

La cardiomiopatia *tako-tsubo*: un caso clinico che simula una sindrome coronarica acuta

C. Frattini, P. Gerardi, S. Papi, G. Gheller, P. Busacca, S. De Crescentini,
C. Generali, M. Pupita, G. Bersigotti, M. Agostini, G. Binetti*

U.O. Cardiologia, Ospedale Fraternita di Santa Maria della Misericordia, Urbino

*Laboratorio di Emodinamica e Angiografia, Ospedale San Salvatore, Pesaro

INTRODUZIONE

La cardiomiopatia da stress è una nuova sindrome clinica caratterizzata da una transitoria e talora grave disfunzione sistolica del ventricolo sinistro che si manifesta con caratteri sovrapponibili a quelli di una sindrome coronarica acuta, accompagnandosi a dolore toracico o dispnea, modificazioni elettrocardiografiche e modesto rilascio degli enzimi di citonecrosi miocardica. È spesso preceduta da un violento stress psichico o fisico (fino al 100% in alcune casistiche).⁵ L'incidenza è maggiore nei soggetti di sesso femminile e in età avanzata e si stima sia pari al 2% circa della popolazione generale (e al 6% circa della popolazione femminile) nell'ambito delle coronarografie eseguite per sospetto IMA.^{18,20} In fase acuta, il ventricolo sinistro assume una morfologia caratteristica, con aneurisma dei segmenti medio-apicali (*apical ballooning*) e ipercinesia di quelli basali: a causa della somiglianza con la forma di un cestello usato dai pescatori giapponesi nella pesca del polipo, Sato et al.,² autori delle prime segnalazioni in letteratura nel 1990, hanno adottato la definizione di cardiomiopatia *tako-tsubo* (da *tako*: polipo, *tsubo*: cestello). Le alterazioni della cinetica del ventricolo sinistro non si accompagnano a stenosi delle coronarie epicardiche e la prognosi a distanza è in genere buona, con ripristino di una normale funzione contrattile in poche settimane; la fase acuta può talora essere drammatica e il paziente può andare incon-

tro a shock e decesso. La patogenesi non è ancora ben definita: è stato studiato il ruolo dello spasmo delle coronarie epicardiche, della disfunzione del microcircolo mediata dal sistema nervoso simpatico, dello "stordimento" del miocardio causato dalle catecolamine, dell'ostruzione dell'efflusso ventricolare; è stato puntualizzato il rapporto tra carenza estrogenica e disfunzione endoteliale e si sono indagate le caratteristiche anatomiche e funzionali della regione apicale del ventricolo sinistro che possono favorire la localizzazione delle alterazioni di cinetica in questa sede. Tuttavia, i risultati delle ricerche non offrono al momento risultati definitivi.^{1,18}

La cardiomiopatia *tako-tsubo* è una sindrome non frequente, ma esiste il sospetto che la sua incidenza sia sottostimata. Il caso clinico riportato presenta caratteristiche compatibili con la cardiomiopatia da stress e potrebbe essere un esempio di come tale sindrome clinica sia stata finora assimilata alla cardiopatia ischemica.

CASO CLINICO

Una donna di 63 anni, P. E., si è presentata nel 2005 al Pronto Soccorso di un ospedale periferico afferente alla nostra UTIC in seguito alla comparsa di dolore retrosternale oppressivo di intensità moderata, non irradiato e non accompagnato da manifestazioni neuro-

vegetative, ancora presente al momento del ricovero. La paziente presentava molteplici fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione arteriosa in terapia con perindopril, diabete mellito di tipo 2 e lieve ipercolesterolemia non trattati farmacologicamente; in anamnesi, un episodio di trombosi venosa retinica all'occhio destro risalente al 2004, in seguito al quale aveva iniziato ad assumere aspirina. Il giorno del ricovero aveva subito un violento stress psichico legato a problemi giudiziari di un familiare. L'elettrocardiogramma all'ingresso ha evidenziato un transitorio e lieve sopraslivellamento del tratto ST in V_1 e V_2 (Figura 1A, B), mentre la troponina I da 0,06 ng/ml è aumentata a 0,88 ng/ml dopo 4 ore circa. La paziente è stata pertanto trasferita con il sospetto di un IMA.

