

Άρθρο Ανασκόπησης

Μυοκαρδιοπάθεια Tako-Tsubo: Το Σύνδρομο της “Ραγισμένης Καρδιάς”

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΚΩΥΛΟΥΡΙΣ, ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΠΑΣΤΡΩΜΑΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗΣ,
ΘΕΩΦΩΡΟΣ ΚΡΑΤΗΜΕΝΟΣ, ΠΛΕΥΤΑΡΧΟΣ ΠΙΠΕΡΗΚΕΥΛΑΣ, ΑΝΤΩΝΗΣ Σ. ΜΑΝΩΛΗΣ

Τη Καρδιολογική Κλινική και Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:
Μυοκαρδιοπάθεια
από stress, θύελλα
κατεχολαμινών,
θωρακικό άλγος.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
26 Αυγούστου 2008
Ημερ. αποδοχής:
26 Ιουνίου 2009

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Σπυρίδων Κουλούρης

Κέκροπος 64, Μαρούσι
151 25 Αθήνα
e-mail:
spyridon.koulouris@gmail.com
il.com

Η μυοκαρδιοπάθεια Tako-Tsubo (TTC), είναι μια σπάνια κλινική οντότητα που μιμείται το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αλλά πολλές φορές υποδιαγιγνώσκεται. Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι: οπισθοστερνικό άλγος, ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), ελαφρά αύξηση των καρδιακών ενζύμων και τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας. Πρώτη φορά περιγράφηκε από τους Hikaru Sato και συν.¹ στις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας στην Ιαπωνία. Η ονομασία του συνδρόμου οφείλεται στο γεγονός ότι στην κλασική μορφή της νόσου η αριστερή κοιλία στην συστολή έχει το σχήμα του “tako-tsubo”, ενός δοχείου για παγίδευση χταποδιών που χρησιμοποιείται στην Ιαπωνία και έχει στενό αυχένα και ευρεία κυκλική βάση (Εικόνα 1). Αρχικά υπήρχε η αντίληψη ότι το σύνδρομο εμφανίζονταν αποκλειστικά στους Ιάπωνες λόγω κάποιου άγνωστου γενετικού ή περιβαλλοντικού προδιαθεσικού παράγοντα.² Την τελευταία δεκαετία όμως έχουν περιγραφεί πολλά περιστατικά του συνδρόμου παγκοσμίως καταρρίπτοντας τη θεωρία της γεωγραφικά απομονωμένης νόσου. Επίσης, έχουν περιγραφεί διάφορες μορφές του συνδρόμου που περιλάμβαναν διάφορα τμήματα του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Διάφορα ονόματα έχουν

κατά καιρούς δοθεί στο σύνδρομο αυτό (μυοκαρδιοπάθεια από stress, μυοκαρδιοπάθεια “ampulla”, παροδική αναδιαμόρφωση της κορυφής της αριστερής κοιλίας “δίκην μπαλονιού”, σύνδρομο “ραγισμένης καρδιάς”, νευρογενής μυοκαρδιακή αποπληξία). Τελικά, το 2006 ταξινομήθηκε στον κατάλογο των επίκτητων μυοκαρδιοπαθειών υπό το όνομα “μυοκαρδιοπάθεια από stress”.³ Ένα σημαντικό στρεσογόνο ερέθισμα (φυσικό ή συναισθηματικό) προκαλεί την έναρξη των συμπτωμάτων αν και δεν καταγράφεται στο ιστορικό όλων των ασθενών. Η πορεία της νόσου είναι καλοήθης και στην πλειονότητα των περιπτώσεων αναμένεται πλήρης αποκατάσταση σε μερικές εβδομάδες.

Επιδημιολογία

Η ακριβής επίπτωση της νόσου παραμένει άγνωστη. Στην Ιαπωνία υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύει το 1-2% των εισαγωγών στο Νοσοκομείο λόγω οπισθοστερνικού άλγους και δυναμικών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων.⁴ Στις Η.Π.Α υπολογίζεται ότι το 2-2,2% των ασθενών που παρουσιάζονται στο Τμήμα Επειγόντων με εικόνα ασταθούς στηθάγχης ή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάρσπαση του ST (STEMI) εξέρχονται με τη διάγνωση του συνδρόμου



Εικόνα 1. Το δοχείο που χρησιμοποιούν οι Ιάπωνες για την παγίδευση χταποδιών (Tako – tsubo pot).

Tako Tsubo.^{5,6} Φαίνεται όμως ότι αυτά τα ποσοστά υποεκτιμούν την πραγματική επίπτωση του συνδρόμου αφού με τις σύγχρονες τεχνικές αντιμετώπισης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (θρομβόλυση και πρωτογενής αγγειοπλαστική), η διάγνωση του συνδρόμου διαφεύγει σε πολλές περιπτώσεις. Είναι χαρακτηριστικό ότι από τότε που το σύνδρομο έγινε ευρέως γνωστό και θεσπίστηκαν συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια αναφέρονται σε διάφορες μελέτες μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης (π.χ. σε πρόσφατη μελέτη του Facciorusso και συν.⁷ αναφέρεται επίπτωση της νόσου 4,78%).

