

Casi clinici

Sindrome “tako-tsubo-like” in assenza di stress emotivo: descrizione di un caso clinico

Andrea Rognoni, Valentina Conti, Marta Leverone, Paolo Marino

Divisione Clinicizzata di Cardiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi del Piemonte Orientale, A.O. Maggiore della Carità, Novara

Key words:

Left ventricular insufficiency;
Myocardial infarction;
Stunned myocardium.

The tako-tsubo-like syndrome (also named left ventricular apical ballooning) is an unusual cardiomyopathy with a high incidence in the Japanese female population, following an emotional stress. The clinical features (typical chest pain), electrocardiographic (negative T wave and persistent ST-segment elevation in anterior leads), echocardiographic (transient left ventricular apical dysfunction with hyperkinesis of basal segments) are suggestive of an acute anterior myocardial infarction; nevertheless all reports in the literature show coronary arteries without angiographic lesions. We report the case of a 77-year-old female (without cardiovascular risk factors) with two prior episodes of paroxysmal atrial fibrillation, who arrived to the emergency department with chest pain, electrocardiographic and echocardiographic features, suggestive of an acute anterior myocardial infarction, not preceded by any emotional stress. Coronary angiography showed coronary arteries without atherosclerotic lesions; left ventriculography showed an anteroapical dysfunction. The follow-up performed with transthoracic echocardiography (2 months later) showed complete regression of regional wall motion abnormalities. The pathophysiological determinant seems to be related to the release of catecholamines (such as epinephrine and norepinephrine) able to create a transient board of ischemic cardiomyopathy through a direct cellular damage.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (11): 724-729)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 19 aprile 2005; nuova stesura il 26 luglio 2005; accettato il 28 luglio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Rognoni

Via Scavini, 4A

28100 Novara

E-mail:

arognoni@hotmail.com

Introduzione

La sindrome “tako-tsubo-like” e l’“apical ballooning” del ventricolo sinistro sono forme di cardiomiopatia raramente descritte in letteratura le cui prime segnalazioni risalgono all’inizio degli anni ’90. L’analisi delle caratteristiche cliniche, strumentali e dei moventi fisiopatologici sono stati, in passato, opera esclusiva di autori giapponesi soprattutto per l’elevata incidenza che tali patologie sembrano avere nella suddetta popolazione, in particolare nel sesso femminile¹⁻⁴. L’incidenza nella popolazione non giapponese è, invece, del 2,2%⁵. Il riferimento al “tako-tsubo” (antico vaso utilizzato dai pescatori per la raccolta del polpo) è da riferire al tipico aspetto che assume il ventricolo sinistro (aneurisma apicale ed antero-distale con ipercinesia dei segmenti basali a coronarie angiograficamente indenni) simile al vaso stesso; alterazioni tipicamente transitorie che regrediscono nel tempo. La presentazione clinica è caratterizzata da intenso dolore precordiale gravativo, da tipiche alterazioni elettrocardiografiche (ischemia diffusa con sopraslivellamento del tratto ST persistente

nelle derivazioni anteriori) ed ecocardiografiche che insorgono dopo intenso stress emotivo, suggestive di infarto miocardico acuto della parete anteriore⁶ tanto da richiedere, nella maggior parte dei casi, l’esame coronarografico in regime di emergenza. La disfunzione transitoria del ventricolo sinistro a coronarie indenni è, tuttavia, un evento ben conosciuto e studiato in letteratura da riferire soprattutto a disfunzione endoteliale del microcircolo o a “miocardio stordito” a seguito di vasospasmo⁷. Il movente fisiopatologico alla base della sindrome “tako-tsubo-like” non è invece ben chiaro, e recenti studi⁸ lo correlano alla presenza di elevati livelli ematici di catecolamine (epinefrina, norepinefrina e dopamina). Riportiamo il caso di una paziente ipertesa e senza precedenti cardiologici di rilievo giunta alla nostra osservazione per dolore precordiale intenso con un quadro elettrocardiografico di ischemia antero-settale (onde T negative in V₁-V₂-V₃), lieve movimento della troponina I, “apical ballooning” all’ecocardiogramma in assenza di riferito stress emotivo, con completa regressione delle alterazioni a 2 mesi di distanza.

