

Kardiomiopatia takotsubo — co dzisiaj o niej wiemy?

Takotsubo cardiomyopathy — what do we know about it today?

Emilia Przybylska, Danuta Karasek, Władysław Sinkiewicz

Klinika Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela *Colegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Kardiomiopatia takotsubo jest stosunkowo rzadką jednostką chorobową, która charakteryzuje się objawami imitującymi ostry zespół wieńcowy i w początkowym okresie jako taki jest traktowana. Ze względu na jej złożony charakter dotychczas nie udało się dokładnie wyjaśnić etiologii tej choroby, choć powstało kilka teorii, w ramach których próbuje się wyjaśnić rozwój tego schorzenia. W diagnostyce kardiomiopatii takotsubo wykorzystuje się badania laboratoryjne, badanie elektrokardiograficzne oraz badania obrazowe, w tym echokardiografię oraz koronarografię. Kardiomiopatia takotsubo powszechnie jest uważana za łagodną chorobę o dobrym rokowaniu w większości przypadków, jednak w jej ostrej fazie mogą występować potencjalnie groźne dla życia powikłania. Obserwowana częstość wszystkich powikłań jest prawdopodobnie większa niż opisywana w dostępnych współczesnych rejestrach pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, chociaż ciężkie powikłania, takie jak niewydolność serca i zgon w przebiegu kardiomiopatii takotsubo, występują rzadziej. Szczególnie ważne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia i właściwe monitorowanie pacjenta w ostrym okresie tej choroby oraz szybkie identyfikowanie pacjentów z potencjalnie zagrażającymi życiu powikłaniami.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (6), 347–356

Słowa kluczowe: kardiomiopatia takotsubo, ostry zespół wieńcowy, dysfunkcja lewej komory

ABSTRACT

Takotsubo cardiomyopathy is a relatively rare condition characterized by symptoms imitating acute coronary syndrome and it is treated as such in the initial period. Due to its complicated character the etiology of this condition has not been precisely elucidated so far, although a few theories have been developed trying to explain its development. In diagnosing takotsubo cardiomyopathy laboratory test are used, as well as electrocardiographic examination and imaging examinations including echocardiography and coronarography. Takotsubo cardiomyopathy is generally considered a mild disease with good prognosis in most cases. However, in the acute phase of the disease potentially life-threatening complications may occur. Observed frequency all of complications is probably higher than frequency described in available contemporary registers of patients with acute coronary syndrome, although severe complications such as cardiac failure and death in the course of takotsubo cardiomyopathy occur less frequently. It is particularly important to implement appropriate treatment and properly monitor a patient in the acute phase of this disease and to quickly identify patients with potentially life-threatening complications.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (6), 347–356

Key words: takotsubo cardiomyopathy, acute coronary syndrome, left ventricular dysfunction

Adres do korespondencji:

lek. Emilia Przybylska
Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny
ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz
tel. 52 365 57 99
e-mail: emiliaprzybyl@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

Kardiomiopatia takotsubo (TTC, *takotsubo cardiomyopathy*) jest szczególnym ostrym, odwracalnym stanem kardiologicznym, który charakteryzuje się objawami i zmianami elektrokardiograficznymi imitującymi ostry zawał serca. W związku z powyższym często pozostaje nierozpoznana i jest leczona jak ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*). W procesie diagnostyczno-leczniczym ważne jest zarówno wczesne rozpoznanie tej choroby i odpowiednie monitorowanie jej przebiegu, jak i właściwe leczenie, które celem jest uniknięcie wielu potencjalnych powikłań.

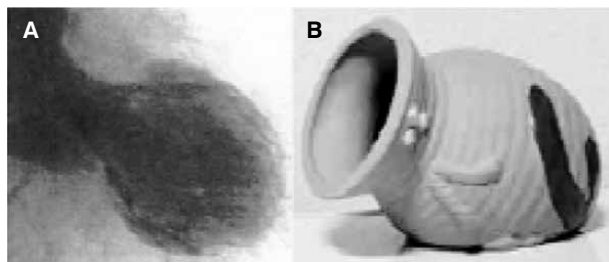
ETYMOLOGIA

Kardiomiopatię takotsubo po raz pierwszy opisali w 1990 roku w Japonii przez Sato i wsp. Jej japońska nazwa 'takotsubo' pochodzi od nazwy rybackiego naczynia o okrągłym dnie i wąskiej szyi służącego do połowu ośmiornic i nawiązuje do szczególnego końcowoskurczowego obrazu lewej komory, który uzyskuje się w badaniu wentrykulograficznym wykonywanym w ostrej fazie tej choroby [1]. Inne terminy wykorzystywane do określenia tej jednostki chorobowej to: „zespół balonowania koniuszka”, „ostra kardiomiopatia stresowa” lub „zespół złamanego serca” (ryc. 1).

KRYTERIA ROZPOZNANIA

Na typowy obraz choroby składają się: ból w klatce piersiowej i/lub duszność, przemijające zmiany odcinka ST w elektrokardiogramie (EKG) oraz niewielki wzrost stężenia troponin sercowych [2]. W *Mayo Clinic* opracowano kryteria rozpoznania TTC, na które składają się:

- 1) przemijająca hipokineza, akineza lub dyskineza segmentów środkowych lewej komory z zajęciem segmentów koniuszkowych lub bez takiego zajęcia,



Rycina 1A, B. Obraz lewej komory serca w wentrykulografii w czasie skurczu w ostrej fazie choroby (A) oraz naczynie rybackie takotsubo używane w Japonii do chwytania ośmiornic, od którego pochodzi nazwa kardiomiopatii (B) (za zgodą z: Jabłoński M. i wsp. *Folia Cardiol. Excerpta* 2007; 2: 120–123)

obejmująca obszar unaczynienia więcej niż jednej tętnicy wieńcowej oraz często, ale nie zawsze, czynnik stresowy;

- 2) brak istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych lub angiograficznych dowodów występowania pękniętej blaszki miażdżycowej;
- 3) nowe nieprawidłowości w badaniu EKG pod postacią uniesienia odcinka ST i/lub ujemnych załamek T albo nieznaczne podwyższenie stężenia troponin sercowych;
- 4) wykluczenie zapalenia mięśnia sercowego i guza chromochłonnego [2].

Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie wszystkich czterech kryteriów.

EPIDEMIOLOGIA

Kardiomiopatia takotsubo występuje u 1–2% pacjentów, u których pierwotnie rozpoznaje się ACS. Najczęściej schorzenie to dotyczy kobiet po menopauzie, natomiast w mniej niż 3% przypadków występuje u pacjentów poniżej 50. roku życia. Choroba ta jest najczęściej wywołana przez silny stres emocjonalny lub fizyczny, jednak w 30% przypadków nie udaje się zidentyfikować żadnego czynnika stresotwórczego poprzedzającego chorobę [1]. W dostępnym piśmiennictwie opisano niewiele przypadków zespołu takotsubo dotyczących mężczyzn, między innymi w następstwie cewnikowania pęcherza moczowego, artroskopii stawu kolanowego, gastroskopii, bronchoskopii czy stosunku płciowego z dużo młodszą kobietą [3]. U większości kobiet z rozpoznaną kardiomiopatią takotsubo (67%) stwierdzono także współistniejącą chorobę systemową. Do najczęstszych należały zaburzenia o podłożu immunologicznym, astma, nadczynność tarczycy, sklerodermia, *miastenia gravis* oraz schorzenia układu oddechowego, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc i zapalenie płuc. U pacjentek z rozpoznanym ACS współistnienie chorób układowych stwierdzono zaledwie u 19% badanych. Wyniki badań wykazały, że kobiety z TTC były nieznacznie starsze (75 ± 7 lat) niż pacjentki z ACS (72 ± 12 lat). Ponadto zanotowano istotnie mniejszy odsetek współwystępowania cukrzycy oraz częstszą obecność hipercholesterolemii (> 200 mg/dl) u pacjentek z zespołem balotującego koniuszka [4].

PATOGENEZA

Dokładna etiologia TTC wciąż nie jest jasna, choć powstało kilka teorii, za pomocą których próbuje się wyjaśnić rozwój tej choroby.

W piśmiennictwie podkreśla się fakt występowania znacznie podwyższonego poziomu katecholamin oraz związanych ze stresem neuropeptydów w osoczu u pacjentów z kardiomiopatią takotsubo. Poziom ten oznaczony w początkowej fazie choroby jest nawet kilka razy wyższy niż u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i pozostaje wyraźnie podwyższony nawet przez kilka tygodni od początku objawów [5]. Wiąże się z tym sugestia, że kardiomiopatia takotsubo często indukowana jest stresem psychicznym lub fizycznym. Teorię tę potwierdzają obserwacje kliniczne wskazujące na najczęstsze rozpoznawanie tego schorzenia u osób podających w wywiadzie zadziałanie czynnika stresogennego, jak również spory udział w badanych grupach pacjentów po operacjach chirurgicznych czy z nadczynnością tarczycy [6].

Dokładny związek pomiędzy zwiększoną stymulacją układu współczulnego a ogłuszeniem mięśnia sercowego występującym w kardiomiopatii takotsubo jest nieznany. Powstało kilka teorii próbujących wyjaśnić tę zależność. Jedna z nich mówi o niedokrwieniu wynikającym z wielonaczyniowego skurczu nasierdziowych tętnic wieńcowych. Podwyższona aktywacja układu sympatycznego w związku ze stresem psychicznym czy fizycznym może powodować wazokonstrykcję u pacjentów bez choroby wieńcowej [5]. Jednak spontaniczny skurcz nasierdziowych tętnic wieńcowych stwierdza się bardzo rzadko, a testy prowokacji z ergonowiną bądź z acetylocholiną były pozytywne u mniej niż 30% chorych. W przeciwieństwie do tego wielokrotnie wykazano zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego za pomocą oceny skorygowanej liczby klatek według TIMI bądź komputerowej tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu [7].

Ogłuszenie mięśnia sercowego pod wpływem amin katecholowych może wynikać także ze skurczu tętniczek mikrokrążenia oraz z bezpośredniego uszkodzenia miocytów. Podwyższony poziom katecholamin obniża żywotność miocytów przez zależne od cAMP przeładowanie kardiomiocytów jonami wapnia. Katecholaminy są także potencjalnym źródłem wolnych rodników tlenowych, które mogą łączyć się z transporterami wapnia i sodu, potencjalnie powodując dysfunkcję miocytów przez zwiększony przezbłonowy napływ wapnia, co prowadzi do przeciążenia komórek wapniem [5]. Zjawisko to dodatkowo nasila uwolnienie kationów wapnia z siateczki śródplazmatycznej uszkodzonych kardiomiocytów [6]. Zwiększony napływ jonów wapnia do kardiomiocytów z jednej strony zwiększa kurczliwość mięśnia sercowe-

go, a z drugiej zaś zwiększa zapotrzebowanie na tlen, co długoterminowo jest bardzo niekorzystne [8].

Na podstawie pozytronowej tomografii komputerowej wykonywanej u pacjentów z rozpoznaną kardiomiopatią takotsubo potwierdzono istotne zaburzenia metabolizmu komórkowego w rejonie dyskinezy mięśnia lewej komory. Ujawniono zmniejszenie zużycia glukozy w komórkach mięśnia sercowego z rejonu dyskinezy, przy braku elektrokardiograficznych cech martwicy oraz minimalnym stężeniu uwolnionych markerów martwicy mięśnia sercowego. Uzyskane wyniki wskazują, że zespół balotującego koniuszka jest wynikiem zaburzeń metabolizmu na poziomie komórkowym, a nie uszkodzeniem organicznym ściany mięśnia sercowego. Przemijające zmniejszenie zużycia glukozy związane z zaburzeniem mikrokrążenia miokardium powoduje ogłuszenie mięśnia sercowego i w efekcie prowadzi do przemijającej dyskinezy ściany lewej komory. Zastosowanie pozytronowej tomografii komputerowej pozwoliło potwierdzić zaburzenia metaboliczne w komórkach mięśnia lewej komory prowadzące do ogłuszenia, a nie do martwicy, z czego wynika niewielki wzrost poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego [4].