Επιπλέον, μελέτες σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες έχουν δείξει πολύ υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης του συνδρόμου. Σε μελέτη των Park και συν.⁸ βρέθηκε ότι στο 33% των ασθενών που διακομίστηκαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με μη καρδιολογικό πρόβλημα (αναπνευστική ανεπάρκεια ή σήψη) διαγνώστηκε TTC. Σε μια μελέτη των Harting και συν.⁹ διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ή βρογχικού άσθματος σε 32 ασθενείς που αναδρομικά διαγνώστηκε TTC. Επίσης, έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά υπέρτασης στους ασθενείς με TTC (76% σύμφωνα με μια μελέτη¹⁰). Όλα αυτά τα ευρήματα ενισχύουν την άποψη ότι μια υπερβολική έκκριση κατεχολαμινών πρέπει να διαδραματίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου. Στις περισσότερες σειρές ασθενών αναφέρεται μεγαλύτερη επίπτωση του συνδρόμου στις γυναίκες και στους πιο ηλικιωμένους με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να απο-

τελούν το 90% των περιπτώσεων στις περισσότερες μελέτες.¹¹⁻¹³ Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποιες εξαιρέσεις καθώς οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα την μορφή της νόσου που αφήνει άθικτη την κορυφή της αριστερής κοιλίας¹⁴ ενώ οι άντρες εμφανίζουν συχνότερα το σύνδρομο μετά από φυσικό και όχι ψυχικό στρεσογόνο ερέθισμα.¹⁵ Η αιτία της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης στις γυναίκες παραμένει άγνωστη αν και η έλλειψη οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου. Η ύπαρξη κάποιου συναισθηματικού στρεσογόνου ερεθίσματος φαίνεται να είναι το εκλυτικό αίτιο στα 2/3 των περιπτώσεων. Αν και τυπικά η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία ακολουθεί ένα οξύ ψυχολογικό στρεσογόνο ερέθισμα (απροσδόκητος θάνατος στενού συγγενούς, αντιπαράθεση με κάποιο πρόσωπο, φόβος πριν από κάποια επέμβαση κλπ.), ένα φυσικό στρεσογόνο ερέθισμα (π.χ. πνευμονική νόσος, σήψη, τραύμα ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση) έχει τις ίδιες πιθανότητες να είναι το εκλυτικό αίτιο. Η Κανκάσια φυλή είναι πιο ευάλωτη στο συναισθηματικό stress από ότι οι Ασιάτες.¹⁶ Είναι όμως χαρακτηριστικό ότι στο 1/3 των περιπτώσεων του συνδρόμου δεν ανιχνεύεται στο ιστορικό η ύπαρξη στρεσογόνου ερεθίσματος και κατά συνέπεια η απουσία σαφούς εκλυτικού αίτιου δεν αποκλείει τη διάγνωση του TTC.

Παθογένεια

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί του συνδρόμου παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι. Έχουν κατά καιρούς προταθεί διάφορες θεωρίες. Η μεγάλη έκκριση κατεχολαμινών σαφώς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο αλλά η ακριβής δράση της πάνω στο μυοκάρδιο δεν έχει αποσαφηνιστεί. Οι Ibanez και συν. υποστήριξαν την ύπαρξη αθηροσκληρυντικής νόσου με ρήξη πλάκας που οδηγεί σε οξεία ισχαιμία.¹⁷ Όλοι οι ασθενείς που παρουσιάστηκαν από τους συγκεκριμένους ερευνητές παρουσίαζαν παρόμοια μορφολογία των στεφανιαίων αγγείων με μεγάλο μήκος πρόσθιο κατιόντα κλάδο (LAD) που ανακάμπτει γύρω από την κορυφή της καρδιάς εξηγώντας έτσι και την ακινησία της κορυφής που παρατηρείται στο σύνδρομο. Παρόλα αυτά, η παρουσία έστω και παροδικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας απαιτεί την ύπαρξη θρόμβου εντός των στεφανιαίων αγγείων κάτι που ποτέ δεν έχει βρεθεί σε ασθενείς με TTC. Επίσης, η παρουσία μεγάλου μήκους LAD δεν έχει περιγραφεί από άλλους ερευνητές.

Σύμφωνα με μια άλλη θεωρία προτείνεται ο σπασμός των στεφανιαίων ως εκλυτικό αίτιο του συνδρόμου. Ο σπασμός πρέπει να συμβαίνει ταυτόχρονα σε πολλά αγγεία προκειμένου να δικαιολογηθούν οι διαφορετικές εντοπίσεις των υποκινησιών στα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας. Πράγματι, κάποιοι ερευνητές κατόρθωσαν να προκαλέσουν σπασμό σε πολλά αγγεία ταυτόχρονα σε ασθενείς με TTC^{11,18} ενώ αντίθετα άλλοι απέτυχαν.^{19,20} Επιπλέον, η κατά ρουτίνα χορήγηση νιτροδών στους ασθενείς που παρουσιάζονται με οπισθοστερνικό άλγος κάνει πιο δύσκολη την διερεύνηση του συγκεκριμένου μηχανισμού. Ως άλλη πιθανή αιτία του συνδρόμου αναφέρεται η μικροαγγειακή δυσλειτουργία και ο σπασμός των μικρών αγγείων. Ο E. Elsber και συν.²¹ αναφέρουν ανώμαλη αιμάτωση κατά TIMI (ένας αγγειογραφικός δείκτης αιμάτωσης του μυοκαρδίου) στο 69% των ασθενών με TTC. Επιπρόσθετα, οι Sadamatsu και συν.²² έδειξαν μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής χρησιμοποιώντας ένα ειδικό σύρμα καθοδηγούμενο με Doppler στους ασθενείς τους με TTC. Αντίθετα, οι Yoshida και συν.²³ βρήκαν μόνο ήπιο περιορισμό στην αιμάτωση κατά τη δοκιμασία με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με Thallium 201 στους ασθενείς τους που παρουσίαζαν το σύνδρομο ενώ ήταν σαφώς μειωμένη η πρόσληψη της F-8 φλουοροδεσοξυγλυκόζης από τη κορυφή της αριστερής κοιλίας γεγονός που δείχνει μεταβολικό έλλειμμα παρά έλλειμμα αιμάτωσης. Έτσι, παραμένει αδιευκρίνιστο αν η διαταραχή των μικρών αγγείων παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου ή αν αποτελεί συνοδό εύρημα μιας πιο εκτεταμένης μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας.

