

Apical ballooning syndrome o sindrome *tako-tsubo*

Dallo “stato dell’arte” alla pratica clinica

G. Alunni, L. Checco, A. Mazzanti,
G. Villata, S. Lollino, S. Marra

*S.C. Cardiologia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera
San Giovanni Battista – Molinette, Torino*

Abstract

Il “ballooning” transitorio dell’apice del ventricolo sinistro è una sindrome caratterizzata da transitoria disfunzione ventricolare sinistra, alterazioni elettrocardiografiche che possono mimare un infarto miocardico acuto e minime alterazioni dei marcatori enzimatici di danno miocardico, in assenza di una malattia coronaria critica. Questa sindrome è stata descritta per la prima volta in Giappone e il nome *tako-tsubo* deriva dalle alterazioni cinetiche acute del ventricolo sinistro, che gli conferiscono una forma simile al cestello (detto appunto *tako-tsubo*) che un tempo i pescatori giapponesi usavano per catturare i polipi. Le informazioni concernenti la sindrome sono limitate e basate solo su case-report o, in ogni caso, su un numero limitato di pazienti. Una delle caratteristiche della disfunzione transitoria dell’apice del ventricolo sinistro è che i pazienti descrivono un evento stressogeno (psicologico o fisico) prima dell’inizio dei sintomi. L’eziologia della malattia non pare legata a un singolo fattore eziopatologico, anche perché, come detto, le casistiche sono ancora piuttosto esigue. Non esiste un chiaro algoritmo per il trattamento dei pazienti con ballooning transitorio dell’apice del ventricolo sinistro. La *tako-tsubo-like syndrome* mima in tutto il suo decorso una sindrome coronarica acuta (in questo caso STEMI) e solo l’assenza di alterazioni coronariche significative, con alterazioni dei segmenti anteriori medi e apicali del ventricolo sinistro, associata alla presentazione clinica (stress emotivo) ha potuto differenziarla dall’infarto miocardico acuto. In conclusione, rimangono ancora molti lati oscuri di questa patologia dal punto di vista sia eziopatogenetico sia diagnostico, ma è evidente che *tako-tsubo* è una complessa sindrome, con strategie terapeutiche diverse da quelle della sindrome coronarica acuta.

Parole chiave: Cardiomiopatia *tako-tsubo*; Ballooning transitorio del ventricolo sinistro; Sindrome coronarica acuta; Disfunzione ventricolare sinistra.

Transient left ventricular apical ballooning syndrome is a cardiac syndrome characterized by transient left ventricular dysfunction, electrocardiographic changes that mimic acute myocardial infarction and minimal release of myocardial enzymes in absence of obstructive coronary artery disease. This syndrome was first described in 1991 in Japan and called *tako-tsubo* with reference to the associated left ventricular morphological features. In fact, *tako-tsubo* is a pot with a round bottom and narrow neck used for trapping octopuses in Japan. The information concerning this syndrome is limited and based mainly on case reports and case series, frequently comprising few patients. Patients with apical ballooning syndrome typically describe a stressful event (either emotional or physical) prior to the onset of symptoms. The transient left ventricular apical ballooning syndrome often has a clinical presentation very similar to that of ACS (in our case report STEMI) and only the absence of obstructive coronary artery disease to coronary angiography allows us to differentiate it from an ACS. No clear algorithm has been proposed as far as the management of patients with apical ballooning left ventricular syndrome is concerned, but differentiating the syndrome from ACS is important, as misdiagnosis may result in treatment with thrombolytic agents and may pose patients at unnecessary risk of bleeding. In summary, several questions remain unanswered and further research is needed to clarify these issues; clinicians should consider *tako-tsubo* syndrome a typical complex pathology with important different therapeutics strategies as compared to ACS.

Key words: *Tako-tsubo* cardiomyopathy; Left ventricular ballooning syndrome; Acute coronary syndrome; Left ventricular dysfunction.