Trąbka i wsp. [8] zwrócili uwagę na specyficzną budowę mięśnia sercowego u około 50% pacjentów z rozpoznaniem TTC, polegającą na pogrubieniu środkowego segmentu przegrody międzykomorowej. Wiąże się to z dynamicznym zawężaniem drogi odpływu lewej komory, analogicznie jak w przypadku kardiomiopatii przerostowej. W koniuszkowej części lewej komory obserwuje się natomiast wzmożone napięcie ściany, co w połączeniu z wysokimi stężeniami katecholamin w osoczu powoduje rozlane podwiersdziowe niedokrwienie obejmujące obszar unaczynienia więcej niż jednej tętnicy wieńcowej [8].

W piśmiennictwie dostępne są także dane na temat występowania nieprawidłowej kontroli działania układu współczulnego przez baroreceptory u pacjentów z TTC. Nieprawidłowość ta polega na utracie hamującej funkcji baroreceptorów na aktywację współczulnego układu nerwowego, co prowadzi do podwyższonej aktywacji układu współczulnego w ostrej fazie choroby. Obserwacje te wnoszą dodatkowy wkład w zrozumienie patofizjologii nieprawidłowości w autonomicznym układzie nerwowym występujących w tym schorzeniu, podkreślając potrzebę dalszych badań nad powiązaniem układu nerwowego i serca w patofizjologii kardiomiopatii stresowej i niewydolności serca [1].

Jak już wyżej wspomniano, związane ze stresem ogłuszenie mięśnia sercowego charakteryzuje się upośledzeniem funkcji skurczowej koniuszka i środkowych segmentów lewej komory ze względnie zachowaną czynnością skurczową segmentów podstawnych. Powód występowania tego charakterystycznego dla ostrej fazy TTC zaburzenia jest nieznan. Biorąc pod uwagę fakt, że w podstawnych segmentach mięśnia sercowego są uwalniane większe ilości norepinefryny oraz występuje tam większa gęstość nerwów współczulnych niż w koniuszku, zjawisko to trudno wytłumaczyć lokalnym uwalnianiem katecholamin ze współczulnych komórek nerwowych. Dowodzi to raczej większej czułości koniuszka na stymulację układu współczulnego, co potencjalnie czyni go też bardziej wrażliwym na nagłe zmiany w stężeniach krążących katecholamin. Alternatywnie podstawno-koniuszkowy gradient perfuzji jest podobny do obserwowanego u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, co może powodować regionalne różnice w krążeniu krwi w mięśniu sercowym w warunkach zależnej od katecholamin nasierdziejowej czy mikronaczyniowej wazokonstrykcji [5].

Nie wiadomo dokładnie, dlaczego TTC występuje przede wszystkim u kobiet powyżej 50. roku życia. Choć uderzająca przewaga kobiet w badaniach i doniesieniach sugeruje ich biologiczną podatność na zależną od stresu dysfunkcję mięśnia sercowego, to podstawa tej predyspozycji jest nieznan. Estrogeny wywierają ważny wpływ na działanie współczulnego układu nerwowego, jak również na reaktywność naczyń wieńcowych, jednak związane z płcią różnice w metabolizmie pozostają słabo zrozumiane. Mężczyzn cechuje wyższy poziom podstawowej aktywacji współczulnej niż kobiety, uwalniają wyższe wartości katecholamin osoczowych w odpowiedzi na stres emocjonalny i są bardziej wrażliwi na zależną od katecholamin wazokonstrykcję. Jednak to kobiety wydają się bardziej wrażliwe na pośredniczone przez katecholaminy ogłuszenie mięśnia sercowego [5]. Estrogeny z jednej strony modulują uwalnianie amin katecholowych z presynaptycznych zakończeń nerwowych, z drugiej strony doprowadzają do skrócenia drugiej i trzeciej fazy potencjału czynnościowego, co prowadzi do mniejszego napływu jonów wapnia do kardiomiocytów. Ostatecznie powoduje to zmniejszenie kurczliwości i zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Estrogeny działają też wazodylatacyjnie na tętnice mikrokrążenia i inne naczynia. Za ich ochronnym wpływem przemawia rzadsze wystąpienie TTC u kobiet stosujących hormonalną terapię za-

stępczą oraz częstsze u kobiet po menopauzie (zwłaszcza przedwczesnej) i u kobiet z zaburzeniami hormonalnymi [8]. Dysfunkcja śródłbionka spowodowana obniżeniem stężenia estrogenów w okresie po menopauzie może być istotnym czynnikiem sprzyjającym powstaniu TTC [7].

Podsumowując, za zaburzeniami w mikrokrążeniu wieńcowym przemawiają: zwiększone napięcie układu współczulnego dowiedzione w badaniach klinicznych, występowanie zespołu u pacjentów po zabiegach niekardiologicznych, dominujący odsetek kobiet, głównie po menopauzie (niedobór estrogenów), a także zwiększony sercowy metabolizm adenosyny i podwyższone stężenie jonów potasu w przestrzeni pozakomórkowej [6].

