα, πρέπει να υπάρχει ένα επιπλέον κριτήριο ισχαιμίας όπως ανάπτυξη παθολογικών επαρμάτων q, αγγειογραφική απόδειξη απόφραξης νέου μοσχεύματος ή απόφραξης αυτόχθονης

στεφανιαίας αρτηρίας, απεικονιστική απόδειξη απώλειας νέας μάζας βιώσιμου μυοκαρδίου ή νέα τμηματική διαταραχή κινητικότητας. (4,8)

Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας (OEM Τύπου I)

Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηριών, που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική πάχυνση και σκλήρυνση των τοιχωμάτων τους. Αυτή προκαλείται από την εναπόθεση λιπιδίων στο εσωτερικό τοίχωμά τους. Τα φυσιολογικά αρτηριακά αγγεία αποτελούνται από τρία στρώματα, τον έσω χιτώνα, (ο οποίος αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα, συνδετικό ιστό και λεία μυϊκά κύτταρα) και χρησιμεύει ως φραγμός όσο και ως διαμεσολαβητής ανάμεσα στο κυκλοφορούν αίμα και στο αρτηριακό τοίχωμα, τον μέσο χιτώνα (που αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα) και από τον έξω χιτώνα (η σύνθεση του οποίου περιέχει συνδετικό ιστό, ινοβλάστες, λεμφικά και νευρικά κύτταρα). Η διαδικασία της αθηρογένεσης μπορεί να χωριστεί σε πέντε βασικά βήματα.(9)

1. Πρωταρχικός αιτιολογοπαθολογικός μηχανισμός θεωρείται η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η κατάσταση αυτή μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, όπως το φυσικό στρες και τα χημικά ερεθίσματα. Παρατηρείται, επίσης, σε παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, το κάπνισμα και η ηλικία. Ένας από τους προστατευτικούς μηχανισμούς των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι η παραγωγή οξειδίου του αζώτου (NO), που προκαλεί αγγειοδιαστολή, αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Η παραγωγή αυτού διαταράσσεται από το χαμηλό shear stress.(9)

2. Δημιουργία λιπώδους στρώματος στον έσω χιτώνα του αγγείου. Οι λιποπρωτεΐνες που κυκλοφορούν στο αίμα (LDL) εισέρχονται στον έσω χιτώνα του αγγείου όπου αρχίζουν να συσσωρεύονται. Ταυτόχρονα, τα μακροφάγα προσκολλώνται στα δυσλειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα, όπου εσωτερικοποιούν τις λιποπρωτεΐνες μέσω των υποδοχέων scavenger, και πλέον ονομάζονται αφρώδη κύτταρα.(9)

3. Μετανάστευση λευκοκυττάρων και λείων μυϊκών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν χυμοκίνες οι οποίες πυροδοτούν τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα. Τα λεία

μυϊκά κύτταρα είναι τα κύρια κύτταρα που παράγουν συνδετικό ιστό τόσο στον υγιή όσο και στον αθηρωματικό έσω χιτώνα του αγγείου και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη φάση της μετάβασης από το λιπώδες στρώμα στον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Σε αυτή τη φάση τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από τον μέσο στον έσω χιτώνα, όπου ενεργοποιούνται μαζί με τα λευκοκύτταρα από τους αυξητικούς παράγοντες και τις κυτοκίνες που παράγουν τα αφρώδη κύτταρα, προάγοντας έτσι περαιτέρω τη φλεγμονή στις αθηρωματικές αλλοιώσεις.(9)

4. Σχηματισμός αφρωδών κυττάρων. Όπως προαναφέρθηκε, τα αφρώδη κύτταρα είναι μακροφάγα που προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες χοληστερινών. Τα αφρώδη κύτταρα δεν έχουν τη δυνατότητα αυτορρύθμισης των scavenger υποδοχέων, μέσω αναστολής αυτών, με αποτέλεσμα την απόπτωση και νέκρωση αυτών, διαδικασίες οι οποίες συμβάλλουν στη δημιουργία ενός μαλακού και πλούσιου σε λιπώδη, πυρήνα μέσα στην αθηρωματική πλάκα.(9)

5. Αποδόμηση του εξωκυττάρου υποστρώματος. Η μεταβολική διαδικασία στο εξωκυττάριο υπόστρωμα έχει καθοριστικό ρόλο στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, καθώς στην πραγματικότητα είναι μια διαδικασία αποδυνάμωσης της ινώδους κάψας που περιβάλλει τον πλούσιο σε λιποπρωτεΐνες πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας. Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να χωριστεί, επίσης, σε τρία κύρια στάδια. Αυτά του λιπώδους στρώματος που παριστά την αρχή της αθηρογένεσης, την πρόοδο της αθηρωματικής πλάκας και τη ρήξη αυτής (ουσιαστικά δηλαδή τις κλινικές επιπτώσεις της αθηροσκλήρωσης).(9)

Φυσικά και χημικά ερεθίσματα οδηγούν στον τραυματισμό του ενδοθηλίου και σε έκθεση του υποενδοθηλιακού στρώματος όπως και του κολλαγόνου στην κυκλοφορία του αίματος. Την ίδια στιγμή ο παράγοντας von Willenbrand εκφράζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων, προάγοντας την συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους, με την διαμεσολάβηση του των GPIIb/IIIa ιντεκρινών. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και επιταχύνει τις βιοχημικές αντιδράσεις που επισυμβαίνουν, απελευθερώνοντας αυξητικούς παράγοντες από τους α-κόκκους, με τελική κατάληξη τη δημιουργία θρομβίνης. Εν συνεχεία, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια προσελκύουν άλλα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια, εκκρίνοντας ουσίες, όπως η θρομβοξάνη A2, ADP, πολυμερή ultra large vWF, σεροτονίνη, όπως επίσης και παράγοντας θρομβίνη. Ο ιστικός παράγοντας (TF), ο οποίος απελευθερώνεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγείου λόγω της ιστικής βλάβης διαμεσολαβεί στην

μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, στη γένεση του ινώδους και στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. (9)

Τα υγιή αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα περιορίζουν την θρόμβωση, απελευθερώνοντας μονοξειδίο του αζώτου (NO) και προστακυκλίνες. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης, εκφράζουν το ένζυμο CD3a, ένα ένζυμο που υδρολύει το ADP σε AMP. Η εξουδετέρωση αυτή του ADP, μειώνει περαιτέρω την προθρομβωτική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ στα ίδια κύτταρα εκφράζεται το CD73, ένα ένζυμο που μετατρέπει το AMP σε αδενοσίνη. Η αδενοσίνη με την σειρά της, περιορίζει τη θρόμβωση, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ ταυτόχρονα δρα σαν αντιφλεγμονώδης παράγοντας μέσω των υποδοχέων του. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εδράζονται γύρω από αθηρωματικές πλάκες, απεμπολούν την ιδιότητά τους να ρυθμίζουν τον θρομβωτικό μηχανισμό, λόγω της ελαττωμένης απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου και προστακυκλινών.(9)

Καρδιακή Τροπονίνη

Η τροπονίνη είναι ένας συνδυασμός τριών ρυθμιστικών πρωτεϊνών, της τροπονίνης C, της τροπονίνης I και της τροπονίνης T, που αποτελούν αναπόσπαστο συστατικό για την μυϊκή συστολή στους σκελετικούς μύες και στον καρδιακό μυ, όχι όμως στους λείους μύες. Συγκεκριμένα, το σύμπλεγμα της τροπονίνης είναι ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο όσον αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ ακτίνης και μυοσίνης. Η τροπονίνη C (C αντικατοπτρίζει το ασβέστιο, Calcium), είναι εκείνο το στοιχείο το οποίο απαντά στα απελευθερωμένα ιόντα ασβεστίου και ενεργοποιείται από αυτά κατά τη διάρκεια της συστολής ενώ έπειτα προσδένεται στο ανασταλτικό μόριο της τροπονίνης I (I συμβολίζει την αναστολή, inhibitor). Η τροπονίνη I είναι αυτή που στην πραγματικότητα, περιορίζει την αλληλεπίδραση της ακτίνης με την κεφαλή της μυοσίνης. Όταν οι συγκεντρώσεις ασβεστίου είναι χαμηλές, όπως στη διαστολή, η τροπονίνη I προσδένεται στην ακτίνη, ώστε να αναστείλει στην πρόσδεση της μυοσίνης σε αυτήν. Η τροπονίνη T εμπλέκεται κυρίως ανακατανέμοντας το ανασταλτικό αποτέλεσμα του συμπλέγματος της τροπονίνης σε επτά μονομερή ακτίνης, με τα οποία αλληλοεπιδρά μόνο απουσία ασβεστίου. Σε αντίθετη περίπτωση, δηλαδή παρουσία ασβεστίου, η τροπονίνη T αφαιρεί αυτήν την ανασταλτική δράση, η τροπονίνη I

συνδέεται πλήρως με την τροπονίνη C, επιτρέποντας την πρόσδεση της ακτίνης με την μυοσίνη, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της ATPάσης της ακτομυοσίνης.

Μετρήσεις καρδιοεκλεκτικής τροπονίνης I και T, χρησιμοποιούνται ευρέως ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες στη διαχείριση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Ταυτόχρονα, η τροπονίνη του ορού μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως διαγνωστικός δείκτης συνεχόμενης μυοκαρδιακής βλάβης οφειλόμενης σε άλλες παθήσεις.

ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΕΚΡΩΣΗ/ ΒΛΑΒΗ

Ο όρος μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση χρησιμοποιείται όταν υπάρχει απόδειξη αυξημένης τιμής καρδιακής τροπονίνης (cTn) με τουλάχιστον μία τιμή υψηλότερη από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς. Η νέκρωση θεωρείται οξεία αν υπάρχουν διακυμάνσεις, δηλαδή πρότυπο αύξησης ή/και μείωσης των τιμών καρδιακής τροπονίνης. Η οξεία μυοκαρδιακή νέκρωση με πρότυπο αύξησης ή/και πτώσης αυτής σε συνεχόμενες μετρήσεις με μία τουλάχιστον τιμή άνω της 99^{ης} εκατοστιαίας θέσης του ανώτερου ορίου αναφοράς, προκαλούμενη από μυοκαρδιακή ισχαιμία, χαρακτηρίζεται ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.(10)

Οι αυξημένες τιμές καρδιακής τροπονίνης αντανακλούν βλάβη των μυοκαρδιακών κυττάρων, όμως δεν καθορίζουν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό με τον οποίο αυτό συμβαίνει. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι μπορεί να παρατηρηθεί μυοκαρδιακή νέκρωση, χωρίς ισχαιμία του μυοκαρδίου, αλλά με διάφορους άλλους μηχανισμούς και αιτίες. Αυξημένες τιμές καρδιακής τροπονίνης μπορεί να ανιχνευθούν σε διάφορες καταστάσεις και παθήσεις μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Κάποια παραδείγματα είναι τα εξής: υπόταση, αναπνευστική ανεπάρκεια, αναιμία, σήψη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ισχαιμικό ή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό, πνευμονική εμβολή, χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, διηθητικές νόσοι όπως η σαρκοείδωση και η αμυλοείδωση, εντατική σωματική άσκηση καθώς και σε σοβαρά αρρώστους.

ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Οι βιοδείκτες διαδραματίζουν έναν συμπληρωματικό αλλά ουσιαστικό ρόλο, στη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, αφού φυσικά προηγουμένως έχουμε αποκλείσει κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά τις περιπτώσεις του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) και του υψηλού κινδύνου οξέος εμφράγματος χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI-ACS).(4)

Σήμερα, προτιμώνται οι τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας (hs-cTn), ως διαγνωστικό εργαλείο σε όλους τους ασθενείς, στους οποίους υποψιαζόμαστε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.(10) Οι τεχνολογικές εξελίξεις έχουν οδηγήσει σε μεγαλύτερη ακρίβεια στον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση της μυοκαρδιακής βλάβης μέσω του δείκτη της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας, σε σχέση με τους προηγούμενους συμβατικούς δείκτες τροπονίνης. Το κύριο πλεονέκτημα της εξέλιξης αυτής εντοπίζεται ως επί το πλείστον, στους ασθενείς που εμφανίζονται νωρίς, μετά την έναρξη του θωρακικού άλγους, στα νοσηλευτικά ιδρύματα. Η μεγαλύτερη ευαισθησία και διαγνωστική ακρίβεια του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει οδηγήσει σε πιο γρήγορα πρωτόκολλα και αλγόριθμους, μειώνοντας τον χρόνο λήψης της δεύτερης εν σειρά τροπονίνης, για την αξιολόγηση αυτού.(4) Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας πλέον συνιστούν τους αλγόριθμους «rule in» και «rule out» εμφράγματος του μυοκαρδίου στις 0h/1h και στις 0h/2h, δηλαδή μέτρηση υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης στις 0 ώρες και στην μία ώρα μετά από την παρουσίαση τους ασθενούς, και στις 0 ώρες και στις δύο ώρες μετά την παρουσίαση του ασθενούς σε κάποιο νοσηλευτικό ίδρυμα, αντίστοιχα.(4) Οι παλαιότερες αντίστοιχες οδηγίες του 2015, πρότειναν τους αλγόριθμους «rule in» και «rule out» στις 0h/1h καθώς 0h/3h. Ο αλγόριθμος 0h/3h πλέον, χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση, όταν δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν οι νεότεροι αλγόριθμοι. Οι γρήγοροι αυτοί αλγόριθμοι επιταχύνουν τη διάγνωση, ενώ παράλληλα μειώνουν το κόστος καθώς και την αναμονή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.

ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Αλλεργική αντίδραση ή αντίδραση υπερευαισθησίας χαρακτηρίζεται μια κατάσταση λόγω υπερευαισθησίας του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού σε ένα ακίνδυνο κατά τα άλλα συστατικό του περιβάλλοντος. Οι αλλεργικές αντιδράσεις χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες σύμφωνα με τους Βρετανούς ανοσολόγους, Gell and Coombs, οι οποίοι τις κατηγοριοποίησαν το 1963.(29,30)

Ο τύπος I αναφέρεται στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες είναι IgE διαμεσολαβούμενες. Η απάντηση αυτή περιλαμβάνει την παραγωγή αντισωμάτων IgE, τα οποία προσδένονται με μαστοκύτταρα και βασεόφιλα στο σώμα. Αν ο οργανισμός εκτεθεί σε ικανή ποσότητα αλλεργιογόνου, τα αντισώματα ανοσοσφαιρίνης IgE προσδένονται με το αλλεργιογόνο, προκαλώντας την απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων όπως η ισταμίνη, τα λευκοτριένια και οι ισταμίνες. Τα συμπτώματα στην περίπτωση αυτή εμφανίζονται άμεσα, συνήθως στα επόμενα λεπτά από την επαφή με το αλλεργιογόνο. Μπορεί να αφορούν σε ήπια συμπτωματολογία, όπως για παράδειγμα αλλεργική ρινίτιδα, δερματικές αντιδράσεις, όπως η κνίδωση, μπορεί όμως να εκδηλωθούν και ως αναφυλαξία, μια κατάσταση επείγουσα και δυνητικά θανατηφόρα, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια και απειλητική για τη ζωή, αναπνευστική ανεπάρκεια.(29,30)

Ο τύπος II αναφέρεται σε κυτταροτοξικότητα ή εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα (ADCC) και αναφέρεται σε ανοσολογικές αντιδράσεις, που συμβαίνουν όταν αντισώματα προσδένονται με ειδικά κύτταρα ή ιστούς, οδηγώντας στην καταστροφή αυτών. Διαμεσολαβείται από αντισώματα IgG και IgM ενώ περιλαμβάνει την ενεργοποίηση διάφορων ανοσολογικών κυττάρων και πρωτεϊνών όπως τα μακροφάγα. Τα συμπτώματα εμφανίζονται λεπτά έως και ώρες μετά. Παραδείγματα αποτελούν η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η αυτοάνοση ουδετεροπενία, το σύνδρομο Goodpasture, η μυασθένεια Gravis καθώς και η ασθένεια Graves.(29,30)

Ο τύπος III αναφέρεται σε ανοσολογικές αντιδράσεις. Σε αυτόν τον τύπο αλλεργίας, τα προσδεδεμένα με αντιγόνα αντισώματα, βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος και εναποτίθεται σε διάφορους ιστούς, προκαλώντας φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Τα συμπτώματα ξεκινούν αρκετές ώρες μετά την πρόσδεση αντιγόνου

και αντισώματος, ενώ κλασικό παράδειγμα σε αυτήν την περίπτωση είναι ο συστηματικός ερηθυματώδης λύκος.(29,30)

Ο τύπος IV είναι γνωστός ως αντιδράσεις πυροδοτούμενες από κύτταρα ή διαφορετικά, καθυστερημένου τύπου αλλεργικές αντιδράσεις. Μπορεί να εκδηλωθεί ώρες ή και μέρες μετά την έκθεση σε ένα αλλεργιογόνο, και σε αντίθεση με τους υπόλοιπους τύπους δεν περιλαμβάνει αντισώματα αλλά κυρίως T λεμφοκύτταρα και την απελευθέρωση κυτοκινών, οδηγώντας σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις και καταστροφή ιστών. Παρουσιάζονται συχνά μετά από μια μακροχρόνια πορεία λοιμώδους ασθένειας όπως είναι οι μυκητιασικές λοιμώξεις και η φυματίωση.(29,30)

Αντίδραση Υπερευαισθησίας Τύπου I

Η συγκεκριμένη αντίδραση υπερευαισθησίας προκύπτει από δύο ξεχωριστά γεγονότα. Το πρώτο στάδιο είναι αυτό της ευαισθητοποίησης, ή αλλιώς διαδικασία επαγωγής του αντισώματος. Το εισπνεόμενο, παρεντερικώς εισερχόμενο ή από του στόματος λαμβανόμενο αλλεργιογόνο παρουσιάζεται στο ανοσιακό σύστημα και αναγνωρίζεται ως ξένο, προκαλώντας την παραγωγή IgE αντισώματος. Στο δεύτερο στάδιο, το οποίο μπορεί να συμβεί από ημέρες έως χρόνια αργότερα, το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, επαναπροσλαμβάνεται και συναντά εκ νέου τα ανοσολογικά κύτταρα, τα οποία έχουν ειδικά για αυτό το αλλεργιογόνο IgE αντισώματα στην επιφάνειά τους. Όταν πολλά μόρια IgE συνδεθούν με το αλλεργιογόνο, απελευθερώνονται μεσολαβητές της φλεγμονής και ακολουθούν τα χαρακτηριστικά σημεία της αλλεργικής νόσου.(30,38)

Ανοσοσφαιρίνη IgE

Οι ανοσοσφαιρίνες είναι τα αρχικά μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, η οποία περιλαμβάνει όλα τα αντισώματα, κυτταρικούς υποδοχείς, μόρια προσκόλλησης των κυττάρων και άλλες πρωτεΐνες. Η ανοσοσφαιρίνη IgE είναι το κύριο αντίσωμα που συμμετέχει στην έναρξη των αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου I. Η IgE ανοσοσφαιρίνη έχει δύο βαριές (H) αλυσίδες και δύο κ- ή λ- ελαφρές (L) αλυσίδες, η κάθε μια με μεταβλητές (V) και σταθερές (C) περιοχές.(38,39) Επίσης, μπορεί να διαιρεθεί σε δύο λειτουργικές περιοχές, ένα τμήμα Fc, με το οποίο προσαρτάται σε εκτελεστικά κύτταρα και ένα τμήμα Fab, το οποίο αλληλοεπιδρά με το αλλεργιογόνο. Το Fc τμήμα αλληλοεπιδρά με δύο ειδών υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Τα βασεόφιλα και τα σιτευτικά

κύτταρα έχουν έναν υποδοχέα υψηλής συγγένειας για την IgE, τον FcεR1, που τα ευαισθητοποιεί, προκαλώντας απελευθέρωση ισταμίνης, εικοσανοειδών και κυτοκινών. Ο δεύτερος υποδοχέας είναι ο FcεR2, ο οποίος έχει χαμηλότερη συγγένεια για την ανοσοσφαιρίνη IgE και εντοπίζεται στα κύτταρα της φλεγμονής όπως τα μακροφάγα, τα ηωσινόφιλα, τα αιμοπετάλια καθώς και τα κύτταρα B, τα T, τα θυλακιώδη δένδριτικά κύτταρα και τα κύτταρα Langerhans. Ο υποδοχέας αυτός, ο οποίος στην πραγματικότητα είναι μια λεμφοκίνη με πολλαπλές λειτουργίες, εμπλέκεται στην εξαρτώμενη από IgE κυτταροτοξικότητα των κυττάρων και στην αλλεργική φλεγμονή.(38,39)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΟΥΝΗΣ

Το σύνδρομο Κούνης είναι η συνύπαρξη ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου με καταστάσεις, οι οποίες σχετίζονται με ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και των αιμοπεταλίων, όπως είναι η αλλεργία, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και οι αναφυλακτικές αντιδράσεις.(1,29) Θεωρείται ότι προκαλείται από μεσολαβητές φλεγμονής, όπως είναι για παράδειγμα η ισταμίνη, τα παράγωγα αραχιδονικού οξέος, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) και διάφορες κυτοκίνες. Κύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής, όπως τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα, διαδραματίζουν, επίσης ένα ουσιαστικό ρόλο στην δημιουργία του συνδρόμου. Παρότι ελλιπή αριθμητικά, και τα μαστοκύτταρα είναι καθοριστικής σημασίας, στη συγκεκριμένη φλεγμονώδη διαδικασία. Όλα αυτά τα φλεγμονώδη κύτταρα, τελικά συμμετέχουν σε έναν κακοήθη φαύλο κύκλο, όπου το ένα συστατικό μπορεί να ενεργοποιήσει το άλλο, μέσω σημάτων διαφορετικών οδών. Τα μαστοκύτταρα, ως παράδειγμα, έχουν την δυνατότητα να ενεργοποιήσουν να μακροφάγα κύτταρα, αλλά και τα T κύτταρα, ενώ αντίστοιχα και τα T κύτταρα, μπορούν να μεσολαβήσουν ως προς την ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των μαστοκυττάρων και των μακροφάγων. Η όλη αυτή διαδικασία, μπορεί να έχει ένα αρνητικό αποτέλεσμα στις στεφανιαίες αρτηρίες, οδηγώντας πολλές φορές σε σπασμό αυτών ή στην απόφραξή τους. Η μειωμένη ροή αίματος που προκαλείται, έχει ως αποτέλεσμα στηθαγχικό άλγος έως και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η οντότητα αυτή περιγράφηκε πρώτη φορά ως «αλλεργική στηθάγχη» από τους Κούνης και Ζαβράς το 1991.(1,2)

Το σύνδρομο Κούνης χωρίζεται σε τρεις υποκατηγορίες.

Ο τύπος I αναφέρεται σε ασθενείς με φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες και η αλλεργική αντίδραση που υφίστανται οδηγεί σε σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών, όχι όμως σε ρήξη αθηρωματικής πλάκας ή σε απόφραξη αυτών, (προκαλώντας όμως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) (1,2,29)

Ο τύπος II περιλαμβάνει ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία αθηρωματική νόσο (είτε γνωστή είτε όχι). Η αλλεργική αντίδραση από την οποία πάσχουν πυροδοτεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών συστατικών, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, ή/και δημιουργία θρόμβου, προκαλώντας οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.(1,2,29)

Τέλος, ο τύπος III περιλαμβάνει ασθενείς, στους οποίους έχει ήδη προηγηθεί η τοποθέτηση μεταλλικών ενδοπρόθεσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες (stent) ενώ η αλλεργική αντίδραση που συμβαίνει οδηγεί σε φλεγμονή και θρόμβωση της μεταλλικής ενδοπρόθεσης, προκαλώντας δυνητικά εξαιρετικά σοβαρές επιπλοκές.(1,2)

Αιτιολογία του Συνδρόμου Κούνης

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την πυροδότηση του συνδρόμου Κούνης, δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός, και αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων κατέχει έναν ρόλο κλειδί στη δημιουργία των αλλεργικών αντιδράσεων. Το άτομο εκτίθεται σε ένα αλλεργιογόνο και τα κύτταρα αυτά μπορούν να ενεργοποιηθούν και να απελευθερώσουν μία πληθώρα συστατικών, συμπεριλαμβανομένης της ισταμίνης και άλλων διαμεσολαβητών φλεγμονής. Τα συστατικά αυτά που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα μπορούν να προκαλέσουν σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων των στεφανιαίων αγγείων, γεγονός το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε μειωμένη αιματική ροή της καρδιάς, πιθανώς προκαλώντας στηθαγχικό άλγος έως και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η φλεγμονώδης απάντηση που πυροδοτείται από αυτούς τους διαμεσολαβητές, είναι ικανή να οδηγήσει σε αποσταθεροποίηση ήδη υπαρχόντων αθηρωματικών πλακών στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες. Έτσι, αυξάνεται ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβων, περαιτέρω περιορίζοντας την αιματική ροή.(1,2)

Έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα, προκαλώντας τους αναφυλαξία, ανέδειξε μειωμένη καρδιακή παροχή, σημαντική (κατά 35%) αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας καθώς και αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, μέσα στα πρώτα τρία λεπτά από τη χορήγηση του αλλεργιογόνου. Η αρτηριακή πίεση, μετά από τέσσερα λεπτά είχε σταθερή καθοδική πορεία. Υπήρχαν ταυτόχρονα, ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας.(11) Το συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο αποκλεισμός της υπόθεσης ότι η περιφερική αγγειοδιαστολή προκαλεί τις καταστροφικές συνέπειες της αναφυλακτικής αντίδρασης, και τα αίτια θα πρέπει να αναζητηθούν σε διαφορετικές υποθέσεις.(11)

Άλλες in vitro αλλά και κλινικές μελέτες, φαίνεται να συμβαδίζουν με την προηγούμενη υπόθεση και τα αποτελέσματά τους να αντιτίθενται στην ιδέα πως η

μυοκαρδιακή ισχαιμία που συμβαίνει σε μια αλλεργική αντίδραση και εκδηλώνεται ως σύνδρομο Κούνης, είναι αποτέλεσμα μειωμένης αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία λόγω της συστηματικής αγγειοδιαστολής και της μειωμένης φλεβικής επιστροφής.(1,2)