Η υπόθεση της οξείας μυοκαρδίτιδας ως αίτιο της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας δεν επιβεβαιώθηκε από μελέτες που διενεργήθηκαν μυοκαρδιακές βιοψίες.^{24,25} Ενδεικτικές της απευθείας τοξικής δράσης των κατεχολαμινών είναι οι παρατηρούμενες βλάβες σε ιστικό επίπεδο. Η πρώτη αναφορά για αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα ασθενών με TTC ήταν από τους Wittstein και συν.²⁴ ενώ σε μια πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώθηκαν τα ευρήματα αυτά καθώς διαπιστώθηκε αυξημένη τοπική απελευθέρωση κατεχολαμινών από δείγματα αίματος που ελήφθησαν από την αορτική ρίζα και τον στεφανιαίο κόλπο.²⁶ Σε μελέτες με πειραματόζωα παρατηρήθηκε αυξημένη πυκνότητα β – αδρενεργικών υποδοχέων στην κορυφή της καρδιάς.²⁷ Αν κάτι τέτοιο ισχύει και για την ανθρώπινη καρδιά, μπορεί κάλλιστα να εξηγήσει την αυξημένη ευαισθησία της κορυφής της καρδιάς στην άμεση τοξική επίδραση

των κατεχολαμινών, κάτι που μένει όμως να αποδειχθεί. Από τους Lyon και συν.²⁸ προτάθηκε ένα μοντέλο που περιελάμβανε μια αλλαγή στην ενδοκυττάρια μετάδοση του ερεθίσματος στα μυοκαρδιακά κύτταρα από τις πρωτεΐνες Gs στις αντίστοιχες Gi μέσω των β2 αδρενεργικών υποδοχέων, προκαλώντας έτσι μια παροδική αρνητική ινότροπη δράση. Αυτή η υπόθεση ωστόσο δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη. Ένας άλλος παθογενετικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην εμφάνιση του TTC είναι η εμφάνιση παροδικής απόφραξης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας.²⁹ Σύμφωνα με την άποψη αυτή ηλικιωμένες γυναίκες που συχνά έχουν σιγμοειδές μεσοκοιλιακό διάφραγμα μπορεί να εμφανίσουν σοβαρού βαθμού απόφραξη κάτω από την επίδραση αυξημένων επιπέδων κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα να προκαλείται ισχαιμία της κορυφής λόγω αυξημένης τοιχωματικής τάσης. Αν και κατά τη χορήγηση δοβουταμίνης αναπαρήχθη σημαντική ενδοκοιλοτική κλίση πίεσης σε κάποιους ασθενείς με TTC, ο μηχανισμός αυτός δεν μπορεί να εξηγήσει τις λιγοστές παραλλαγές της νόσου στις οποίες δεν παρατηρείται προσβολή της κορυφής. Μολαταύτα, μπορεί να αντιπροσωπεύει μια συνυπάρχουσα αιτία σε κάποια περιστατικά. Ένας τελευταίος μηχανισμός έχει περιγραφεί σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία όπου έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία της κορυφής της καρδιάς παρόμοια με αυτή των ασθενών με TTC. Το ενδιαφέρον σημείο είναι πως έχει συσχετισθεί με ρήξη ανευρυσμάτων που εντοπίζονται στο ήμισυ του πρόσθιου τμήματος του κύκλου του Willis. Αυτά τα ανευρύσματα εντοπίζονται πάνω από την αμυγδαλή και το φλοιό της δεξιάς νησιδιακής δεξαμενής, που ελέγχουν τη συμπαθητική δραστηριότητα της καρδιάς.³⁰ Αν και αυτή η τελευταία υπόθεση προσφέρει τόσο ανατομική όσο και λειτουργική εξήγηση της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας από stress, δεν υπάρχουν προς το παρόν κλινικά ή πειραματικά δεδομένα για να την επιβεβαιώσουν.