All'ingresso in UTIC persisteva una lieve oppressione toracica in assenza di sintomatologia dispnoica, i valori pressori erano nei limiti e l'obiettività polmonare evidenziava crepitazioni inspiratorie alle basi. L'elettrocardiogramma mostrava ST isoelettrico e inver-

sione dell'onda T in D1, D₂, aVL, V_3 - V_6 (Figura 2). Alla valutazione ecocardiografica si apprezzavano estese alterazioni della cinetica del ventricolo sinistro con acinesia ed ectasia dei segmenti medi e apicali, disfunzione sistolica con FE stimata intorno al 35%, insufficienza mitralica moderata e lieve aumento dei valori pressori in arteria polmonare. Per l'alto profilo di rischio cardiovascolare, la paziente è stata trattata in maniera aggressiva con dose di carico di clopidogrel e terapia ev con eparina sodica, nitroderivati, tirofiban e furosemide. L'elettrocardiogramma alla 24^a ora ha mostrato T negative giganti nelle precordiali con prolungamento dell'intervallo QT (Figura 3); la troponina, contrariamente a quanto le gravi alterazioni della cinetica avrebbero fatto prevedere, era in riduzione già alla 12^a ora (0,84 ng/ml); sempre normali CK-MB, test di flogosi, transaminasi ed elettroliti.

La ventricolografia, eseguita alla 24-36^a ora dall'ingresso in UTIC presso l'Emodinamica di Pesaro, riferimento della rete provinciale cui appartiene la nostra



Figura 1A, B. Elettrocardiogramma all'ingresso in Pronto Soccorso: sopraslivellamento di ST in V_1 e V_2 .

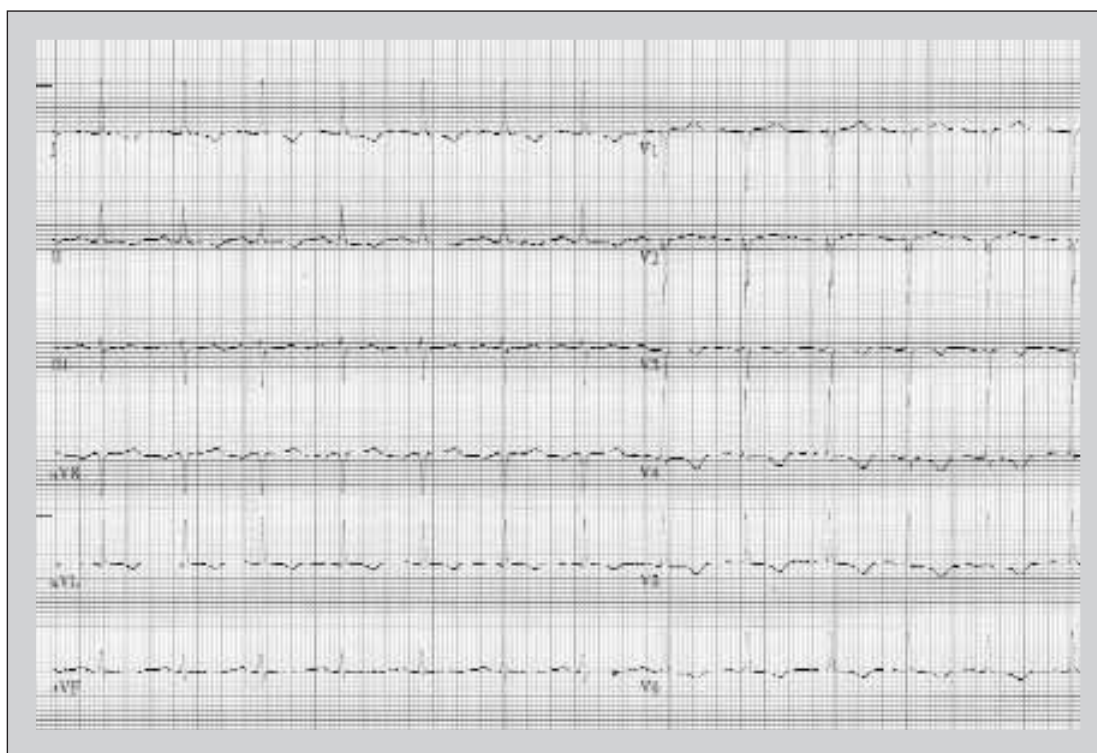


Figura 2. Elettrocardiogramma a 6 ore dall'ingresso: ST isoelettrico e inversione T in D₁, D₂, aVL e V₃-V₆.

