

个案报道

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003409

疑似雷帕霉素药物洗脱支架术后 Kounis 综合征 1 例

付明欢¹,龚海荣²,王爽²,张小杰²,阳喜喜²,付美轲²,李伦²

(1. 四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学附属医院老年心血管内科,成都 610072;

2. 云阳县人民医院心内科,重庆 404500)

Kounis syndrome suspiciously caused by rapamycin drug-eluting stent implantation:a case report

Fu Minghuan¹, Gong Hairong², Wang Shuang², Zhang Xiaojie², Yang Xixi², Fu Meike², Li Lun²

(1. Department of Geriatric Cardiovascular Disease, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China;

2. Yunyang County People's Hospital, Chongqing, China)

【中图分类号】R61

【文献标志码】B

【收稿日期】2023-06-06

库尼综合征(kunis syndrome, KS)主要表现为胸痛、心电图明显缺血变化的冠脉内局部炎症反应伴有嗜酸性粒细胞显著升高。Kounis 综合征可导致患者反复发作心绞痛,诱发支架内血栓形成,导致心力衰竭、猝死,尽早识别有助于改善预后。

1 病例资料

患者,男,67岁,高血压史10余年,有慢性乙型病毒性肝炎病史,既往无其他药物及食物过敏史。2020年4月18日因“反复胸痛67 h”入院。体检:血压112/68 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),双肺呼吸音清,心界无扩大,心率76次/分,律齐,各瓣膜区未闻及杂音及额外杂音,肝脾无肿大。入院后查心电图示窦性心律,II、III、avF、V4-V6导联T波低平。心脏彩超:左房增大,主动脉瓣少量返流,二尖瓣少量反流,左室舒张功能减低。血常规、肝功、肾功能、电解质、血脂、肌钙蛋白I、脑钠肽(Brain Natriuretic Peptide, BNP)均正常。入院后服用阿司匹林肠溶片100 mg 1次/天、替格瑞洛90 mg 2次/天、瑞舒伐他汀钙10 mg 1次/天、美托洛尔12.5 mg 2次/d、泮托拉唑40 mg 1次/d、单硝酸异山梨酯20 mg 2次/天治疗。4月19日查超敏肌钙蛋白I 0.146 ng/mL(0~0.03 ng/mL)。

4月20日行冠状动脉造影,术中造影为碘克沙醇,造影结果:左主干无异常,前降支近段狭窄90%~95%,中段狭窄60%,远段狭窄95%,前向血流TIMI3级;回旋支近段狭窄30%,远段狭窄50%,前向血流TIMI3级;右冠状动脉近段至

中段狭窄30%~50%,前向血流TIMI3级。患者家属要求商量后决定是否行支架植入,见图1。

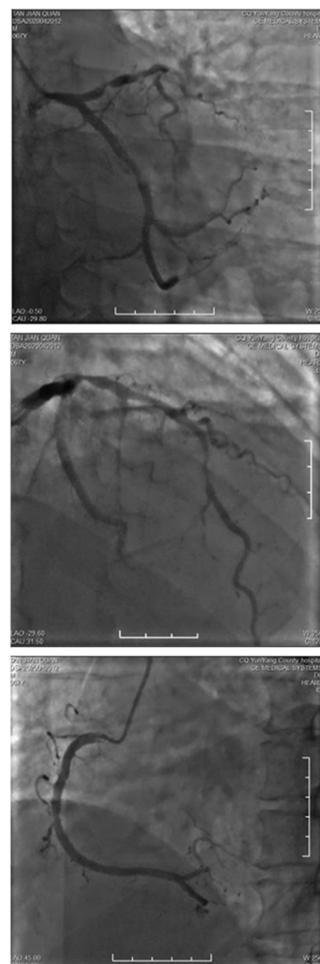


图1 患者首次冠脉造影结果

作者介绍:付明欢,Email:fuminghuan@163.com,

研究方向:冠脉介入、电生理与起搏,老年瓣膜性心脏病。

通信作者:李伦,Email:fuminghuan@163.com。

基金项目:四川省科技厅重点研发资助项目(编号:2022YFS0154)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240119.1601.023

(2024-01-22)