Κλινικά Χαρακτηριστικά

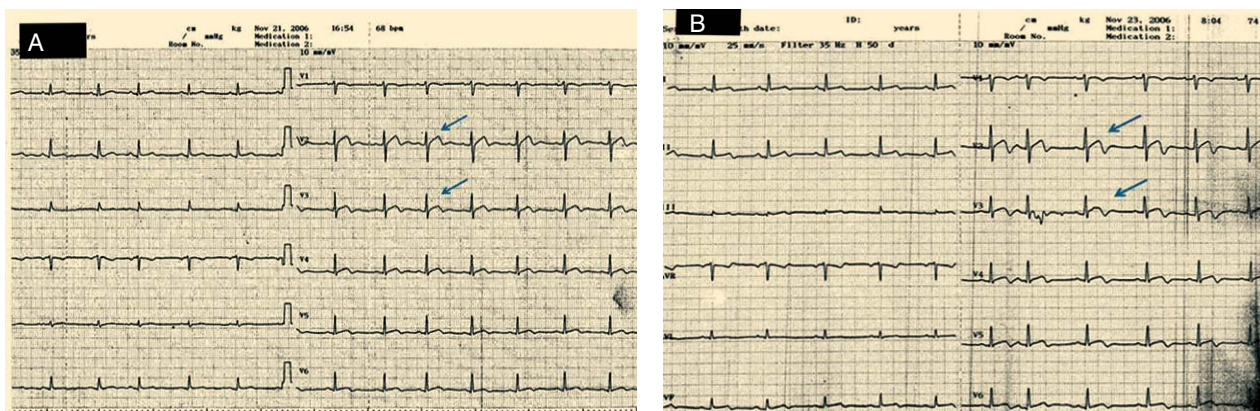
Η κλινικά εικόνα του συνδρόμου είναι συχνά δυσδιάκριτη από αυτή ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Το στήθαγχικό άλγος υπάρχει σχεδόν πάντα, στο 100% των περιστατικών στις περισσότερες σειρές. Ενίοτε συνοδεύεται από δύσπνοια, αίσθημα παλμών, εφίδρωση, ναυτία ή συγκοπή. Λιγότερο συχνά εμφανίζεται αιμοδυναμική αστάθεια με υπόταση ή ακόμη και καρδιογενή καταπληξία, οπότε απαιτείται μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας

και της αναπνοής.²⁴ Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα συνήθως μιμούνται αυτά του οξέος εμφράγματος με ή χωρίς ανάσπαση του ST (Εικόνα 2). Οι Sharkey και συν³¹ μελέτησαν επισταμένως τα ΗΚΓ 59 ασθενών με TTC. Κατά την προσέλευσή τους το 56% των ασθενών εμφάνισαν ανάσπαση του ST, το 17% εμφάνισε αναστροφή των T και το 10% κύματα Q ή πτωχή πρόοδο των R. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως το υπόλοιπο 17% των ασθενών είχε είτε μη ειδικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές είτε καμία αλλαγή. Κατά τη διάρκεια της φάσης ανάρρωσης το πιο συχνά παρατηρούμενο ηλεκτροκαρδιογραφικό χαρακτηριστικό ήταν η αναστροφή ή η περαιτέρω αρνητικοποίηση των κυμάτων T (κυρίως στις απαγωγές V₂ έως V₆). Στην ίδια μελέτη, το συνολικό άθροισμα της ανάσπασης του ST ήταν μικρότερο σε σχέση με εκείνο των ασθενών με απόφραξη του LAD. Ωστόσο, η σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των προαναφερθεισών τιμών αποκλείει τη χρήση των ηλεκτροκαρδιογραφικών αυτών αλλαγών ως διαγνωστικό εργαλείο. Η παράταση του QTc και η επανεμφάνιση των κυμάτων R ήταν τα πιο κοινά χαρακτηριστικά κατά την εξέλιξη της νόσου. Άλλοι συγγραφείς έχουν περιγράψει πως οι πάσχοντες από TTC εμφανίζουν βαθύτερα αρνητικά κύματα T ή πιο παρατεταμένο QTc διάστημα συγκριτικά με τους πάσχοντες από στεφανιαία νόσο.³² Η απουσία ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών δίκην κατόπτρου στις κατώτερες απαγωγές και η τιμή του κλάσματος της ανάσπασης του ST στις απαγωγές V₄ – V₆ προς V₁ – V₃ ≥ 1, έχουν επίσης θεωρηθεί ειδικά χαρακτηριστικά για τη διάγνωση TTC³³. Ωστόσο, ακόμη και αυτά τα χαρακτηριστικά είναι πολύ δυσδιάκριτα για να βοηθήσουν στην καθημερινή κλινική πράξη

