

Takotsubo-kardiomyopati er akut hjertesvigt induceret af stress

Annette Maria Fuchs¹, Lia E. Bang², Lene Holmvang², Philip Hasbak¹, Andreas Kjær¹ & Thomas Emil Christensen^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin og PET, Diagnostisk Center, Rigshospitalet
2) Hjertemedicinsk Klinik, Hjertecentret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178:V02160114

Takotsubo-kardiomyopati (TTK) er et klinisk syndrom domineret af et akut og alvorligt – men reversibelt – hjertesvigt. TTK blev først beskrevet som et selvstændigt syndrom i Japan i 1991 [1]. Navnet TTK skyldes, at venstre ventrikel i slutsystolen morfologisk minder om en tako (blæksprutte) tsubo (krukke), et traditionelt japansk redskab til blækspruttefangst (Figur 1A). Morfologien skyldes cirkumferential akinesi apikalt og midtventrikulært og samtidig basal hyperkinesi.

Ni ud af ti patienter med TTK er kvinder, og 80% af disse er over 50 år [2]. Der findes ikke en eksakt opgørelse over antallet af patienter med TTK i Danmark, men på Rigshospitalets Hjertecenter diagnosticeres syndromet hos 1-2% af de patienter, der får foretaget koronarangiografi (KAG) på mistanke om ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI). Denne forekomst er i overensstemmelse med, hvad man har fundet i flere internationale studier [3, 4].

Hos to tredjedele af patienterne kan der identificeres en udløsende faktor. Det kan være en fysisk belastning såsom stærke smerter, eksacerbation af kronisk obstruktiv lungesygdom eller sepsis. Men også emotionelt stressende oplevelser såsom pårørendes død, panikanfald eller katastrofer kan udløse TTK [5, 6].

Patienter med TTK bliver ofte indlagt med brystsmerter og åndenød med henblik på at få foretaget KAG, men der findes ingen okkluderede eller stenoserede kar. Der ses typisk beskedne stigninger i koronar-

markørerne. De mest udprægede fund ses ved ekkokardiografi, der viser basal hyperkinesi og apikal udvidelse (kaldet apikal *ballooning*), samt ved at venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) er nedsat til ca. 35%. Karakteristisk er det også, at tilstanden remitterer i løbet af få uger. For godt ti år siden ville sådanne patienter sandsynligvis have fået diagnosen myokardieinfarkt eller perimyokarditis på grund af symptomer og biokemiske fund. Men i 2006 blev TTK anerkendt af American Heart Association som en erhvervet kardiomyopati [7]. TTK er i dag en veldefineret sygdoms-enhed med egen diagnosekode, og der er stigende opmærksomhed på syndromet som en mulig differentialdiagnose ved akut koronart syndrom (AKS). Da TTK ofte debuterer i forbindelse med psykisk belastning, har lægmand ligeledes fattet interesse for syndromet, der også har fået navnet knust hjerte-syndrom. Formålet med denne statusartikel er at give et overblik over den nuværende viden om dette syndrom, som man specifikt bør være opmærksom på ved udredning af patienter, hvor man har mistanke om STEMI, men ikke har fundet *culprit*-læsion ved KAG.

ÆTIOLOGI OG PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMER

Der er endnu ikke enighed om TTK's patofysiologi, men det formodes, at den regionale lammelse af myokardiet er forårsaget af en stigning i blodets katekolaminkoncentration. Adrenalin og noradrenalin binder til kardiomyocytternes β_1 - og β_2 -adrenoceptorer og aktiverer adenylatcyklase-*second messenger*-systemet, hvilket normalt medfører et positivt krono- og inotropirespons. Men en for høj systemisk katekolaminkoncentration kan inducere en paradoks hæmning af β_2 -adrenoceptor-adenylatcyklase-*second messenger*-systemet. Dette fører til akinesi i den del af myokardiet, der har en høj tæthed af β_2 -adrenoceptorer, dvs. apex og den midtventrikulære region. Denne effekt kaldes *biased agonism* og beskytter muligvis myokardiet ved at forhindre apoptose [8, 9]. Hypotesen giver en samlende forklaring på relationen mellem de stressrelaterede årsager og det kliniske syndrom, men årsagssammenhængen er indtil videre baseret på begrænset videnskabelig evidens. Andre biologiske virkningsmekanismer, der muligvis indgår i patogenesen, er koronar vasospasme, mikrocirkulatorisk dysfunktion og østrogenmangel [10].