4月21日复查心电图V4-V6导联T波倒置0.2~0.3 mV,15时22分行前降支经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI),术中造影剂为碘克沙醇,于前降支远段、近段分别植入 2.5×20 mm BuMa、 3.5×15 mm BuMa雷帕霉素药物涂层支架。16时55分手术结束,手术顺利,术中对病变进行了充分预处理及充分后扩张,术中术后患者无瘙痒皮疹等不适。术后即刻复查心电图显示T波倒置约0.4 mV,见图2。

4月22日12时29分发作心绞痛,复查心电图Ⅱ、Ⅲ、avF、V4-V6导联T波低平,床旁心脏超声未见室壁运动异常。舌下含服硝酸甘油后缓解,后续泵入替罗非班注射液治疗。14时14分再次出现心绞痛发作,泵入硝酸甘油,并皮下注射吗啡5 mg,低分子肝素5 000 U皮下注射,患者心绞痛症状缓解。

4月22日至4月24日患者均无畏寒、寒战、发热、皮疹,心绞痛反复发作,每次持续5~10 min,胸痛发作时V3-V6导联T波深倒置,考虑冠脉痉挛可能。4月24日凌晨加用尼可地尔治疗,4月25日加用地尔硫卓、单硝酸异山梨酯,患者症状未改善,仍间断发作,嗜酸性粒细胞进行性升高,11时再发心绞痛,与家属沟通后行急诊冠脉造影(碘克沙醇),显示冠状动脉支架通畅,未见冠脉痉挛、夹层、血栓形成,血流TIMI3级。考虑Kounis综合征,予以甲泼尼龙40 mg静滴、左西替利嗪5 mg qd治疗,此后患者胸痛未再次发作,嗜酸性粒细胞比例较前下降,见图3。

改用口服糖皮质激素(醋酸泼尼松片30 mg qd)治疗时,患者未遵医嘱,自行停药,再发胸痛,性质同前,复查血常规

嗜酸性粒细胞再次进行性升高。继续予以醋酸泼尼松片30 mg 1次/天治疗后,5月2日复查血常规嗜酸性粒细胞降至正常,患者未再发作胸痛,5月4日出院,出院时甲泼尼龙减量至25 mg 1次/天,并嘱出院后一周复查。

5月11日门诊复查血常规嗜酸性粒细胞正常,患者出院后一直未发作胸痛,嘱泼尼松每周减量一片直至停用。

2021年5月25日(1年后)复查血常规正常。复查冠脉造影(碘克沙醇)显示支架通畅,无再狭窄及血栓形成,余血管病变较前无明显变化,见表1,图4。

2 讨 论

据统计,PCI术后残余心绞痛比例高达30%以上,术后发生心绞痛多与分支闭塞、不完全血运重建、早期支架内血栓形成、无复流或慢血流、冠状动脉痉挛等因素相关^[1]。本病例中,冠脉支架术后反复发作胸痛,伴心电图ST-T动态演变,术中未发生无复流及慢血流,无分支闭塞,无不完全血运重建情况,遂主要从以下几个方面进行鉴别诊断:①早期支架内血栓形成?②冠状动脉原发痉挛?③冠状动脉微血管病变?④冠状动脉继发痉挛(Kounis综合征)?

冠脉支架内早期血栓形成。早期支架内血栓^[2]常见于支架贴壁不良、支架扩张不全、支架过长(>30 mm)、置入多个串联支架、支架置入术后残余狭窄。支架贴壁不良是发生支架内血栓的最常见因素,开口病变、分叉病变、成角、钙化病变等,术中选择支架直径偏小、扩张压力不足和(或)充盈时间不够都会导致支架贴壁不良;支架过长、置入多个串联

