

Takotsubokardiomyopati – aktuell differensialdiagnose til hjerteinfarkt

Sammendrag

Et nytt syndrom, først beskrevet i Japan, frembyr et klinisk bilde som ved akutt myokardinfarkt. Videre undersøkelser viser imidlertid utbredt akinesi i apikale segmenter av venstre ventrikkel, uten tegn til signifikante koronararteriestenoser. Først nylig er det kommet rapporter om dette syndromet utenfor Japan. Mekanismen bak er uklar, men diffus reduksjon i den koronare mikrosirkulasjonen kan spille en patogenetisk rolle. Rask diagnostikk av denne potensielt dødelige tilstanden er av avgjørende betydning. Man kan dermed unngå unødvendig risiko i form av trombolytisk behandling og så hurtig som mulig sette i gang adekvate prosedyrer. Riktig diagnose er også viktig for å kunne forsikre pasienten om at det er store muligheter for å bli helt frisk. Vi presenterer tre pasienter som har fått diagnostisert dette syndromet og diskuterer patogenese og kliniske implikasjoner.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Torbjørn Graven

tgraven@hnt.no

Håvard Dalen

Bjørnar Klykken

Kardiologisk seksjon
Sykehuset Levanger
7600 Levanger

Robert J. Gil

Department of Invasive Cardiology
Central Hospital of Internal Affairs
and Administration Ministry
Warszawa
Polen

I den senere tid er det i flere artikler fra Japan blitt beskrevet et klinisk syndrom med brystmerter, elektrokardiografiske forandringer og reversibel patologisk apikal veggbevegelse i venstre ventrikkel, uten signifikante koronararteriestenoser (1, 2). Først i

det siste er man blitt oppmerksom på fenomenet i andre land, og det er ikke lenge siden de første tilfeller blant hvite ble kjent (3). Syndromet har fått betegnelsen takotsubokardiomyopati på grunn av at den karakteristiske patologiske bevegelsen i veggen resulterer i en venstre ventrikkel-geometri som kan minne om en takotsubo, en krukke med kuleformet bunn og smal hals som i Japan benyttes til blekksprutfangst.

For pasientene kan riktig diagnose være helt avgjørende for behandlingen, som i enkelte tilfeller kan være livreddende (4). Økt oppmerksomhet omkring syndromet vil sannsynligvis føre til hyppigere diagnostisering av tilstanden. Vi presenterer her tre pasienter med diagnosen.

Pasient 1. 43 år gammel kvinne som ble operert for cancer thyreoidea 16 år gammel. Det ble ikke påvist metastaser senere. En dag hun hadde en kraftig psykisk stressreaksjon, fikk hun akutte brystmerter ledsaget av dyspné, kvalme og brekninger. Ved ankomst i sykehus var hun somnolent og blek, hun kaldsvettet og hadde leppecyanose. Arterielt blodtrykk ble målt ved palpasjon til 50 mm Hg systolisk, pulsfrekvensen var 72 per minutt og regelmessig. Hun var afebril. Ved auskultasjon var det normale hjertetonor og ingen bilyd. Over lungene hørte man på venstre side noe knatrellyder. EKG ved innkommst viste sinusrytme og nærmest fullstendig R-tap i avledningene I, AVL og V_1 – V_4 samt lett negative T-takker i I og AVL. ST-segmentet var normalt i alle øvrige avledninger. Hun fikk 2 l væske intravenøst i mottakelsen, og arterielt blodtrykk steg til 85/60 mm Hg. Røntgen thorax viste forandringer forenlig med lungestuvning, men noe mer fortetninger i venstre lunge. Ved ankomst hjerteovervåkingen hadde hun skummende ekspektorat, og arteriell surstoffmetning varierte mellom 69 % og 95 %, delvis avhengig av oksygentilførselen. Det ble så gitt 40 mg furosemid intravenøst – med klinisk bedring. Noen timer etter innkommst ble det utført ekkokardiografi. Denne viste akinesi i hele apeks og midtre deler av venstre ventrikkel. Kontraktiliteten i basale deler var normal. Ejeksjonsfraksjonen ble målt til ca. 30–35 %. For øvrig var det normale forhold.