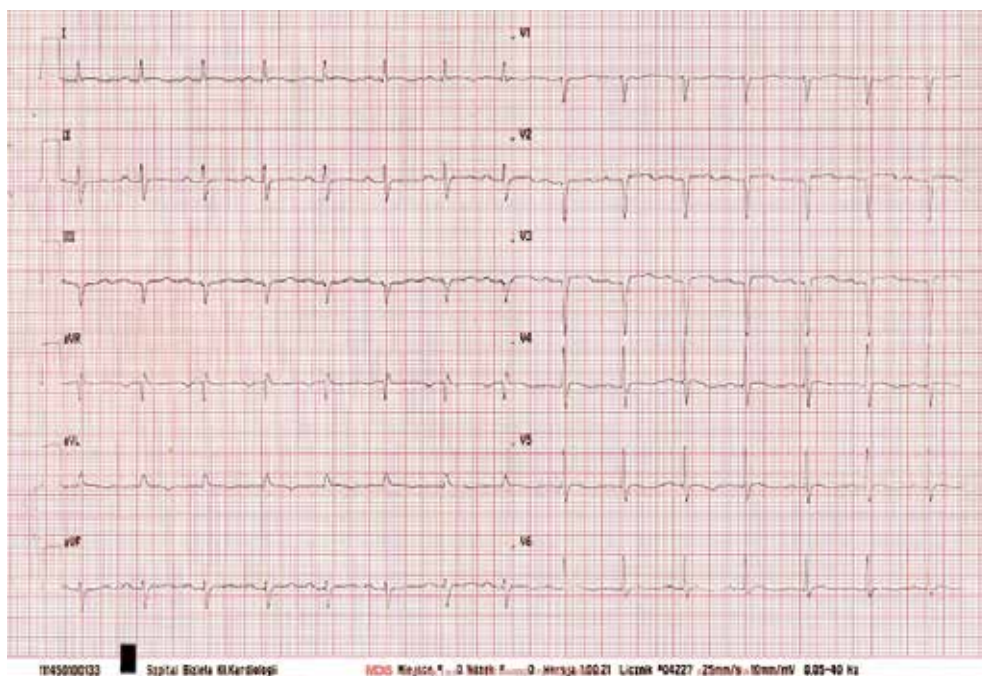
OBJAWY

Kardiomiopatia takotsubo najczęściej przebiega według jednego z dwóch scenariuszy. W pierwszym z nich, w warunkach pozaszpitalnych, u pacjenta występuje nagle początek choroby pod postacią ostrego bólu w klatce piersiowej lub duszności, co zazwyczaj powoduje, że początkowo u chorego rozpoznaje się ACS i jako taki się go leczy. W drugim przypadku choroba ta rozwija się u pacjentów już hospitalizowanych czy to z powodu innych ostrych schorzeń (np. udaru, posocznicy, urazu, ostrej niewydolności oddechowej) lub też w celu wykonania zabiegów chirurgicznych (ortopedycznych, brzusznych itp.). W tych przypadkach TTC najczęściej objawia się arytmia, hipotonią, obrzękiem płuc, nieprawidłowościami w badaniu elektrokardiograficznym czy podwyższeniem poziomu troponin sercowych [9]. Jak się szacuje, najczęstszymi objawami występującymi u pacjentów z TTC są ból w klatce piersiowej (67,8%) oraz duszność (17,8%). Rzadziej pierwszym objawem choroby może być wstrząs kardiogeny (4,2%) czy nawet zatrzymanie krążenia w przebiegu migotania komór (1,5%) [10]. Opisano także nietypowe objawy, takie jak ogólne osłabienie, dreszcze, omdlenie, nadmierna potliwość, ból brzucha, obustronny ból kończyn dolnych, czy wymioty [11].

DIAGNOSTYKA

Podstawą diagnostyki choroby w większości przypadków jest wykonanie badań laboratoryjnych, badania EKG oraz badań obrazowych, w tym echokardiografii oraz koronarografii.

W diagnostyce laboratoryjnej wykorzystuje się głównie markery uszkodzenia mięśnia sercowego. Oznaczane wyjściowo stężenie troponiny jest podwyższone u 90% pacjentów z TTC, a dynamika wzrostu tego stężenia jest



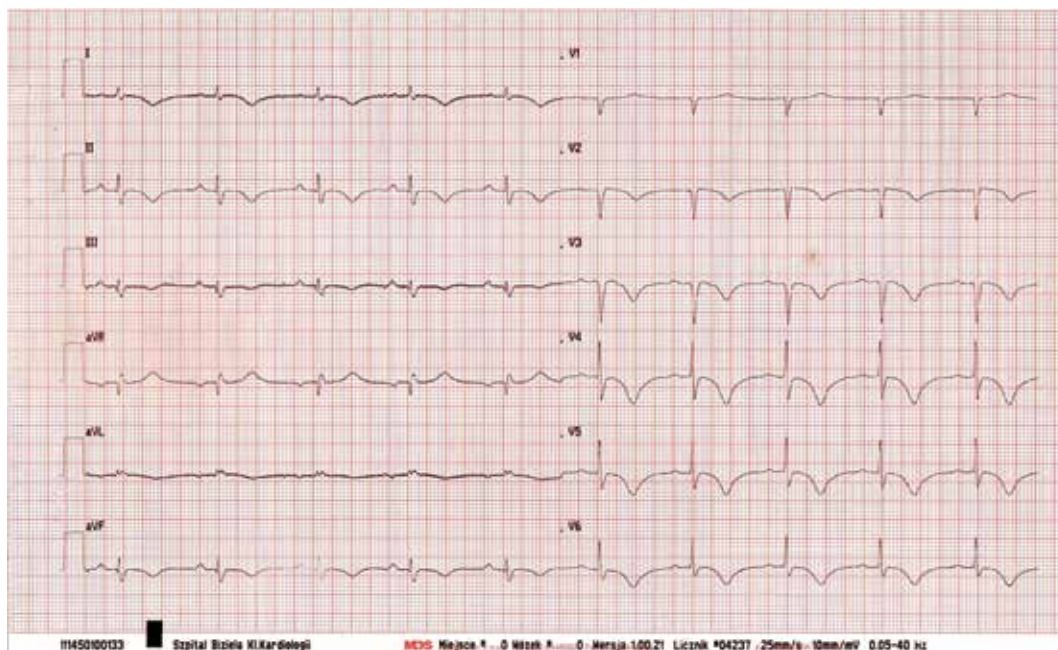
Rycina 2. Elektrokardiogram wykonany przy przyjęciu u pacjentki, która zgłosiła się z bólem w klatce piersiowej; widoczne uniesienie odcinków ST w odprowadzeniach V2–V4 (badanie własne)

podobna do obserwowanej u pacjentów z ostrym zawałem serca, co skłania do błędnego rozpoznania ACS [9]. Jednak u pacjentów z TTC występuje zazwyczaj jedynie niewielki wzrost stężeń troponin I i T (< 1 ng/ml), jak również frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase myocardial bound*) [9, 10]. Znacząco podwyższone mogą być natomiast stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B type natriuretic peptide*) i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal natriuretic propeptide type-B*) w osoczu [8, 9]. Stężenia BNP często są 3–4 razy wyższe niż u pacjentów z ACS. Ich szczytowe wartości obserwuje się zwykle 48 godzin od początku objawów, a podwyższone stężenie utrzymuje się nawet do 3 miesięcy. Zaobserwowano także, że u większości chorych występują podwyższone stężenia amin katecholowych [12].

