

caso clinico

Parole chiave

Anafilassi • Orticaria • Ischemia miocardica • Sindrome di Kounis • Antibiotici

Sindrome di Kounis indotta da antibiotici: 2 casi clinici

G.F. CALOGIURI*, E. NETTIS*, E. DI LEO*, A. VACCA**, A. FERRANNINI*

4^a Divisione Ospedale Pneumologico A. Galateo, San Cesario di Lecce (LE); * Cattedra di Allergologia ed Immunologia Clinica, Università di Bari;

** Dipartimento di Medicina Interna e Oncologia, Università di Bari

Riassunto

La sindrome di Kounis è una entità clinica caratterizzata da un'ischemia miocardica acuta in corso di una reazione allergica sistemica, solitamente una anafilassi. Tale entità clinica rappresenta una condizione temibile che complica un quadro clinico già di per sé potenzialmente letale. Descriviamo 2 casi clinici di Sindrome di Kounis indotta da antibiotici pervenuti alla nostra osservazione.

Introduzione

La sindrome di Kounis è caratterizzata dalla comparsa di un'ischemia miocardica acuta in corso di una reazione d'ipersensibilità di tipo immediato, solitamente una reazione anafilattica o anafilattoide. Tale entità clinica venne descritta per la prima volta nel 1991 da Kounis e Zavras, che la definirono come un'angina pectoris allergica con un potenziale evolutivo verso l'infarto miocardico allergico ¹.

La responsabilità delle manifestazioni cardiologiche di tipo ischemico è da imputarsi ai numerosi mediatori dell'anafilassi, soprattutto amine vasoattive, quali istamina, dopamina, serotonina e bradichinina, rilasciate massivamente dai mastociti cardiaci durante l'episodio allergico acuto ed in grado di determinare un intenso vasospasmo coronarico ². La sindrome di Kounis è stata descritta in corso di reazione anafilattica da puntura di Imenottero ^{3,4} e da allergia alimentare ⁵, ma più frequentemente è secondaria a farmaci quali antibiotici beta-lattamici ⁶ e farmaci antinfiammatori non steroidei ^{7,8}. Descriviamo 2 casi di pazienti che hanno presentato una sindrome di Kounis indotta da antibiotici.

1° caso clinico

Uomo di 62 anni, obeso, viene ricoverato presso la 4^a Divisione Pneumologica per un focolaio broncopneumonico dal Pronto Soc-

corso del Presidio Ospedaliero Vito Fazzi di Lecce. All'ingresso il paziente presenta una leucocitosi neutrofila (G.B.: 12.200/mm³), una immagine radiografica suggestiva di un focolaio broncopneumonico basale destro ed una lieve iperglicemia. L'emogasanalisi risulta nei limiti e la saturimetria nella norma (97-98%). All'ECG si rileva un ritmo sinusale. All'esame obiettivo toracico si riscontrano fini rantoli basali a sinistra con dolore puntorio nella stessa sede. Il paziente non presenta febbre o dispnea ma una tosse stizzosa e una sensazione di malessere da alcuni giorni. Nega allergie a farmaci o altre sostanze e viene avviato a terapia con teofillinici, corticosteroidi, diuretici e Tazobactam/Piperacillina 4,5 gr per due volte al dì per via endovenosa.

Pochi minuti dopo l'inizio della terapia antibiotica, il paziente appare agitato e dispnoico e inizia a sudare e tremare visibilmente, la saturimetria scende a 78-80%. Il paziente diviene tachicardico mentre un eritema diffuso gli compare sul tronco e sul viso.

La pressione arteriosa scende a valori di 80/40 mmHg e il paziente porta le mani al petto con espressione sofferente. Dal momento che al Pronto Soccorso al paziente è stato posizionato un catetere venoso periferico, si somministra 1 grammo di Idrocortisone succinato per via endovenosa in bolo ed 1 fl di Trimeton in 100 ml di fisiologica. Si effettua un tracciato ECG in urgenza che evidenzia una tachicardia sinusale con frequenza di circa 110/m con frequenti extrasistoli sopraventricolari e un'onda T negativa in sede laterale (V4-V5-V6) da sofferenza ischemica, alterazioni

non presenti nel tracciato ECG effettuato al Pronto Soccorso qualche ora prima. Al paziente viene somministrato O₂ ad alti flussi (10 lt/m), ma nonostante il primo bolo di Idrocortisone, questi continua ad accusare un forte dolore retro-sternale associato a senso di costrizione toracica. Dal momento che la pressione arteriosa è leggermente aumentata (90/60 mmHg), su consiglio del cardiologo chiamato in urgenza al letto del paziente, non si procede alla somministrazione di adrenalina e si somministra in doppia via Venitrin 2 fl in 250 ml di fisiologica a goccia lenta e 1 grammo di Idrocortisone succinato per sostenere il circolo e come antiallergico.