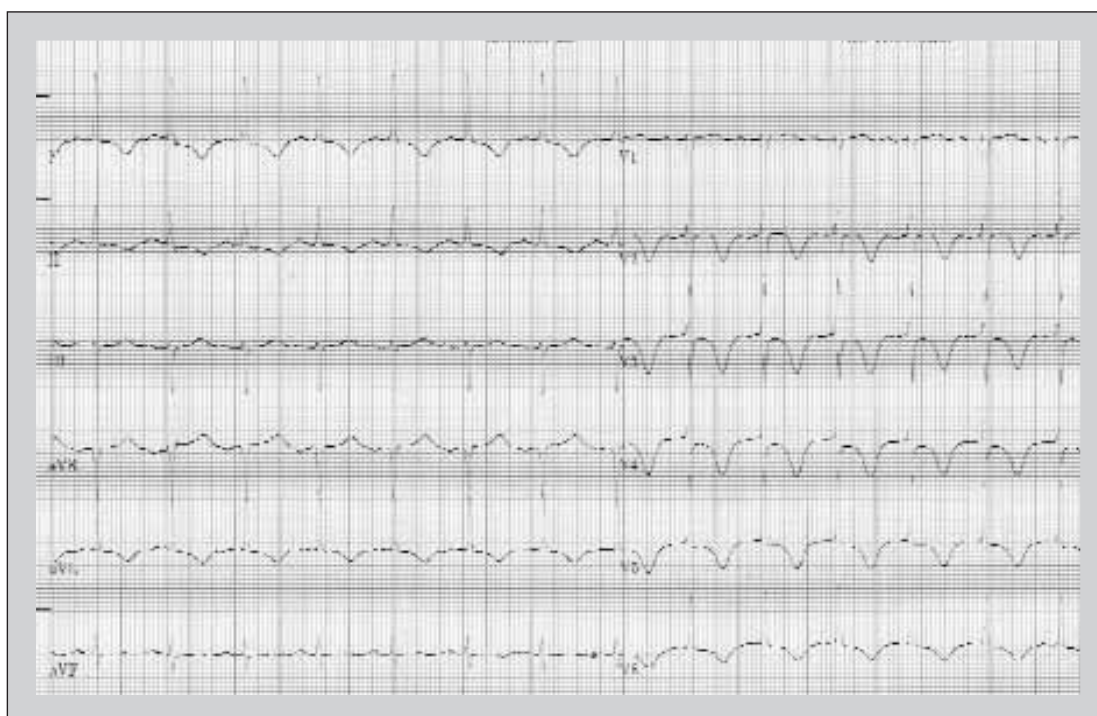


Figura 3. Elettrocardiogramma a 24 ore dall'ingresso: T negative profonde nelle precordiali e QT prolungato.