Nieprawidłowości w badaniu EKG występują u większości pacjentów z TTC [9]. Najczęstszymi zmianami elektrokardiograficznymi są uniesienie odcinka ST, zwykle w odprowadzeniach przedsercowych, i odwrócenie załamek T [10, 12]. Niektórzy badacze sugerują, że pomocne dla rozpoznania TTC jest uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach aVR i V1 [9]. W badaniu EKG można stwierdzić także obecność patologicznych załamek Q (31,8%), rzadziej — wydłużenie odcinka QT w okresie podostrym lub blok lewej odnogi pęczka Hisa (9%) [8]. Wyniki badania EKG mogą być także prawidłowe lub

mogą występować zmiany niespecyficzne. Podobnie jak w zawale serca dochodzi do ewolucji zmian elektrokardiograficznych w trakcie dalszej hospitalizacji. Często obserwuje się odwrócenie załamek T i wydłużenie odcinka QT, choć zmiany te — jak już wspomniano — mogą być obecne od początku, zwłaszcza u pacjentów z późną manifestacją objawów [9] (ryc. 2, 3).

Podstawowym badaniem diagnostycznym pozwalającym na dokonanie rozpoznania jest echokardiografia. Umożliwia ona również monitorowanie przebiegu i ocenę rokowania w TTC. Obraz dwuwymiarowy lewej komory odpowiada charakterystycznym zmianom kształtu i dynamiki opisywanym w wentrykulografii lewej komory serca. Do najczęstszych zmian, występujących w 75% przypadków, należą zaburzenia kurczliwości koniuszka lewej komory z akinezą lub dyskinezą przynajmniej połowy przykoniuszkowej części wszystkich ścian serca, w szczególności ściany przedniej i przegrody międzykomorowej, z jednoczesnym hiperkinetycznym skurczem podstawnych segmentów lewej komory. Zidentyfikowano także przypadki, w których zaburzenia kurczliwości dotyczyły segmentów środkowych ścian lewej komory z prawidłową czynnością skurczową segmentów koniuszkowych i podstawnych (25% przypadków) oraz przypadki tzw. odwróconego takotsubo, w których akinezyjne są podstawne segmenty ścian lewej komory z żywą kurczliwością segmentów koniuszkowych



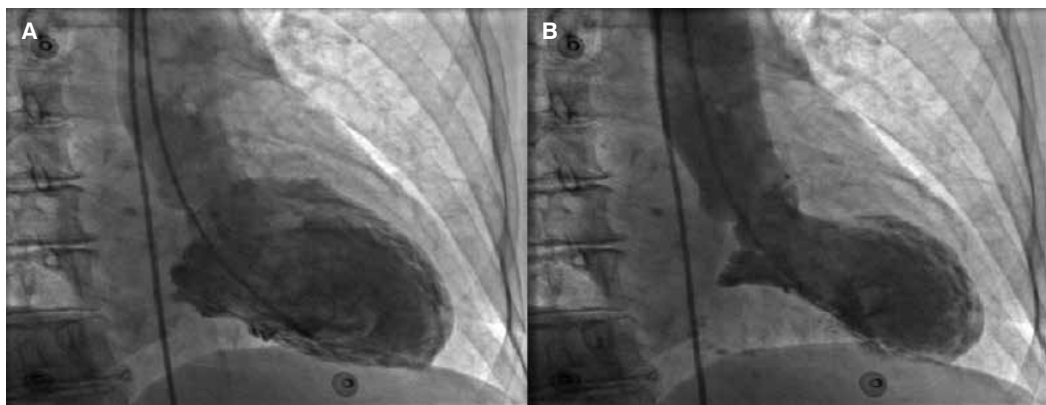
Rycina 3. Elektrokardiogram u tej samej pacjentki wykonany dzień po przyjęciu do szpitala; widoczne odwrócone załamki T w odprawieniach I, II, aVL, aVF oraz V2–V6 (badanie własne)

(1% przypadków) [9, 11]. Frakcja wyrzutowa lewej komory jest zwykle obniżona i wynosi średnio 20–49% [8]. W badaniu echokardiograficznym można także zaobserwować zaburzenia kurczliwości odcinkowej obejmujące koniuszek prawej komory (25% pacjentów). Zazwyczaj występują one łącznie z zaburzeniami kurczliwości ścian lewej komory, ale istnieją też doniesienia, że mogą się one pojawiać również jako izolowane zaburzenia [9]. Czynnościowe zawężanie drogi odpływu lewej komory (LVOT, *left ventricular outflow tract*) obserwuje się u 16–20% chorych w badaniu dopplerowskim. Jest to wywołane hiperkinetą podstawnych segmentów lewej komory i wiąże się z cięższym przebiegiem klinicznym schorzenia. Jednocześnie z uwidocznieniem gradientu ciśnienia w LVOT stwierdza się zjawisko skurczowego ruchu płatków mitralnych do przodu (SAM, *systolic anterior motion*) oraz istotną niedomykalność mitralną. Bardzo charakterystyczna dla TTC jest poprawa kurczliwości segmentów pierwotnie akineetycznych i dyskinetycznych, która występuje w okresie do 4 tygodni, a największą dynamikę o osiąga w 1. tygodniu obserwacji [11].

Diagnostyka TTC wymaga także wykonania badania angiograficznego naczyń wieńcowych w celu wykluczenia choroby wieńcowej. W koronarografii nie stwierdza się istotnych zwężeń tętnic wieńcowych [13]. Są jednak doniesienia, których autorzy wskazują, że w TTC mogą być obecne zmiany miażdżycowe o małym zaawansowaniu (tj. < 50% redukcji światła) lub zmiany w naczyniach

wieńcowych innych niż te odpowiadające za powstanie zaburzeń kurczliwości [11]. Po wykluczeniu w koronarografii istotnych zmian miażdżycowych lub braku ich korelacji z obecnymi w zapisie EKG zmianami pomocne w rozpoznaniu jest wykonanie wentrykulografii, w której obraz lewej komory zazwyczaj przyjmuje kształt bardzo charakterystyczny dla TTC (ryc. 4).