Gli enzimi cardiaci effettuati in urgenza non mostrano modificazioni significative, ad eccezione di una lattico deidrogenasi e di una mioglobina lievemente aumentate. Lentamente il dolore retrosternale cessa, sebbene la pressione arteriosa resti bassa (100/60), per cui il Venitrin viene sospeso. La saturimetria ritorna nella norma.

L'indomani mattina viene ripetuto il dosaggio degli enzimi cardiaci, che mostrano un ulteriore incremento della mioglobinemia (414 mg/ml – v.n. < 72 mg/ml) e della creatinfosfochinasi miocardica (7,63 ng/ml – v.n. < 5.00), mentre non è presente alcuna modifica della troponina. Le IgE sono nella norma (54 IU/ml v.n. < 100 IU/ml), ma un RAST per antibiotici betalattamici evidenzia la presenza di IgE specifiche per Ampicillina (0,23 kUA/l v.n. < 0.1 kUA/l), con negatività per amoxicillina, Penicillina G e Penicillina V (metodica ImmunoCap – Phadia). La triptasi mastocitaria non viene dosata, tuttavia a distanza di 3 giorni dall'episodio acuto si ripete il dosaggio delle IgE totali che presentano un notevole incremento (556 IU/ml), le IgE specifiche risultano invariate e gli enzimi cardiaci si riducono come evidenziato nelle Tabelle I e II. A distanza di 9 giorni dall'episodio acuto le IgE totali iniziano a diminuire (519 IU/l).

Dalla storia anamnestica del paziente e dall'esame delle cartelle dei precedenti ricoveri, che il paziente esibisce su nostra richiesta alcuni giorni dopo, risulta un ricovero in urgenza in Cardiocirurgia nel 2002 per aneurisma dissecante dell'aorta toracica e intervento di incamiciamento e protesizzazione del tratto ascendente e dell'arco aortico con un ricovero di oltre un mese durante il quale il paziente era stato trattato con Sulbactam/Ampicillina ad alte dosi (3 gr. x 3 volte al dì) nel decorso post-operatorio.

Nel 2005, il paziente era stato inoltre ricoverato in Chirurgia Toracica per uno pneumotorace spontaneo e trattato con antibiotico terapia di copertura con Tazobactam/Piperacillina 4,5 gr due volte al dì per 12 giorni. In entrambi i precedenti ricoveri la terapia antibiotica con betalattamici era stata perfettamente tollerata dal paziente. Dopo 10 giorni di degenza presso il nostro reparto il paziente veniva dimesso al proprio domicilio con gli enzimi cardiaci e i neutrofili rientrati nella norma e con la diagnosi di polmonite basale destra e sindrome di Kounis. A un controllo ambulatoriale

Tab. I.**Enzimi cardiaci 0 8 ore dopo 9 giorni dopo**

Latticodeidrogenasi 599 U/l 712 462
LDH (v.n. 266 – 500)

Creatinfosfochinasi 145 U/l 404 51
CPK (v.n. < 180)

Creatinfosfochinasi Miocardica
CK-MB (v.n. < 5) 4 ng/ml 7.63 2.2

Mioglobina 211 ng/ml 414 68
(v.n. < 72 ng/ml)

Troponina I < 0,10 ng/ml <0,10
(v.n. < 0.10)

Tab. II. Esami Immunologici 8 ore dopo 3 giorni dopo 9 giorni dopo 45 giorni dopo

Triptasi mastocitaria non effettuata non effettuata

IgE totali 54 IU/ml 556 IU/ml 519 IU/ml 503 IU/ml
(v.n. < 100 IU/ml)

Penicillina G 0,04 kUA/l 0,05

Penicillina V 0,07 kUA/l 0,06

Ampicillina 0,23 kUA/l 0,25

Amoxicillina 0,03 kUA/l 0,04

Concentrazioni di IgE specifiche > 0,1kUA/l sono suggestive di sensibilizzazione.

successivo, le IgE effettuate a distanza di 45 giorni dall'episodio acuto di anafilassi permangono elevate pur confermando il trend in discesa (503 IU/l). Data la storia clinica, la peculiarità delle manifestazioni allergiche e l'indisponibilità del cardiologo non si procedeva a effettuare tests allergologici cutanei per Piperacillina/Tazobactam, né test di tolleranza orale con Amoxicillina o altri antibiotici betalattamici alternativi.