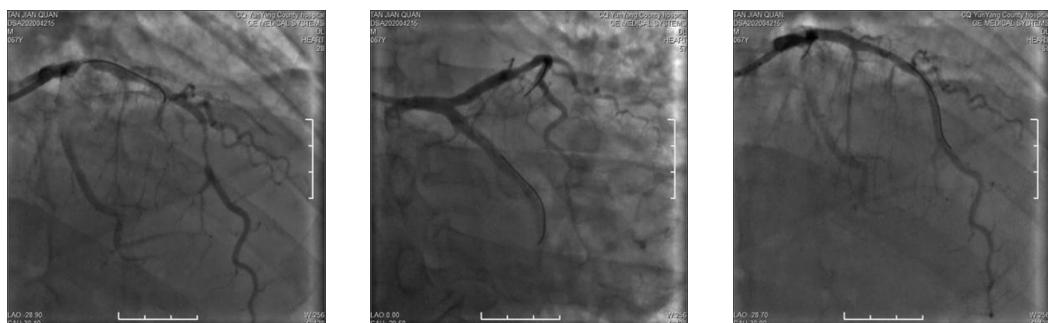


图2 患者冠脉支架术后造影结果

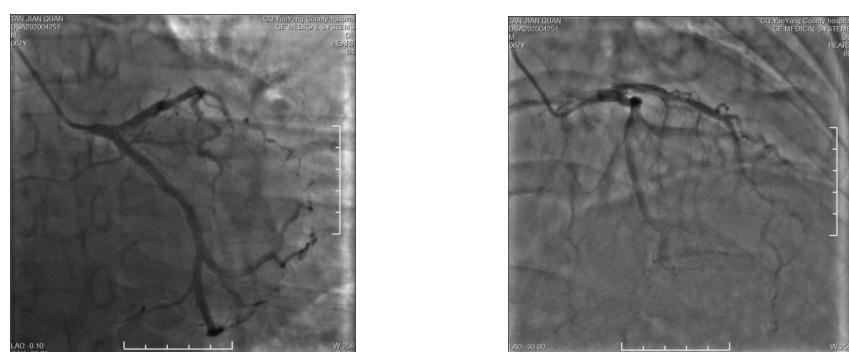


图3 患者胸痛发作后冠脉造影复查结果

表 1 患者实验室检查结果

日期	中性粒细胞 $\times 10^9/L$ (1.8~6.3)	中性粒细胞比 例%(40~75)	嗜酸性粒细胞 $\times 10^9/L$ (0.02~0.52)	嗜酸性粒细胞比 例%(0.4~8.0)	超敏肌钙蛋白 I (0~0.03 ng/mL)	备注
4.18(入院)	5.9	73.2	0.57	7.0	<0.010	
4.18	7.5	71.2	0.54	5.1	<0.010	入院 7 h
4.19					0.146	
4.21(术后 2 h)	7.3	69.9	1.33	12.7	0.099	PCI 术后 2 h
4.22	8.0	69.1	1.84	15.9	0.255	发作胸痛
4.23	8.1	64.5	2.66	21.2	0.188	发作胸痛
4.25	6.8	53.8	4.39	34.8	0.1152	急诊冠脉造影排除冠脉事件, 医嘱甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注
4.26	11.6	74.2	2.04	13.1	0.0238	甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注
4.27						未静滴甲泼尼龙, 改为口服糖皮质激素, 开局口服糖皮质激素醋酸泼尼松
4.28	7.6	60.2	2.78	22	0.0084	患者无症状
4.30	5.0	40.2	5.46	43.9		再发胸痛, 发现口服药未发放, 静滴甲泼尼龙 40 mg, 并指导口服醋酸泼尼松 30 mg 1 次/d, 同时加用恩替卡韦抗病毒治疗
5.2	8.4	82.8	0.06	0.6		
5.4						出院
5.11	6.1	81.8	0.04	0.5		出院后复诊
5.24	2.81	66.3	0.10	2.4		1 年后复诊

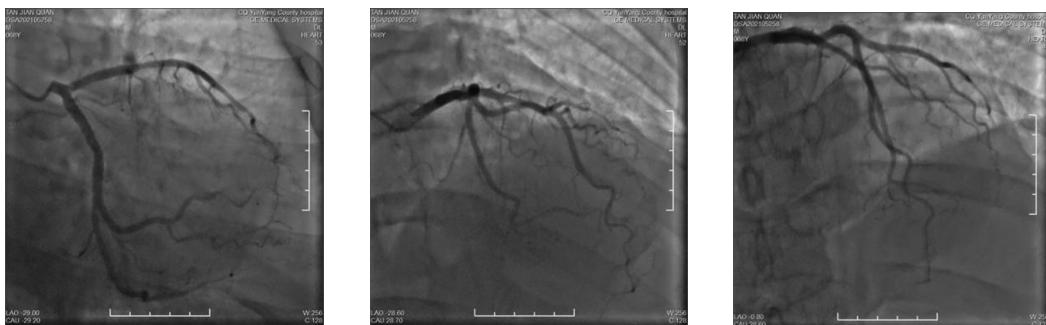


图 4 患者一年后冠脉造影结果

支架, 导致血管内皮损伤, 内膜下组织和胶原暴露过多, 激活血小板和纤维蛋白附着及沉积形成血栓和血栓瀑布效应。Harrison-AMI 研究进行了急性心肌梗死支架内血栓的血管内超声 (intravenous ultrasound, IVUS) 观察和分析, 得出严重残余狭窄 (管腔面积 <4 mm)、斑块负荷 $>70\%$ 、支架边缘夹层、明显的血栓或斑块突出管腔为支架内血栓形成的重要预测因素^[3]。该患者术前经过充分抗血小板治疗, 术中病变充分预处理及充分扩张, 无支架贴壁不良及膨胀不全, 无明显残余狭窄, 复查冠脉造影排除早期血栓形成。