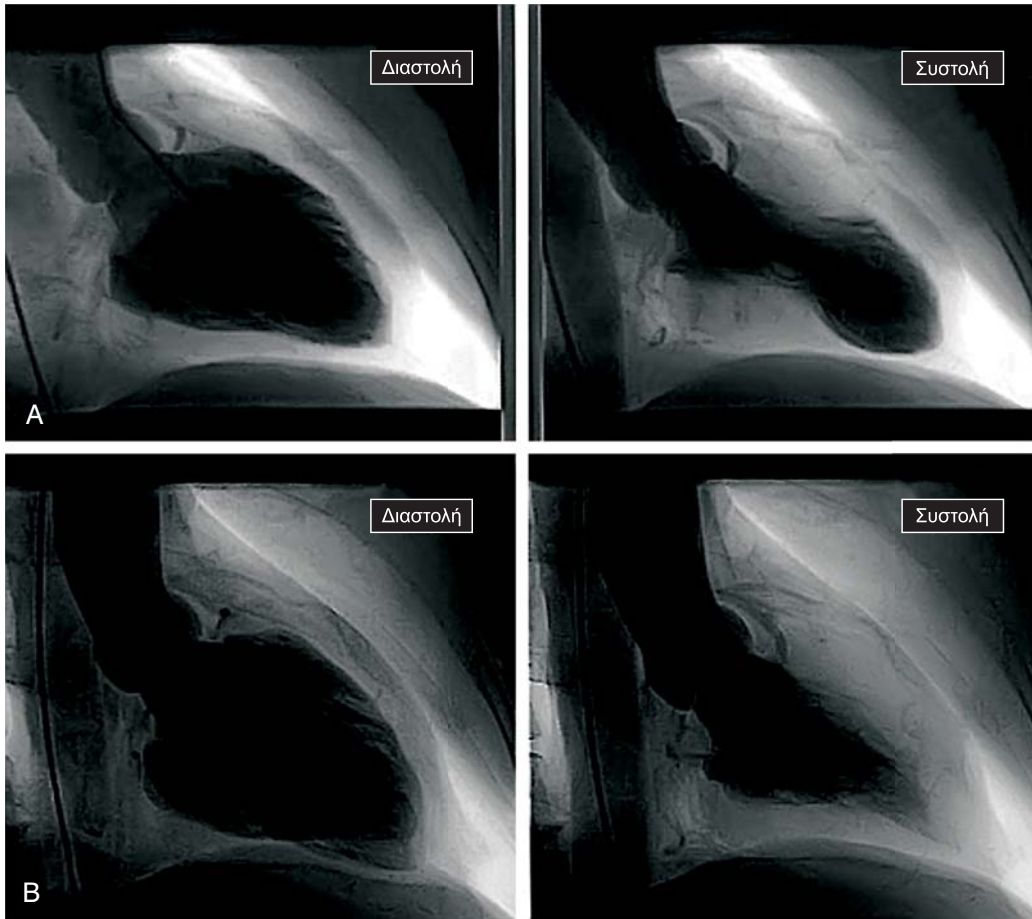
στη διαφορική διάγνωση του TTC από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές που εμφανίζονται στους ασθενείς με TTC με την πάροδο του χρόνου μοιάζουν παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST που υποβάλλονται σε πρόωμη επαναιμάτωση με την αναστροφή των κυμάτων T να διατηρείται για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 – 3 εβδομάδων.³²

Συχνά, παρατηρείται μικρή αύξηση καρδιακών ενζύμων, ενδεικτική μέτριας έκτασης μυοκαρδιακής βλάβης. Από την άλλη μεριά, μελέτες καρδιακής απεικόνισης αποκαλύπτουν εκτεταμένη ακινησία ή υποκινησία της κορυφής ή του μέσου μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ευρήματα μη συμβατά με την μικρή αύξηση των καρδιακών ενζύμων. Αυτές οι διαταραχές κινητικότητας του μυοκαρδίου εκτείνονται πέραν της έκτασης κατανομής μιας στεφανιαίας αρτηρίας υποδηλώνοντας έτσι πως ο πιθανός μηχανισμός της οξείας δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι η αποπληξία (stunning) του μυοκαρδίου παρά η νέκρωση αυτού. Πρέπει να σημειωθεί πως ένα μικρό ποσοστό ασθενών δεν έχουν αυξημένα μυοκαρδιακά ένζυμα, γεγονός που σημαίνει πως η απουσία αυξημένων μυοκαρδιακών ενζύμων δεν αποκλείει τη διάγνωση του συνδρόμου.

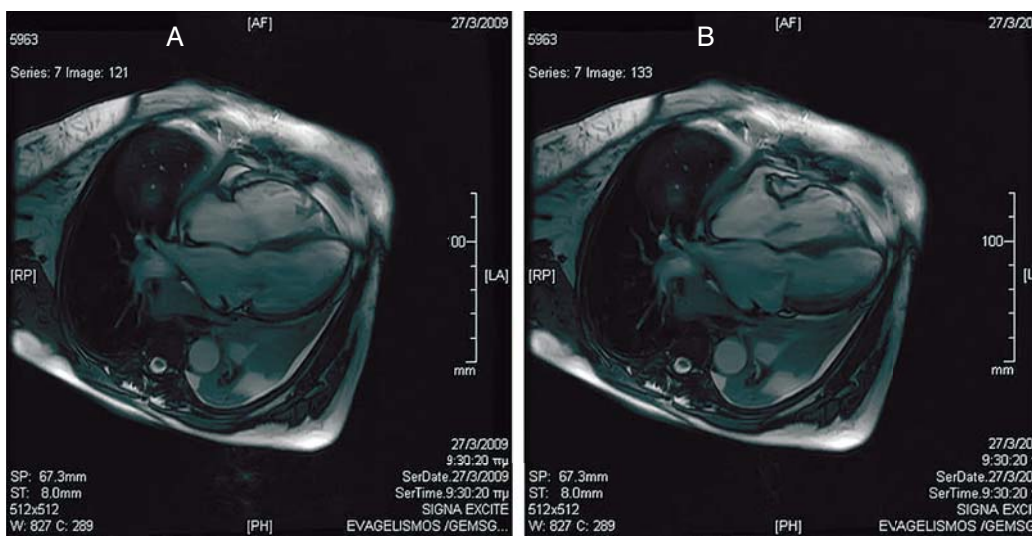
Η τυπική εικόνα “Tako – tsubo” της αριστερής κοιλίας μπορεί να απεικονισθεί με υπερηχοκαρδιογράφημα, κοιλιογραφία με σκιαγραφικό (Εικόνα 3) ή απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) (Εικόνα 4). Η τελευταία εξέταση (MRI) με χρήση γαδολινίου, όταν είναι διαθέσιμη, μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη καθώς αναδεικνύει την απουσία μυοκαρδιακής νέκρωσης με εικόνες καθυστερημένης λήψης



Εικόνα 2. Ανάσπαση του ST στις απαγωγές V₂ – V₆ (βέλη) κατά την προσέλευση (Α) ακολουθούμενα από αναστροφή των κυμάτων T στις ίδιες απαγωγές (βέλη) 2 ημέρες αργότερα (Β) σε ασθενή με TTC (δική μας περίπτωση).