W piśmiennictwie podkreśla się także rolę obrazowania układu sercowo-naczyniowego za pomocą rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem kontrastowym (*contrast enhanced cardiovascular magnetic resonance* [CMR]). Badanie to jest skuteczną i nieinwazyjną techniką służącą ocenie morfologii oraz funkcji mięśnia sercowego. Obrazowanie perfuzji pierwszego przejścia oraz opóźnionego wzmocnienia po podaniu kontrastu opartego na związkach gadolinowych umożliwia rozróżnienie odwracalnego i nieodwracalnego uszkodzenia mięśniówki serca, bez względu na stopień nasilenia nieprawidłowości kinetyki ścian mięśnia sercowego czy też czas trwania choroby. Metodę obrazowania układu sercowo-naczyniowego opartą na rezonansie magnetycznym w ramach procesu diagnostyki TTC traktuje się głównie jako jedną z metod dodatkowych. Obrazowanie oparte na opóźnionym wzmocnieniu gadolinem wykorzystuje się przede wszystkim w celu określenia charakterystyki TTC oraz potwierdzeniu braku obecności cech martwicy mięśnia sercowego. Do charakterystycznych cech TTC ujawniających się podczas obrazowania za pomocą rezonansu



Rycina 4A, B. Obraz wentrykulografii wykonanej u pacjentki w ostrym okresie kardiomiopatii takotsubo (za zgodą z: Budnik M., Parol G. *Folia Cardiol.* 2015; tom 10: 58–64)

magnetycznego ze wzmocnieniem kontrastowym należą okołokoniuszkowa rozstrzeń lewej komory z zachowaniem prawidłowej kinetyki ścian w zakresie podstawnych segmentów lewej komory oraz brak występowania wzmocnienia gadolinem, które wskazuje na brak martwicy mięśnia sercowego [14].

PRZEBIEG I ROKOWANIE W OSTRYM OKRESIE CHOROBY

Kardiomiopatia takotsubo w większości przypadków jest powszechnie uważana za łagodną chorobę o dobrym rokowaniu. Szacuje się, że powikłania, do których dochodzi zazwyczaj w ostrej fazie choroby, występują u około 19% pacjentów [8]. Najczęstsze dotychczas obserwowane powikłania to: niewydolność serca, obrzęk płuc, SAM, wstrząs kardiogeny, a także nagły zgon sercowy. Opiszano także występowanie zaburzeń rytmu serca: migotanie przedsionków i komorowe zaburzenia rytmu, tamponadę serca, zawężenie LVOT z towarzyszącą niedomykalnością zastawki mitralnej oraz powikłania mechaniczne, na przykład zerwanie struny ścięgnistej zastawki mitralnej, perforacja przegrody międzykomorowej, pęknięcie ściany lewej komory. Opiszano także przypadek wystąpienia zespołu Dresslera [8]. Dostępne są jednak dane, które wskazują, że powikłania w ostrej fazie tej choroby mogą występować znacznie częściej. W opublikowanym niedawno badaniu Schneidera, w którym przeanalizowano 209 pacjentów z TTC (w tym 189 kobiet, w wieku 69 ± 12 lat) stwierdzono, że powikłania wystąpiły u 108 (52%) chorych, przy czym u 23 pacjentów (11%) obserwowano więcej niż dwa powikłania. Powikłania te w większości przypadków dotyczyły wczesnej fazy choroby — 77% z nich wystąpiło w pierwszych 3 dniach od początku objawów. U 45 pacjentów (22%) wystąpiła arytmia, w tym migotanie przedsionków u 32 (15%) i czę-

stoskurcz komorowy u 17 pacjentów (8%), a u 6 pacjentów (2,9%) obserwowano blok przedsionkowo-komorowy (2. lub 3. stopnia). W 8 przypadkach (4%) w 4 pierwszych dniach od początku choroby doszło do nagłego zatrzymania krążenia. U 14 pacjentów (7%) w przebiegu choroby rozwinął się wstrząs kardiogeny, w tym u 2 konieczne było stosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, natomiast 8 pacjentów leczono katecholaminami.

Istotnym powikłaniem, które może wystąpić w ostrej fazie TTC, jest wytworzenie się przyściennej skrzepliny w lewej komorze, wtórnie do zwolnionego przepływu krwi, do czego dochodzi u około 2,5% pacjentów [15]. Tworzenie się skrzepliny w zespole takotsubo nie jest ograniczone tylko do koniuszka lewej komory, lecz może wystąpić w każdym segmencie, w którym występuje akineza lub dyskineza. Obserwowano przypadki, w których skrzeplina przylegała do jednego z mięśni brodawkowatych [16]. Dostępne są dane wskazujące, że obecność skrzepliny w lewej komorze u części pacjentów, u których wykonywano zarówno badanie echokardiograficzne jak i rezonans magnetyczny ze wzmocnieniem kontrastowym, była wykazywana tylko w CMR. We wspomnianym wyżej badaniu pacjenci, u których wytworzyła się skrzeplina, byli starsi (76 ± 13 v. 68 ± 12 lat; $p = 0,08$), a w wyjściowym badaniu EKG częściej występowały u nich ujemne załamki T (100% v. 69% ; $p = 0,08$). Także stwierdzana wyjściowo frakcja wyrzutowa była niższa ($41 \pm 16\%$ v. $51 \pm 15\%$; $p = 0,15$) oraz częściej obserwowano u nich zajęcie prawej komory serca (57% v. 23% ; $p = 0,06$). U żadnego z pacjentów w analizowanym badaniu nie doszło do wytworzenia się skrzepliny w prawej komorze serca. Leczenie przeciwkrzepliwie stosowane przed początkiem objawów oraz w szpitalu było podobne zarówno u pacjentów ze skrzepliną, jak i bez niej. U 29%

(2 z 7) pacjentów ze skrzepliną jej tworzenie postępowano mimo stosowania terapeutycznych dawek heparyny, kwasu acetylosalicylowego i klopidoogrelu. U pacjentów tych doszło do kolejnych powikłań pod postacią udaru mózgu, w związku z czym jeden z nich zmarł [17]. W obserwacji De de Gregorio i wsp. [18] powikłania zatorowe pochodzenia sercowego wystąpiły u 33% pacjentów, u których w przebiegu TTC wytworzyła się skrzeplina w lewej komorze serca. Poza wystąpieniem udarów mózgu wśród powikłań zatorowych opisywano także zawały nerki i zatory w tętnicy podkolanowej [18]. Należy zwrócić uwagę, że stwierdzana częstość występowania skrzeplin mogłaby być większa niż się powszechnie uważa, gdyby u wszystkich pacjentów z TTC wykonywano rezonans magnetyczny, który w wykrywaniu skrzeplin jest badaniem czulszym niż echokardiografia [17].