I tillegg til furosemid fikk hun hjertesviktbehandling med ACE-hemmer og digitoksin. Tilstanden stabiliserte seg i løpet av et døgn, både klinisk og hemodynamisk. Kontrolltekkokardiografi fire dager senere viste

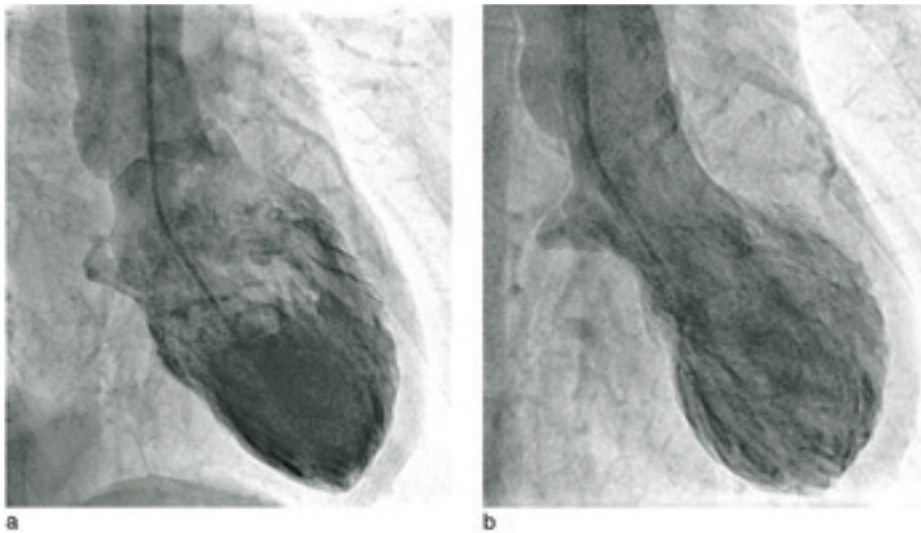
betydelig bedring med god kontraktilitet i venstre ventrikkel, bortsett fra moderat hypokinesi i apeksregionen. Ejeksjonsfraksjonen ble nå målt til 55 %. Kontrolltekkokardiografi etter 11 dager viste fullstendig normalisering av venstre ventrikkels funksjon. Samtidig observerte man normalisering av EKG, med økende R-takker i alle avledninger der man før hadde sett R-tap.

Laboratorieprøvene viste ved innkommst leukocytose på $24,1 \cdot 10^6/l$, men normal CRP. Det var ingen økning av kreatinkinase. Øvrige laboratorieprøver var normale, inklusive thyreoideaprøver og katekolaminer i urin. Virus ble ikke påvist. Antinukleære antistoffer og revmafaktorer var negative. Belastnings-EKG var normalt. Elektiv koronarangiografi viste normale koronararterier. Senere kardiologisk oppfølging har vært upåfallende.

Pasient 2. 53 år gammel kvinne, som de siste to måneder før det aktuelle hadde vært plaget med erosiv, seropositiv revmatoid artritt i venstre hånd. Ellers hadde hun stort sett vært frisk. I forbindelse med en ferietur ble hun innlagt i sykehus i Polen grunnet sentrale brystmerter og dyspné. Ved klinisk undersøkelse var det ingen vesentlige patologiske funn, bortsett fra lette sibili over lungene. Arterielt blodtrykk var 135/80 mm Hg, pulsfrekvens 80 per minutt. Klinisk og røntgenologisk var det mistanke om pneumoni, og hun fikk behandling med penicillin. EKG viste tydelig inversjon av T-takken i avledningene I, II, III, AVL og AVF samt V_3 – V_6 . Ekkokardiografi viste akinesi av apeks og apikale segmenter av venstre ventrikkel. Det ble fire dager etter innleggelse utført koronar angiografi med ventrikulografi av venstre ventrikkel (fig 1). Man fant helt normale koronararterier. Venstre ventrikkel