Caso clinico

Una donna di 77 anni ipertesa, in terapia domiciliare con valsartan 80 mg/die (non altri fattori di rischi cardiovascolari noti), con precedenti episodi di fibrillazione atriale parossistica trattati con successo con cardioversione elettrica (in terapia antiaritmica profilattica con amiodarone 200 mg 5 giorni la settimana), giungeva alla nostra osservazione, trasferita da un ospedale periferico, per insorgenza di dolori precordiali oppressivi, subentranti, irradiati al giugulo della durata di pochi minuti a regressione spontanea ed associati a dispnea da sforzi lievi. L'esame obiettivo evidenziava toni cardiaci validi in assenza di soffi; al torace murmure vescicolare su tutto l'ambito; pressione arteriosa 130/70 mmHg.

All'elettrocardiogramma di ingresso si evidenziava la presenza di ritmo sinusale con ischemia antero-settale (onde T negative e profonde in V_1 - V_2 - V_3) (Fig. 1).

La radiografia del torace, eseguita in decubito supino, non evidenziava addensamenti parenchimali, ma segni di stasi del piccolo circolo con congestione degli ili polmonari bilateralmente e pervietà dei seni costo-frenici.

La paziente veniva inizialmente trattata con nitrati e.v., eparina a basso peso molecolare 8000 UI/die e betabloccante (atenololo 50 mg/die) con risoluzione e mai più presentazione della sintomatologia dolorosa durante il ricovero.

Gli esami ematochimici eseguiti per monitorare la dismissione enzimatica cardiospecifica con dosaggio di troponina I, mioglobina, creatinfosfochinasi totale e creatinfosfochinasi-MB evidenziavano un picco enzimatico di troponina I (1.20 ng/ml) in quindicesima ora dall'insorgenza dell'ultimo dolore precordiale; leucociti, emoglobina, ematocrito, velocità di eritrosedimentazione e proteina C reattiva non mostravano sostanziali modificazioni dai valori di normalità. Il dosaggio del peptide natriuretico di tipo B risultava di 60.5 pg/ml (valori normali 0.0-18.0 pg/ml), norepinefrina 890 pg/ml (valori normali 150-350 pg/ml) ed epinefrina 567 pg/ml (valori normali 25-50 pg/ml). Inoltre l'esa-

me delle urine dimostrava un' aumentata presenza di acido vanilmandelico (25 ng/24 ore).

L'ecocardiogramma transtoracico, eseguito al momento del ricovero, dimostrava un ventricolo sinistro di volume ai limiti superiori della norma con acinesia apicale, settale anteriore, settale posteriore, laterale-distale ed antero-distale con ipercinesia dei segmenti basali e funzione sistolica ai limiti inferiori della norma (frazione di eiezione 51%) in presenza di insufficienza mitralica e tricuspide moderata, senza incremento delle pressioni polmonari; gli spessori parietali risultavano nei limiti (spessore setto interventricolare 11 mm, parete posteriore 10 mm); all'analisi Doppler non si evidenziava gradiente intraventricolare (Fig. 2).

La paziente, asintomatica e a 6 ore dall'ultimo episodio di dolore, veniva pertanto sottoposta a coronarografia, che evidenziava coronarie epicardiche angiograficamente indenni; la ventricolografia sinistra mostrava un'evidente acinesia della parete antero-laterale, con la conferma di una funzione sistolica ai limiti inferiori (frazione di eiezione 48%) (Figg. 3-5).

Durante la degenza la paziente si manteneva asintomatica e dopo un breve periodo di osservazione con l'evidenza della normalizzazione della troponina I, veniva dimessa in terapia medica di mantenimento con acido acetilsalicilico (100 mg), enalapril (5 mg), furosemide (25 mg), amiodarone (200 mg), carvedilolo (6.25 mg).

A 2 mesi dalla dimissione la paziente veniva sottoposta ad ecocardiogramma transtoracico di controllo con evidenza di normale volumetria ventricolare, con completa regressione delle alterazioni segmentarie di cinetica e funzione sistolica globale conservata (frazione di eiezione 73%) (Fig. 6).

Discussione

In letteratura la sindrome "tako-tsubo-like" è raramente descritta; le prime segnalazioni e lo studio dei moventi fisiopatologici alla base sono stati in passato



Figura 1. Elettrocardiogramma di ricovero.