冠状动脉原发痉挛 (coronary artery spasm, CAS)。CAS 是指冠状动脉发生一过性收缩, 这一现象自 1959 年 Prinzmetal M 等^[4]首先描述后, 引起血管部分或完全闭塞, 导致心肌缺血的一组临床综合征。介入治疗前 CAS 在严重狭窄处和非狭窄部位的发生率分别为 67% 和 38%; 介入治疗术后 6 个月内 96% 的患者会发生 CAS, 77% 的患者发生在支

架植入血管, 62% 的患者会出现多支血管痉挛。尼可地尔既有硝酸盐类作用又具有 K⁺通道激活剂作用, 因此, 对于冠状动脉痉挛也有治疗效果^[5], 该患者使用单硝酸异山梨酯、尼可地尔、地尔硫卓扩张血管治疗均未使得患者症状缓解, 故单纯冠脉痉挛无法解释患者胸痛。

冠状动脉微血管病变 (coronary microvascular disease, CMVD)。CMVD 是指在多种致病因素的作用下, 冠状前小动脉和小动脉的结构和(或)功能异常所致的劳力性心绞痛或心肌缺血客观证据的临床综合征。以往小样本的临床研究显示, 在具有心肌缺血症状但冠状动脉造影显示非阻塞性病变的患者中, CMVD 的发生率约为 45%~60%^[6]。该患者经冠状动脉完全血运重建术后仍反复发作心绞痛症状, 且复查造影排除支架内血栓形成, 需要考虑 CMVD 可能, 首选治疗药物为尼可地尔, 但该患者加用该药治疗效果不佳, 且 CMVD 通常不伴随嗜酸性粒细胞升高。

冠状动脉继发痉挛(Kounis 综合征)。嗜酸性粒细胞显著升高为该疾病的重要特点。该患者支架术后反复发作心绞痛,伴有嗜酸性粒细胞进行性升高,符合 Kounis 综合征特点。经糖皮质激素治疗有效,中途短暂停用糖皮质激素后患者出现病情反弹,嗜酸性粒细胞再次上升并出现胸痛症状,后经糖皮质激素继续治疗后嗜酸性粒细胞降至正常范围,长期随访患者也未再发作胸痛,后续维持糖皮质激素治疗并逐渐减量,出院后门诊复查嗜酸性粒细胞正常,一年后冠脉造影复查均正常,故该患者考虑诊断为 Kounis 综合征。

该病最早于 1991 年由 Kounis NG^[7]首先提出,定义为急性冠状动脉综合征同时伴发一种过敏或过敏性的变态反应。是患者对一些物质过敏、在过敏反应及高反应状态下,肥大细胞和炎症细胞激活,被激活的肥大细胞与炎症细胞相互作用及相互激活,肥大细胞脱颗粒、炎症介质(组胺、血小板活化因子、花生四烯酸、中性蛋白酶、细胞因子、趋化因子)的释放,多器官系统出现相应症状,心血管系统表现为急性冠脉综合征的相关症状和体征——心绞痛的症状、心肌缺血相应的心电图和血清酶学的改变。

根据急性冠脉综合征的病理生理机制,Kounis 综合征分 3 型:I 型(无冠状动脉疾病):此型患者无冠心病危险因素或冠状动脉病变,系由过敏反应导致的冠状动脉痉挛。心电图可出现缺血表现,心肌酶和肌钙蛋白可以正常也可以与急性心肌梗死一样发生变化。有学者认为此型可能的病理生理机制为内皮功能障碍或伴有微血管病变。II 型(有冠状动脉疾病):患者有冠状动脉粥样硬化病史,可以是静息心绞痛或者是劳累性心绞痛患者。急性过敏反应时可以使血小板侵蚀破坏,最后导致急性心肌梗死。III 型(冠状动脉内支架血栓形成):见于冠状动脉内支架植入患者,发病时患者有支架内急性血栓形成;分别经吉姆萨和苏木精染色后发现存在肥大细胞和嗜酸细胞。最新研究显示,Kounis 综合征患者血液中存在大量高过敏反应标志物,同时通过血管内超声发现这些患者存在极高的支架覆盖不完全以及血管重构^[8]。