2° caso clinico

Giovane di 28 anni ricoverato in 4^a Divisione per un focolaio broncopolmonare a sinistra confermato da una Rxgrafia del torace con febbre, malessere e lieve dispnea con un'EGA lievemente ipossiemia normocapnica (pO₂: 64, pCO₂: 32 pH7,44). Presenta inoltre asma allergico per polline di Graminacee, ma nega allergia a farmaci.

Viene instaurata una terapia con Piperacillina Tazobactam 4,5 mg e.v. e Levofloxacin 500 mg per os; 30 minuti dopo l'assunzione della sola Levofloxacin orale il paziente presenta un'orticaria generalizzata con prurito e iniziale angioedema del volto. Inizia

inoltre ad accusare stridore laringeo e dolori all'emittores sinistro, dapprima attribuiti al focolaio broncopolmonare, ma poi, memori della precedente esperienza, si predispone un ECG urgente che dimostra alterazioni ischemiche in V1 e V2 con lieve sopraslivellamento del tratto ST-T senza abbassamento della P.A. Il cardiologo chiamato in consulenza ne effettua l'immediato trasferimento in un'Unità di Terapia Intensiva Coronarica dove il paziente viene dimesso 7 giorni dopo aver effettuato una ecocardiogramma, un test da sforzo e il dosaggio seriato degli enzimi cardiaci, risultati nella norma. Il paziente veniva dimesso con la generica raccomandazione di evitare i fluorochinoloni, ma senza aver effettuato alcuna visita allergologica.

Discussione

La sindrome di Kounis o angina allergica è un'ischemia miocardica acuta associata, o meglio, scatenata da una reazione d'ipersensibilità di tipo immediato, di solito una reazione anafilattica, che complica così notevolmente il decorso, l'esito ed il trattamento della reazione anafilattica stessa, la quale già di per sé rappresenta una emergenza clinica impegnativa e potenzialmente letale.

I numerosi mediatori infiammatori rilasciati durante l'episodio allergico acuto quali bradichinine, leucotrieni, istamina, Platelet Activating Factor (PAF) e chemochine sono in grado di indurre in taluni soggetti un potente vasospasmo coronarico responsabile della ischemia cardiaca acuta ².

Il vasospasmo è stato evidenziato alla Tomografia assiale Computerizzata (TAC) durante una coronarografia, allorché il paziente (un coreano di 54 anni) sviluppò una reazione avversa al mezzo di contrasto impiegato per la coronarografia durante l'esecuzione dell'esame stesso ⁹.

Esistono due varianti della sindrome di Kounis descritte recentemente ¹⁰: la I° variante interessa i pazienti con coronarie apparentemente indenni, che non presentano fattori di rischio predisponenti per malattie ischemiche del miocardio in cui la reazione allergica acuta determina un vasospasmo coronario che può indurre, ma non necessariamente, alterazioni ECG grafiche e incremento degli enzimi cardiaci e della troponina fino a progredire verso l'infarto miocardico acuto. Questa prima variante può rappresentare una manifestazione di una disfunzione endoteliale o di angina microvascolare. La II° variante comprende pazienti con lesioni ateromatose coronariche pre-esistenti in cui la reazione allergica acuta può favorire l'erosione o la rottura della placca ateromatosa, evolvendo così verso l'infarto miocardico acuto ¹⁰.

Un dolore toracico che compare durante un episodio acuto di ipersensibilità immediata accompagnato da modificazioni elettrocardiografiche suggestive di ischemia ma con enzimi cardiaci normali

o aumentati e troponina nella norma depongono per la variante I° della sindrome, come nel caso del nostro primo paziente.

Un breve periodo d'ischemia reversibile non può infatti modificare sostanzialmente la liberazione in circolo di troponine cardiache, che vengono liberate con la necrosi dei cardiomiociti ¹¹.