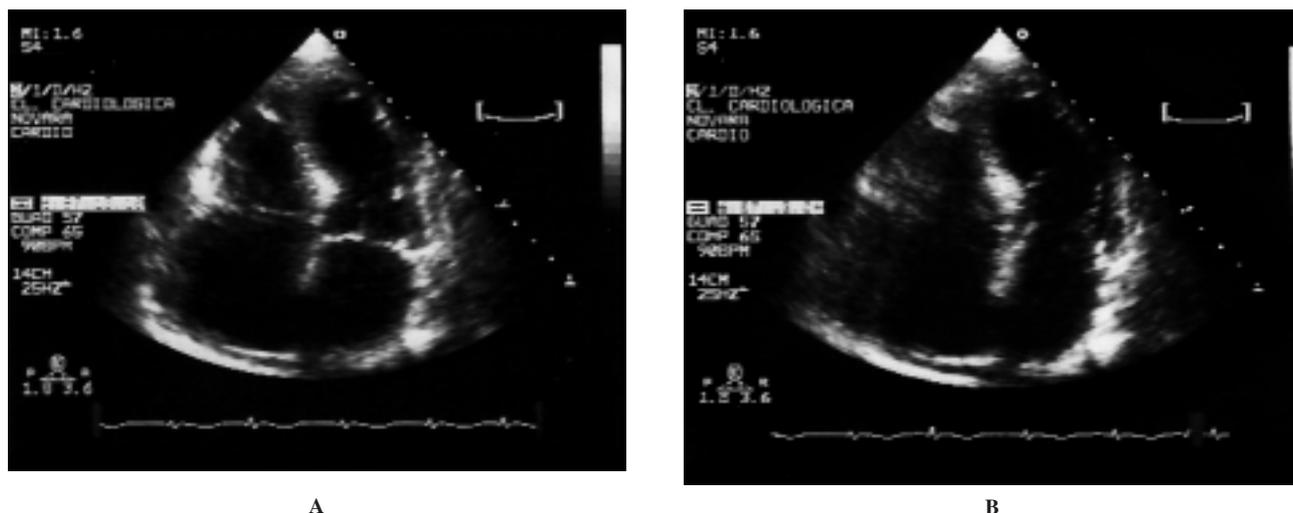


Figura 2. Ecocardiogramma di ingresso: immagine apicale 4 camere in telesistole (A) e in telediastole (B).

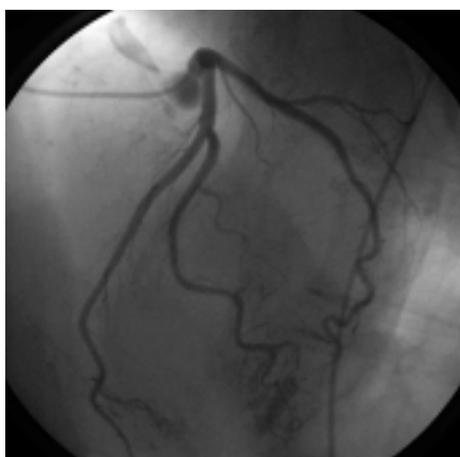


Figura 3. Coronaria sinistra in proiezione obliqua anteriore sinistra craniata.



Figura 4. Coronaria destra in proiezione obliqua anteriore sinistra.

opera quasi esclusiva di autori giapponesi, vista l'elevata incidenza che tale patologia sembra avere nelle donne orientali a seguito di stress emotivo. Tuttavia Tsuchihashi et al.⁶, in una casistica di 88 pazienti, hanno dimostrato, nel 26% dei casi, l'assenza di stress fisico o psichico all'origine della patologia.

Nella popolazione occidentale l'incidenza è sicuramente molto bassa: da una recente casistica di sindromi coronariche acute con sopraslivellamento del tratto ST raccolte tra il 2002 ed il 2003 questa cardiomiopatia ha rappresentato il 2.2% dei casi nella popolazione di sesso femminile⁵.