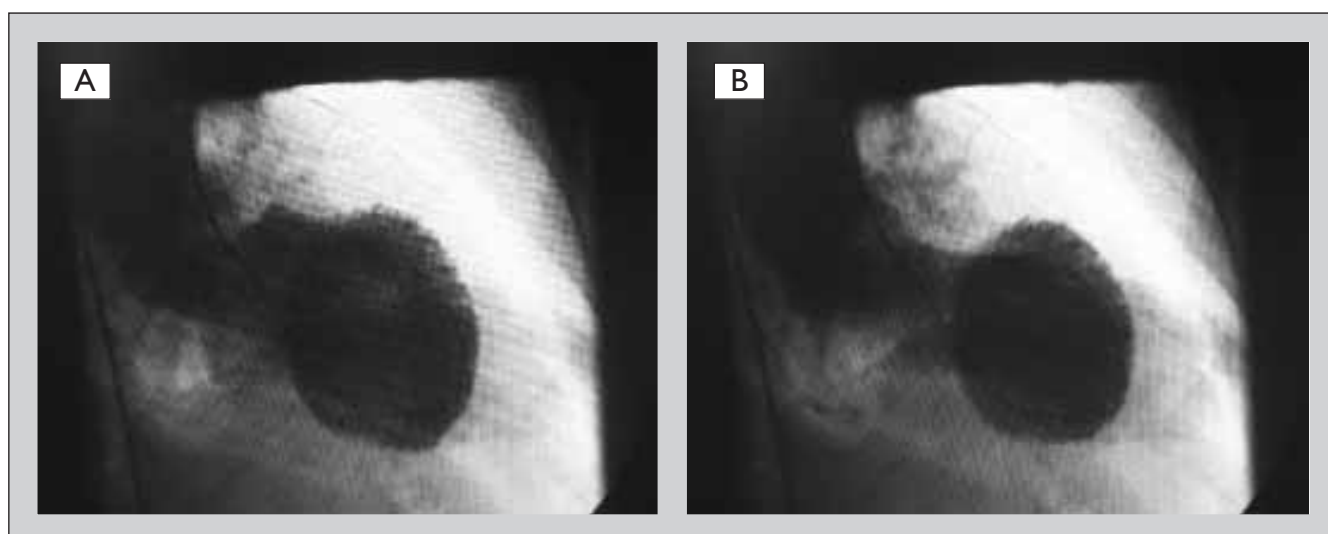


Figura 4. Ventricolografia. A, Diastole. B, Sistole.

cardiologia, ha confermato la grave discinesia apicale del ventricolo sinistro, con funzione ventricolare ridotta e FE stimata intorno al 30% (Figura 4A, B).

La coronarografia ha escluso la presenza di stenosi coronariche, in un circolo coronarico con dominanza destra (Figura 5A, B).

Trattata con terapia medica a base di aspirina, clo-

pidogrel, ACE-inibitori, beta-bloccanti, diuretici e statine, la paziente è stata dimessa dopo 7 giorni di degenza, decorsa senza complicanze, con diagnosi di “sindrome coronarica acuta senza persistente sopraslivellamento ST con evoluzione aneurismatica apicale”.

Un esame ecocardiografico eseguito alla dimissione ha mostrato un lieve miglioramento degli indici di fun-