Εικόνα 3. Κοιλιογραφία αριστερής κοιλίας που δείχνει δυσκινησία της κορυφής (ballooning) κατά τη συστολή (A) και φυσιολογική συστολική λειτουργία μετά την αποκατάσταση (B) σε ασθενή με TTC (Mohamed HA. Libyan J Med 2007; 2: 51-55, ανατύπωση κατόπιν άδειας).



Εικόνα 4. Απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI) της αριστερής κοιλίας στην τελοδιαστολή (A) και στην τελοσυστολή (B) σε ασθενή με TTC (δική μας περίπτωση).

με ενίσχυση σήματος (late enhancement images). Πολλές πρόσφατες δημοσιεύσεις μεμονωμένων περιστατικών ή μικρών σειρών τονίζουν το σημαντικό ρόλο της MRI καρδιάς στη διάγνωση ασθενών με στηθάγχη και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.³³⁻³⁵ Επιπρόσθετα, δεδομένης της δυσκολίας αξιολόγησης της μορφολογίας και της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας υπερηχοκαρδιογραφικώς, η MRI μοιάζει να αποτελεί το καλύτερο εργαλείο για τη διάγνωση της τυχόν συμμετοχής και της δεξιάς κοιλίας στο TTC. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός πως η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ενώ αρχικά αναφερόταν μόνο σε μεμονωμένα περιστατικά, σε πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις αποτελεί πιο συχνό εύρημα (26 – 30% των ασθενών).^{37,38} Τέλος, μια πιο σπάνια κατάσταση αποτελεί η εμφάνιση υπερκίνησις της κορυφής σε συνδυασμό με υποκίνησις των βασικών τμημάτων (το αποκαλούμενο και ανάστροφο Tako – tsubo syndrome) και έχει περιγραφεί πρόσφατα σε ασθενείς πάσχοντες από σοβαρές ενδοκράνιες νόσους ή κρίσεις φαιοχρωμοκυτώματος.^{39,40}

Ένας ασθενής με TTC συνήθως θεωρείται αρχικά πάσχων από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και παραπέμπεται επειγόντως στο αιμοδυναμικό εργαστήριο για στεφανιογραφία. Το τυπικό εύρημα είναι η απουσία σημαντικής στένωσης των στεφανιαίων αγγείων που να δικαιολογεί το επεισόδιο. Ωστόσο, οι Ibanez et al⁴¹ με τη χρήση ενδοστεφανιαίου υπερήχου περιέγραψαν την παρουσία ρηγμένων αθηροσκληρυντικών πλακών σε κάποιους ασθενείς. Το εάν αυτό το εύρημα έχει κάποια παθοφυσιολογική συσχέτιση με το σύνδρομο παραμένει ακόμη άγνωστο.

Πίνακας 1. Κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου Tako Tsubo που έχουν προταθεί από την Mayo Clinic.⁴²

1. Παροδική ακινησία ή δυσκίνησις της κορυφής της αριστερής κοιλίας και των μέσων τμημάτων με τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας που εκτείνονται πέραν της κατανομής ενός επικαρδιακού στεφανιαίου αγγείου.
2. Απουσία απόφραξης στεφανιαίου αγγείου ή αγγειογραφικής ένδειξης ρήξης αθηρωματικής πλάκας.
3. Νεοεμφανισθείσες ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες (ανάσπαση του ST ή ανάστροφη των κυμάτων T)
4. Απουσία ενός από τα παρακάτω:
 Πρόσφατο τραύμα κεφαλής
 Ενδοκράνια αιμορραγία
 Φαιοχρωμοκύττωμα
 Απόφραξη επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων
 Μυοκαρδίτιδα
 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Με βάση την εμπειρία της και τις υπάρχουσες γνώσεις, μια ομάδα από την Mayo Clinic έχει προτείνει κάποια κριτήρια για την κλινική διάγνωση του TTC (Πίνακας 1)⁴² αναγνωρίζοντας φυσικά πως υπάρχουν και οι εξαιρέσεις.