L'eziologia di tale patologia è tuttavia in parte sconosciuta. Kurisu et al.⁹, presentando la più grande casistica di pazienti con transitoria disfunzione del ventricolo sinistro, hanno evidenziato in modo molto preciso le caratteristiche cliniche e strumentali: pazienti di sesso femminile in età avanzata (prevalentemente tra la sesta e la settima decade di vita); i sintomi mimano in ma-

niera molto specifica un attacco cardiaco ischemico con, tuttavia, un'evoluzione benigna; alterazioni elettrocardiografiche con inversione delle onde T e, talvolta, persistenza di sopraslivellamento del tratto ST; alterazioni ecocardiografiche di cinetica, suggestive per un coinvolgimento pluricoronarico con una risoluzione nel corso di alcune settimane; documentazione di spasmo coronarico provocato nel 70% dei pazienti. L'analisi istologica del tessuto muscolare cardiaco, eseguito tramite biopsia endomiocardica, dimostra la presenza di aree focali di miocitolisi e di infiltrazione ad opera di cellule mononucleate e di tessuto connettivo libero; le analisi biochimiche, inoltre, evidenziavano la negatività per *Adenovirus*, *Coxsackievirus*, *Cytomegalovirus* ed *Echovirus*.

Il nostro caso tuttavia si differenzia totalmente da quelli già descritti in letteratura per l'assenza anamnestica di stress emotivo da parte della paziente nel periodo immediatamente precedente il ricovero; tuttavia l'e-

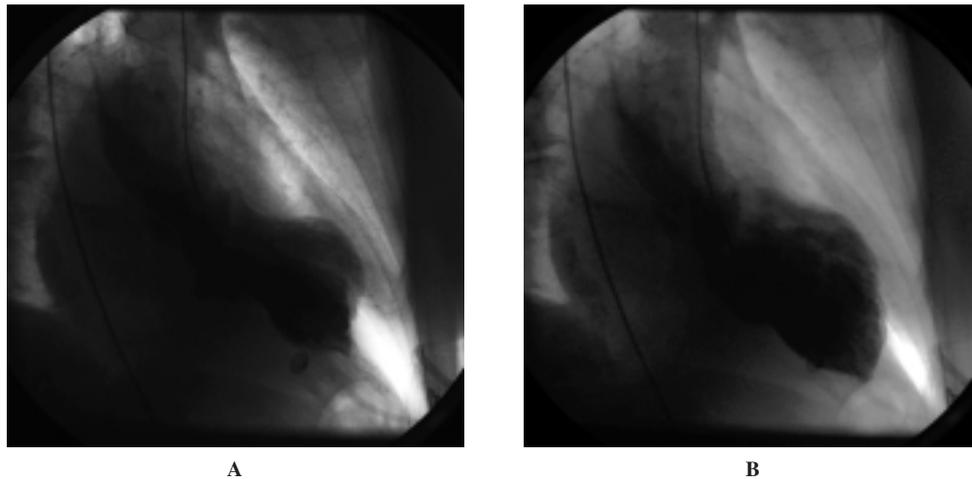


Figura 5. Ventricolografia sinistra in proiezione obliqua anteriore destra in telesistole (A) e in telediastole (B).