FAKTABOKS

- ▶ 1-2% af patienter, hvor man har mistanke om akut koronart syndrom, har takotsubo-kardiomyopati.
- ▶ Sygdommen rammer oftest kvinder i alderen 50-80 år. De fleste har umiddelbart inden symptomdebut været udsat for en stressende psykisk eller fysisk belastning.
- ▶ Funktionelt ses akut hjertesvigt med fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion til 35-45%. Venstre ventrikels funktion genvindes helt efter uger.
- ▶ Syndromet er kendetegnet ved at der ses apikal *ballooning* på ekkokardiografi/venstre ventrikulografi og ingen obstruktiv koronarkarsygdom på angiografi.
- ▶ Behandlingen er som ved myokardieinfarkt med hjertesvigt, og på empirisk baggrund seponeres behandlingen, når remission er dokumenteret.

DIAGNOSTIK

I den akutte fase er det umuligt at skelne TTK fra et myokardieinfarkt. Debutssymptomerne er oftest angina pectoris, dyspnø, palpitationer, svimmelhed, kvalme og opkastning. Klinisk ses der i de sværeste tilfælde manifest venstresidigt hjertesvigt, og paraklinisk ses der patologiske ekg-forandringer som ST-elevationer/-depressioner, Q-takker, T-taksinversion og QTc-forlængelse [11] (Tabel 1). Man får derfor ofte mistanke om STEMI, og patienten indlægges med henblik på akut KAG og evt. primær perkutan koronarintervention. Koronararterierne er imidlertid uden en *culprit*-læsion, og i de abnorme vægbevægelser af venstre ventrikel, der er set ved ekkokardiografi eller ventrikulografi, indgår flere vaskulære territorier [10], hvilket ligeledes taler imod en vaskulær genese. Ekkokardiografi er helt central for bedømmelse af LVEF samt vægbevægelsesabnormiteterne og er dermed central for diagnosticering og behandling af TTK. Foruden apikal og midtventrikulær akinesi ses der dynamisk udløbsobstruktion hos op til 20% af patienterne, hvilket skyldes den basale hyperkinesi [14].

Hos hovedparten af patienterne ses forhøjede koncentrationer af koronarmarkører (troponin I og T og kreatinkinase MB). Stigningen er dog oftest beskedent og typisk noget lavere end ved et forvægsinfarkt [16]. Flere forskergrupper har foreslået diagnostiske kriterier for TTK [5, 17-19]. Af disse er Mayo Clinic-kriterierne fra 2010 p.t. de mest benyttede. I disse indgår fire obligatoriske kriterier for TTK som beskrevet i Tabel 2.

MAGNETISK REZONANS OG NUKLEARMEDICINSK BILLEDDIAGNOSTIK

Selv om det sjældent er nødvendigt for at stille diagnosen, kan MR-skanning, PET og myokardiescintigrafi bidrage med værdifuld information, der kan bruges til at belyse de patofysiologiske ændringer i myokardievævet.

MR-skanning anvendes til at visualisere myokardiet og vurdere hjertets funktion (Figur 1B) [10]. I den akutte fase ses der ofte ødem i de akinetiske områder i venstre ventrikel og fravær af *late gadolinium enhancement*, dvs. fravær af infarktforandringer [5].

På semikvantitativ nuklearmedicinsk billedannelse ses der en tilsyneladende perfusionsnedsættelse i det akinetiske område af venstre ventrikel på statisk billede (Figur 1C). Men ved kvantitativ flowmåling (perfusions-PET) ses dette at repræsentere normal perfusion apikalt/midtventrikulært og hyperperfusion i basis (Figur 1D) [15].