INTRODUZIONE

Il transitorio ballooning dell'apice del ventricolo sinistro è una sindrome caratterizzata da transitoria disfunzione ventricolare sinistra, da alterazioni elettrocardiografiche che possono mimare un infarto miocardico acuto e da minime alterazioni dei marcatori di danno miocardico, in assenza di una malattia coronarica critica >50%¹ (vedi la Sezione "Sintomatologia, diagnosi e prognosi").

La sindrome è stata classificata per la prima volta nel 1991 in Giappone e il nome *tako-tsubo* deriva dalle alterazioni cinetiche acute del ventricolo sinistro, che assume una forma simile al cestello (detto appunto *tako-tsubo*) che un tempo i pescatori giapponesi usavano per catturare i polipi.

Fino al 1991, infatti, i pochi casi segnalati in letteratura erano rappresentati esclusivamente da pazienti giapponesi.¹⁻⁴ Solo recentemente, forse anche per l'espansione della coronarografia ed eventuale angioplastica primaria per la cura dell'infarto e/o della sindrome coronarica acuta, sono stati riportati casi nella popolazione caucasica, sia in Europa sia in America del Nord.⁵⁻⁷

Tuttavia, le informazioni concernenti questa sindrome sono limitate e basate solo su case report o, in ogni caso, su casistiche limitate.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza della cardiomiopatia *tako-tsubo* rimane incerta. In un recente studio condotto negli USA⁸ tra il 2002 e il 2003 è stata riportata un'incidenza del 2,2% dei pazienti con STEMI. Altri studi, soprattutto giapponesi, riportano un'incidenza tra l'1,7%⁹ e il 2%¹⁰ tra i pazienti che si presentavano con dispnea o dolore toracico e alterazioni ST suggestive per infarto acuto.

In una recente rassegna,¹¹ è stato confermato che il sesso femminile è maggiormente colpito, con una percentuale intorno al 95% rispetto al sesso maschile. L'età più interessata è quella tra 58 e 77 anni.¹¹ È curioso il fatto che i pazienti con questa sindrome non abbiano elevati fattori di rischio coronarico.

EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

L'eziologia della malattia non pare legata a un singolo fattore, anche perché, come detto, le casistiche sono ancora piuttosto esigue. La combinazione di un flusso rallentato nei tre rami coronarici con l'assenza di stenosi critiche nei vasi epicardici stessi sembrerebbe deporre per un'alterazione del microcircolo; alcuni Autori hanno notato che in tutti i pazienti con cardiomiopatia *tako-tsubo* vi erano in una o più coronarie epicardiche significative anomalie del TIMI score index, valutando tale dato suggestivo di alterazioni del microcircolo.⁸ Non è chiaro, però, se ciò sia la causa o l'effetto della discinesia dei segmenti apicali in questo tipo di pazienti; infatti, la valutazione della riserva di flusso con Doppler wire in alcuni pazienti non ha evidenziato variazioni compatibili con alterazioni del microcircolo.¹² Un'altra possibilità sembrerebbe legata a un'alterazione del sistema catecolaminico (adrenalina e suoi metaboliti), come già segnalato nel feocromocitoma o nell'emorragia subaracnoidea. Diverse sono le evidenze di un'aumentata concentrazione plasmatica di noradrenalina.^{10,13-15} Un tipico ballooning apicale del ventricolo sinistro è stato ottenuto in ratti come risposta a uno stress emozionale e prevenuto dalla somministrazione di beta-bloccanti;¹⁶ inoltre, anche il legame temporale tra l'evento stressogeno e la malattia (anche nella nostra paziente) potrebbe avvalorare tale ipotesi. Il motivo per cui lo stunning miocardico si localizza preferenzialmente all'apice del ventricolo sinistro potrebbe essere il fatto che, come dimostrato in alcuni studi su animali,^{17,18} l'apice ha una densità maggiore di recettori adrenergici rispetto alla base.

Altre teorie sono state ipotizzate per spiegare l'eziologia del transitorio ballooning dell'apice del ventricolo sinistro, come la transitoria ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro e lo spasmo coronarico; alcuni Autori hanno tentato di indurre vasospasmo in pazienti colpiti da questa sindrome, con risultati contrastanti.¹⁹ Un'altra teoria, che non ha avuto grande seguito, è l'ipotesi di una miocardite, ma le biopsie endomiocardiche non l'hanno confermata.²⁰ Bisogna quindi attendere studi futuri per una migliore comprensione dell'eziopatogenesi della sindrome.