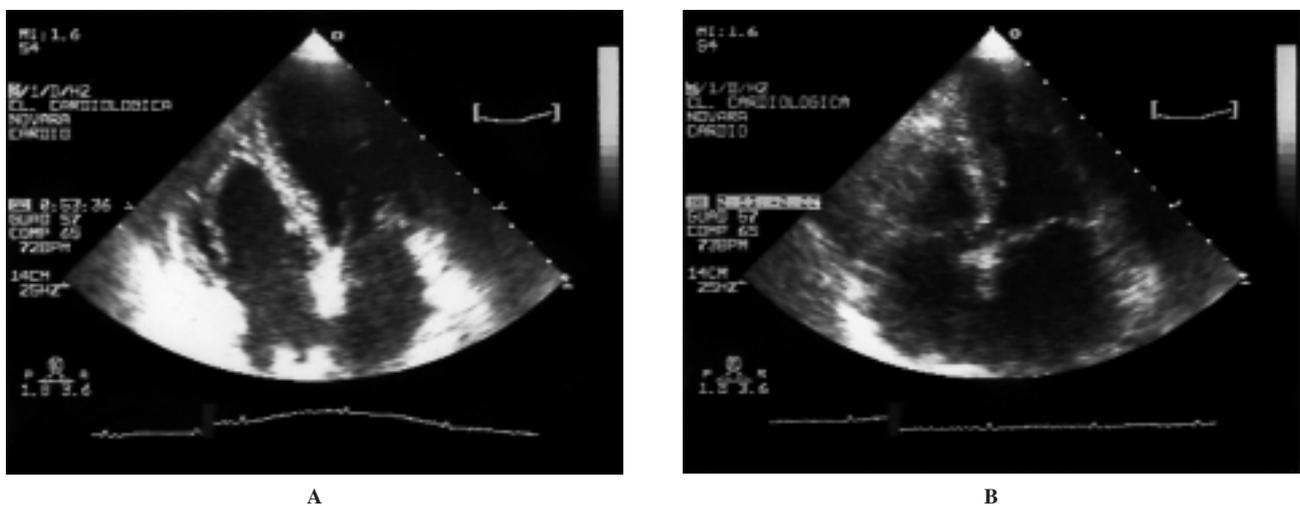


Figura 6. Ecocardiogramma di controllo a 2 mesi: immagine apicale 4 camere in telediastole (A) e in telesistole (B).

levata presenza di livelli di catecolamine circolanti è sicuramente un segno di un ipertono simpatico.

Ueyama et al.¹⁰ hanno realizzato un modello animale di sindrome "tako-tsubo-like" in cavie da laboratorio. Tali animali, infatti, a seguito di uno stress rappresentato dall'immobilizzazione fisica, presentavano un'aumentata secrezione di proteine da stress (*heat shock protein 70*), di peptide natriuretico di tipo B oltre ad un'aumentata attivazione di pro-oncogeni *c-fos* e *c-jun*: tutte queste alterazioni molecolari scomparivano a seguito del blocco selettivo degli alfa e dei beta-recettori simpatici.

Gli stessi autori¹¹ hanno successivamente dimostrato gli effetti protettivi dell'estradiolo nell'impedire la formazione di "tako-tsubo-like" sottoponendo a stress fisico cavie da laboratorio ovariectomizzate e non: nel primo gruppo si evidenziava alla ventricolografia un'espansione ventricolare sinistra, invece assente nel secondo.

Un recente studio⁸ ha prospettato, su 19 pazienti (95% di sesso femminile) che presentavano segni e sin-

tomi clinici di un "apical ballooning", i tre possibili moventi eziologici alla base della patologia: in primo luogo lo spasmo delle arterie coronarie epicardiche causato da un'aumentata presenza plasmatica di catecolamine; secondariamente uno spasmo del microcircolo. Un terzo meccanismo era invece legato al possibile stordimento causato dall'elevata concentrazione catecolaminergica plasmatica.

La nostra paziente ha inizialmente presentato una disfunzione ventricolare sicuramente polidistrettuale, con interessamento del setto interventricolare anteriore, di quello posteriore, dell'apice e della parete anterodistale; risulta pertanto poco probabile pensare ad uno spasmo coronarico multiplo, con uno scarso movimento enzimatico (picco troponina I 1.20 ng/ml), con dolori precordiali della durata di pochi minuti ed in assenza di sopraslivellamento del tratto ST. Inoltre l'ipercinesia dei segmenti basali, riscontrata all'ecocardiogramma di ingresso e caratteristica della sindrome "tako-tsubo-

like”, permette il mantenimento di una sufficiente funzione sistolica, evitando, pertanto, la comparsa di segni e sintomi di scompenso cardiaco.

Appare invece sicuramente più proponibile l'ipotesi di una disfunzione ventricolare sinistra a seguito dell'effetto diretto delle catecolamine sul metabolismo dei miociti cardiaci. Elevati livelli di catecolamine, infatti, riducono l'attività dei miociti attraverso un sovraccarico di calcio mediato dall'adenosinmonofosfato ciclico¹²; le catecolamine sono anche fonte di radicali liberi derivati dall'ossigeno e, in modelli animali, interferendo con il trasporto transmembrana di sodio e calcio, causano una disfunzione miocitaria incrementando la concentrazione di calcio intracellulare^{13,14}. Bolli e Marban¹⁵ hanno dimostrato come concentrazione di catecolamine siano associate, dal punto di vista tissutale, alla presenza di necrosi delle bande di contrazione muscolare, di infiltrati eosinofili e di infiammazione interstiziale con iperespressione di cellule mononucleate.

Precedenti^{16,17} lavori avevano dimostrato, inoltre, come pazienti deceduti a seguito di circostanze particolarmente stressanti presentino, a livello bioptico, un'elevata concentrazione di catecolamine, infiltrati di cellule infiammatorie mononucleate e necrosi di bande di contrazione. In letteratura, inoltre, esistono segnalazioni riguardo le conseguenze cardiache della presenza di feocromocitoma; in tali pazienti, infatti, Dinckal et al.¹⁸ hanno descritto un quadro clinico (caratterizzato da crisi ipotensive ortostatiche, dolori precordiali subentranti) elettrocardiografico ed ecocardiografico simile a quello presente nella sindrome “tako-tsubo-like”.