Z analizy pacjentów z TTC wynika również, że chorzy, u których występowały powikłania, byli starsi (70 ± 13 v. 67 ± 10 lat; $p = 0,012$), rzadziej zgłaszali ból w klatce piersiowej jako objaw choroby (61% v. 78% ; $p = 0,010$), cechowała ich większa częstość rytmu serca w wyjściowym badaniu EKG (91 ± 26 v. 83 ± 19 /min; $p = 0,025$), częściej obserwowano u nich załamki Q w wyjściowym badaniu EKG (36% v. 21% ; $p = 0,019$) oraz stwierdzano u nich niższą frakcję wyrzutową w wykonywanym badaniu echokardiograficznym (47 ± 15 v. $54 \pm 14\%$; $p = 0,002$). W związku z powyższym obecność załamek Q w wyjściowym badaniu EKG oraz upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory uznano za niezależne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań zespołu takotsubo. Czynniki wyzwalające, czas od początku objawów do przyjęcia do szpitala, podwyższenie markerów martwicy mięśnia sercowego, uniesienie odcinka ST i czas trwania odstępu QTc były podobne u pacjentów z powikłaniami oraz bez takich powikłań [17].

W ostatnio opublikowanym badaniu Citro i wsp. [15] oceniano związek między parametrami analizowanymi w dwuwymiarowym badaniu echokardiograficznym, wykonywanym u pacjentów z TTC, a częstością występowania powikłań w ostrej fazie tej choroby. We wspomnianym badaniu przeanalizowano wyniki echokardiografii wykonanej przy przyjęciu oraz po 4–6 tygodniach od rozpoznania choroby u 227 pacjentów z TTC (wiek $66,2 \pm 12,2$ roku; 90,3% badanych stanowiły kobiety). U 59 pacjentów (25,9%) obserwowano wystąpienie istotnych powikłań. Na podstawie wieloczynnikowej analizy uznano, że frakcja wyrzutowa lewej komory ($35,1 \pm 5,9\%$ v. $38,4 \pm 4,6\%$; $p < 0,001$), wskaźnik E/e' ($13,5 \pm 4,3$ v. $9,9$

$\pm 3,3$; $p = 0,011$), odwracalna niedomykalność mitralna umiarkowana lub ciężka ($49,1$ v. $11,9\%$; $p < 0,001$) i wiek ponad 75 lat ($42,4\%$ v. $23,8\%$; $p = 0,011$) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia powikłań w przebiegu zespołu takotsubo [15]. Dane z badania echokardiograficznego mogą więc wnieść istotne informacje, które w połączeniu z innymi parametrami wykorzystywanymi rutynowo w praktyce klinicznej ułatwiają identyfikowanie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań, w tym w szczególności pojawienia się niestabilności hemodynamicznej oraz gorszych wyników leczenia wewnątrzszpitalnego, ułatwiając w ten sposób podejmowanie odpowiednich decyzji terapeutycznych u tych pacjentów [15].

LECZENIE

W leczeniu TTC początkowo stosuje się leki zgodnie ze standardami obowiązującymi w przypadku ACS, natomiast po ostatecznym rozpoznaniu choroby zaleca się leczenie objawowe zawierające diuretyki i leki rozszerzające naczynia [8]. Uwzględniając prawdopodobny patomechanizm tego schorzenia związany z hiperstymulacją przez aminy katecholowe, zastosowanie leków beta-adrenolitycznych jest bardzo uzasadnione [4]. Sugeruje się także stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w skojarzeniu z beta-adrenolitykami [6]. W badaniu Tomaszewskiego i wsp. [6], w którym analizowano częstość i rodzaj powikłań w TTC w leczeniu w ostrej fazie choroby, beta-adrenolityki stosowano u 73% pacjentów oraz inhibitory ACE lub inhibitory receptorów angiotensyny u 40% pacjentów. Obserwowano mniejszą liczbę powikłań u pacjentów otrzymujących beta-adrenolityki (40% v. 60% ; $p = 0,055$), czego nie stwierdzono u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (50% v. 48% ; $p = 0,461$) [17].

Długotrwała terapia przeciwplytkowa wciąż pozostaje kontrowersyjna [4]. Trzeba się zastanowić nad stosowaniem leków przeciwkrzepliwych tak długo, jak długo utrzymuje się akineza lub dyskineza ścian lewej komory, która wiąże się z ryzykiem wytworzenia skrzepliny w lewej komorze w tym okresie [17]. Należy unikać natomiast podawania amin katecholowych, które mogą doprowadzić do pogłębienia zaburzeń hemodynamicznych, a także bezpośrednio do zawężania LVOT. W przypadku wstrząsu kardiogenego leczenie katecholaminami należy minimalizować i zaleca się stosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej. W pojedynczych doniesieniach jest także mowa o równie dobrej skuteczności niekatechola-

minowych leków inotropowo dodatnich, takich jak lewosimendan, jednak ich działania jeszcze jednoznacznie nie udokumentowano [8].

Nadal nie wiadomo, czy pacjenci z TTC, u których wystąpił częstoskurcz komorowy, wymagają implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) w prewencji wtórnej nagłego zgonu sercowego. W opublikowanych niedawno wynikach badania Schneidera i wsp. [17] wykazano, że ryzyko nagłego zgonu sercowego w obserwacji odległej jest bardzo niskie. Nie obserwowano w nim nawrotów ciężkiej arytmii komorowej u żadnego z pacjentów, u których w ostrym okresie choroby wystąpił częstoskurcz komorowy (21/209 badanych pacjentów, przy czym u 4 arytmia była powikłana zatrzymaniem krążenia skutecznie zresuscytowanym) w czasie minimum 2 lat. Spośród 4 pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia w przebiegu złośliwej arytmii komorowej u żadnego nie wystąpił nawrót choroby (TTC) ani arytmii komorowej w ciągu 31–52 miesięcy obserwacji. To badanie sugeruje, że implantacja ICD w celu prewencji wtórnej raczej nie powinna być stosowana [17].