Έχει περιγραφεί ένας τεράστιος αριθμός παραγόντων, όσον αφορά τις αιτίες που δύνανται να πυροδοτήσουν το σύνδρομο Κούνης. (Πίνακας 1) Αυτές περιλαμβάνουν φαρμακευτικές ουσίες, διαφορετικά είδη τροφίμων, δήγματα εντόμων, περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και διάφορες άλλες παθήσεις και καταστάσεις. Τα πιο συχνά είδη φαγητού, που έχουν καταγραφεί να προκαλούν το σύνδρομο Κούνης, είναι τα ψάρια, τα οστρακοειδή, τα φρούτα και τα λαχανικά καθώς και τα κονσερβοποιημένα τρόφιμα. Το σκομβροειδές σύνδρομο, η αλλεργία από το σύμπλεγμα anisakis, η αλλεργία από ακτινίδια είναι μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα από προκαλούμενο από τροφή, σύνδρομο Κούνης. Το σκομβροειδές σύνδρομο ή αλλιώς σκομβροειδής δηλητηρίαση από ισταμίνη, προκαλείται κυρίως από την μετατροπή της ιστιδίνης, που υπάρχει φυσιολογικά στα ψάρια σε ισταμίνη, από gram αρνητικά βακτήρια. Τα βακτήρια αναπτύσσονται συνήθως, λόγω ανεπαρκούς ή καθυστερημένης ψύξης και συντήρησης των ψαριών, ενώ τα πιο κοινά ψάρια που μπορούν να προκαλέσουν αυτό το σύνδρομο είναι ο τόνος, το σκουμπρί και ο γαύρος.(12,13). Η αλλεργία από το σύμπλεγμα anisakis επίσης, σχετίζεται με την κατανάλωση ωμού ή μη σωστά μαγειρεμένου ψαριού. Νηματοειδή παράσιτα απεκκρίνουν αλλεργιογόνες ουσίες, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν την αλλεργική αυτή αντίδραση, ενώ αρκετές φορές μπορεί να επισυμβούν σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές καθώς και σύνδρομο Κούνης.(1,2,14,15) Εκτός βέβαια από αυτά τα δύο συγκεκριμένα σύνδρομα, οποιαδήποτε τροφική αλλεργία μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο Κούνης, κάτι το οποίο αποδεικνύεται από την πληθώρα περιστατικών που έχουν δημοσιευτεί. Το ίδιο συμβαίνει και με τις φαρμακευτικές ουσίες, καθώς υπάρχει πλήθος case reports, στα οποία περιγράφονται περιπτώσεις συνδρόμου Κούνης λόγω αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης σε κάποια φαρμακευτική ουσία. Συνηθέστερα παραδείγματα είναι οι αντιβιοτικές ουσίες, φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά την αναισθησία σε χειρουργικές επεμβάσεις ή επεμβατικές πράξεις, οι πραζόλες, διάφορα φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, όπως για παράδειγμα η λοσαρτάνη (ανταγωνιστής των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II).(16)

Παραδόξως, διάφορα κορτοκοστεροειδή έχουν επίσης, ενοχοποιηθεί, όπως η πρεδνιζολόνη. (17)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΙΤΙΕΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΟΥΝΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ
Αντιβιώσεις (π.χ. πενικιλίνη, αμπικιλίνη, αμοξικιλίνη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, βανλομυκίνη, κεφουροξίνη)
Αναισθητικά (π.χ. μιδαζολάμη, προποφόλη, ετομιδάτη)
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη)
Αναλγητικά (π.χ. ασπιρίνη, παρακεταμόλη)
Αντιπηκτικοί παράγοντες (π.χ. ηπαρίνη)
Αντινεοπλασματικοί παράγοντες (π.χ. παξιταξέλη, καρβοπλατίνη)
Γλυκοκορτικοειδή
Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώση Φάρμακα (π.χ. ναπροξένη)
Θρομβολυτικά φάρμακα (π.χ. στρεπτοκινάση)
Σκιαγραφικά μέσα
Άλλα (π.χ. αλλοπουρινόλη, λοσαρτάνη, κλοπιδογρέλη, ινσουλίνη)
ΤΡΟΦΕΣ
Ψάρια
Οστρακοειδή
Κονσέρβες
Φρούτα
Ξηροί Καρποί
Μανιτάρια
Ντομάτα
Άλλα
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Δήγμα εντόμου
Επαφή με λάτεξ
Επαφή με μέταλλα
Επαφή με γρασίδι
ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ
Αναφυλαξία προκαλούμενη από άσκηση
Ιδιοπαθής αναφυλαξία
Σύνδρομο Churg-Strauss
Σκομβροειδές σύνδρομο
Δηλητηρίαση από σύμπλεγμα anisakis
Βρογχικό άσθμα
Τοποθέτηση μεταλλικής ενδοπρόθεσης

Επίπτωση του Συνδρόμου Κούνης

Πρόσφατες μελέτες που έχουν διενεργηθεί, όσον αφορά το σύνδρομο Κούνης, δείχνουν ότι επηρεάζει το σύνολο του πληθυσμού, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, φυλής ή γεωγραφικής περιοχής. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα, ώστε να είναι εφικτή η κατανόηση της επιδημιολογικής επίπτωσής του. Το σύνδρομο Κούνης δεν αποτελεί ένα σπάνιο σύνδρομο, όμως η έλλειψη αναδρομικών μελετών αλλά και η μειωμένη επαγρύπνηση των μελών του συστήματος υγείας για την ύπαρξη και τη διάγνωση της οντότητας αυτής, δημιουργούν τις συνθήκες για αδιάγνωστες και μη αναγνωρισμένες περιπτώσεις συνδρόμου Κούνης, στην κλινική πράξη. Το αποτέλεσμα είναι η μη συχνή αναφορά τους στην βιβλιογραφία, ενώ ταυτόχρονα δημιουργούνται κενά ως προς την κατανόηση του συνδρόμου και την πλήρη επιδημιολογική του εικόνα.

Η μεγαλύτερη αναδρομική μελέτη που έχει διενεργηθεί έως τώρα, αφορά 138911 ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, οι οποίοι εισήχθησαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείου, κατά τη διάρκεια ενός έτους.(18) Οι 793 ανέφεραν συμπτώματα αλλεργίας, οι 769 από αυτούς παρουσίασαν κνίδωση και 24 από αυτούς αγγειοοίδημα. Κατά το συγκεκριμένο έτος λοιπόν, η επίπτωση περιστατικών αλλεργίας ήταν 5,7 ανά 1000 ασθενείς. Η επίπτωση του συνδρόμου Κούνης κατά το ίδιο έτος ήταν 19,4 ανά 1000 ασθενείς ανάμεσα σε όλες τις εισαγωγές, και 3,4% στους ασθενείς που παρουσιάστηκαν με αλλεργικά συμπτώματα.(18)

Μια πιο πρόσφατη έρευνα, ανέδειξε αυξημένη τιμή καρδιακής τροπονίνης σε 31 ασθενείς που εισήχθησαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με αλλεργικά συμπτώματα αναφυλαξίας, κνίδωσης, αγγειοοιδήματος και αγγειοοιδήματος μαζί με κνίδωση, συγκριτικά με 125 υγιείς που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Αξιοσημείωτο, είναι επίσης, ότι στην υποομάδα των ασθενών που έπασχαν από αναφυλαξία, οι τιμές της καρδιακής τροπονίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν πιο ήπια κλινικά συμπτώματα αλλεργίας. Οι συγγραφείς, μάλιστα, πρότειναν τη συστηματική μέτρηση της καρδιακής τροπονίνης στους ασθενείς που προσέρχονται με συμπτώματα αλλεργίας, ώστε να ανιχνεύεται πιθανή μυοκαρδιακή βλάβη, να προσδιορίζεται και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.(19)

Αυτές οι πρόσφατες μελέτες, μπορεί να αποτελέσουν τον ακρογωνιαίο λίθο, ως προς την περαιτέρω διερεύνηση, κατανόηση αλλά και γνώση της επίπτωσης του

συνδρόμου Κούνης, παρέχοντας πληροφορίες όσον αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αναφυλαξίας και τις περαιτέρω κλινικές της εκδηλώσεις. Η ανεύρεση μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς με αναφυλακτικές αντιδράσεις αλλά και πιο ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις, ενισχύει την υπόθεση πως το καρδιαγγειακό σύστημα και πιο συγκεκριμένα οι στεφανιαίες αρτηρίες, είναι ίσως ένα από τα κύρια όργανα στόχος, των απελευθερωμένων διαμεσολαβητών φλεγμονής, κάτι το οποίο κλινικά εκδηλώνεται ως σύνδρομο Κούνης. Η κλινική υποψία του συνδρόμου, από όλους αυτούς που επανδρώνουν το σύστημα υγείας, οφείλει να είναι αυξημένη. Μέχρι τώρα, το σύνδρομο Κούνης έχει κυρίως περιγραφεί σε περιοχές της δυτικής Ευρώπης, όπως η Ελλάδα, η Ιταλία, η Ισπανία αλλά και στην Τουρκία. Η μεγαλύτερη επίπτωση σε αυτήν τη γεωγραφική περιοχή, πιθανά οφείλεται στην αυξημένη επαγρύπνηση των κλινικών ιατρών ως προς την ύπαρξη του συγκεκριμένου συνδρόμου καθώς και στις περιβαλλοντικές και κλιματικές συνθήκες, οι οποίες ευνοούν αλλεργικές αντιδράσεις αλλά και πιθανά στην άκριτη χρήση και κατανάλωση φαρμακευτικών ουσιών στις περιοχές αυτές.

Η διενέργεια νέων μεγάλων προοπτικών μελετών μαζί με την προσδοκώμενη επίγνωση της ύπαρξης του συνδρόμου Κούνης από τον ιατρικό κόσμο, θα προσδιορίσουν τελικά, την αληθινή επίπτωση του συγκεκριμένου συνδρόμου.

Κλινικά συμπτώματα και σημεία του Συνδρόμου Κούνης

Τα κύρια κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου Κούνης, ορίζονται όλα εκείνα τα οξέα, υποξέα ή και χρόνια συμπτώματα των αλλεργικών αντιδράσεων, συνοδευόμενα πάντα από συμπτώματα καρδιακής αιτιολογίας. (Πίνακας 2) Συμπτώματα αλλεργίας μπορεί να είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια, η υπόταση και το σοκ, ο κνησμός, εξανθήματα του δέρματος όπως οι πομφοί, το ερύθημα αλλά και το αγγειοοίδημα. Η αλλεργία επίσης, μπορεί να παρουσιαστεί με συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, διαρροϊκό σύνδρομο ή/ και έμετοι, εφίδρωση, κεφαλαλγία, καθώς και με επεισόδιο απώλειας συνείδησης. Τα καρδιολογικά συμπτώματα περιλαμβάνουν στηθαγχικό άλγος και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα συμπτώματα αυτά πολλές φορές συνοδεύονται από ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές, όπως ανασπασή ή κατάσπασή του διαστήματος ST, ταχυκαρδία ή αρρυθμία όπως υπερκοιλιακή ταχυκαρδία ή κολπική μαρμαρυγή. Εξέχουσας σημασίας στην αναγνώριση του συνδρόμου Κούνης είναι η αυξημένη κλινική σημασία.(1,2)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κλινικά χαρακτηριστικά Συνδρόμου Κούνης
Κλινικά Συμπτώματα
Δύσπνοια
Κνησμός
Προκάρδιο άλγος
Δυσκαταποσία
Απώλεια συνείδησης
Ναυτία
Διαρροϊκό σύνδρομο
Κοιλιακό άλγος
Κεφαλαλγία
Αίσθημα κούρασης
Κλινικά Σημεία
Υπόταση
Εφίδρωση
Κνίδωση
Δερματικό ερύθημα
Πομποί
Αγγειοοίδημα
Αίσθημα παλμών
Ταχυκαρδία
Υποξυγοναιμία
Αναπνευστική ανεπάρκεια
Ηλεκτροκαρδιογραφικά Σημεία
Ανάσπαση του ST διαστήματος
Κατάσπαση του ST διαστήματος
Κολπική μαρμαρυγή
Φλεβοκομβική ταχυκαρδία
Αρνητικά ή επιπεδωμένα κύματα T
Κοιλιακή διδυμία
Κοιλιακές έκτακτες συστολές
Φλεβοκομβική βραδυκαρδία
Παράταση του QT διαστήματος