本研究介入术前术后药物为心血管内科常用药物,长期规律使用无药物过敏反应,患者多次行冠脉造影未出现全身性过敏反应,基本排除造影剂相关的过敏反应,患者仅表现为心绞痛症状而未出现全身性过敏反应,故考虑药物洗脱支架植入的局部过敏反应可能性最大。

支架植入引起的过敏反应可能由伴随药物或支架本身引起。支架本身含有金属骨架、聚合物涂层及洗脱药物等组分^[9],报道称^[10]10% 的患者对铂、镍和铬等金属过敏,而该病例术后 3 个月至今胸痛未再发作,且据报道^[11],药物涂层支架涂层部分约在植入后 2~3 个月降解,本例患者过敏持续时间约 3 个月,故考虑支架涂层过敏可能性大。药物洗脱支架过敏的原因是雷帕霉素药物还是聚合物涂层目前尚无定论^[12]。

药物洗脱支架所致过敏并不罕见,其临床表现为疼痛、皮疹、荨麻疹、瘙痒、发热、呼吸及血压等变化。支架引起的过敏,既可以是全身性的,也可以是冠脉局部的^[6]。而该病例为非典型的过敏症状,主要表现为胸痛,故易忽略药物洗脱支架所致的过敏表现,临床工作中需高度警惕。1 项关于 DES 植入术后患者严重弥漫性冠状动脉痉挛的报道中^[13],5

例患者出现多支血管痉挛,其中 2 例死亡,尸检结果提示 Kounis 综合征所致。因此,对冠脉介入术后反复心绞痛,考虑可能为过敏所致的冠脉痉挛时,应尽早使用糖皮质激素和组胺受体拮抗剂抗过敏治疗,尽早识别及治疗有助于改善预后。

参 考 文 献

- Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, et al. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization[J]. Eur Heart J, 2019, 40(29): 2455-2462.
- Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(17): 1357-1365.
- Choi SY, Witzelbichler B, Maehara A, et al. Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) substudy[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(3): 239-247.
- Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report[J]. Am J Med, 1959, 27: 375-388.
- Kaski JC. Management of vasospastic angina: role of nicorandil [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 1995, 9(Suppl 2): 221-227.
- 张运,陈韵岱,傅向华,等.冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J].中国循环杂志,2017,32(5):421-430.
- Zhang Y, Chen YD, Fu XH, et al. China expert consensus on diagnosis and treatment of coronary microvascular disease[J]. Chin Circ J, 2017, 32(5):421-430.
- Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(10): 1545-1559.
- Cook S, Ladich E, Nakazawa G, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis[J]. Circulation, 2009, 120(5): 391-399.
- Aliağaoglu C, Turan, Erden I, et al. Relation of nickel allergy with in-stent restenosis in patients treated with cobalt chromium stents[J]. Ann Dermatol, 2012, 24(4): 426-429.
- 陈红磊,董静.疑似药物洗脱支架致过敏 1 例[J].中国实用内科杂志,2009,29(10):942.
- Chen HL, Dong J. A case of hypersensitivity caused by drug-eluting stents intervention[J]. Chin J Pract Intern Med, 2009, 29(10): 942.
- Kounis NG, Giannopoulos S, Tsikas GG, et al. Eosinophilic responses to stent implantation and the risk of Kounis hypersensitivity associated coronary syndrome[J]. Int J Cardiol, 2012, 156(2): 125-132.
- 曲德军,陈才旺.疑似西罗莫司药物洗脱支架致过敏 1 例[J].中国介入心脏病学杂志,2006,14(6):334.
- Qu DJ, Chen CW. A case of allergic reaction caused by suspected sirolimus drug-eluting stent[J]. Chin J Interv Cardiol, 2006, 14(6): 334.
- Brott BC, Anayiotis AS, Chapman GD, et al. Severe, diffuse coronary artery spasm after drug-eluting stent placement[J]. J Invasive Cardiol, 2006, 18(12): 584-592.

(责任编辑:周一青)