ROKOWANIE ODLEGŁE

Po okresie 2–4 tygodni funkcja skurczowa lewej komory powraca do normy i wynosi średnio 60%. Obserwuje się także normokinezę wszystkich segmentów lewej komory [8]. Udokumentowano, że normalizacja zaburzeń czynności skurczowej ścian mięśnia sercowego po ostrym incydencie rozpoczyna się najwcześniej 48 godzin po postawieniu diagnozy TTC [14]. Rokowanie długoterminowe u pacjentów z TTC jest bardzo dobre [8]. Ponowne epizody występują rzadko. W pierwszych 4 latach współczynnik nawrotów choroby wynosi około 2,9% na rok i zmniejsza się w kolejnych latach. W większości przypadków nie udaje się zidentyfikować przyczyny

nawrotu tego schorzenia. Stosowanie beta-adrenolityków u tych chorych nie zapobiega całkowicie ponownemu wystąpieniu zespołu takotsubo, a 4-letnie przeżycie chorych z tej grupy jest podobne do 4-letniego przeżycia w populacji ogólnej [3]. Zwraca się także uwagę na dość powszechne okresowe występowanie dolegliwości bólowych w klatce piersiowej w obserwacji odległej [19].

WNIOSKI

Podsumowując, należy podkreślić, że TTC jest stosunkowo rzadką jednostką chorobową, która imituje ACS i w początkowym okresie jako taki jest traktowana. Ze względu na jej złożony charakter dotychczas nie udało się dokładnie wyjaśnić etiologii TTC. U osób z TTC początek choroby może być bardziej podstępny i objawy kliniczne mogą być słabiej wyrażone niż u osób z zawałem serca, a w ostrej fazie tej choroby mogą występować potencjalnie groźne dla życia powikłania. Obserwowana częstość powikłań jest prawdopodobnie większa niż opisywana w dostępnych współczesnych rejestrach pacjentów z ACS, chociaż ciężkie powikłania, takie jak niewydolność serca i zgon w przebiegu TTC, występują rzadziej. Rokowanie odległe jest dobre i lepsze niż u pacjentów, którzy przeżyli zawał serca, jeżeli powikłania nie wystąpią lub zostaną opanowane [6]. Istnieje potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań, zarówno w celu lepszego zrozumienia patogenezy tego schorzenia, jak i wyboru najlepszego sposobu postępowania. Szczególnie ważne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia i właściwe monitorowanie pacjenta w ostrym okresie tej choroby oraz szybkie identyfikowanie pacjentów z potencjalnie zagrażającymi życiu powikłaniami.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Vaccaro A., Despas F., Delmas C., i wsp. Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in tako tsubo cardiopathy. *PLoS One* 2014; 9: e93278.
2. Manfredini R., Fabbian F., De Giorgi A. i wsp. Heart and lung, a dangerous liaison-tako-tsubo cardiomyopathy and respiratory diseases: a systematic review. *World J. Cardiol.* 2014; 6: 338–344.
3. Rostek M., Hrynkiewicz-Szymańska A., Piko- Pietkiewicz W. i wsp. Wstrząs kardiogeny w przebiegu zespołu tako-tsubo u młodego mężczyzny. *Kardiol Pol.* 2010; 68: 942–945.
4. Kosiński P., Dobrowolski P., Grabowski M. Kardiomiopatia tako-tsubo — przemijająca niewydolność lewej komory imitująca ostry zespół wieńcowy. Przegląd najnowszego piśmiennictwa. *Cardiovasc. Forum* 2007; 12: 70–73.
5. Wittstein I.S., Thieman D.R., Lima J.A. i wsp. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 539–548.
6. Tomaszewski A., Parcheta P., Samolej-Parcheta K. i wsp. Zespół tako-tsubo bez typowego wywiadu. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 1252–1255.
7. Jabłoński M., Rychter M., Król A. i wsp. Zespół balotującego koniuszka. *Folia Cardiol.* 2007; 2: 120–123.
8. Trąbka P., Kulej K., Kalicińska E. i wsp. Ostry zespół wieńcowy indukowany stresem — trudności diagnostyczne w rozpoznaniu zespołu tako-tsubo. *Folia Cardiol.* 2012; 7: 164–169.

9. Sharkey W.S., Maron J.B. Epidemiology and clinical profile of tako-tsubo cardiomyopathy. *Circ. J.* 2014; 78: 2119–2128.
10. Gianni M., Dentali F., Grandi AM. i wsp. Apical ballooning syndrome or takotsubo: cardiomyopathy: a systemic review. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1523–1529.
11. Pawłowski T., Kukla P., Młotek M. i wsp. Przemijające zaburzenia kurczliwości lewej komory — kardiomiopatia tako-tsubo. Nowa jednostka nozologiczna w kardiologii. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 431–445.
12. Antonopoulos A., Kyriacou C. Zespół przemijającego balotowania koniuszka lewej komory lub kardiomiopatia takotsubo: nowe wyzwanie dla intensywnej opieki kardiologicznej. *Folia Cardiol.* 2009; 4: 161–166.
13. Dec W.G. Recognition of the apical ballooning syndrome in the United States. *Circulation* 2005; 111: 388–390.
14. Kanjanauthai S., Ananthasubramaniam K. Integralna rola metod obrazowania układu sercowo-naczyniowego opartych na rezonansie magnetycznym w diagnostyce klinicznego podejrzenia kardiomiopatii takotsubo: unikanie błędnych rozpoznań. *Folia Cardiol.* 2008; 3: 93–96.
15. Citro R., Rigo F., D'Andrea A. i wsp. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 7: 119–129.
16. Jabiri M.Z., Mazighi M., Meimoun P i wsp. Tako-tsubo syndrome: a cardioembolic cause of brain infarction. *Cerebrovasc. Dis.* 2010; 29: 309–310.
17. Schneidera B., Athanasiadis B.A., Schwab J. i wsp. Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176: 199–205.
18. De Gregorio C., Grimaldi P., Lentini C. Left ventricular thrombus formation and cardioembolic complications in patients with takotsubo-like syndrome: a systematic review. *Int. Cardiol.* 2008; 131: 18–24.
19. Elesber A.A., Prasad A., Lennon R.J. i wsp. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 448–452.