Το σύνδρομο αυτό συχνά παραβλέπεται στην κλινική πράξη, παρότι δεν πρόκειται για μια σπάνια ασθένεια. Όσο περισσότερα περιστατικά συνδρόμου Κούνης, καταγράφονται στην βιβλιογραφία και το σύνδρομο γίνεται ευρέως γνωστό, είναι αναμενόμενο, πως θα είναι πιο εύκολα αναγνωρίσιμο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Παράλληλα, περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους αιτιολογικούς και παθοφυσιολογικούς παράγοντες θα γίνονται γνωστές. Συγκεκριμένα, μόνο στην περιοχή του νομού Αχαΐας, κατεγράφησαν 20 περιστατικά συνδρόμου Κούνης, για τη χρονική διάρκεια δύο ετών, τα οποία προκλήθηκαν από αλλεργία σε φαρμακευτικές ουσίες, σε περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και στην εμφύτευση μεταλλικών στεφανιαίων ενδοπροθέσεων. Έχουμε ήδη αναφέρει, πως η νοτιοανατολική Ευρώπη, είναι η κύρια γεωγραφική περιοχή, στην οποία καταγράφονται τα περισσότερα περιστατικά του συγκεκριμένου συνδρόμου. Η γεωγραφική αυτή, διαφορά στην καταγραφή του, οφείλεται κυρίως στην αυξημένη επίγνωση του συνδρόμου από τους κλινικούς ιατρούς στις περιοχές αυτές και επομένως, την επαγρύπνησή τους ως προς αυτό αλλά και στις κλιματικές συνθήκες που ευνοούν το αυξημένο επίπεδο συγκεκριμένων αλλεργιών, την έκθεση σε έντομα και υμενόπτερα, και πιθανώς την άσκοπη υπερκατανάλωση φαρμάκων στις συγκεκριμένες περιοχές.(1,2)

Ως προς την κλινική παρουσίαση, έχουν περιγραφεί τρεις τύποι του συνδρόμου Κούνης. Ο τύπος I περιλαμβάνει ασθενείς με φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, και χωρίς ιδιαίτερους προδιαθεσικούς παράγοντες για στεφανιαία νόσο, στον οποίο η οξεία απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής, μπορεί να προκαλέσει σπασμό των στεφανιαίων αγγείων, εκδηλούμενο είτε ως ασταθής στηθάγχη είτε ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανάλογα με την αύξηση ή όχι των καρδιακών ενζύμων και της καρδιακής τροπονίνης. Ο τύπος αυτός, φαίνεται να αναπαριστά την κλινική εκδήλωση της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου ή ακόμα και της μικροαγγειακής στηθάγχης.(1,2) Ο τύπος II περιλαμβάνει ασθενείς με προ υπάρχουσα σταθερή στεφανιαία νόσο, με την απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής να οδηγεί σε σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών. Μπορεί όμως, να οδηγήσει και σε ρήξη ή/και διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας προκαλώντας οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τέλος, ο τύπος III, περιλαμβάνει ασθενείς που εκδηλώνουν θρόμβωση της μεταλλικής στεφανιαίας ενδοπρόθεσης. Ο θρόμβος που αναρροφάται από τέτοια δείγματα χρωματίζεται με αιματοξυλίνη και ηωσίνη αλλά και χρώση Giemsa. Οι χρώσεις αυτές έχουν αναδείξει την παρουσία ηωσινόφιλων

και μαστοκυττάρων, αντίστοιχα. Ο συγκεκριμένος τύπος, επίσης, διαγιγνώσκεται σε ασθενείς που φέρουν στεφανιαία μεταλλική ενδοπρόθεση και οι οποίοι έχουν καταλήξει αιφνιδίως. Η ιστολογική εξέταση του θρόμβου που ανευρίσκεται στην ενδοπρόθεση, αναδεικνύει την διήθηση του ενδοθηλίου από ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα.(1,2)

Υπάρχουν τριών ειδών στεφανιαίες μεταλλικές ενδοπροθέσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα. Οι μεταλλικές ενδοπροθέσεις (bare metal stents), που είναι κατασκευασμένες από ανοξείδωτο ασάλι και περιέχουν νικέλιο, χρώμιο και τιτάνιο. Οι πρώτης και δεύτερης γενιάς, ενδοπροθέσεις που απελευθερώνουν φάρμακο (drug eluting stents), οι οποίες αποτελούνται από ανοξείδωτο ασάλι είτε από νικέλιο και χρώμιο. Επιπρόσθετα, είναι καλυμμένες με πολυμερή, που επιτρέπουν την ελεγχόμενη απελευθέρωση ενεργής κυτταροτοξικής φαρμακευτικής ουσίας.(20) Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν ουσίες όπως το everolimus, με ιδιότητες κατά του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, εμποδίζοντας στην ουσία την μετάδοση σήματος και την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου σε διάφορες κυτταρικές φάσεις, με αποτέλεσμα την αναστολή του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και την υπερπλασία του έσω χιτώνα της στεφανιαίας αρτηρίας στην περιοχή της ενδοπρόθεσης. Αποτέλεσμα αυτών, είναι η αναστολή της επαναενδοθηλιοποίησης και της πιθανής επαναστένωσης. Τέλος, υπάρχουν οι βιοαπορροφόμενες ενδοπροθέσεις, οι οποίες είναι κατασκευασμένες από βιοσυμβατά πολυμερή και θεωρούνται υποαλλεργικές. Και οι τρεις αυτοί τύποι μεταλλικών στεφανιαίων ενδοπροθέσεων, είναι δυνατόν να επιπλακούν με θρόμβωση.(20)

Τα μέταλλα αποτελούν ένα ιδιαίτερα αλλεργιογόνο υλικό. Είναι πολύ κοινά και συχνά χρησιμοποιούμενα, ως υλικά, όπως για παράδειγμα σε κοσμήματα, σε χρώματα, σε οδοντιατρικές εμφυτεύσεις, αλλά και σε καρδιακές συσκευές και αγγειακές ενδοπροθέσεις. Όλα τα είδη μετάλλων, όπως για παράδειγμα, το νικέλιο, το χρώμιο, το κοβάλτιο αλλά και ο χρυσός, το τιτάνιο ή το αλουμίνιο έχουν βρεθεί να προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, κυρίως στο δέρμα. Φαίνεται, λοιπόν, πως οι περιοχές των αγγείων που είναι καλυμμένες με μεταλλικές ενδοπροθέσεις, αποτελούν ένα ιδανικό περιβάλλον για ενδοθηλιακή βλάβη και δυσλειτουργία, ενώ ταυτόχρονα συντελούνται αιματολογικές αλλαγές όπως η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, ή αντιπηξία, και οι ινωδολυτικές διαταραχές. (1,20,21) Όλα τα συστατικά των ενδοπροθέσεων όπως ο σκελετός από μέταλλο, το κάλυμμα με

πολυμερή αλλά και τα ίδια τα φάρμακα που απελευθερώνονται αποτελούν ισχυρούς αλλεργιογόνους παράγοντες που παρέχουν ένα συνεχές, επαναλαμβανόμενο και χρόνιο ερέθισμα στον έσω χιτώνα των στεφανιαίων αρτηριών.

Η θρόμβωση της μεταλλικής ενδοπρόθεσης (stent) θεωρείται βέβαιη, όταν υπάρχουν συμπτώματα που υποδεικνύουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αγγειογραφική τεκμηρίωση της θρόμβωσης.(21) Πιθανή θρόμβωση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης έχουμε όταν υπάρχει ανεξήγητος θάνατος ή έμφραγμα του μυοκαρδίου στη συγκεκριμένη αρτηρία μέσα σε τριάντα ημέρες από την εμφύτευση της ενδοπρόθεσης, χωρίς όμως, αγγειογραφική τεκμηρίωση της θρόμβωσης. Ο δεύτερος τύπος κατηγοριοποίησης της θρόμβωσης σχετίζεται με την χρονική στιγμή που αυτή συμβαίνει. Ως οξεία θρόμβωση ορίζεται η θρόμβωση της μεταλλικής ενδοπρόθεσης από μηδέν έως 24 ώρες μετά την εμφύτευση αυτής. Υποξεία ονομάζεται η θρόμβωση της μεταλλικής ενδοπρόθεσης, όταν αυτή συμβαίνει από 24 ώρες έως και τριάντα ημέρες μετά την εμφύτευση αυτής. Καθυστερημένη θρόμβωση ονομάζουμε αυτή που συμβαίνει μετά τις τριάντα πρώτες ημέρες από την εμφύτευση της ενδοπρόθεσης έως και τους πρώτους 12 μήνες και τέλος, πολύ καθυστερημένη ονομάζεται η θρόμβωση που συμβαίνει μετά τους πρώτους δώδεκα μήνες.(21)

Δεν είναι δύσκολο να γίνει παραλληλισμός της κατηγοριοποίησης της θρόμβωσης με τις φάσεις της αλλεργικής αντίδρασης. Η οξεία φάση διαρκεί τα πρώτα λίγα λεπτά από την έκθεση στο αλλεργιογόνο. Η καθυστερημένη φάση διαρκεί έως τις πρώτες 48 ώρες ενώ η χρόνια φάση ακολουθεί μια συνεχή και επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ένα συγκεκριμένο αλλεργιογόνο και διαρκεί όσο χρόνο διαρκεί και η έκθεση σε αυτό.

Κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ΟΣΣ και Συνδρόμου Κούνης

Η μελέτη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων στα πλαίσια αλλεργικών αντιδράσεων (σύνδρομο Κούνης) έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη της ύπαρξης κοινών προφλεγμονωδών παραγόντων σε ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν από οξέα στεφανιαία σύνδρομα είτε αλλεργικής είτε μη αλλεργικής αιτιολογίας. Είναι δηλαδή πιθανό, να υπάρχει ένα κοινό παθοφυσιολογικό μονοπάτι, όσον αφορά αυτές τις δύο οντότητες. Υπάρχουν διάφορες μελέτες, στις οποίες φαίνεται η παρουσία τέτοιων παραγόντων στον ορό ή στα ούρα ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η συγκέντρωση της ισταμίνης σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα μετρήθηκε

με πάνω από δυο φορές μεγαλύτερη τιμή συγκριτικά με ανθρώπους στην ομάδα ελέγχου.(22) Αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο χωρίς συσχέτιση με αλλεργικά συμβάματα, τόσο στην οξεία φάση όσο και στην μετέπειτα παρακολούθηση τους.(23) Επιπρόσθετα, σε μελέτη που διενεργήθηκε σε Κινέζικο πληθυσμό, φάνηκε ότι τα επίπεδα ορού τόσο της τρυπτάσης όσο και της χυμάσης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που έπασχαν από ασταθή στηθάγχη ή από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο.(24) Σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, επίσης, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης, πιθανά λόγω των χρόνιων φλεγμονωδών διεργασιών στις αθηρωματικές πλάκες.(25) Προϊόντα του αρχιδονικού οξέος, όπως η θρομβοξάνη και τα λευκοτριένια έχουν βρεθεί σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στην συστηματική κυκλοφορία στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (χωρίς πλαίσιο αλλεργικής αντίδρασης), σε σύγκριση με τα επίπεδα που ανιχνεύθηκαν στην συστηματική κυκλοφορία σε υγιείς ανθρώπους στην ομάδα ελέγχου.(26) Αυξημένες τιμές ιντερλευκίνης-6 έχουν επίσης ανευρεθεί σε φλεγμένους στεφανιαίες αθηρωματικές πλάκες και σε περιοχές μυοκαρδιακής νέκρωσης σε ασθενείς με μη αλλεργικής αιτιολογίας, οξεία στεφανιαία επεισόδια.(27)

Αντιμετώπιση του Συνδρόμου Κούνης

Το σύνδρομο Κούνης είναι ένα σύνθετο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που απαιτεί ταχείες θεραπευτικές αποφάσεις. Οι θεραπευτικές αυτές, αποφάσεις οφείλουν να στοχεύουν όχι μόνο στην επαναιμάτωση του μυοκαρδίου αλλά και στην λύση της ίδιας της αλλεργικής αντίδρασης. Μέχρι τώρα, δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του συνδρόμου Κούνης, και οι γνώσεις μας βασίζονται στην αποτελεσματικότητα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται και γνωρίζουμε από δημοσιευμένα περιστατικά. Ακόμα, έχει δημοσιευτεί μία ανασκόπηση από τον Κούνη που περιγράφει την κατάλληλη θεραπευτική διαχείριση αναλόγως του τύπου του συνδρόμου. (1,33) Θεωρείται δεδομένο ότι η αντιμετώπιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου οφείλει να συμβαδίζει με τις θεραπευτικές πρακτικές των Ευρωπαϊκών Κατευθυντήριων Οδηγιών για τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, ενώ παράλληλα η αντιμετώπιση της οξείας αλλεργικής αντίδρασης να ακολουθεί τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες. Η κλινική εικόνα του ασθενούς και η εκτίμηση για το αν τα συμπτώματά του είναι καθ' υπερβολή καρδιολογικά ή

αλλεργικά, αποτελεί το κριτήριο για το πρώτο θεραπευτικό βήμα, όμως η αντιμετώπιση του συνδρόμου Κούνης στο σύνολό του αποτελεί επιτακτική ανάγκη.