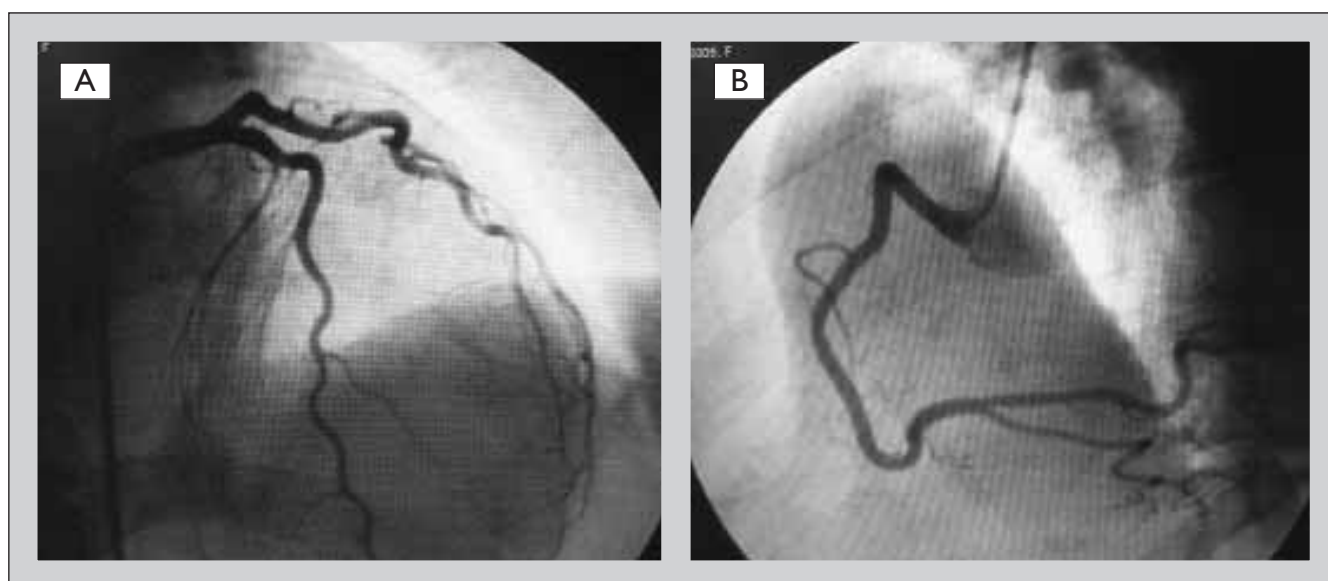


Figura 5A, B. Coronarografia: assenza di stenosi coronariche.

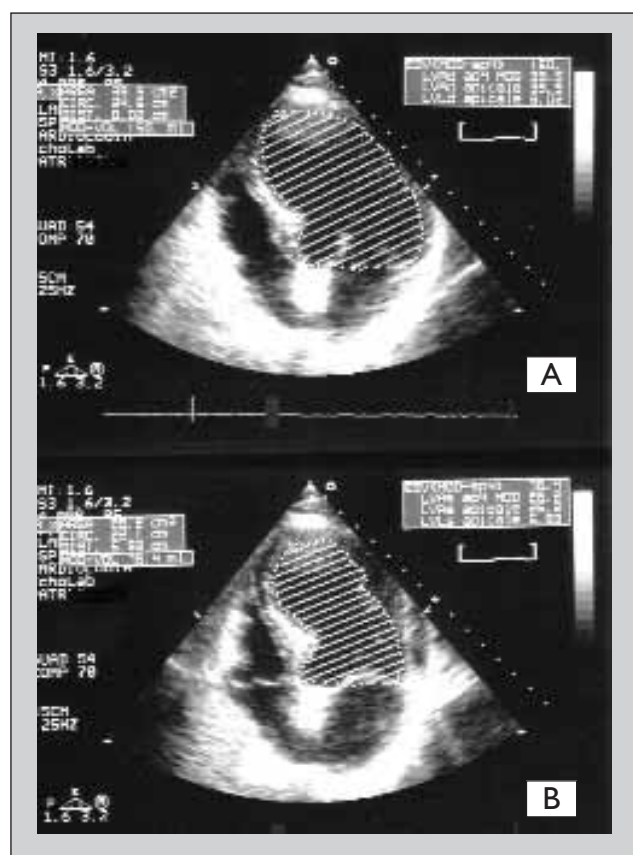


Figura 6. Ecocardiogramma transtoracico, 4 camere apicale; 7^a giornata. A, Diastole. B, Sistole.



Figura 7. Ecocardiogramma transtoracico, 4 camere apicale; Follow-up a due mesi. Fase sistolica.

zione sistolica (FE 45%), pur permanendo l'aspetto dell'aneurisma apicale (Figura 6A, B); la cinetica era completamente normalizzata a una successiva ecocardiografia effettuata dopo circa 2 mesi nel corso del follow-up (Figura 7). La signora continua a essere seguita presso i nostri ambulatori e non ha più presentato eventi. In Figura 8 si può osservare il tracciato elettrocardiografico eseguito a 1 anno dal ricovero.



Figura 8. Elettrocardiogramma eseguito dopo un anno.