La sindrome di Kounis può colpire a qualunque età, interessando sia pazienti anziani ¹² che pazienti in età pediatrica ^{13,14}. Finora non sono stati identificati fattori di rischio certi, sebbene la sindrome di Kounis sembra più frequente nei pazienti sottoposti in precedenza a interventi cardiocirurgici ¹⁵, soprattutto nel caso vengano impiegati stent coronarici. Il posizionamento di corpi estranei nelle coronarie può probabilmente favorire la proliferazione dei mastociti nell'intima dei vasi cardiaci ¹⁵. Questo ha portato alcuni Autori a suggerire l'esistenza di una 3° variante della sindrome di Kounis, caratterizzata dall'occlusione silente di vasi coronarici già sottoposti a rivascolarizzazione con stent medicati e slatentizzata nel corso della reazione allergica ¹⁶. I trombi che occludono i vasi presentano eosinofili ed altre cellule infiammatorie al loro interno ¹⁶, né si può escludere che gli stent stessi favoriscano la conseguente occlusione tramite un meccanismo di ipersensibilità di IV° tipo ¹⁷.

La sindrome di Kounis è stata inoltre riscontrata anche in pazienti giovani con le coronarie apparentemente indenni ¹⁸ e, sebbene più raramente, può comparire anche in corso di una reazione allergica cutanea di entità minore rispetto all'anafilassi, come ad esempio una sindrome orticaria-angioedema ^{19,20} evenienza che si è verificata nel caso del nostro secondo paziente.

Per quanto riguarda l'impiego dell'adrenalina, che in corso di reazione anafilattica è fortemente raccomandato dalle linee guida ²¹, nel caso della sindrome di Kounis è estremamente controverso ²². In taluni casi essa sembra precipitare l'ischemia miocardica, aumentando la frequenza e il consumo di ossigeno da parte del muscolo cardiaco ²² o peggiorare eventuali aritmie indotte dall'ischemia, senza contare che l'improvviso rialzo pressorio può comportare la rottura di pre-esistenti lesioni ateromatose dei vasi cardiaci nella 2° variante della sindrome ²². È stato invece suggerito che gli alti dosaggi dei corticosteroidi sistemici risultino più efficaci nel contrastare il vasospasmo coronarico ²³. Nel nostro primo paziente abbiamo effettuato infatti la somministrazione contemporanea di nitrati e glucocorticoidi sistemici, monitorando costantemente la pressione arteriosa.

Finora in letteratura sono stati segnalati più di una ventina di casi di sindrome di Kounis indotta da antibiotici betalattamici ⁶ e nella maggior parte dei casi l'amoxicillina era la molecola più frequentemente coinvolta, seguita da varie cefalosporine, dalla penicillina e dal sulbactam/ampicillina, ma il nostro è il primo caso di sindrome di Kounis dovuto all'impiego di piperacillina/tazobactam ²⁴.

L'associazione piperacillina, una penicillina semisintetica, e tazobactam, un inibitore delle betalattamasi è un'associazione molto efficace che trova largo impiego nelle infezioni polmonari.

Le IgE specifiche effettuate con metodica ImmunoCAP (Phadia) risultavano negative per la penicillina G (determinante maggiore), la penicillina V (determinante minore) e l'amoxicillina, mentre IgE specifiche per l'ampicillina, farmaco che era già stato somministrato al paziente nel precedente ricovero del 2002 erano ancora presenti e dosabili, sia pure a bassi livelli, confermando l'esistenza di una sensibilizzazione allergica all'ampicillina e presumibilmente anche alla piperacillina, che era stata somministrata al paziente nel ricovero del 2005 in Chirurgia Toracica.

Le IgE sembravano inoltre selettive e specifiche per la catena laterale, che nella piperacillina, una ureidopenicillina derivata dall'ampicillina, è rappresentata da una ariglicina.

Romano et al. avevano già segnalato la possibilità di una sensibilizzazione selettiva verso la piperacillina²⁵; infatti nel paziente da noi seguito non si evidenziava un incremento delle IgE specifiche per i determinanti maggiori (Penicilloile G) e minori (Penicilloile V) della penicillina, per l'ampicillina o l'amoxicillina, suggerendo che non vi era cross-reattività allergica con tali penicilline.