Οι ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο Κούνης, θα ωφεληθούν από την αντιμετώπιση της αλλεργικής αντίδρασης, η οποία μπορεί να επιφέρει περαιτέρω επιπλοκές. Συμπτώματα όπως ο κνησμός, η κνίδωση και το αγγειοοίδημα, μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας H1 και H1 ανταγωνιστές ισταμίνης, όπως η ρανιτιδίνη και η διφαινυδραμίνη. Τα ίδια όμως, αυτά φάρμακα δεν αποτελούν φάρμακα εκλογής όταν υπάρχουν απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα, όπως αναπνευστική ανεπάρκεια και σοκ. Οι ανταγωνιστές ισταμίνης, όπως η διφαινυδραμίνη (1-2mg/kg) και η ρανιτιδίνη (1mg/kg), χρησιμεύουν ως υποστηρικτική αγωγή, ενώ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή καθώς η ενδοφλέβια χρήση τους μπορεί να επιφέρει υπόταση. (34,37) Η χρήση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών όπως η υδροκορτιζόνη σε δοσολογία 1-2mg/kg/ημέρα θεωρείται, επίσης, απαραίτητη. Τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος από τις κυτταρικές μεμβράνες, προκαλούν κυτταρική απόπτωση και μειώνουν την φλεγμονή, ενώ επίσης, χρησιμοποιούνται για να αναστείλουν τις διφασικές αναφυλακτικές αντιδράσεις.(35,37) Η χρήση κορτικοστεροειδών σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα, παλαιότερα θεωρούνταν επιβλαβής, καθώς η δράση τους που οδηγεί σε καθυστερημένη θεραπεία πληγών και σχηματισμό ουλών παρέπεμπε σε πιθανή λέπτυνση του μυοκαρδιακού τοιχώματος, καρδιακά ανευρύσματα, πιθανώς και ρήξη μυοκαρδιακού τοιχώματος. Παρόλα αυτά, μια μεταανάλυση σχετικά με τη χρήση των κορτικοστεροειδών σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν ανέδειξε επιβλαβή αποτελέσματα αλλά πιθανό όφελος στην επιβίωση.(36,37) Η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών είναι ζωτικής σημασίας στην αντιμετώπιση του αλλεργικού σοκ, όμως θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή καθώς στις περιπτώσεις των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, μπορεί να παρουσιαστεί οξύ πνευμονικό οίδημα. Έτσι, τα ενδοφλέβια υγρά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, λαμβάνοντας υπόψιν τα εξατομικευμένα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως για παράδειγμα την αιμοδυναμική κατάσταση, το κλάσμα εξώθησης και τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Η επινεφρίνη είναι ίσως, το μοναδικό φάρμακο που δρα άμεσα και μπορεί να αποδειχτεί σωτήριο σε μία αναφυλακτική, απειλητική για την ζωή, αντίδραση. Από την άλλη πλευρά, η επινεφρίνη μπορεί να προκαλέσει σπασμό των στεφανιαίων αγγείων και να επιδεινώσει την μυοκαρδιακή ισχαιμία, ειδικά όταν χορηγείται ενδοφλέβια. Όταν η

χρήση της κρίνεται απαραίτητη, προτιμάται η ενδομυϊκή ή υποδόρια οδός. Η χρήση οξυγονοθεραπείας, διατηρεί έναν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του συνδρόμου Κούνης, μπορεί όμως να φανεί επιβλαβής στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, οπότε η χορήγηση οξυγόνου πρέπει να εκτιμάται και πάλι από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Είναι απαραίτητη, όταν ο κορεσμός οξυγόνου είναι κάτω του 90% ή αν ο ασθενής βρίσκεται σε αναπνευστική ανεπάρκεια.(37)

Η νιτρογλυκερίνη είναι η πιο διαδεδομένη ουσία που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Κούνης, λόγω της δυνατότητάς της να λύνει τον σπασμό των αγγείων που προκαλείται από αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Προκαλεί αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών με ταυτόχρονη αύξηση της αιματικής ροής των παράπλευρων αγγείων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο. Η νιτρογλυκερίνη χορηγείται ως υπογλώσσιο φάρμακο στη δοσολογία των 0,3-0,4mg σε διαστήματα των πέντε λεπτών.(33) Η ενδοφλέβια χορήγηση νιτρογλυκερίνης πρέπει να ξεκινάει από την χαμηλότερη δόση των 5-10mcg/min. Δύναται να αυξηθεί κάθε πέντε λεπτά ανά 10mcg/min μέχρι την εξαφάνιση των συμπτωμάτων ή την εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών, όπως η υπόταση.

Η χρήση των πρωτοκόλλων και των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας στην αντιμετώπιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στα πλαίσια του συνδρόμου Κούνης είναι απαραίτητη. (37) Άμεσα χορηγείται ασπιρίνη σε δόση φόρτισης, καθώς και ηπαρίνη είτε χαμηλού μοριακού βάρους είτε μη κλασματοποιημένη, ανάλογα με το είδος του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Γίνεται επίσης, χρήση ενός P2Y12 αναστολέα των αιμοπεταλίων. Οι β αποκλειστές έχουν ευνοϊκά αποτελέσματα όταν χορηγούνται στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, λόγω της μείωσης της επίδρασης των κυκλοφορόντων κατεχολαμινών, παρόλα αυτά αντενδείκνυνται στο σύνδρομο Κούνης εξαιτίας της πιθανής πρόκλησης σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών.(33)

Οι ασθενείς, οι οποίοι ήδη είναι σε αγωγή με β αποκλειστές, μπορεί να ωφεληθούν από την χορήγηση γλυκαγόνης,(όταν η χρήση της κρίνεται απαραίτητη), καθώς η χρήση επινεφρίνης μπορεί να οδηγήσει σε πιο έντονο αγγειόσπασμο. Τα οπιοειδή, τα οποία χρησιμοποιούνταν ευρέως παλαιότερα, για την αντιμετώπιση του στηθαγχικού άλγους, φαίνεται πως καθυστερούν την απορρόφηση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και κυρίως των νεότερων P2Y12 αναστολέων των αιμοπεταλίων, ενώ ταυτόχρονα μπορούν να επιδεινώσουν την αλλεργική αντίδραση προκαλώντας εξεσημασμένη αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Η χρήση τους,

λοιπόν, θα πρέπει να αποφεύγεται. Τέλος, ο στεφανιογραφικός έλεγχος και η πιθανή αγγειοπλαστική θα πρέπει να εκτιμάται επίσης, στα πλαίσια του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και να ακολουθούνται πιστά οι κατευθυντήριες οδηγίες.

Ασθενείς με υποτροπιάζοντα συμπτώματα θα πρέπει να προβούν σε ενδελεχή έλεγχο, ώστε να αποκαλυφθούν οι ουσίες που πιθανόν αποτελούν αλλεργιογόνο παράγοντα (π.χ. skin prick test) και πιθανόν να οδηγηθούν σε ανοσοθεραπεία με στόχο την απευαισθητοποίησή τους από τα συγκεκριμένα αλλεργιογόνα.(37)

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου Κούνης αποτελεί μια θεραπευτική πρόκληση, ακόμα και σήμερα, καθώς απαιτεί την ταυτόχρονη αντιμετώπιση τόσο καρδιολογικών όσο και αλλεργικών συμπτωμάτων. Η χρήση προληπτικών μέτρων καθώς και μια συστηματική προσέγγιση στον μηχανισμό του συνδρόμου Κούνης και τη θεραπεία αυτού, μπορεί να ξεδιαλύνει ορισμένα θέματα και να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς να επιτύχουν μια ολοκληρωμένη και οριστική θεραπεία των συγκεκριμένων ασθενών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Η αλλεργία σπάνια εκδηλώνεται ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ή χωρίς την παρουσία υποκείμενης στεφανιαίας νόσου. Η μεταβλητότητα της υποκείμενης παθογένεσης παράγει ένα ευρύ κλινικό φάσμα αυτού του συνδρόμου.

Ο μηχανισμός του συνδρόμου Κούνης περιλαμβάνει την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών μέσω της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε αγγειόσπασμο της στεφανιαίας αρτηρίας και/ή διάβρωση ή ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Το σύνδρομο αυτό έχει περιγραφεί με πολλαπλές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης μιας ποικιλίας περιβαλλοντικών εκθέσεων και φαρμάκων (43)

Προκαλείται από μαστοκύτταρα που αλληλεπιδρούν με τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα, προκαλώντας αποκοκκίωση και φλεγμονή με απελευθέρωση κυτοκίνης. Είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που έχει πολλούς παράγοντες ενεργοποίησης και προκαλείται συχνότερα από φάρμακα.

Σε άμεση υπερευαισθησία, με επίμονη καρδιαγγειακή αστάθεια, θα πρέπει να εξετάζεται το σύνδρομο Κούνης και να ξεκινούν ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα και άλλες κατάλληλες αξιολογήσεις και θεραπείες. Η άμεση αντιμετώπιση της αλλεργικής αντίδρασης και του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είναι ζωτικής σημασίας για την καλύτερη έκβαση του συνδρόμου Κούνης. (45)

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση των επιπέδων της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας σε ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επείγοντων περιστατικών με αλλεργική αντίδραση.

Απώτερος στόχος της μελέτης ήταν η εκτίμηση της μυοκαρδιακής βλάβης, όπως αυτή ορίζεται από την αύξηση της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης (hs-cTn), σε διάστημα από μηδέν έως 3 ώρες από την άφιξη των ασθενών με αλλεργική αντίδραση (τύπου I) στο τμήμα επείγοντων περιστατικών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα αποτέλεσαν 200 ασθενείς με αλλεργική αντίδραση ή αναφυλακτική αντίδραση και συγκεκριμένα αλλεργικές αντιδράσεις μόνο τύπου I κατά Gell και Coombs, που προσέρχονταν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ». Η μελέτη διήρκησε από τον Ιούνιο του 2018 έως και τον Αύγουστο 2021.

Κριτήρια αποκλεισμού

Κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης ήταν οποιαδήποτε γνωστή κατάσταση ή πάθηση θα μπορούσε να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή νέκρωση/βλάβη, άλλη εκτός της ίδιας της αλλεργικής αντίδρασης, ή καταστάσεις που θα μπορούσαν να αποκρύψουν τη συμπτωματολογία της αλλεργίας.

Συγκεκριμένα, τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής:

- Λήψη κορτικοστεροειδών ή αντισταμινικών προ της άφιξης του ασθενούς στο νοσοκομείο.
- Κλινική υποψία πνευμονικής εμβολής, οξέος αορτικού συνδρόμου, ενδοκράνιας αιμορραγίας, ισχαιμικού εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου, παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μυοκαρδίτιδας ή σηπτικής κατάστασης.
- Αναιμία (Hb <8g/dl)
- Υπέρταση(ΣΑΠ >180mmHg και/ή ΔΑΠ> 110mmHg)
- Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια (κλινική εκτίμηση)
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, στένωση αορτικής βαλβίδας
- Ατομικό ιστορικό HFpEF, HFmrEF, HFrEF
- Χρόνια νεφρική νόσος, CrCr < 60ml/min
- Ραβδομύλυση, έντονη σωματική άσκηση
- Χημειοθεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες ή μονοκλωνικά αντισώματα
- Διηθητική νόσος (π.χ. αμυλοείδωση) ή ρευματική νόσος
- Υποθυρεοειδισμός, Υπερθυρεοειδισμός
- Πνευμονική υπέρταση
- Πρόσφατο (<6 εβδομάδες) χειρουργείο καρδιάς, καυτηριασμός αρρυθμίας, εμφύτευση βηματοδότη ή απινιδωτή, στεφανιογραφία ή αγγειοπλαστική

στεφανιαίου ή άλλου αγγείου, εκφόρτιση απινιδωτή, βραδυκαρδικό ή ταχυκαρδικό επεισόδιο, τραύμα θώρακος.

Μεθοδολογία

Πρόκειται για μια συγχρονική συγκριτική μελέτη με δειγματοληψία ευκολίας στην οποία συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς, με συμπτωματολογία αλλεργίας κάτω των 12 ωρών. Κατηγοριοποιήθηκαν ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις, ως οξεία κνίδωση (με ή χωρίς αγγειοοίδημα), αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση.

Η hs-cTn προσδιορίστηκε σε κάθε ασθενή που πληροί τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη κατά την προσέλευσή του στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ), (ώρα 0) και στην ώρα 1 και 3, με τη χρήση του τεκμηριωμένου μετρητή ARCHITECTSTAT troponin I assay; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA, εντός 2 ωρών από τη λήψη του δείγματος αίματος. Για αυτή τη συσκευή μέτρησης, το όριο ανίχνευσης (limit of detection – LoD) είναι 1.2ng/L και η 99^η εκατοστιαία θέση του ορίου αναφοράς στο γενικό πληθυσμό είναι 15.6 ng/L και 34.2 ng/L στις γυναίκες και στους άνδρες αντίστοιχα. Η συσκευή έχει συντελεστή διακύμανσης (coefficient of variation – CV) 23% στο όριο ανίχνευσης και <10% στα 6ng/L.

Οι αλλεργικές αντιδράσεις εξετάσθηκαν και επιβεβαιώθηκαν από ιατρούς δερματολόγους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Ευρήματα που αξιολογήθηκαν ήταν οι δερματικές αντιδράσεις όπως πομποί, το ερύθημα και το οίδημα, η αναπνευστική δυσχέρεια, οι επίμονες γαστρεντερικές διαταραχές όπως το κοιλιακό άλγος ή διάρροιες, χαμηλή αρτηριακή πίεση, το σοκ, και η συγκοπή.