È presumibile pensare che nella nostra paziente (ipertesa, ma senza nessun dato clinico suggestivo per la presenza di feocromocitoma, con un'anamnesi negativa per crisi ipertensive ed in blanda terapia antiipertensiva), nonostante l'assenza di intenso stress emotivo, l'elevata concentrazione plasmatica di catecolamine abbia creato un danno diretto sulle cellule muscolari cardiache regredito a distanza di 1 mese. È proponibile pertanto in pazienti che presentano segni e sintomi di una sindrome “tako-tsubo-like” l'utilizzo terapeutico di alfabloccanti e betabloccanti al fine di ridurre al minimo gli effetti adrenergici sulle cellule muscolari cardiache.

Riassunto

La sindrome “tako-tsubo-like” o anche detta “apical ballooning” ventricolare sinistro, è una rara forma di cardiomiopatia con un'elevata incidenza nella popolazione giapponese di sesso femminile a seguito di intenso stress emotivo. Le caratteristiche cliniche (dolore precordiale oppressivo tipico), elettrocardiografiche (diffusa ischemia con onde T negative e persistenza di lieve sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni anteriori) ed ecocardiografiche (transitoria disfunzione antero-distale con ipercinesia dei segmenti basali) sono

suggestive per un infarto miocardico anteriore; tuttavia in tutti i casi presenti in letteratura si dimostrava la presenza di coronarie angiograficamente indenni da lesioni. Il nostro caso clinico riferisce di una donna di 77 anni, ipertesa (senza ulteriori fattori di rischio cardiovascolari noti), con pregressi episodi di fibrillazione atriale parossistica, giunta alla nostra osservazione per dolori precordiali, alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche, suggestive per infarto miocardico anteriore, insorte in assenza di stress emotivo con evidenza di coronarie angiograficamente indenni. L'ecocardiogramma transtoracico di controllo, eseguito a 2 mesi dalla dimissione, evidenziava una completa regressione delle alterazioni segmentarie di cinetica. Il movente fisiopatologico sembra essere legato al rilascio di catecolamine circolanti (epinefrina, norepinefrina) in grado di mimare un quadro di cardiopatia ischemica acuta attraverso un danno cellulare diretto a carico dei miociti.

Parole chiave: Infarto miocardico; Insufficienza ventricolare sinistra; Miocardio stordito.

Bibliografia

1. Sganzerla P, Perlasca E, Passaretti B, Tavasci E, Savasta C. Un caso di sindrome “tako-tsubo-like” da stress. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 910-3.
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: 203-14.
3. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, et al. “Tako-tsubo” type cardiomyopathy. *Kokyo to Junkan* 1997; 45: 879-85.
4. Kawakami H, Matsuoka H, Koyama Y, et al. “Tako-tsubo” type cardiomyopathy due to acute myocarditis. *Kokyo to Junkan* 1998; 46: 913-7.
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; 94: 343-6.
6. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al, for the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11-8.
7. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
8. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
9. 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: 448-55.
10. Ueyama T, Senba E, Kasamatsu K, et al. Molecular mechanism of emotional stress-induced and catecholamine-induced heart attack. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41 (Suppl 1): S115-S118.
11. Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of tako-tsubo (Am-

- pulla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42 (Suppl 1): S117-S119.
12. Grouzmann E, Fathi M, Gillet M, et al. Disappearance rate of catecholamines, total metanephrines, and neuropeptide Y from the plasma of patients after resection of pheochromocytoma. *Clin Chem* 2001; 47: 1075-82.
 13. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
 14. Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, Beamish RE, Dhalla NS. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60: 1390-7.
 15. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999; 79: 609-34.
 16. Dislane FW, Samuels MA, Kozakewich H, Shoen FJ, Strunk RC. Myocardial contraction band lesions in patients with fatal asthma: possible neurocardiologic mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 498-501.
 17. Cebelin MS, Hirsch CS. Human stress cardiomyopathy: myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. *Hum Pathol* 1980; 11: 123-32.
 18. Dinckal MH, Davutoglu V, Soydine S, et al. Pheochromocytoma-induced myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 842-3.