! Hovedbudskap

- Et syndrom med transitorisk apikal ballonering av venstre ventrikkel er nylig beskrevet i og utenfor Japan og er blitt betegnet takotsubokardiomyopati
- Tilstanden er potensielt livstruende, og symptomer og kliniske funn minner om akutt hjerteinfarkt
- Kjennskap til takotsubosyndromet er en forutsetning for å kunne stille riktig diagnose og velge riktig behandling



Figur 1 Venstre ventrikulografi i akutfasen (pasient 2). Bilder i a) diastole b) og systole. Basale segmenter av venstre ventrikel viser kraftig kontraktilitet, mens apikale segmenter er akinetiske

viste imidlertid akinesi i apikale segment og apikale deler av nedre og fremre vegg, det samme som ved ekkokardiografi. Laboratorieprøvene viste en stigning av troponin I til maksimalt 0,15 ng/100 ml (fra 0,03 ng/100 ml), for øvrig var det upåfallende blodprøve-resultater.

Fem dager etter innleggelse i sykehus i Polen ble hun overflyttet til vårt sykehus. Hun var da oppgående og uten besvær. EKG viste dype, negative T-takker i avledningene I, II, III, AVF og V_3 – V_6 . To dager etter overflyttingen ble det utført ekkokardiografi, som var normalt, bortsett fra lettgradig hypokinesi anteroapikalt. Etter ytterligere fem dager var det nærmest fullstendig normalisering av venstre ventrikkels kontraktilitet. EKG endret seg ikke vesentlig under oppholdet hos oss, men to måneder senere var dette komplett normalisert.

Pasient 3. 76 år gammel kvinne, som gjennom mange år hadde fått substitusjonsbehandling for hypotyreose. Ellers hadde hun stort sett vært frisk. Etter å ha deltatt i seniordans følte hun seg sliten og fikk ikke sove på grunn av smerter i venstre skulder. Morgenen etter hadde hun fortsatt smerter i skulderen og også i venstre side av thorax. Vel et halvt døgn etter smertedebut ble hun innlagt i sykehus. Hun var ved innleggelsen smertefri, og det var ingen kardiopulmonale svikttegn. Arterielt blodtrykk var 120/85 mm Hg, pulsfrekvensen 64 per minutt. Temperaturen ble målt til 38,1 °C. Ved auskultasjon fant man en systolisk bilyd grad III over prekordiet, ellers var det ingen vesentlige funn ved organstatus. EKG ved innkomst viste sinusrytme og lett ST-elevasjon i avledningene I, II og V_2 – V_6 . Dagen etter innkomst var det noe mer tydelig ST-elevasjon i

II, III og AVF, men i V_2 – V_6 så man dype, negative og symmetriske T-takker uten ST-elevasjon. Det tilkom ingen Q-takker. Senere var det fullstendig normalisering av EKG (fig 2). Ekkokardiografi innkomstdagen viste akinesi av apex cordis og apikale tredel av venstre ventrikel (fig 3a, 3b). Det var tydelig systolisk anterior bevegelse («SAM») av fremre mitralklaff, med betydelig trykkgradient i venstre ventrikkels utløpstrakt, målt til 45 mm Hg med doppler (fig 3e). Det var lettgradig mitralklaffinsuffisiens. Kontrollundersøkelse neste dag viste ingen vesentlig endring, men kontrollekkokardiografi fem dager etter innkomst viste tilnærmet full normalisering av venstre ventrikkels kontraktilitet (fig 3c, 3d). Trykkgradienten i venstre ventrikkels utløpstrakt var redusert til 20 mm Hg.

Hun fikk etter innkomst behandling med betablokker, acetylsalisylsyre og klopidogrel. Under hele oppholdet var hun symptomfri, og forløpet var ukomplisert. Ni dager etter innkomst ble det utført koronarangiografi, som viste normale koronararterier. Laboratorieprøvene viste maksimal troponin T-verdi på 0,34 µg/l, som ble målt ved innkomst. Bortsett fra en CRP på 74 mg/l var laboratorieprøvene normale. Revmatoid faktor var negativ og antinukleære antistoffer svak positiv, med alle undergrupper negative. Kvinnen har senere vært symptomfri, og kontrollundersøkelse åtte måneder etter innleggelsen viste fortsatt helt normal venstre ventrikel-funksjon, uten tegn til obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstrakt. Hun brukte da ingen hjertemedisiner.