Αμέσως μετά τη διάγνωση, οι ιατροί των επειγόντων περιστατικών ελάμβαναν πλήρη εργαστηριακό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης, καθώς και ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) (ώρα 0), ενώ ταυτόχρονα διενεργούνταν οι απαραίτητες ιατρικές θεραπευτικές ενέργειες. Η εργαστηριακή μέτρηση hs-cTn και η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος, επαναλαμβάνονταν στις μια και τρεις ώρες. Ένας ειδικός καρδιολόγος αξιολογούσε τα ευρήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, από την ώρα 0, (πιθανές ισχαιμικές αλλοιώσεις), εξέταζε τον ασθενή και έκρινε για την παρουσία ή μη στηθαγχικών ενοχλημάτων. Η παρουσία και η εξέταση από τον ειδικό καρδιολόγο, δεν καθυστέρουσε ή απέτρεπε τις απαραίτητες ενέργειες προς αντιμετώπιση της υποκείμενης πάθησης. Οι ισχαιμικές αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα κατηγοριοποιούνται ως εξής: ανάσπαση διαστήματος ST >1mm, κατάσπαση

διαστήματος ST >0,5mm, αναστροφή κυμάτων T >2mm σε δύο ή περισσότερες συνεχόμενες απαγωγές. Για την παρουσία μυοκαρδιακής βλάβης χρησιμοποιήθηκε η αύξηση της hs-cTn πάνω από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς (abbott architect). Ταυτόχρονα, χρησιμοποιήθηκαν οι αλγόριθμοι της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) 2015, με τα πρωτόκολλα 0/1 hour και 0/3 hours, με την ανίχνευση διαφορών των τιμών της hs-cTn, με στόχο να κριθεί το 'rule in' του εμφράγματος μυοκαρδίου, ανεξάρτητα όμως από την παρουσία ή όχι άλλων ευρημάτων ισχαιμίας.(42) Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2015, μια αύξηση απόλυτης τιμής της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης των 6ng/l από τις 0 στην 1 ώρα διαφορά, είναι απαραίτητη και για τα δύο φύλα, ώστε να χαρακτηριστεί ως 'rule in', με την προϋπόθεση ότι η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας είναι κάτω από 5ng/l στην ώρα 0. Διαφορετικά κριτήρια χρησιμοποιούνται στο πρωτόκολλο με μετρήσεις στις 0 και 3 ώρες για το 'rule in' εμφράγματος μυοκαρδίου. (42)

Hs-cTn πάνω από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς στην ώρα 0 (15,6 ng/l για τις γυναίκες και 34,2ng/l για τους άντρες) και 20% διαφορά της hs-cTn στις 3 ώρες καθορίζει το 'rule in' MI για τα δύο φύλα. Σε περίπτωση που η hs-cTn είναι κάτω της 99^{ης} εκατοστιαίας θέσης του ανώτερου ορίου αναφοράς (15,6ng/l για τις γυναίκες και 34,2ng/l για τους άντρες), τότε η hs-cTn στις 3 ώρες, πρέπει να είναι πάνω από την 99^η εκατοστιαία θέση του ανώτερου ορίου αναφοράς και να υπάρχει ταυτόχρονα πάνω από 50% αύξηση σε σχέση με την πρώτη τιμή, έτσι ώστε να θεωρηθεί η αλλαγή στις απόλυτες τιμές ως 'rule in' MI. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν μόνο μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση, καθώς και οι ασθενείς που παρουσίαζαν ruleinmi, συμπεριλήφθηκαν όλοι, ανεξαιρέτως ως 'rulein' για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο.

Για τις ανάγκες του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου, όλοι οι προαναφερθέντες ασθενείς, δηλαδή όλοι αυτοί που πληρούν τα κριτήρια για ύπαρξη μυοκαρδιακής βλάβης/νέκρωσης ή/και ύπαρξη «ruleinmi», θα αναφέρονται ως ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη.

Τα παρακάτω κατεγράφησαν σε κάθε ασθενή: φύλο, ηλικία, παρελθόν ατομικό ιατρικό ιστορικό, ιστορικό αλλεργίας, οικογενειακό ιστορικό, τα συμπτώματα κατά την άφιξη τους ασθενούς, δερματικές αντιδράσεις, αρτηριακή πίεση, κορεσμός οξυγόνου, χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή, ευρήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, πλήρους εργαστηριακός έλεγχος, αιτία της αλλεργίας,

νοσηλεία ή μη στο νοσοκομείο καθώς και οι συνολικές μέρες νοσηλείας, και η κλινική στην οποία πραγματοποιήθηκε η νοσηλεία.

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης ανάμεσα στις δύο ομάδες, όπως αυτή ορίζεται από τους διαγνωστικούς αλγόριθμους της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας με την χρήση της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης.

Κύριος στόχος της μελέτης είναι η εξέταση της υπόθεσης ότι οι ασθενείς με αλλεργικές αντιδράσεις παρουσιάζουν μυοκαρδιακή βλάβη και σε ποιο ποσοστό, καθώς και οι διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσιάστηκαν με μυοκαρδιακή βλάβη και στους υπόλοιπους.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αρχική υπόθεση ότι η συχνότητα ανίχνευσης μυοκαρδιακής βλάβης θα ήταν 10%. Χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία χ^2 - test και 0,05 επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη μέσω του προγράμματος λογισμικού IBM SPSS Statistics 27.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Η έρευνα εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών και τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που απαιτούνται για έρευνες σε ανθρώπους.

Η γραπτή συγκατάθεση των ασθενών για τη συμμετοχή τους, μετά από πλήρη ενημέρωση, ήταν απαραίτητη για όλους τους συμμετέχοντες. Όλοι οι ασθενείς ήταν άνω των 18 ετών και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για την συμμετοχή τους στη μελέτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά αποτελέσματα

Συνολικά διακόσιοι (200) ασθενείς, οι οποίοι ήταν μεγαλύτεροι των 18 ετών, συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. 425 συνολικά ασθενείς αποκλείστηκαν από αυτήν. 222 είχαν προσέλθει στα ΤΕΠ, ενώ τα συμπτώματά τους ήταν άνω των 12 ωρών, 195 είχαν ήδη λάβει κορτιζόνη ή αντιισταμινικά προ της προσέλευσής τους. Τρεις είχαν σοβαρή αναιμία με αιμοσφαιρίνη <8mg/dl, δύο είχαν σοβαρή υπέρταση με ΣΑΠ >180mmHg, σε δύο ασθενείς είχε προηγηθεί αγγειοπλαστική τις προηγούμενες ημέρες, σε έναν εμφύτευση απινιδωτή, ενώ ένας είχε λάβει αγωγή με χημειοθεραπευτικό σχήμα με καρδιοτοξικούς παράγοντες.

Από τους συνολικά 200 συμμετέχοντες οι 105 (52,5%) ήταν άνδρες και 95 (47,5%) ήταν γυναίκες. Τα 58 άτομα (29%) είχαν προηγούμενο ιστορικό αλλεργίας. Η πλειονότητα, 138 άτομα (69%), δεν είναι καπνιστές, ενώ 26 (13%) δήλωσαν πρώην καπνιστές. Το 24% των συμμετεχόντων (48 άτομα) είχαν αρτηριακή υπέρταση στο ιστορικό τους. Το 19% (38 άτομα) είχαν δυσλιπιδαιμία, το 5% (10 άτομα) είχαν σακχαρώδη διαβήτη, ενώ το 11% (23 άτομα), δήλωσε θετικό οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο και μόνο 4% (8 άτομα) έπασχαν από διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο.

Όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις της αλλεργικής αντίδρασης, η πλειονότητα, 80% (160 άτομα) παρουσίασαν κνησμό, το 54% των ασθενών (108 άτομα) εκδήλωσαν πομφούς, 52,5% (105 άτομα) εκδήλωσαν ερύθημα ως δερματική αντίδραση, ενώ το 20% των ασθενών (40 άτομα) εκδήλωσαν αγγειοοίδημα). 5,5% του πληθυσμού (11 άτομα) παρουσίασαν αναφυλακτικό σοκ, 4,5% (9 άτομα) κατεγράφησαν με συγκοπτικό επεισόδιο, 2,5% (5 άτομα) παρουσίασαν οίδημα λάρυγγα, ενώ 14 άτομα (7%) ανέφεραν συμπτώματα ισοδύναμα στηθάγχης. 10 ασθενείς (5%) παρουσίασαν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έλαβαν ως θεραπεία κορτιζόνη, 186 (93%) έλαβε επιπρόσθετα αντιισταμινική αγωγή, ενώ 15 ασθενείς (7,5%) χρειάστηκε να λάβουν αδρεναλίνη (επινεφρίνη) προς αντιμετώπιση της αλλεργικής αντίδρασης. Συνολικά 149 ασθενείς έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο την ίδια ημέρα, ενώ 51 ασθενείς (25,5%) χρειάστηκε να νοσηλευτούν. Οι ασθενείς, επίσης κατηγοριοποιήθηκαν σε σχέση με το είδος της αλλεργικής αντίδρασης που εκδήλωσαν, με 29 ασθενείς (14,5%) να παρουσιάζουν αγγειοοίδημα, 147 ασθενείς (73,5%) να παρουσιάζουν

κνίδωση, 12 ασθενείς (6%) παρουσίασε αγγειοοίδημα μαζί με κνίδωση καθώς και 12 ασθενείς (6%) παρουσιάστηκαν με αναφυλαξία.

Στο 40,5% των περιπτώσεων (81 ασθενείς) το εκλυτικό αίτιο της αλλεργίας ήταν άγνωστο. Τροφή ενοχοποιήθηκε σε 8 ασθενείς (4%), φαρμακευτική ουσία ήταν το αίτιο σε 61 ασθενείς (30,5%), 6 ασθενείς (3%) είχαν ως εκλυτικό αίτιο της αλλεργίας, ιογενή λοίμωξη, ενώ σε 42 ασθενείς (21%) η αιτία ήταν δήγμα υμενόπτερου.

Θετική τιμή υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης παρατηρήθηκε σε 21 ασθενείς και μυοκαρδιακή βλάβη ή/και rulein mi σε 24 ασθενείς συνολικά. Δηλαδή, συνολικά 24 ασθενείς (12%) πληρούσαν τα κριτήρια του πρωτοκόλλου, ώστε να χαρακτηριστούν ότι παρουσιάζουν τελικά μυοκαρδιακή βλάβη/νέκρωση και/ή rulein εμφράγματος μυοκαρδίου. Για τις ανάγκες του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου, όλοι οι ανωτέρω θα αναφέρονται ως ασθενείς που παρουσιάζουν μυοκαρδιακή βλάβη.

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τον ορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου, 12 ασθενείς (6%) πληρούσαν τα κριτήρια για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ οι υπόλοιποι 12 ασθενείς (6%) παρουσίασαν μόνο μυοκαρδιακή βλάβη, χωρίς όμως τεκμηρίωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Καθώς το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι στα πλαίσια υποκείμενης αλλεργίας και αλλεργικών συμπτωμάτων, οι ασθενείς αυτοί ουσιαστικά παρουσίασαν σύνδρομο Κούνης.

Οι ασθενείς που κρίθηκαν ότι πάσχουν από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, έλαβαν την ενδεδειγμένη θεραπεία φαρμακευτικά και επεμβατικά, αυτά όμως τα στοιχεία δεν ανήκουν στους σκοπούς της συγκεκριμένης μελέτης. Πίνακας 1.

Συγκρίνοντας τους ασθενείς που παρουσίασαν τελικά μυοκαρδιακή βλάβη βάση πρωτοκόλλου και αυτών που δεν είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το φύλο με το 22,7% του πληθυσμού που παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη να είναι γυναίκες και 54% να είναι άνδρες, ($\chi^2=6,162$, $p\text{-value}=0,695$). Εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο αυτούς πληθυσμούς, όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το θετικό οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο και όσους ήταν πρώην καπνιστές. Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στους ενεργούς καπνιστές, με μεγαλύτερη πιθανότητα για μυοκαρδιακή βλάβη σε αυτούς ($\chi^2=11,179$, $p\text{-value}=0,017$). Επίσης, υπήρξε στατιστικά

σημαντική διαφορά στους ασθενείς που προϋπήρχε στεφανιαία νόσος, με το 37,5% αυτών που παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη να έχουν γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ($\chi^2=5,131$, $p\text{-value}=0,023$).

Στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε, επίσης, όσον αφορά τη συγκοπή ως σύμπτωμα, με μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς που είχαν μυοκαρδιακή βλάβη, ($\chi^2=16,930$, $p\text{-value}<0,001$). Όσον αφορά την υπόλοιπη κλινική παρουσίαση της αλλεργίας, δεν εντοπίστηκε διαφορά σε όσους παρουσιάστηκαν με αγγειοοίδημα ως προς την ύπαρξη ή όχι μυοκαρδιακής βλάβης, ενώ όσοι παρουσιάστηκαν με κύρια εκδήλωση τους δερματικούς πομφούς είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να μην εμφανίσουν μυοκαρδιακή βλάβη.

Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές και αλλοιώσεις παρουσιάστηκαν με στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη, ($\chi^2=22,967$, $p\text{-value}<0,005$). Τέλος, δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον τρόπο αντιμετώπισης της αλλεργικής αντίδρασης των ασθενών εκείνων που παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη σε σχέση με τους υπόλοιπους. Οι ασθενείς που τελικά διαγνώστηκαν με αναφυλαξία είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ όσοι διαγνώστηκαν με αγγειοοίδημα, κνίδωση ή κνίδωση με αγγειοοίδημα ήταν πιο πιθανό να μην αναπτύξουν μυοκαρδιακή βλάβη

Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε και ως προς την αιτία του αλλεργικού συμβάματος με μεγαλύτερη πιθανότητα αυτών που έπασχαν από δήγμα εντόνου να αναπτύξουν μυοκαρδιακή βλάβη, δεύτερη κατά σειρά αιτία να είναι η λήψη φαρμακευτικής αγωγής και τρίτη αιτία η αλλεργία από άγνωστα αίτια. Οι ασθενείς που παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη είχαν προσέλθει στο τμήμα επειγόντων περιστατικών νωρίτερα σε σχέση με την ώρα έναρξης του συμπτώματος (1,8 ώρες), σε αντίθεση με αυτούς που δεν παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη (4,5 ώρες) με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,001$).

Τέλος, το εξιτήριο την ίδια ημέρα από το τμήμα επειγόντων περιστατικών ήταν πιο πιθανό, με στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		n	%
Φύλο	Γυναίκες	95	47,5
	Ανδρες	105	52,5
Ηλικία	45 +/-17 έτη		
Ατομικό ιστορικό	Κάπνισμα	62	31,0
	Σακχαρώδης διαβήτης	10	5,0
	Αρτηριακή υπέρταση	48	24,0
	Δυσλιπιδαιμία	38	19,0
	Fhsad(+)	23	11,0
	Στεφανιαία νόσος	8	4,0
Κλινικά χαρακτηριστικά	Κνησμός	160	80,0
	Θωρακικό άλγος	14	7,0
	Συριγμός	18	9,0
	Αναφυκτικό σοκ	11	5,5
	Συγκοπή	9	4,5
	Rulein MI σε 1ώρα	18	9,0
	Rulein MI σε 3ώρες	18	9,0
	Μυοκαρδιακή βλάβη	21	10,5
RuleinMI ή/και Μυοκαρδιακή Βλάβη	24	12,0	
ΗΚΓ χαρακτηριστικά	ΗΚΓ αλλαγές	10	5,0
	ST ανόσπαση	4	2,0
	ST κατάσπαση	4	2,0
	Αρνητικά κύματα T	2	1,0
Νοσηλεία σε νοσοκομείο	Ναι	51	25,5
Φαρμακευτική θεραπεία	Κορτιζόνη	199	99,5
	Αντιισταμινικά	186	93,0
	Αδρεναλίνη	15	7,5
Αίτια-πυροδότες	Φαρμακευτική ουσία	61	30,5
	Δήγμα εντόμου	42	21,0
	Τροφή	8	4,0
	Άγνωστο	81	40,5
	Ιογενής λοίμωξη	6	3,0
	Άλλο	2	1,0
1	Αγγειοοίδημα	29	14,5
	Κνίδωση	147	73,5
	Αγγειοοίδημα και κνίδωση	12	6,0
	Αναφυλαξία	12	6,0

Πίνακας 2. Σύγκριση δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών του δείγματος σε σχέση με την ύπαρξη ή μη μυοκαρδιακής βλάβης

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ		ΣΥΝΟΛΟ N=200	ΟΜΑΔΑ ΜΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ N=176	ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΙ/Η ΟΜΑΔΑ RULEINMI N=24	p- value	
ΗΛΙΚΙΑ	ΗΛΙΚΙΑ	45έτη±17	44±15	57±13		
ΦΥΛΟ	Γυναίκες	47,5%	48,3%	41,7%	0,695	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	Κάπνισμα	31%	27,8%	54,2%	0,017	
	Αρτ. Υπέρταση	24%	22,2%	37,5%	0,023	
	Σακ. Διαβήτης	5%	4%	12,5%	<0,001	
	Δυσλιπιδαιμία	19%	16,5%	37,5%	0,029	
	FHCAD(+)	11,5%	12,5%	0%	0,390	
	Στεφανιαία νόσος	4%	2,8%	12,5%	0,023	
	Κνησμός	80%	83,5%	54,2%	0,002	
	ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	Πομποί	54%	57,4%	29,2%	0,071
	Ωρα μετά το σύμπτωμα	4,2h	4,5h	1,8h	0,001	
	Στηθάγχη	5%	3,4%	20,8%	<0,001	
	Συγκοπή	4,5%	2,3%	20,8%	<0,001	
	Σοκ	5,5%	1,7%	33,3%	<0,001	
	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	WBC	9820	9400	12420	0,640
		HCT	43,7	44	41	>0,05
EOS		1,9%	2%	1,5%	0,379	
CR		0,9	0,9	0,9	0,719	
CRP		0,8	0,8	0,8	0,493	
HSTR(0h)		22,7	2	178	<0,001	
HSTR(1H)		691,4	2,5	6200	<0,001	
HSTR(3H)		2112	2,7	17580	<0,001	
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	Φάρμακα	30,5%	30,1%	33,3%	>0,05	
	Δήγμα εντόμου	21%	18,2%	41,7%	<0,05	
	Τρόφιμα	4%	4%	4,2%	>0,05	
	Άγνωστο	40,5%	43,2%	20,8%	>0,05	
	Λοίμωξη	3%	3,4%	0%	>0,05	
	Άλλο	1%	1,1%	0%	>0,05	
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	Αναφυλαξία	6%	1,7%	37,5%	<0,001	
	Κνίδωση	73,5%	76,1%	54,2%	>0,05	
	Αγγειοοίδημα	14,5%	15,3%	8,3%	>0,05	
	Αγγειοοίδημα και κνίδωση	6%	6,8%	0%	>0,05	

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ταυτόχρονη συνύπαρξη αλλεργικής αντίδρασης, με συμπτώματα ισχαιμίας μυοκαρδίου ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις είναι γνωστή τα τελευταία 30 χρόνια ως σύνδρομο Κούνης.

Η επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης μετά από αλλεργική αντίδραση, έχει συζητηθεί σε πολλά case reports, στα πλαίσια του συγκεκριμένου συνδρόμου. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αποδείξεις ότι η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας, μπορεί να ανιχνευτεί σε αλλεργικές αντιδράσεις, χωρίς όμως τη συνύπαρξη οξέος στεφανιαίου συνδρόμου(40), ενώ ο μηχανισμός και η κλινική συσχέτιση δεν είναι πλήρως κατανοητά. Σε μια αναδρομική μελέτη 31 ασθενών που έπασχαν από αλλεργία, ανευρέθηκαν υψηλότερες τιμές καρδιακής τροπονίνης I, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.(19) Σε μια μεγαλύτερη αναδρομική μελέτη 300 ασθενών μόνο με αναφυλαξία, οι Cha et al. αναφέρουν αυξημένες τιμές τροπονίνης I, τις πρώτες 24 ώρες από την προσέλευση των ασθενών στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, με συνολική επίπτωση μυοκαρδιακής βλάβης στο 7,3% των ασθενών.(41) Αυτές οι μελέτες, που ήδη έχουμε αναφέρει, δεν ήταν σχεδιασμένες προοπτικά, και δεν λάμβαναν υπόψιν τους τους αλγορίθμους της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας για την διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.(42)

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να ερευνήσει την επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης, όπως αυτή ανιχνεύεται από τους διαγνωστικούς αλγορίθμους της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2015, χρησιμοποιώντας την υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη (42)

Από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη προοπτική μελέτη που διερευνά την επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς με αλλεργικές αντιδράσεις. Στη μελέτη αυτήν, περιλαμβάνονται όλες οι αλλεργικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I, και όχι μόνο η αναφυλαξία, κάτι το οποίο καθιστά τον πληθυσμό της μελέτης μας, χαμηλότερου κινδύνου για την εκδήλωση μυοκαρδιακής βλάβης. Επιπλέον, είναι η πρώτη προοπτική μελέτη που διερεύνησε τη σημασία της διαφοράς των τιμών τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας σε συνεχόμενες μετρήσεις, ακόμα και αν δεν είναι πάνω από το όριο της φυσιολογικής τιμής, όπως αυτή ορίστηκε από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2015.(42)

Από τα αποτελέσματα μπορούμε να συμπεράνουμε πως οι αλλεργικές αντιδράσεις οδήγησαν σε αύξηση της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης σε ποσοστό 12% των ασθενών της μελέτης αυτής, επίπτωση δηλαδή 12%. Η αύξηση αυτή, δεν συνεπάγεται απαραίτητα την ύπαρξη συνδρόμου Κούνης, καθώς για τη διάγνωσή του πρέπει να ληφθούν υπόψιν και άλλα κριτήρια. Το ενεργό κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία καθώς και ο σακχαρώδης διαβήτης, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση μυοκαρδιακής βλάβης κατά τη διάρκεια μιας αλλεργικής αντίδρασης σε αυτήν την μελέτη. Από την άλλη πλευρά, η συγκοπή ήταν η πιο κοινή κλινική εκδήλωση στους ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη σε σύγκριση με αυτούς που δεν παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη, γεγονός που φαίνεται να υποδηλώνει συσχέτιση της βαρύτητας της αλλεργικής αντίδρασης, με την εκδήλωση μυοκαρδιακής βλάβης. Το ίδιο μπορούμε να υποθέσουμε και για το αναφυλακτικό σοκ, καθώς οι ασθενείς που εκδήλωσαν την συγκεκριμένη κλινική εικόνα, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν μυοκαρδιακή βλάβη. Τέλος, φαίνεται πως και ο εκλυτικός παράγοντας της αλλεργικής αντίδρασης σχετίζεται με την παρουσία ή όχι μυοκαρδιακής βλάβης, με πρώτη αιτία το δήγμα εντόμου. Δεν ανευρέθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές διαφορές στην σύγκριση των δύο ομάδων του πληθυσμού. Έτσι, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα ως προς το αν υφίστανται άλλοι συγκεκριμένοι παράγοντες που να προβλέπουν ή να καθορίζουν την εμφάνιση μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς που παρουσιάζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με αλλεργικές αντιδράσεις τύπου I, αλλά και την κλινική σημασία αυτής. Για τον ίδιο λόγο, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά το σύνδρομο Κούνης, τους παράγοντες που πιθανόν το προκαλούν ή το επιτείνουν ή άλλες διαφορές, είτε όσον αφορά στα κλινικά συμπτώματα είτε όσον αφορά το ατομικό ιστορικό, μεταξύ των ασθενών που εμφανίζουν σύνδρομο Κούνης στα πλαίσια της αλλεργίας σε σχέση με αυτούς που πάσχουν αποκλειστικά από κάποια αλλεργική αντίδραση, χωρίς την επιπλοκή του συνδρόμου Κούνης.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Επισημαίνεται ότι η συγκεκριμένη προοπτική μελέτη διενεργήθηκε σε ένα μόνο κέντρο επιλογής ασθενών και συμπεριλήφθηκαν μόνο τύπου I αλλεργικές αντιδράσεις.

Θα πρέπει να διεξαχθούν μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας, ώστε να μπορούμε να λάβουμε ασφαλή αποτελέσματα τόσο ως προς την ακριβή επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης στα πλαίσια των αλλεργικών αντιδράσεων, τις πιθανές αιτίες που την προκαλούν αλλά και το κλινικό αποτύπωμα μιας τέτοιας κατάστασης και της περαιτέρω σημασίας του ευρήματος αυτού. Το ίδιο ισχύει και για το σύνδρομο Κούνης, το οποίο παρότι είναι γνωστό από το 1995, και υπάρχουν στην βιβλιογραφία ένα ευρύ φάσμα κλινικών περιπτώσεων και περιγραφικών μελετών, δεν έχει ακόμα διεξαχθεί ευρέως κλίμακας προοπτική μελέτη για την ενδελεχή και εμβριθή μελέτη του.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης στο σύνολο του δείγματος της μελέτης ήταν 12,0%, και το σύνδρομο Κούνης παρατηρήθηκε σε 6,0% των ασθενών. Οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν πιο πιθανό να είναι καπνιστές και να έχουν ατομικό ιστορικό με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμία.

Είναι μάλλον ασφαλές να υποθέσουμε ότι οι υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην έκλυση μυοκαρδιακής βλάβης, στα πλαίσια αλλεργικών αντιδράσεων. Το ίδιο θα μπορούσαμε να υποθέσουμε και για την βαρύτητα της αλλεργικής αντίδρασης, καθώς ασθενείς με εκδήλωση συγκοπής ή αναφυλακτικού σοκ ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν μυοκαρδιακή βλάβη. Θα μπορούσαμε να προτείνουμε την συστηματική μέτρηση τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας στους ασθενείς που παρουσιάζονται στο τμήμα επείγοντων περιστατικών λόγω αλλεργικής αντίδρασης τύπου I και πάσχουν από πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, ώστε να αναγνωρίσουμε αυτούς που αναπτύσσουν μυοκαρδιακή βλάβη και να τους αντιμετωπίσουμε κατάλληλα.

**ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ
ΠΡΟΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ
ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η αλλεργία είναι μια μη λοιμώδης ασθένεια που επηρεάζει εκατοντάδες ανθρώπους και μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων, από μικρής κλινικής σημασίας έως απειλητικά για την ζωή. Το σύνδρομο Κούνης αναφέρεται σε οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, προκαλούμενο στα πλαίσια αλλεργικής αντίδρασης. Παρότι η συσχέτιση μεταξύ στεφανιαίων συνδρόμων και αλλεργικών αντιδράσεων είναι ευρέως γνωστή, παραμένει ελλιπώς μελετημένη η σημασία της αύξησης των καρδιακών δεικτών στα πλαίσια αλλεργικών αντιδράσεων, όπως η καρδιακή τροπονίνη.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση των επιπέδων της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας σε ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με αλλεργική αντίδραση.