Αντιμετώπιση και Πρόγνωση

Η ιδανική θεραπεία για το TTC παραμένει άγνωστη. Η αρχική αντιμετώπιση πρέπει να συνίσταται στην αντιμετώπιση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.⁴³ Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται άμεσα σε στεφανιογραφία καθώς η διάγνωση του TTC όπως είδαμε απαιτεί τον αποκλεισμό της ύπαρξης σημαντικής στένωσης των στεφανιαίων αγγείων. Επιπρόσθετα, ο κάθε ασθενής που εμφανίζει οξύ στηθαγχικό άλγος, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές και διαταραχές κινητικότητας της αριστερής κοιλίας είναι πολύ πιο πιθανό να πάσχει από CEM, οπότε τα οφέλη από την πρωτογενή αγγειοπλαστική είναι πολύ σημαντικά. Για τον ίδιο λόγο, θα πρέπει αμέσως να αρχίζει θεραπεία με χορήγηση ασπιρίνης, κλοπιδογρέλης, νιτροδών, ενδοφλέβιας ηπαρίνης και β – αναστολέων. Επίσης, ενδείκνυται η συνεχής αιμοδυναμική παρακολούθηση του ασθενούς για την πιθανή εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιογενούς καταπληξίας ή κακοήθων αρρυθμιών. Εφόσον βέβαια τεθεί η διάγνωση του TTC, τόσο τα αντιαιμοπεταλιακά όσο τα νιτρούδη πρέπει να διακοπούν. Από την άλλη, οι β – αναστολείς πρέπει να συνεχίσουν να χορηγούνται, μιας και οι κατεχολαμίνες ενοχοποιούνται για το κλινικό αυτό σύνδρομο, ενώ παράλληλα απαιτείται έναρξη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου μέχρις ότου βελτιωθεί η καρδιακή λειτουργία. Τα διουρητικά θεωρούνται απαραίτητα εφόσον υπάρχουν συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Στην περίπτωση σοβαρού βαθμού συστολικής δυσλειτουργίας απαιτείται θεραπεία με αντιπηκτικά, ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων.⁴⁴ Επί σοβαρής υπότασης θα μπορούσαν να δοκιμαστούν οι β – αναστολείς εάν η υπόταση οφείλεται σε απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας λόγω μεταβολής της γεωμετρίας της κατά τη συστολή. Ωστόσο, εάν υπάρχει ανεπάρκεια αντλίας ενδείκνυται η χορήγηση ινοτρόπων ή η εφαρμογή ενδοαορτικής αντλίας. Κάποιοι συγγραφείς συνηγορούν υπέρ της άμεσης τοποθέτησης ενδοαορτικής αντλίας καθώς η χρήση ινοτρόπων μπορεί να επιδεινώσει την ήδη αυξημένη ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης. Επιπρόσθετα, εφόσον οι κατεχολαμίνες και η προκαλούμενη από

αυτές τοξικότητα θεωρούνται υπεύθυνες για την εμφάνιση TTC, η δοβουταμίνη και η ντοπαμίνη θα μπορούσαν θεωρητικά να επιδεινώσουν τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Από την άλλη, η λεβοσιμενδάνη που είναι ευαισθητοποιητής ασβεστίου, θα μπορούσε να αποτελεί μια δεύτερης γραμμής θεραπεία.²⁸ Στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρού βαθμού καρδιογενούς καταπληξίας η προσωρινή μηχανική υποβοήθηση της αριστερής κοιλίας μπορεί να καταστεί αναγκαία. Εδώ, θα πρέπει να τονιστεί πως καμία από τις παραπάνω θεραπευτικές επιλογές δεν έχει δοκιμαστεί στην κλινική πράξη, κάτι που δεν μοιάζει πιθανόν να συμβεί και στο άμεσο μέλλον δεδομένου του χαμηλού επιπολασμού του συνδρόμου και της καλοήθους πρόγνωσης του.

Η διάρκεια της θεραπείας δεν έχει επίσης αποσαφηνιστεί αλλά μοιάζει λογικό να παρατείνεται έως ότου φυσιολογικοποιηθεί πλήρως η καρδιακή λειτουργία.

Η πρόγνωση του συνδρόμου συνήθως είναι καλή με πλήρη αποκατάσταση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας εντός 2 – 4 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι πιο συχνές επιπλοκές που έχουν περιγραφεί, ανάλογα με το ποσοστό εμφάνισης, είναι οι ακόλουθες: καρδιογενής καταπληξία (6,5%), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (3,8%), κοιλιακή ταχυκαρδία (1,6%) και θάνατος (3,2%).¹⁶ Μολαταύτα έχουν περιγραφεί και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας άνω του 21%.³³ Άλλες σπανιότερες σοβαρές επιπλοκές είναι η ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η ρήξη του ελευθέρου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ο σχηματισμός θρόμβου στην κορυφή της αριστερής κοιλίας και η εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.^{45,31} Παράγοντες όπως η ηλικία, το stress και η αναστροφή των κυμάτων T έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών.³⁵ Τέλος, αν και σπάνια, έχουν αναφερθεί υποτροπές του συνδρόμου.^{36,37}

Συμπεράσματα

Το σύνδρομο Tako – Tsubo ή μυοκαρδιοπάθεια από stress αποτελεί μια μορφή μυοκαρδιοπάθειας που αναγνωρίζεται συνεχώς σε αυξανόμενο ποσοστό ως πρωτοπαθής μορφή μυοκαρδιοπάθειας που συμβαίνει μετά από κάποιο στρεσογόνο επεισόδιο και χαρακτηρίζεται από παροδική συστολική δυσλειτουργία κυρίως στην κορυφή της αριστερής κοιλίας. Η κλινική εμφάνιση του συνδρόμου προσομοιάζει με αυτή του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου με στηθαγ-

χικό άλγος, ισχαιμικού τύπου αλλοιώσεις του ST και μικρή αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων. Η πρόγνωση είναι καλή με πλήρη αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας εντός 2 – 4 εβδομάδων στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Η διενέργεια στεφανιογραφίας είναι απαραίτητη για να τεθεί η διάγνωση ενώ η φαρμακευτική θεραπεία δρα υποστηρικτικά. Ο παθογενετικός μηχανισμός παραμένει προς το παρόν άγνωστος αν και η αυξημένη συγκέντρωση κατεχολαμινών φαίνεται σαφώς να διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο.