SINTOMATOLOGIA, DIAGNOSI E PROGNOSI

Una delle caratteristiche della disfunzione transitoria dell'apice del ventricolo sinistro è che i pazienti descrivono un evento stressogeno prima dell'inizio dei sintomi. Questo evento può essere psicologico (decesso inaspettato di un caro, abusi domestici, animate discussioni, diagnosi mediche catastrofiche, catastrofici crolli finanziari) o fisico (attacco asmatico acuto, gastroscopia, sforzi fisici estremi).

Bybee et al. hanno indicato come responsabile uno stress psicologico nel 14-38% dei pazienti e uno stress fisico nel 17-77% dei casi.²⁰ Tuttavia, sebbene esista una correlazione tra sindrome ed evento stressogeno, quest'ultimo non è indispensabile per la diagnosi.

I sintomi più frequenti sono il dolore toracico (67%) e la dispnea (17,8%), anche se alcuni pazienti possono presentare un quadro clinico molto drammatico, con shock cardiogeno (4,2%) o fibrillazione ventricolare (1,5%).¹¹

Le alterazioni elettrocardiografiche più frequenti sono quelle riscontrate durante una sindrome coronarica acuta, con sopraslivellamento del tratto ST o inversione delle onde T, di solito durante la fase acuta o subacuta e in genere nelle derivazioni anteriori. L'evoluzione sembra quella di un infarto miocardico anteriore con comparsa di onde Q e alterazioni correlate delle onde T.

Gli esami di laboratorio mostrano tipicamente un'elevazione dei marcatori di danno miocardico (troponina I o T, CK/MB),^{6,11,19,21} sebbene tali indici non raggiungano mai valori molto elevati. Infatti, il grado di disfunzione del ventricolo sinistro (all'ecocardiografia o alla ventricolografia) non sembra correlato ai livelli sierici dei marcatori di danno miocardico. Questo sembra avvalorare l'ipotesi secondo la quale la sindrome non sarebbe correlata a una disfunzione coronarica.

La coronarografia (con eventuale ventricolografia) rimane il gold standard per la diagnosi di sindrome tako-tsubo. In tutti i pazienti sottoposti a tale metodica non è stata evidenziata malattia coronarica critica (stenosi >50%). La ventricolografia dimostra grave disci-

nesia anteroapicale con ipercontrattilità dei segmenti basali, con frazione di eiezione del 20-40%.

L'ecocardiografia generalmente conferma la presenza di acinesia o discinesia anteroapicale, con la possibilità di valutare eventuali disfunzioni valvolari correlate (insufficienza mitralica) o, ad esempio, la formazione di trombi legata all'acinesia anteroapicale. Altre metodiche di imaging, come la scintigrafia miocardica, mostrano ipocaptazione del radiofarmaco in sede anteroapicale nella fase acuta, con ripresa della normale captazione dopo settimane dall'evento acuto.¹² Tuttavia, dopo un periodo di settimane o mesi tutti i pazienti che sopravvivono alla fase acuta al follow-up di controllo mostrano un netto miglioramento della cinesi ventricolare sinistra con frazione di eiezione del 60-70%.

Recentemente, un gruppo di Autori della Mayo Clinic ha proposto un sistema per diagnosticare la malattia basato su 4 punti:²¹

1. Acinesia o discinesia transitoria dell'apice ventricolare sinistro con esclusione dei segmenti basali
2. Assenza di malattia coronarica critica o di rottura acuta di una placca preesistente
3. Alterazioni ECG compatibili con SCA (sindrome coronarica acuta)
4. Assenza di recenti traumi, feocromocitoma, emorragia subaracnoidea, cardiomiopatia ipertrofica.