Υλικό και Μέθοδος: Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 200 ασθενείς οι οποίοι προσέρχονταν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του Π.Γ.Ν. Πατρών, λόγω αλλεργικής αντίδρασης τύπου I. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε συνεχόμενα ηλεκτροκαρδιογραφήματα και σε μέτρηση τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας (hs-cTn).

Αποτελέσματα: Από τους 200 ασθενείς της μελέτης το 52,5% ήταν άνδρες. Το 5,0% είχαν σακχαρώδη διαβήτη και το 24,0% αρτηριακή υπέρταση. Το 73,5% των περιστατικών διαγνώστηκαν με κνίδωση. Μυοκαρδιακή βλάβη ανευρέθη σε 24 συνολικά ασθενείς (12,0%), με 6,0% να διαγιγνώσκεται με σύνδρομο Κούνης και 6,0% με μυοκαρδιακή βλάβη, χωρίς κάποιο ισχαιμικό επεισόδιο. Εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους πληθυσμούς που παρουσίασαν μυοκαρδιακή βλάβη σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίασαν όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη ($p<0,001$), δυσλιπιδαιμία ($p=0,029$), αρτηριακή υπέρταση ($p=0,023$) και στους ενεργούς καπνιστές ($p=0,017$).

Συμπέρασμα: Η επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης στο σύνολο του δείγματος της μελέτης ήταν 12,0%, και το σύνδρομο Κούνης παρατηρήθηκε σε 6,0% των ασθενών. Οι ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη ήταν πιο πιθανό να είναι καπνιστές

και να έχουν ατομικό ιστορικό με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμία.

Λέξεις κλειδιά: Αλλεργία, μυοκαρδιακή βλάβη, τροπονίνη, σύνδρομο Κούνης

HIGH SENSITIVITY TROPONIN LEVELS IN PATIENTS PRESENTING TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH AN ALLERGIC REACTION

ABSTRACT

Introduction: Allergy is a non-infectious disease that affects hundreds of people and can cause a wide variety of symptoms, ranging from minor clinical significance to life-threatening. Kounis syndrome refers to an acute coronary episode, induced in the context of an allergic reaction. Although the association between coronary syndromes and allergic reactions is widely known, the significance of the increase in cardiac markers in the context of allergic reactions, such as cardiac troponin, remains understudied.

Aim: The aim of this study was to assess high-sensitivity troponin levels in patients presenting to the emergency department with an allergic reaction.

Material and Methods: The study sample consisted of 200 patients who came to the emergency department of Patras General Hospital, due to a type I allergic reaction. The patients underwent continuous electrocardiograms and high sensitivity troponin measurement (hs-cTn).

Results: Of the 200 patients in the study, 52.5% were male. 5.0% had diabetes mellitus and 24.0% had arterial hypertension. 73.5% of the cases were diagnosed with urticaria. Myocardial damage was detected in a total of 24 patients (12.0%), with 6.0% diagnosed with Kounis syndrome and 6.0% with myocardial damage without an ischemic event. A statistically significant difference was detected between the populations that presented myocardial damage compared to those that did not in terms of risk factors diabetes mellitus ($p < 0.001$), dyslipidemia ($p = 0.029$), arterial hypertension ($p = 0.023$) and active smokers ($p = 0.017$).

Conclusion: The incidence of myocardial injury in the total study sample was 12.0%, and Kounis syndrome was observed in 6.0% of patients. Patients with myocardial damage were more likely to be smokers and to have a personal history of arterial hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia.

Key words: Allergy, myocardial damage, troponin, Kounis syndrome

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct 1;54(10):1545-59. doi: 10.1515/cclm-2016-0010. PMID: 26966931.
2. Kounis NG, Mazarakis A, Tsigkas G, Giannopoulos S, Goudevenos J. Kounis syndrome: a new twist on an old disease. *Future Cardiol*. 2011 Nov;7(6):805-24. doi: 10.2217/fca.11.63. PMID: 22050066.
3. Singh A, Museedi AS, Grossman SA. Acute Coronary Syndrome. 2023 Jul 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29083796.
4. Robert A Byrne, Xavier Rossello, J J Coughlan, Emanuele Barbato, Colin Berry, Alaide Chieffo, Marc J Claeys, Gheorghe-Andrei Dan, Marc R Dweck, Mary Galbraith, Martine Gilard, Lynne Hinterbuchner, Ewa A Jankowska, Peter Jüni, Takeshi Kimura, Vijay Kunadian, Margret Leosdottir, Roberto Lorusso, Roberto F E Pedretti, Angelos G Rigopoulos, Maria Rubini Gimenez, Holger Thiele, Pascal Vranckx, Sven Wassmann, Nanette Kass Wenger, Borja Ibanez, ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720–3826, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
5. Akbar H, Foth C, Kahloon RA, Mountfort S. Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. 2023 Jul 31. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30335314.
6. Basit H, Malik A, Huecker MR. Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. 2023 Jul 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30020600.
7. Goyal A, Zeltser R. Unstable Angina. 2022 Sep 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 28723029.
8. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document

Group , Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>

9. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014 Aug;5(8):927-46. PMID: 25489440; PMCID: PMC4258672.
10. Sharma S, Jackson PG, Makan J. Cardiac troponins. *J Clin Pathol*. 2004 Oct;57(10):1025-6. doi: 10.1136/jcp.2003.015420. PMID: 15452153; PMCID: PMC1770452.
11. Felix SB, Baumann G, Berdel WE. Systemic anaphylaxis--separation of cardiac reactions from respiratory and peripheral vascular events. *Res Exp Med (Berl)*. 1990;190(4):239-52. doi: 10.1007/BF00000029. PMID: 2218074.
12. Coppola G, Caccamo G, Bacarella D, Corrado E, Caruso M, Cannavò MG, Assennato P, Novo S. Vasospastic angina and scombroid syndrome: a case report. *Acta Clin Belg*. 2012 May-Jun;67(3):222-5. doi: 10.2143/ACB.67.3.2062661. PMID: 22897074.
13. Wilson BJ, Musto RJ, Ghali WA. A case of histamine fish poisoning in a young atopic woman. *J Gen Intern Med*. 2012 Jul;27(7):878-81. doi: 10.1007/s11606-012-1996-6. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22331402; PMCID: PMC3378730.
14. Pravettoni V, Primavesi L, Piantanida M. Anisakis simplex: current knowledge. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;44(4):150-6. PMID: 23092000.
15. Mejía-Rentería HD, Viana-Tejedor A, Sánchez-Enrique C, Nombela L, Herrera JP, Ruiz-Mateos B, Núñez-Gil IJ, Vivas D, Fernández-Ortiz A, Macaya C. Kounis syndrome after ingestion of undercooked fish: new role of intracoronary imaging techniques. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 15;177(2):e58-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.161. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25449493.
16. Ahmad S. Losartan and angina pectoris. *Tex Heart Inst J*. 1995;22(4):347-8. PMID: 8605440; PMCID: PMC325288.

17. 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 May 23;24(4):e4-6. doi: 10.5830/CVJA-2013-013. PMID: 24217126.
18. Desai R, Parekh T, Patel U, Fong HK, Samani S, Patel C, Savani S, Doshi R, Kumar G, Sachdeva R. Epidemiology of acute coronary syndrome co-existent with allergic/hypersensitivity/anaphylactic reactions (Kounis syndrome) in the United States: A nationwide inpatient analysis. *Int J Cardiol.* 2019 Oct 1;292:35-38. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.002. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31204069.
19. 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 Sep 1;194:68-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.093. Epub 2015 May 19. PMID: 26005807.
20. Chhabra L, Zain MA, Siddiqui WJ. Coronary Stents. 2023 Aug 7. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29939581.
21. Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice Vol. 5, N° 32 - 08 May 2007 Dr. Erik C. L Grove, Prof. Steen Dalby Kristensen , FESC
22. Clejan S, Japa S, Clemetson C, Hasabnis SS, David O, Talano JV. Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis. *J Cell Mol Med.* 2002 Oct-Dec;6(4):583-92. doi: 10.1111/j.1582-4934.2002.tb00456.x. PMID: 12611642; PMCID: PMC6741342.
23. Filipiak KJ, Tarchalska-Krynska B, Opolski G, Rdzanek A, Kochman J, Kosior DA, Czlonkowski A. Tryptase levels in patients after acute coronary syndromes: the potential new marker of an unstable plaque? *Clin Cardiol.* 2003 Aug;26(8):366-72. doi:10.1002/clc.4950260804. PMID: 12918638; PMCID: PMC6654608.
24. Xiang M, Sun J, Lin Y, Zhang J, Chen H, Yang D, Wang J, Shi GP. Usefulness of serum tryptase level as an independent biomarker for coronary plaque instability in a Chinese population. *Atherosclerosis.* 2011

- Apr;215(2):494-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.006. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21324464; PMCID: PMC3070056.
25. Deliargyris EN, Upadhya B, Sane DC, Dehmer GJ, Pye J, Smith SC Jr, Boucher WS, Theoharides TC. Mast cell tryptase: a new biomarker in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2005 Feb;178(2):381-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.09.008. PMID: 15694948
26. Cipollone F, Ganci A, Greco A, Panara MR, Pasquale M, Di Gregorio D, Porreca E, Mezzetti A, Cuccurullo F, Patrignani P. Modulation of aspirin-insensitive eicosanoid biosynthesis by 6-methylprednisolone in unstable angina. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):55-61. doi: 10.1161/01.cir.0000043260.82447.62. PMID: 12515743.
27. Deliargyris EN, Raymond RJ, Theoharides TC, Boucher WS, Tate DA, Dehmer GJ. Sites of interleukin-6 release in patients with acute coronary syndromes and in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 1;86(9):913-8. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01121-8. PMID: 11053698.
28. Alblaihed L, Huis In 't Veld MA. Allergic Acute Coronary Syndrome-Kounis Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023 Aug;43(3):503-512. doi: 10.1016/j.iac.2022.10.010. PMID: 37394256.
29. Pepys J. Types of allergic reaction. *Clin Allergy*. 1973 Dec;3 Suppl:491-509. doi: 10.1111/j.1365-2222.1973.tb03057.x. PMID: 4283599.
30. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov 1;40(6):470-473. doi: 10.2500/aap.2019.40.4274. PMID: 31690397.
31. Weiss R, Scheiblhofer S, Thalhamer J. Allergens are not pathogens: why immunization against allergy differs from vaccination against infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(3):703-7. doi: 10.4161/hv.27183. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24280693; PMCID: PMC4130253.
32. Dribin TE, Motosue MS, Campbell RL. Overview of Allergy and Anaphylaxis. *Emerg Med Clin North Am*. 2022 Feb;40(1):1-17. doi: 10.1016/j.emc.2021.08.007. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34782082; PMCID: PMC8604419.

33. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther*. 2013 May;35(5):563-71. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.02.022. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23490289.
34. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol*. 2010 Sep 3;143(3):223-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.040. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20206392.
35. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol*. 2006 Jun;148(3):245-54. doi: 10.1038/sj.bjp.0706736. PMID: 16604091; PMCID: PMC1751559.
36. Giugliano GR, Giugliano RP, Gibson CM, Kuntz RE. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003 May 1;91(9):1055-9. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00148-6. PMID: 12714146.
37. Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, Peveri S, Pala G, Preziosi D, Massaro I, Giuliani G, Gasperini C, Caminati M, Heffler E. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. *Eur J Intern Med*. 2016 May;30:7-10. doi: 10.1016/j.ejim.2015.12.004. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26795552.
38. Fadal RG. IgE-mediated hypersensitivity reactions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Sep;109(3 Pt 2):565-78. PMID: 8414585.
39. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S73-80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017. PMID: 20176269; PMCID: PMC2847274.
40. Lippi et al. Cardiac troponin I is increased in patients admitted to the emergency department with severe allergic reactions. A case-control study *Int J Cardiol*. 194 (2015)
41. Cha YS, Kim H, Bang MH, Kim OH, Kim HI, Cha K, Lee KH, Hwang SO. Evaluation of myocardial injury through serum troponin I and echocardiography in anaphylaxis. *Am J Emerg Med*. 2016 Feb;34(2):140-4. doi: 10.1016/j.ajem.2015.09.038. Epub 2015 Oct 3. PMID: 26597331.
42. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes

in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37:267-31

43. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2017 Apr 1;232:1-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.124. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28153536.
44. Memon S, Chhabra L, Masrur S, Parker MW. Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome). *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015 Jul;28(3):358-62. doi: 10.1080/08998280.2015.11929274. PMID: 26130889; PMCID: PMC4462222.
45. Karunathilake P, Ralapanawa U, Jayalath T, Abeyagunawardena S. Kounis Syndrome Secondary to Medicine-Induced Hypersensitivity. *Case Rep Med.* 2021 Oct 1;2021:4485754. doi: 10.1155/2021/4485754. PMID: 34630571; PMCID: PMC8500773.