La selettività delle IgE specifiche rivolte verso le catene laterali delle beta-lattamine piuttosto che verso l'anello betalattamico è stata evidenziata da numerosi studi in vivo e in vitro^{26,27}.

Recentemente IgE specifiche per la piperacillina sono state isolate in vitro con l'impiego di un coniugato piperacillina-albumina²⁸. Per la complessità della manifestazione clinica, anafilassi associata ad ischemia miocardica acuta da vasospasmo, non si è ritenuto opportuno procedere ai test allergologici in vivo in tale paziente, per i potenziali rischi connessi alla loro esecuzione, già segnalati da alcuni autori^{29,30} e capaci di determinare non solo una nuova pousse anafilattica, ma anche l'ischemia miocardica³¹. Nel caso del primo paziente, il meccanismo IgE-mediato è stato evidenziato in

maniera indiretta tramite l'incremento delle IgE totali, non avendo il nostro laboratorio il kit per il dosaggio della triptasi mastocitaria. In precedenza Blanca et al. avevano infatti dimostrato, in un paziente con anafilassi da cefuroxime, la presenza delle IgE specifiche per cefuroxime 3 giorni dopo la reazione acuta. L'incremento delle IgE specifiche si rifletteva su quelle totali (554 IU/ml) tramite una risposta "esplosiva" delle IgE e tali livelli continuavano a rimanere elevati a un controllo in 51° giornata (624 IU/ml) prima di iniziare a decrescere, pur rimanendo presenti dopo 115 giorni dallo shock anafilattico³².

Per quanto riguarda il secondo paziente, i Cardiologi si limitarono a raccomandargli di evitare l'assunzione di fluorochinoloni, senza effettuare alcuna indagine allergologica.

Anche per altri fluorochinoloni quali la ciprofloxacina è stata segnalata la possibilità di indurre una sindrome di Kounis³³.

Conclusioni

La sindrome di Kounis rappresenta una emergenza clinica potenzialmente letale e misconosciuta, il cui trattamento richiede una terapia d'urgenza di tipo intensivistico con competenze cardiologiche che, per la sua formazione culturale, non sempre l'allergologo ed immunologo clinico padroneggia adeguatamente. Tuttavia, dal momento che la sindrome di Kounis viene riconosciuta e segnalata sempre più frequentemente in letteratura³⁴ è opportuno che lo specialista in Allergologia ed Immunologia Clinica sia a conoscenza che ogni reazione anafilattica può essere complicata nel suo decorso da un vasospasmo coronarico in grado ed evolvere verso l'infarto miocardico acuto anche in soggetti giovani e senza fattori di rischio per coronaropatie.

Bibliografia

- Kounis NG, Zavras GM. *Histamine induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina*. Br J Clin Pract 1991;45:121-8.
- Patella V, Triggiani M, Florio G, et al. *Cardiovascular diseases and anaphylaxis: the role of cardiac mast-cells*. Ital J Allergy Clin Immunol 2007;17:135-42.
- Taggar JS, Watson T, Musarrat K, et al. *Kounis syndrome presenting as ST-segment elevation myocardial infarction following a hymenoptera (bee) sting*. Int J Cardiol 2009;135:e30-3.
- Kogias JS, Sideris SK, Anifadis SK. *Kounis syndrome associated with hypersensitivity to hymenoptera stings*. Int J Cardiol 2007;114:252-5.
- Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis SE, et al. *Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion*. Int J Clin Pract 2003;57:622-4.
- Ridella M, Bagdure S, Nugent K, et al. *Kounis syndrome following the betalactam antibiotics use: review of literature*. Inflamm Allergy Drug Targets 2009;8:11-6.
- deGroot JW, Gosselink AP, Ottervanger JP. *Acute S-T segment elevation myocardial infarction associated with diclofenac induced anaphylaxis: case report*. Am J Crit Care 2009;18:386-7.
- Cistero A, Urias S, Guindo J, et al. *Coronary artery spasm and acute myocardial infarction in naproxen associated anaphylactic reaction*. Allergy 1992;47:576-8.
- Park JM, Cho J, Cung SP, et al. *Kounis syndrome captured by coronary angiography*. Am Journ Emerg Med 2010;28:e645-e648.
- Nikolaïdis LA, Kounis NG, Grandman AH. *Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome*. Can J Cardiol 2002;18:508-11.
- Fishbein MC, Wang T, Matijasevic M, et al. *Myocardial tissue troponin T and I. An immunohistochemical study in experimental models of myocardial ischemia*. Cardiovascul Pathol 2003;12:65-71.
- Biteker M, Duran NE, Biteker FS, et al. *Kounis syndrome secondary to cefuroxime-axetil use in an octogenarian*. J Am Geriatr Soc 2008;56:1757-8.
- Atay O, Radhakrishnan K, Arruda J, et al. *Severe chest pain in a pediatric ulcerative colitis patient after 5-aminosalicylic acid therapy*. World J Gastroenterol 2008;14:4400-2.
- Biteker M, Duran NE, Biteker FS, et al. *Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome*. Eur J Pediatr 2010;169:27-9.
- Kounis NG, Hahalis G, Theoharides T. *Coronary stents, hypersensitivity reactions and the Kounis syndrome*. J Interv Cardiol 2007;20:314-23.