Questa strategia diagnostica, tuttavia, richiede inevitabilmente la possibilità di usufruire nelle 24 ore di una sala di emodinamica nella fase acuta della malattia e non sempre ciò è possibile; di conseguenza, la sindrome rimane ancora sottodiagnosticata.

In ogni caso, la prognosi di questi pazienti è generalmente favorevole. La mortalità ospedaliera è intorno all'1,1% (range 0,4-3%)¹¹ e la complicanza più comune è lo scompenso cardiaco, con o senza edema polmonare. Solo una piccola percentuale dei pazienti colpiti recidiva (17,7%),¹¹ sebbene i dati in letteratura siano ancora frammentari e con casistiche ridotte per giungere a una conclusione certa.

TERAPIA

Non esiste un chiaro algoritmo per il trattamento dei pazienti con ballooning transitorio dell'apice del ventricolo sinistro. Molti pazienti vengono trattati secondo le linee guida per il trattamento della SCA, anche perché, come visto, la presentazione clinica è molto simile. Ciò comporta, per i centri non dotati di emodinamica, rischi emorragici per pazienti che in realtà non hanno necessità di un trattamento trombolitico e che, inoltre, hanno una buona prognosi. Sfortunatamente, a eccezione della coronarografia in urgenza, non esistono tuttora dati clinici, strumentali o laboratoristici specifici per definire tale patologia in fase acuta. Tuttavia, la presentazione di una paziente di sesso femminile, in postmenopausa, con storia di recente stress fisico o psichico, fattori di rischio coronarici relativamente scarsi ed evidenza ecocardiografica di alterazioni della cinesi caratteristiche di questa sindrome, dovrebbe privilegiare la coronarografia urgente in alternativa alla trombolisi, anche perché il trattamento con terapia medica (beta-bloccanti) ha un notevole impatto prognostico,⁴ prevenendo o riducendo l'ostruzione transitoria all'efflusso ventricolare sinistro, causata dall'ipercinesia dei segmenti basali.

CASO CLINICO

G.R., soggetto di sesso femminile, 65 anni.

Ipertensione arteriosa nota da anni, familiarità positiva per CAD. Nessun precedente cardiologico.

Un'ora dopo un importante stress emotivo (comunicazione del decesso del marito), ha sviluppato dolore toracico oppressivo, irradiato al giugulo, durato circa 40 minuti.

In Pronto Soccorso, il dolore era ancora presente.

Il quadro obiettivo cardiopolmonare era caratterizzato da:

- Pressione arteriosa 110/60 mmHg a sinistra e 110/70 mmHg a destra
- Tc 36°C
- Frequenza cardiaca 70 bpm ritmica
- Sat O₂ in aria 97%
- EOC: toni ritmici, presenza di IV tono
- EOP: murmure vescicolare presente, senza segni di stasi polmonare
- EOv: polsi presenti normoisofimici
- EOA: addome trattabile non dolente né dolorabile
- All'elettrocardiogramma, presenza di sopraslivellamento del tratto ST in DI-AVL, V2-V5 (Figura 1)
- Alla radiografia del torace, nessuna evidenza di