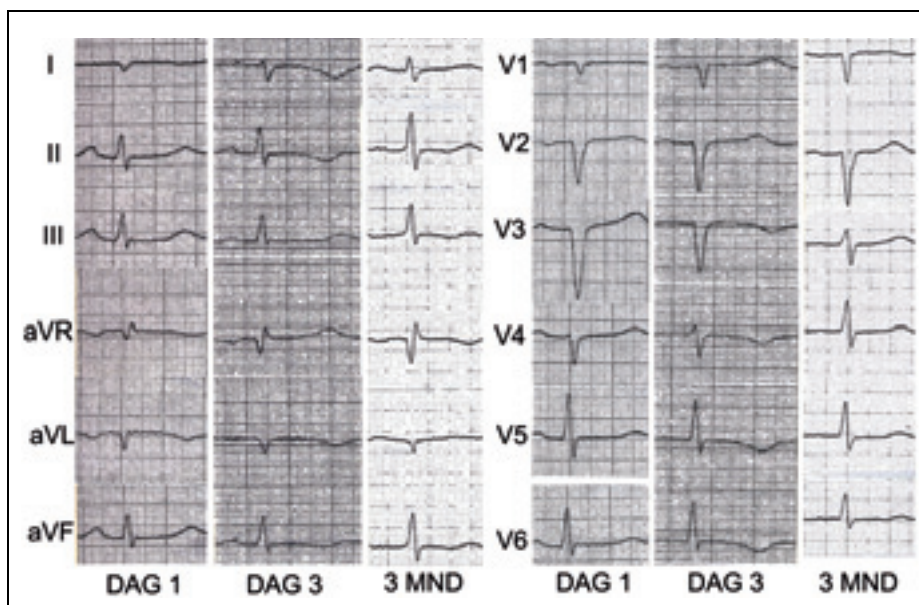
Diskusjon

I rapporter fra Japan er det beskrevet et klinisk syndrom som imiterer akutt hjerteinfarkt, men som ved nærmere undersøkelser viser transitorisk apikal ballonerings av venstre ventrikel, uten koronarstenoser av betydning (1, 2). Først nylig er det kommet rapporter om tilstanden også utenfor Japan (3, 5). Foruten reversibel patologisk veggbevegelse av apikale segmenter av venstre ventrikel (fig 1) består dette syndromet av forbigående EKG-forandringer (fig 2) og torakale symptomer. Det foreligger ingen epikardiale koronarstenoser av betydning eller vasospasme, og det er beskjedne stigning i hjerteinfarktmarkører. Ofte utløses tilstanden av emosjonelt eller fysisk stress, men også kirurgiske inngrep, traumer og infeksjoner kan være utløsende årsaker (3, 6, 7).

Våre tre pasienter hadde alle disse karakteristika, bortsett fra en som ikke hadde stigning av infarktmarkører, noe som heller ikke er obligat for dette syndromet (6, 7). Pasientene er i alle rapporter overveiende kvinner (1–3, 5–8).

Patogenese

Flere patofysiologiske mekanismer diskuteres. Alle rapporter viser at det ikke forelig-



Figur 2 Elektrokardiografi (pasient 3). EKG viser sinusrytme og R-tap i avledningene I, AVL og V_1 – V_4 samt negative T-takker i I og AVL (etter tre måneder normalisering av EKG)