Sporstoffet ^{123}I -metaiodobenzylguanidin (MIBG) er en radioaktivt mærket noradrenalinanalog, der kan spores vha. et gammakamera (MIBG-scintigrafi). Ved måling af forholdet mellem mængden af sporstof i hjer-

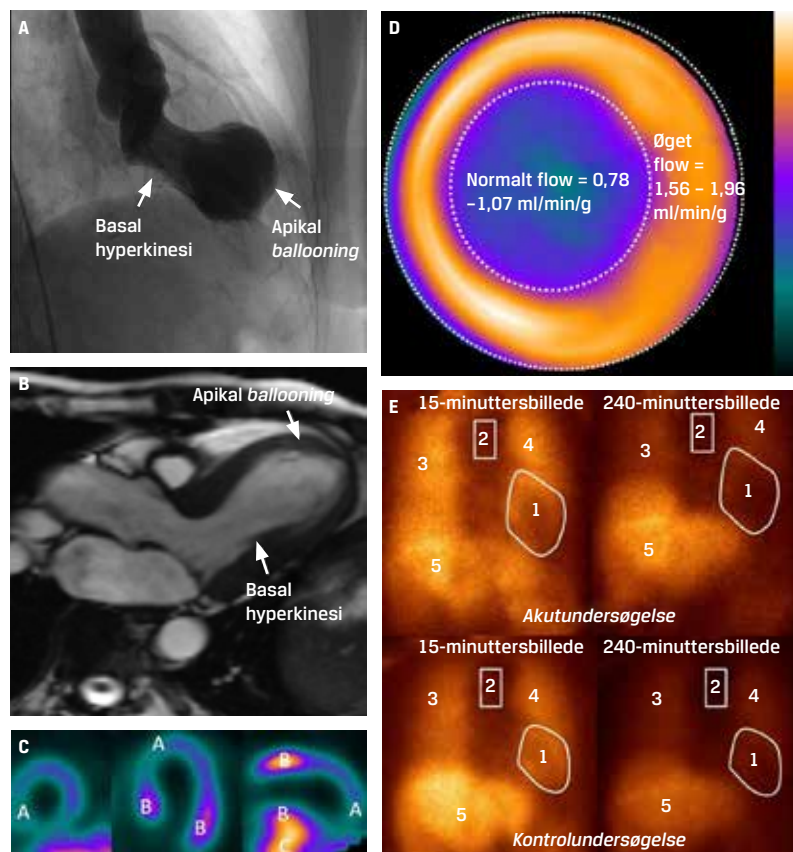
tet og i et referenceområde (mediastinum) og udvaskningen af sporstof over tid kan hjertets noradrenalinaktivitet kvantificeres. En høj udvaskning af sporstof indikerer en høj sympatikustonus, og dette ses hos patienter med TTK i overensstemmelse med den nuværende hypotese (Figur 1E) [20].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

De hyppigste differentialdiagnoser til TTK er andre årsager til angina og akut hjertesvigt uden angiografisk *culprit* herunder koronarspasme, lyseret trombe i koronararterierne, fæokromocytom, aortadissektion, lungeemboli og ustabil angina [12]. Myokarditis er en anden væsentlig differentialdiagnose, som kan afklares med de avancerede billeddiagnostiske undersøgelser.

FIGUR 1

A. Venstresidig ventrikulografi viser det klassiske slutsystoliske udseende, som er næsten patognomisk for takotsubo-kardiomyopati. **B.** MR-skanning to dage efter indlæggelse viser apikal *ballooning* og basal hyperkontraktilitet, men ingen tegn på infarkt. **C.** ^{82}Rb -PET-optagelse i hjertets venstre ventrikel i den akutte fase. De statiske billeder viser relativ perfusionsreduktion i apex/midtventrikulært (A) i det akinetiske område, B = basis, C = mavesæk. **D.** Polarplot, der viser ^{82}Rb -PET-optagelse i venstre ventrikel i den akutte fase. Kvantitative perfusionsdata illustrerer, at der er normal perfusion i det akinetiske område og øget flow i basis. **E.** Metaiodobenzylguanidin (MIBG)-scintigrafi viser i den akutte fase høj udvaskning af den radioaktive noradrenalinanalog ^{123}I -MIBG, hvilket tyder på en høj kardial sympatikusaktivitet. Ved kontrolundersøgelsen er udvaskningen faldet til normalområde.



1 = hjerte, 2 = mediastinum, 3 = højre lunge, 4 = venstre lunge, 5 = lever.

