

To tilfælde af takotsubo-kardiomyopati hos patienter behandlet med høje doser inhalerede beta-2-agonister

Camilla Fjord Thomsen¹, Jørgen Lykke Jeppesen¹ & Nis Ottesen Stride²

KASUISTIK

1) Medicinsk Afdeling M, Kardiologisk Sektion, Rigshospitalet Glostrup
2) Kardiologisk Afdeling, Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V12150988

Takotsubo-kardiomyopati (TCM) er et syndrom med symptomer som ved akut koronarsyndrom (AKS) med samtidig tilstedeværelse af reversibel apikal *ballooning* af venstre ventrikel og fravær af betydende koronarkar-sygdom. Prævalensen er 1-3% blandt patienter med AKS [1].

Patofysiologien bag TCM er ikke klarlagt. Resultater af studier indikerer, at høje koncentrationer af cirkulerende katekolaminer udløst af psykisk/fysisk stress er en disponerende faktor [1]. Der er desuden mistanke om, at anvendelse af inhalationsmedicin som beta-2-agonister hos patienter med lungesygdom kan inducere TCM [1, 2].

De følgende sygehistorier er eksempler på excessiv brug af beta-2-agonist og tilstedeværelse af TCM hos to patienter, der var indlagt med dyspnø.

SYGHEHISTORIER

I. En 73-årig pakistansk kvinde med astma og hypertension blev indlagt med dyspnø, angina pectoris og palpitationer. Hun havde tidligere haft episoder med dyspnø og hjertebanken, hvorfor hun selv havde øget antallet af salbutamolinalationer til > 5 dagligt. Hun havde i 2010 haft akut myokardieinfarkt, hvor man ved koronarangiografi (KAG) ikke fandt koronarstenoser.

Ekg'et viste sinustakykardi, højresidigt grenblok og Q-takker inferolateralt. Troponin I (TNI)-niveauet var forhøjet til 600 mikrogram/l (referenceværdi: < 120 mikrogram/l) og steg til 3.000 mikrogram/l. Ekg'et viste ST-forandringer (Figur 1). Ekkokardiografien viste

apikal hypokinesi og *ballooning* med *left ventricular ejection fraction* (LVEF) på 40-45% (Figur 2). Der blev foretaget KAG, der var uden signifikante stenoser. Patienten, som allerede fik tablet enalapril 20 mg × 2, blev øget i vanlige betablokkere og udskrevet til en hjertesvigtssklinik. En kontrolekkokardiografi 104 dage efter debut viste LVEF på 50-55%, let diastolisk dysfunktion og ingen tegn på TCM.

II. En 80-årig kaukasisd kvinde med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) blev henvist via 112 med svær dyspnø, der blev tolket som KOL i eksacerbation. Egen læge havde ordineret antibiotika for pneumoni og tablet prednisolon i tillæg til vanlig inhalationsmedicin (salmeterol og salbutamol), og patienten havde selv øget antallet af p.n.-inhalationer til > 5 dagligt. Ekg ved indlæggelse viste sinustakykardi, grænsesignifikante ST-elevationer i V3-V5 og Q-takker i III. TNI-niveauet var forhøjet til 1.580 mikrogram/l og steg til 2.140 mikrogram/l. Ekkokardiografi viste apikal hypokinesi og *ballooning* med LVEF på 50%. Patienten fik højtrykslungeødem og rettede sig på vanlig behandling herfor. KAG viste aterosklerose uden signifikante stenoser. En fornyet ekkokardiografi fire dage efter symptomdebut viste uddrivningsfraktion på 35% uden *ballooning* med hypokinesi/akinesi inferoposteriort og septalt. Patienten blev sat i behandling med betablokker samt angiotensinconverterende enzym-hæmmer og udskrevet til opfølgning i en hjertesvigtssklinik. Hun udeblev fra kontrolforløbet.

DISKUSSION

Sygehistorierne viser en mulig sammenhæng mellem excessivt brug af beta-2-agonister og udvikling af TCM.