Βιβλιογραφία

1. 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 ischaemia to heart failure. Tokyo: Kagakuhyouronsya. 1990; 56-64.
2. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. J Cardiol. 1991; 21: 203-214.
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006; 113: 1807-1816.
4. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla-shaped ventricular dysfunction or ampulla cardiomyopathy? Respir Circ. 2000; 48: 1237-1248.
5. 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; 93: 343-346.
6. Azzarelli S, Galassi AR, Amico F, et al. Clinical features of transient left ventricular apical ballooning. Am J Cardiol. 2006; 98:1273-1276.
7. Facciorusso A, Vigna C, Amico C et al, Prevalence of Tako-Tsubo Syndrome among patients with suspicion of acute coronary syndrome referred to our centre. Int J Cardiol 2008 Apr 11. [Epub ahead of print].
8. Park JH, Kang SJ, Song JK, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. Chest. 2005; 128:296-302.
9. Hertting K, Krause K, Härle T, Boczor S, Reimers J, Kuck KH. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. Int J Cardiol. 2006; 112: 282-288.
10. Stollberger C, Finsterer J, Schneider B. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: clinical presentation, instrumental findings, additional cardiac and non-cardiac diseases and potential pathomechanisms. Minerva Cardioangiol. 2005; 53:139-145.
11. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial in-

- farction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 11-18.
12. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111: 472-479.
 13. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*. 2003; 89:1027-1031.
 14. Abdulla I, Kay S, Mussap C, et al. Apical sparing in tako-tsubo cardiomyopathy. *Intern Med J*. 2006; 36: 414-418.
 15. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, et al. Takotsubo cardiomyopathy (acute left ventricular apical ballooning syndrome) occurring in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1069-1074.
 16. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev*. 2005; 10: 311-316.
 17. Ibáñez B, Navarro F, Farré J, et al. Tako-tsubo syndrome associated with a long course of the left anterior descending coronary artery along the apical diaphragmatic surface of the left ventricle. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57: 209-216.
 18. 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.
 19. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 737-742.
 20. Giordan M, Rigatelli G, Cardaioli P, Di Marco F. Angiographic long term follow-up of primary apical ballooning of the left ventricle. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22: 349-352.
 21. Elesber A, Lerman A, Bybee KA, et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome: correlate of myocardial injury. *Am Heart J*. 2006; 152: 469. e9-13.
 22. Sadamatsu K, Tashiro H, Maehira N, Yamamoto K. Coronary microvascular abnormality in the reversible systolic dysfunction observed after noncardiac disease. *Jpn Circ J* 2000; 64: 789-792.
 23. Yoshida T, Hibino T, Kako N, et al. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2598-2604.
 24. 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.
 25. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intracellular structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2456-2464.
 26. Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 2008; 72: 106-108.
 27. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, et al. Increased responsiveness of the left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res*. 1993; 27: 192-198.
 28. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy-a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5: 22-29.
 29. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG. Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7: 53-61.
 30. Khush K, Kopelnik A, Tung P, et al. Age and aneurysm position predict patterns of left ventricular dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 168-174.
 31. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1723-1728.
 32. 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.
 33. Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T, et al. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with "Takotsubo" cardiomyopathy-comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ J*. 2003; 67: 687-689.
 34. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Takotsubo cardiomyopathy or myocardial infarction? Answers from delayed enhancement magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2008, June 30 [Epub ahead of print].
 35. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, Achari A, Muthupillai R, Flamm SD. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol*. 2007; 100: 296-301.
 36. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1242-1249.
 37. Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, et al. Transient cardiac apical ballooning syndrome: prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1082-1083.
 38. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2433-2439.
 39. Ennezat PV, Pesenti-Rossi D, Aubert JM, et al. Transient left ventricular basal dysfunction without coronary stenosis in acute cerebral disorders: a novel heart syndrome (inverted Takotsubo). *Echocardiography*. 2005; 22: 599-602.
 40. Sanchez-Recalde A, Costero O, Oliver JM, Iborra C, Ruiz E, Sobrino JA. Images in cardiovascular medicine. Pheochromocytoma-related cardiomyopathy: inverted Takotsubo contractile pattern. *Circulation*. 2006; 211: e738-739.
 41. Ibáñez B, Navarro F, Cordoba M, M-Alberca P, Farre J. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart*. 2005; 91: 102-104.
 42. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115: e56-59.
 43. Buchholz S, Rudan G. Tako-tsubo syndrome on the rise: a review of the current literature. *Postgrad Med J*. 2007; 83: 261-264.
 44. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Left ventricular apical thrombus formation in a patient with suspected tako-tsubo-

- like left ventricular dysfunction. *Circ J.* 2003; 67: 556-558.
45. Bonello L, Com O, Ait-Moktar O, et al. Ventricular arrhythmias during Tako-tsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2008; 128: e50-53.
 46. Ohara Y, Hiasa Y, Hosokawa S, et al. Left ventricular free wall rupture in transient left ventricular apical ballooning. *Circ J.* 2005; 69: 621-623.
 47. Movahed MR, Donohue D. Review: transient left ventricular apical ballooning, broken heart syndrome, ampulla cardiomyopathy, atypical apical ballooning, or Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Cardiovasc Revasc Med.* 2007; 8: 289-292.
 48. Cherian J, Angelis D, Filiberti A, Saperia G. Recurrence of stress induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Cardiology.* 2006; 108: 144-146.
 49. Yoshida T, Hibino T, Fujimaki T, et al. The recurrence of tako-tsubo cardiomyopathy complicated by cardiogenic shock: A case report. *Int J Cardiol* 2008 June 16. [Epub ahead of print].