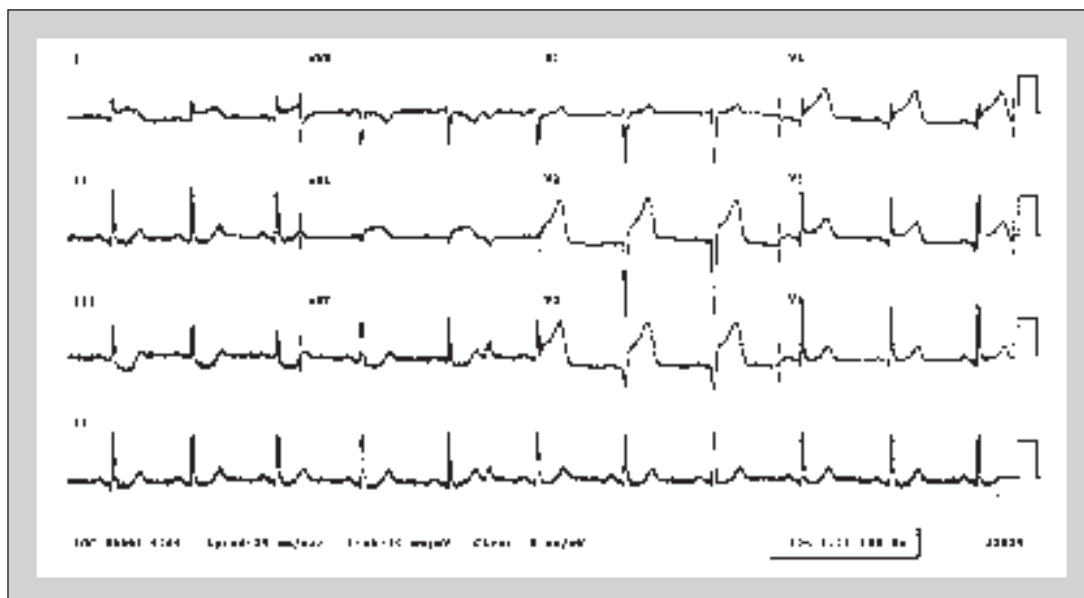


Figura 1. Elettrocardiogramma in 12 derivazioni che mostra il sopraslivellamento ST in DI-aVL, V2-V5.

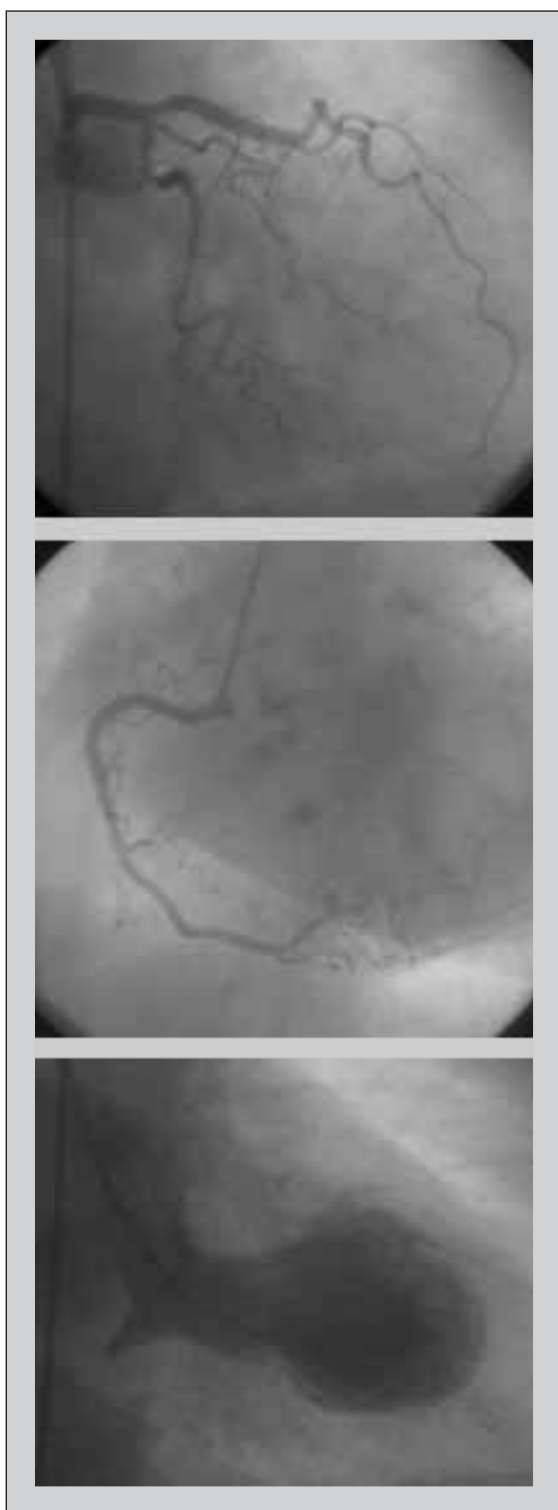


Figura 2. Normalità delle coronarie epicardiche (riquadri superiori). Aspetto caratteristico, simil-tako-tsubo, del ventricolo sinistro in sistole dovuto all'acinesia dei segmenti apicali e medi (riquadro inferiore).