DISCUSSIONE

Il caso clinico descritto presenta alcune caratteristiche tipiche della cardiomiopatia da stress, recentemente classificata tra le forme di cardiomiopatia secondaria:²¹

- Ha interessato un soggetto di sesso femminile in età avanzata, in cui è evidente la correlazione temporale con un significativo stress psichico
- Si è manifestato sotto forma di sindrome coronarica acuta, con dolore toracico, modesto aumento della troponina, evidenti alterazioni elettrocardiografiche e compromissione transitoria della cinetica dei segmenti medio-apicali del ventricolo sinistro
- Ha presentato un rapido miglioramento, in assenza di stenosi delle coronarie epicardiche

Negli ultimi anni, favorito dalla diffusione dell'angioplastica primaria e delle indagini coronarografiche nelle sindromi coronariche acute, si è manifestato un crescente interesse nei confronti di questo quadro clinico, la cui frequenza non è elevata, ma neppure trascurabile. Osherov et al.²⁰ hanno osservato l'aspetto di *apical ballooning* in 13 pazienti su 638 sottoposti ad angioplastica primaria nell'arco di 20 mesi circa, pari al 2% dell'intera popolazione, ma al 6% dei soggetti di sesso femminile. Non sappiamo quanti siano i casi caratterizzati da manifestazioni clinicamente attenuate che non arrivano a una precisa definizione angiografica e che non vengono gestiti in ambiente cardiologico.

Una delle caratteristiche peculiari di questa sindrome è lo stretto rapporto esistente con un evento stressante che precede immediatamente l'insorgenza dei sintomi, talora osservato nel 100% dei casi: dei 22 pazienti inclusi nella casistica di Sharkey, 19 avevano subito uno stress psichico e 3 uno stress fisico (rispettivamente, esacerbazione di una grave broncopneumopatia ostruttiva, crisi epilettica, frattura in seguito a incidente domestico).⁵ L'esagerato stimolo adrenergico svolgerebbe un ruolo determinante nella patogenesi dei danni al miocardio,⁶ così come avviene per le alterazioni cardiache osservate in corso di emorragia subaracnoidea o per altre gravi malattie non cardiache.^{4,6,19} Tuttavia, l'esatta patogenesi rimane al momento incerta e verosimilmente presuppone l'intervento di più meccanismi.

È stato ipotizzato che le alterazioni transitorie della cinetica ventricolare possano essere il risultato di un'ischemia transitoria dovuta a multipli spasmi delle coronarie epicardiche, ma l'indagine coronarografica ha evidenziato vasospasmo spontaneo o provocato solo in una minoranza dei casi (ad es., nel 21% delle coronarografie nella casistica di Tsuchihashi e solo in un paziente in quella di Sharkey).^{3,5}

Alterazioni del microcircolo coronarico sono state evidenziate quando valutate con tecniche invasive di misurazione del flusso Doppler intracoronarico, con tecniche scintigrafiche o mediante TIMI frame count,^{7,8,13} non è però chiaro se possano essere considerate un meccanismo patogenetico della sindrome o semplicemente un fenomeno secondario.⁹

Kurisu ha inoltre dimostrato, mediante scintigrafia, che le alterazioni del metabolismo degli acidi grassi risultavano molto più marcate e prolungate nel tempo rispetto alle alterazioni circolatorie, ad avvalorare un'altra ipotesi patogenetica, ovvero quella del danno provocato direttamente dalle catecolamine al muscolo cardiaco, che presenta, nei pochi casi sottoposti a biopsia, aspetti istologici peculiari, come necrosi a bande di contrazione e infiltrati di mononucleati.⁶ Tali alterazioni sono riscontrate post mortem nelle condizioni cliniche caratterizzate da un evidente eccesso di catecolamine, quali il feocromocitoma, l'emorragia subaracnoidea o nei soggetti che muoiono in situazioni di stress acuto.

La regione apicale del ventricolo sinistro sembra avere una maggiore sensibilità alla stimolazione adrenergica.^{10,11} Ueyama et al. hanno riprodotto alterazioni transitorie di cinetica nei segmenti medio-apicali del ventricolo sinistro in ratti sottoposti a uno stress psichico costituito dall'immobilizzazione fisica; tali alterazioni venivano evitate mediante pretrattamento con farmaci ad azione α - e β -bloccante e fortemente ridotte nei ratti di sesso femminile in precedenza ovariectomizzati a cui venivano somministrati estrogeni.^{14,15} La netta prevalenza della sindrome nel sesso femminile potrebbe essere giustificata dalle alterazioni della funzione endoteliale che si verificano nell'età postmenopausale in rapporto alla riduzione dei livelli di estrogeni e da un'aumentata reattività agli stimoli adrenergici.^{12,18}