I et mindre antal studier [3, 4] er sammenhængen mellem beta-2-adrenoceptor-stimulation og udvikling af TCM hos rotter undersøgt. Man påviste, at lave serumkoncentrationer af katekolaminer fortrinsvist medførte et positivt inotrop respons via stimulerende G-protein (G_s). Ved høje serumkoncentrationer indtræder der et paradoksalt skift fra det stimulerende G_s til det inhiberende G-protein (G_i), hvilket medfører en negativ inotrop effekt. De apikale afsnit af venstre ventrikel har en høj densitet af beta-2-adrenoceptorer, hvor-

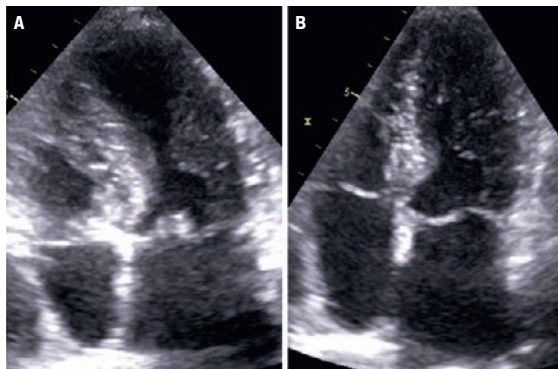
FIGUR 1

Sygehistorie I. Ekg på indlæggelsestidspunktet med sinustakykardi, højresidigt grenblok og Q-takker inferolateralt. Der ses udbredte ST-forandringer i de prækordiale afledninger.




FIGUR 2

Apikale firekammerbilleder. A. Venstre ventrikels slutsystole med apikal hypokinesi og *ballooning*. B. I *recovery*-fasen ses samme projektion med aftagende *ballooning*.



for effekten af G_i afsløres ved den karakteristiske takotsubosilhuet ved kontrastundersøgelser eller ved ekkokardiografi.

De to sygehistorier støtter hypotesen om, at selektive beta-2-agonister kan medføre en paradoksal negativ inotrop effekt i de apikale segmenter af venstre ventrikel. Det er således muligt, at det forhøjede TNI-niveau hos disse to patienter ikke alene skyldtes belastning af højre ventrikel, men også TCM. Rørth *et al* fandt færre tilfælde med signifikante stenoser ved KAG, men højere mortalitet hos ST-elevationsinfarkt-patienter i forudgående behandling med beta-2-adrenoceptoragonister [5], hvilket indikerer en mulig underdiagnosticering af TCM hos denne patientgruppe.

SUMMARY

Camilla Fjord Thomsen, Jørgen Lykke Jeppesen & Nis Ottesen Stride:

Two cases of takotsubo cardiomyopathy in patients treated with high doses of inhaled beta-2-agonists

Ugeskr Læger 2016;178:V12150988

Takotsubo cardiomyopathy (TCM) is characterised by reversible left ventricular dysfunction in patients presenting with acute coronary syndrome (ACS). TCM is considered multifactorial, and the repetitive exposure to inhaled beta-2-agonists has been suspected to induce TCM in predisposed individuals. We report two cases of TCM in female patients presenting with ACS both exposed to inhaled beta-2-agonists. Eccocardiography revealed apical ballooning and reduced left ventricular function. Coronary angiography was with no significant stenosis. Both patients recovered by anticongestive treatment.

KORRESPONDANCE: Camilla Fjord Thomsen.

E-mail: allimac_fjord@hotmail.com

ANTAGET: 7. april 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. maj 2016

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

TAKSIGELSE: Thomas Emil Christensen, Rigshospitalet, takkes for gennemlæsning af manuskript og forslag til forbedrende ændringer.

LITTERATUR

1. Manfredini R, Fabbian F, Giorgi AD *et al*. Heart and lung, a dangerous liaison-Tako-tsubo cardiomyopathy and respiratory diseases: a systematic review. *World J Cardiol* 2014;6:338-44.
2. Rajwani A, Adam Z, Hall JA. Bronchogenic stress cardiomyopathy: a case series. *Cardiology* 2015;130:106-11.
3. Paur H, Wright PT, Sikkil MB *et al*. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697-706.
4. Shao Y, Redfors B, Täng MS *et al*. Novel rat model reveals important roles of β -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168:1943-50.
5. Rørth R, Fosbøl EL, Mogensen UM *et al*. The importance of β_2 -agonists in myocardial infarction: findings from the Eastern Danish Heart Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 18. sep 2015 (e-pub ahead of print).