TABEL 1

Parakliniske fund ved takotsubo-kardiomyopati.

Koronarspecifikke biomarkører	Moderat forhøjelse af troponin T/I- og kreatinkinase-MB-niveau Forhøjet pro-brain natriuretic peptid-niveau [12]
Elektrokardiografi	Et eller flere af følgende: Akut ST-elevation T-taksinversion fra dag 1-3 Dybere T-taksinversion evt. med QTc-forlængelse persisterende i ~ 2 mdr. [10, 13]
Koronarangiografi	Normale koronararterier eller kun nonobstruktiv koronararteriesygdom: luminal stenose < 50% [10]
Venstresidig ventrikulografi/ ekkokardiografi	Akinesi eller dyskinesi af apikale eller midtventrikulære segmenter med basal normo- eller hyperkinesi [14] Reduceret venstre ventrikel-uddrivningsfraktion til ~ 35-45% [2, 5] Dynamisk udløbsobstruktion pga. basal hyperkontraktilitet [14]
Magnetisk resonans-skanning	Myokardielt ødem i den akutte fase ses ofte i områder i de regioner der viser systolisk dysfunktion Fravær af late gadolinium enhancement dvs. ingen infarcering [5, 10]
SPECT/PET	Nedsat perfusion og glukoseoptagelse i det akinetiske område [15] Hyperperfusion i basis
MIBG-scintigrafi	Øget sympatikusaktivitet

MIBG = metaiodobenzylguanidin; SPECT = single photon emission computed tomography.

TABEL 2

De fire takotsubo-kardiomyopati kriterier foreslået af Mayo Clinic [5].

Forbigående hypo-, a- eller dyskinesi af venstre ventrikels midtersegmenter og af apex
Området med reduceret vægbævelse strækker sig ud over 1 koronararteries forsyningsområde
En stressende udløsningsfaktor findes ofte, men ikke altid
Fravær af obstruktiv koronararteriesygdom eller angiografisk tegn på akut plakruptur
Abnormt ekg: ST-elevationer og/eller T-taksinversion, og/eller stigning i koronarmarkørniveau
Fravær af fækokromocytom eller myokarditis

BEHANDLING

Der er sparsom evidens for en specifik behandling rettet mod TTK. På Rigshospitalets Hjertecenter behandles patienter med TTK for nuværende som patienter med STEMI og hjertesvigt. Da AKS er den vigtigste differentialdiagnose, indtil fuld remission er dokumenteret, omfatter den medicinske behandling dobbelt tromboaggregationshæmmer, statin, β -blokade og angiotensinkonverterende enzym-hæmmer. Antikoagulationsbehandling kan være indiceret i tilfælde af, at den regionale akinesi har medført dannelse af muraltromber [10]. Kardiogent shock kræver behandling i intensivregi. Efter en måned er resultatet af ekkokardiografi oftest normaliseret, og der kan foretages klinisk ekkokardiografisk kontrol for at dokumentere remission og således verificere diagnosen. Normalt afsluttes den me-

dicinske behandling ved fuld remission, men i nogle studier anbefales livslang β -blokade for at forebygge recidiv [10, 12].

PROGNOSE

Prognosen for patienter med TTK har generelt været anset som god på grund af den hurtige normalisering af venstre ventrikels funktion. I en nyligt publiceret meta-analyse med 37 studier har man dog konkluderet, at den samlede dødelighed under indlæggelse for patienter med TTK var 4-5% [21], og i et nyligt publiceret svensk studie fandt man, at den samlede mortalitet ved TTK var på niveau med mortaliteten ved akut myokardieinfarkt [22]. Nogle patienter oplever tilbagevendende episoder af TTK med en fireårsrecidivrate på ca. 10% [23]. Som nævnt udvikles der hos nogle patienter obstruktion i venstre ventrikels udløbsdel (SAM), og kombinationen af hjertesvigt og dynamisk udløbsobstruktion kan være særdeles vanskelig at behandle. Vi har kasuistisk erfaring med brug af perkutan venstre ventrikel-støtte (IMPELLA) til patienter med TTK, kardiogent shock og SAM. I nogle studier har man observeret øget risiko for udvikling af kardiogent shock og maligne ventrikulære arytmier hos patienter med TTK [3, 6].