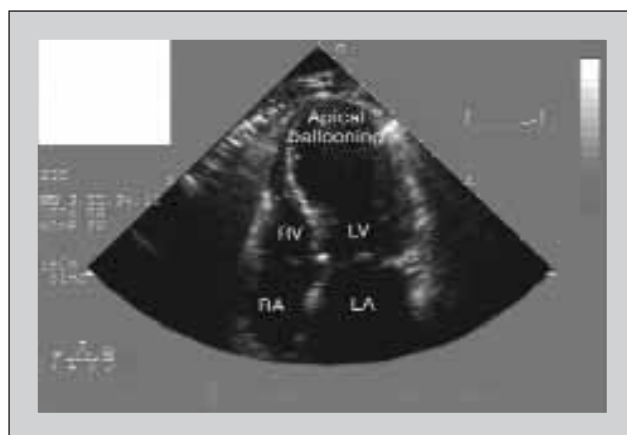


Figura 3. Immagine ecocardiografica 4 camere apicale, in sistole, che evidenzia acinesia dei segmenti apicali e medi del ventricolo sinistro.

lesioni pleuro-parenchimali in atto, con ombra cardiovascolare regolare.

Dato il forte sospetto di STEMI (infarto miocardico con sopraslivellamento ST) anterolaterale ed essendo il nostro Centro dotato di emodinamica, la paziente è stata inviata per essere sottoposta a coronarografia urgente ed eventuale angioplastica primaria.

All'arrivo in UTIC, il reperto cardiopolmonare era sostanzialmente invariato. È stata impostata una terapia con beta-bloccanti, aspirina, eparina non frazionata e nitroderivati endovenosi; quindi, la paziente è stata sottoposta a coronarografia, che ha evidenziato coronarie epicardiche prive di lesioni significative. La successiva ventricolografia ha evidenziato un'acinesia dei segmenti anterolaterale e apicale del ventricolo sinistro, con aspetto compatibile a cardiomiopatia *tako-tsubo* (Figura 2).

Gli enzimi cardiaci a tre ore dall'inizio dei sintomi mostravano un minimo aumento della Tpl (0,06 ng/ml), con CK/MB ancora nei limiti di normalità. L'evoluzione delle ore successive ha mostrato l'incremento della Tpl, con aumento anche degli altri indici di citolisi cardiaca (CK/MB), come si osserva in una modesta necrosi miocardica. L'ecocardiogramma eseguito nelle ore seguenti ha confermato le marcate alterazioni della cinesi in sede anteriore media e apicale, con normo-ipercinesi dei segmenti basali e grave riduzione della funzione sistolica globale ventricolare sinistra (FE 30%) (Figura 3).

Nella successiva degenza è stata impostata una terapia con ACE-inibitori e ottimizzata quella con beta-bloccanti e diuretici. Il monitoraggio telemetrico ripetuto non ha evidenziato aritmie iper- o ipocinetiche.

La successiva degenza è stata regolare e l'ecocardiogramma predimissione ha evidenziato un lieve miglioramento della funzione ventricolare sinistra (FE 37%). Alla dimissione sono stati programmati ecocardiogramma, ECG e visita cardiologica a 1 e 3 mesi.

L'ecocardiogramma eseguito a tre mesi della dimissione ha evidenziato un netto miglioramento della funzione ventricolare sinistra (FE 55%), con sfumata ipocinesia della parete anteriore media e normocinesi dei restanti segmenti.

CONCLUSIONI

Rimangono ancora molti i lati oscuri della sindrome *tako-tsubo* dal punto di vista sia eziopatogenetico sia diagnostico, ma è evidente come anche l'animale da cui in parte prende il nome (polpo) ne rispecchia l'oscurità. Bisognerà aspettare casistiche più ampie, che sicuramente verranno pubblicate sia per l'interesse suscitato dalla patologia sia per il diffondersi dell'emodinamica interventistica come primo trattamento della patologia coronarica acuta.