Non hanno invece trovato conferma altre ipotesi patogenetiche considerate. Ad esempio, non sono mai stati evidenziati elementi che comprovassero un quadro infiammatorio tipico della miocardite; l'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro osservata in alcuni casi sembra essere correlata all'uso di amine simpaticomimetiche più che costituire un meccanismo patogenetico; in ultimo, la chiara dimostrazione che le alterazioni della cinetica ventricolare non sono limitate al territorio di un singolo vaso contrasta con l'ipotesi di una trombolisi spontanea avanzata da alcuni Autori.^{16,17}

Volendo raccogliere in un'interpretazione unitaria il risultato delle osservazioni cliniche e sperimentali condotte in merito, possiamo pensare che la cardiomiopatia *tako-tsubo*, come ipotizza Bybee,¹⁸ potrebbe essere il risultato di uno "stordimento" miocardico mediato dalle catecolamine e provocato dalla combinazione di ischemia miocardica, prodotta da alterazioni diffuse del microcircolo e talora da spasmi delle coronarie epicardiche, con un effetto tossico diretto a danno della cellula miocardica.

Un altro problema dibattuto è se questa forma di cardiopatia possa essere considerata un fenomeno recente, visto che solo in questi ultimi anni si stanno moltiplicando le segnalazioni.¹

Il caso riportato vuole essere un esempio di come, con un'attenta rivalutazione, molti casi "atipici" di sindrome coronarica acuta potrebbero essere meglio interpretati come cardiomiopatia *tako-tsubo*, ad avvalorare l'ipotesi che tale quadro patologico possa essere un'entità clinica finora non riconosciuta e sottostimata più che una "nuova" cardiopatia. La durata della degenza cardiologica si è progressivamente ridotta ed è pertanto difficile cogliere, durante il breve ricovero, il rapido e completo miglioramento delle alterazioni della cinetica ventricolare, elemento caratteristico della sindrome stessa.

Gli studi attualmente in corso intorno a questo quadro clinico ci permetteranno di avere dati più completi in merito all'incidenza, ai fattori di rischio eventualmente presenti e ai meccanismi patogenetici, al fine di ottimizzare la gestione clinica sia in fase acuta sia al follow-up.

La rilevanza clinica nella pratica quotidiana è evi-

dente. Un rapido riconoscimento della disfunzione ventricolare richiede l'esecuzione di un esame ecocardiografico in fase precoce rispetto all'esordio della sintomatologia, così da poter adottare un trattamento farmacologico aggressivo tale da anticipare la regressione della disfunzione stessa e migliorare la prognosi; il riscontro di alterazioni transitorie della cinetica potrebbe essere, inoltre, un elemento fondamentale per una diagnosi altrimenti impossibile da definire nei casi che si presentano con manifestazioni cliniche attenuate.

Mancano al momento protocolli terapeutici specifici per la cardiomiopatia da stress; un aspetto operativo peculiare è quello di riuscire a evitare la somministrazione di terapie fibrinolitiche inopportune nei casi che simulano un infarto miocardico acuto con sopraslivellamento di ST, optando in questi casi per l'esecuzione di un esame coronarografico in urgenza e di un'angioplastica primaria nel caso si dimostrassero stenosi coronariche poiché l'indagine invasiva rimane un passaggio imprescindibile nell'iter diagnostico.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Claudio Frattini

Ospedale Fraternita di Santa Maria della Misericordia
Via Comandino, 70

61029 Urbino

Tel. 0722-301230

E-mail: c.frattini@katamail.com

Bibliografia

1. Dec GW. Recognition of the Apical Ballooning Syndrome in the United States. *Circulation* 2005;111:388-389.
2. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, eds. [Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure] (in Japanese). Tokyo: Kagakuhyouronsya, 1990:56-64.
3. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigators in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:11-18.
4. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, et al. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: a neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:636-640.
5. Sharkey SW, Lesser JR, Andrey G, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111:472-479.

6. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-548.
7. 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.
8. Sadamatsu K, Tashiro H, Maehira N, et al. Coronary microvascular abnormality in the reversible systolic dysfunction observed after noncardiac disease. *Jpn Circ J* 2000;64:789-792.
9. 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.
10. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res* 1993;27:192-198.
11. Hernandez-Pampaloni M, Keng FY, Kudo T, et al. Abnormal longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion gradient by quantitative blood flow measurements in patients with coronary risk factors. *Circulation* 2001;104:527-532.
12. Kneale BJ, Chowieńczyk PJ, Brett SE, et al. Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1233-1238.
13. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2004;45:1121-1127.
14. Ueyama T, Yoshida K, Senba E. Stress-induced elevation of the ST segment in the rat electrocardiogram is normalized by an adrenoceptor blocker. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:384-386.
15. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, et al. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors. *Circ J* 2002;66:712-713.
16. Ibanez B, Navarro F, Farre J, et al. "Tako-tsubo" transient left ventricular apical ballooning is associated with a left anterior descending coronary with a long course along the apical diaphragmatic surface of the left ventricle. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:209-216.
17. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, et al. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 2005;91:102-104.
18. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004;141(11):858-865.
19. Dujardin KS, McCully RB, Wijdicks EF, et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(3):350-357.
20. Osherov ED, et al. Left ventricular apical ballooning: not an uncommon variant of acute myocardial infarction in women. *Clin Cardiol* 2006;29(1):9-12.
21. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G. AHA Scientific Statement: Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 2006;113:1807-1816.

Lecture consigliate

- Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M. Reversible left ventricular dysfunction 'takotsubo' cardiomyopathy related to catecholamine cardiotoxicity. *J Electrocardiol* 2002;35:351-356.
- Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *Q J Med* 2003;96:563-573.
- Akashi YJ, Sakakibara M, Miyake F. Reversible left ventricular dysfunction "takotsubo" cardiomyopathy associated with pneumothorax. *Heart* 2002;87:E1.
- Akashi YJ, Teijima T, et al. Left ventricular rupture associated with Takotsubo Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2004;79:821-824.
- Auer J, Porodko M, Berent R, et al. Transient Left Ventricular Apical Ballooning mimicking acute coronary syndrome in four patients from Central Europe. *Croat Med J* 2005;46(6):942-949.
- Desmet WJR, Adriaenssens BFM, Dens JAY. Apical ballooning of the left ventricle: first series of white patients. *Heart* 2003;89:1027-1031.
- Dote K, Sato H, Uchinda AT, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203-214.
- Girod JP, Messerli AW, Zidar F, et al. Tako-tsubo-like transient left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:e120-e121.
- Ito K, Sugihara H, Katoh S, et al. Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using 99m Tc-tetrofosmin myocardial SPECT – comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med* 2003;17:115-122.
- Kurusu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:743-748.
- Kurusu S, Sato KT, Ishihara M, 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.
- Lipiecki J, Durel N, Decalf V. Transient ballooning of the left ventricular apex. *Arch Mal Coeur* 2005;98:275-280.
- Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-1258.
- Nissen SE. Pathobiology, not angiography, should guide management in acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1035-1035.
- Owa M, Aizawa K, Urasawa N, et al. Emotional stress-induced "ampulla cardiomyopathy": discrepancy between the metabolic and sympathetic innervation imaging performed during the recovery course. *Jpn Circ J* 2001;65:349-352.
- Pison L, De Vusser P, Mullens W. Apical ballooning in relatives. *Heart* 2004;90:e67.
- Rognoni A, Conti V, Leverone M. Sindrome "tako-tsubo-like" in assenza di stress emotivo: descrizione di un caso clinico. *Ital Heart J Supp* 2005;6(11):724-729.
- Sganzerla P, Perlasca E, Passaretti B, et al. Un caso di sindrome "tako-tsubo-like" da stress. *Ital Heart J Supp* 2004;5(12):910-913.
- Suzuki K, Osada N, Akashi YJ, et al. An atypical case of "Takotsubo cardiomyopathy" during alcohol withdrawal: abnormality in the transient left ventricular wall motion and a remarkable elevation in the ST segment. *Ann Intern Med* 2004;43:300-305.