KONKLUSION

TTK er et syndrom, der er karakteriseret ved akut, forbigående hjertesvigt, der ofte debuterer i forbindelse med akut fysisk eller psykisk belastning. I den tidlige fase kan syndromet ikke skelnes fra AKS, og da TTK sandsynligvis forekommer hos 1-2% af de patienter, hvor man har mistanke om AKS, er TTK en vigtig differentialdiagnose. På grund af den stigende opmærksomhed på syndromet vil hyppigheden af diagnosen TTK formentlig stige fremover.

TTK er på mange måder interessant. Dels er det akutte og alvorlige, men fuldt reversible hjertesvigt relativt enestående. Dels er syndromet et eksempel på en tydelig kardial manifestation af enten psykisk belastning eller fysisk sygdom i et helt andet organ. Endelig er det en videnskabelig udfordring at klarlægge patofysiologien bag den forbigående ændring i myokardiefunktionen.

SUMMARY

Annette Maria Fuchs, Lia E Bang, Lene Holmvang, Philip Hasbak, Andreas Kjær & Thomas Emil Christensen:

Takotsubo cardiomyopathy is an acute cardiac syndrome induced by stress

Ugeskr Læger 2016;178:V02160114

Takotsubo cardiomyopathy (TTC) is an acute cardiac syndrome, characterized by transient left ventricular dysfunction often following a stressful event in post-

menopausal women. Symptoms are indistinguishable from myocardial infarction. However, TTC patients do not have a culprit lesion on acute angiography, and regional akinesia is not limited to a single vascular territory. As opposed to other cardiomyopathies TTC is completely reversible, albeit with a 5% mortality rate as well as 10% re-occurrence rate. This article summarizes the current knowledge about aetiology, diagnostics and treatment.

KORRESPONDANCE: Annette Maria Fuchs.

E-mail: annette.maria.fuchs@regionh.dk

ANTAGET: 26. april 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. juni 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Dote K, Sato H, Tateishi H et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203-14.
2. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-38.
3. Deshmukh A, Kumar G, Pant S et al. Prevalence of takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2012;164:66-71.
4. Eshtehardi P, Koestner SC, Adorjan P et al. Transient apical ballooning syndrome – clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population. *Int J Cardiol* 2009;135:370-5.
5. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of tako-tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 2010; 35:240-3.
6. Gianni M, Dentali F, Grandi AM et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27: 1523-9.
7. 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;113:1807-16.
8. Paur H, Wright PT, Sikkil MB et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697-706.
9. Shao Y, Redfors B, Scharin TM et al. Novel rat model reveals important roles of beta-adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168:1943-50.
10. Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology. *Int J Cardiol* 2015;182: 297-303.
11. Vervaat FE, Christensen TE, Smeijers L et al. Is it possible to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and acute anterior ST-elevation myocardial infarction? *J Electrocardiol* 2015;48:512-9.
12. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (tako-tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
13. Mitsuma W, Kodama M, Ito M et al. Serial electrocardiographic findings in women with takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;100: 106-9.
14. El MR, Mansencal N, Pilliere R et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in tako-tsubo syndrome. *Am Heart J* 2008;156:543-8.
15. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L et al. Cardiac (9)(9)mTc sestamibi SPECT and (1)(8)F FDG PET as viability markers in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:1407-16.
16. Ono R, Falcao LM. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016;209:196-205.
17. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306:277-86.
18. Omerovic E. How to think about stress-induced cardiomyopathy? – Think »out of the box«! *Scand Cardiovasc J* 2011;45:67-71.
19. Parodi G, Citro R, Bellandi B et al. Revised clinical diagnostic criteria for tako-tsubo syndrome: the tako-tsubo Italian network proposal. *Int J Cardiol* 2014;172:282-3.
20. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H et al. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (tako-tsubo cardiomyopathy). *J Nucl Cardiol* 2008;15:65-72.
21. Singh K, Carson K, Shah R et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113:1420-8.
22. Redfors B, Vedad R, Angeras O et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction – a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015;185:282-9.
23. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:448-52.