Come dimostra anche il nostro caso clinico, la cardiomiopatia *tako-tsubo* mima in tutto il suo decorso una sindrome coronarica acuta (in questo caso STEMI); solo l'assenza di alterazioni coronariche significative, con alterazioni dei segmenti anteriori medi e apicali del ventricolo sinistro, associata alla presentazione clinica (stress emotivo) ha potuto differenziarla (soprattutto nel trattamento) dall'infarto miocardico acuto. Inoltre, in questo caso il nostro Centro, dotato di emodinamica, è riuscito in breve tempo scegliere la terapia migliore (medica non riperfusiva). Ma cosa sarebbe potuto succedere se, in assenza di emodinamica, si fosse scelto un trattamento riperfusivo farmacologico (trombolitico)? Sicuramente, la paziente (tra l'altro una candidata ideale, non avendo storia di patologie associate) avrebbe rischiato complicanze emorragiche, senza alcun evidente beneficio.

Accontentiamoci, per ora, del nostro buon senso clinico, almeno per evitare che nella fase acuta alcuni pazienti siano sottoposti a trattamenti (trombolisi sistemica) che potrebbero produrre più rischi che benefici.

Ecco perché, davanti a presentazioni cliniche come quella riportata nel nostro case report, bisognerebbe ricordarsi che *tako-tsubo* non è un piatto tipico giapponese, ma una sindrome complessa, con strategie terapeutiche diverse rispetto a quelle della SCA.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Gianluca Alunni

S.C. Cardiologia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista – Molinette

Corso Bramante, 88

10126 Torino

Tel. 011-6335564

Fax 011-6335565

E-mail: galunni@molinette.piemonte.it

Bibliografia

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasm: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203-214.
2. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy (*tako-tsubo* cardiomyopathy) – reversible left ventricular dysfunction with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000;64:156-159.
3. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. *Tako-tsubo*-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:448-455.
4. Ito K, Sugihara H, Kawasaki T, et al. Assessment of ampulla (*tako-tsubo*) cardiomyopathy with coronary angiography, two-dimensional echocardiography and 99m Tc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med* 2001;15:351-355.
5. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in with patients. *Heart* 2003;89:1027-1031.
6. Guttormsen B, Nee L, Makielski JC, et al. Transient left ventricular apical ballooning: a review of the literature. *WMJ* 2006;105(3):49-54.
7. Sganzerla P, Perlasca E, Passeretti B, et al. Un caso di sindrome *tako-tsubo*-like da stress. *Ital Heart J Suppl* 2004;5(12):910-913.
8. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004;94:343-346.
9. Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, et al. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced *tako-tsubo* cardiomyopathy from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2003;92:230-233.
10. Akashi J, Nakazawa K, Sakakibara, et al. 123I-MIBG myocardial scinti-

- graphy in patients with *tako-tsubo* cardiomyopathy. J Nucl Med 2004;45:1121-1127.
11. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or *tako-tsubo* cardiomyopathy: a systematic review. European Heart J 2006;27:1523-1529.
12. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. J Am Coll Cardiol 2003;41:737-742.
13. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005;352:539-548.
14. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with *tako-tsubo* syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. Circ J 2004;68:77-81.
15. Ito K, Sugihara H, Katoh S, et al. Assessment of ampulla (*tako-tsubo*) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT – comparison with acute coronary syndrome. Ann Nucl Med 2003;17:115-122.
16. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, et al. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of *tako-tsubo* cardiomyopathy. Circ J 2002;66:712-713.
17. Pierpont G, De Master E, Cohn J. Regional differences in adrenergic function within the left ventricle. Am J Physiol 1984;246:H824-H829.
18. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. Cardiovascular Research 1993;27:192-198.
19. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001;38:11-18.
20. Bybee K, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimicks ST-segment elevation myocardial infarction. Ann Intern Med 2004;141:858-865.
21. Akashi Y, Musha H, Nakazawa K, et al. Plasma brain natriuretic peptide in *tako-tsubo* cardiomyopathy. Q Med 2004;97:599-607.