- ¹⁶ Tsigkas G, Chouchoulis K, Theopoulos K, et al. *Allergic reaction reveals a non-lethal late stent thrombosis. A new subtype of Kounis syndrome?* Int J Cardiol 2011;149:281-2.
- ¹⁷ Svedmann C, Ekvist S, Moller H, et al. *A correlation found between contact allergy to stent materials and restenosis of the coronary arteries.* Contact Dermatitis 2009;60:158-64.
- ¹⁸ Gikas A, Lazaros G, Konotou-Fili K. *Acute ST segment elevation myocardial infarction after amoxycillin induced anaphylactic shock in a young adult with normal coronary arteries.* Heart Views 2004-2005;5:89-94.
- ¹⁹ Gupta MK, Gupta K, Rezaei F. *Histamine - can it cause an acute coronary event?* Clin Cardiol 2001;24:258-9.
- ²⁰ Vaswaani SK, Plack RH, Norman PS. *Acute severe urticaria and angioedema leading to myocardial infarction.* Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77:101-4.
- ²¹ Liebermann P. *The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameters.* JACI 2006;115(Suppl 2):S483-523.
- ²² Cevik C, Nugent K, Shome GP, et al. *Treatment of Kounis syndrome.* Int Journ Cardiol 2010;143:223-6.
- ²³ Takagi S, Goto Y, Hirose E, et al. *Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids. Coronary arterial hyperreactivity caused by local inflammation?* Circul J 2004 68:17-22.
- ²⁴ Calogiuri GF, Nettis E, Di Leo E, et al. *Kounis Syndrome induced by intravenous administration of piperacillin/tazobactam: a case report.* Int J Cardiol 2012;155:e42-4.
- ²⁵ Romano A, Di Fonso M, Viola M, et al. *Selective hypersensitivity to piperacillin.* Allergy 2000;55:787.
- ²⁶ Baldo BA. *Penicillins and cephalosporins as allergens: structural aspects of recognitions and cross-reactions.* Clin Exp Allergy 1999;29:744-9.
- ²⁷ Antunez C, Fernando T, Blanca-Lopez M, et al. *IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response.* Allergy 2006;61:940-6.
- ²⁸ Kim JE, Kim SH, Kim JH, et al. *A case of piperacillin-induced occupational anaphylaxis: detection of serum IgE to piperacillin-HSA conjugate.* J Korean Med Sci 2011;26:682-5.
- ²⁹ Weber-Mani U, Pichler WJ. *Anaphylactic shock after intradermal testing with betalactam antibiotics.* Allergy 2008;63:785.
- ³⁰ Riezzo I, Bello S, Neri M, et al. *Ceftriaxone intradermal test-related anaphylactic shock: a medico-legal nightmare.* Allergy 2010;65:130-1.
- ³¹ Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Gil-Adrados AC, et al. *Acute coronary syndrome due to amoxicillin allergy.* Allergy 2004;59:466-7.
- ³² Saenz de San Pedro B, Mayorga C, Torres MJ, et al. *Boosted IgE response after anaphylaxis reaction to cefuroxime with cross-reactivity with cefotaxime.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:101-3.
- ³³ Alimpanis G, Siahos S, Karogiannis NC, et al. *Kounis syndrome: two extraordinary cases.* Int J Cardiol 2011;147:e35-8.
- ³⁴ Gazquez V, Dalmau G, Gaig P, et al. *Kounis syndrome: report of 5 cases.* J Invest Allergol Clin Immunol 2010;20:162-5.