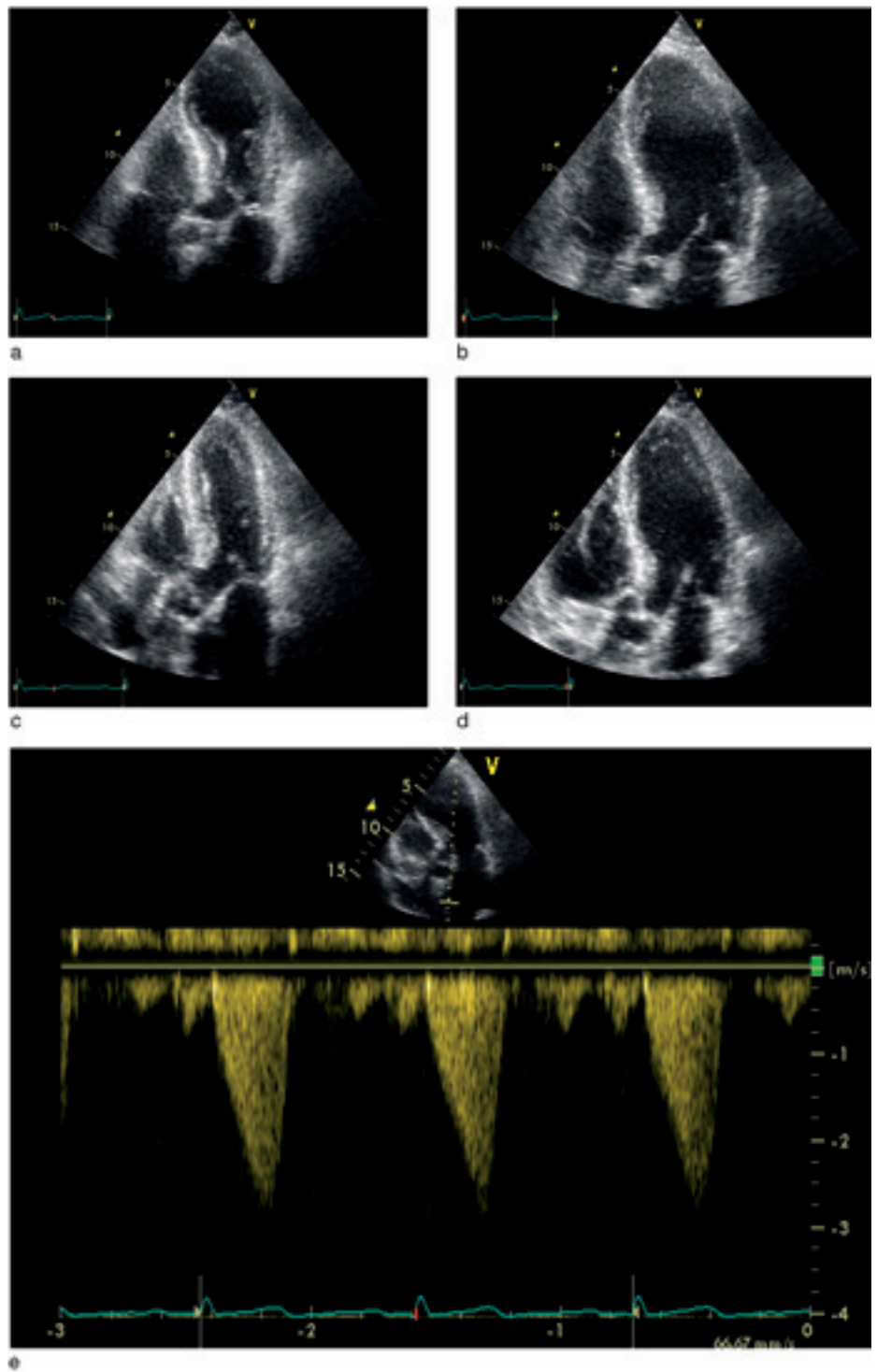
ger stenoser av betydning i de epikardiale koronararterier. Flere andre funn taler også imot at det i disse tilfellene dreier seg om et klassisk myokardinfarkt: Den akinetiske delen av venstre ventrikkel korresponderer ikke med forsyningsområdet til en enkelt koronararterie. I alle tilfellene er en stor del av ventrikkelen affisert, og akinesien er reversibel. Det er også stor diskrepans mellom den store akinetiske delen og en beskjeden eller ingen stigning i infarktmarkører. En stor del av pasientene har i utgangspunktet heller ingen typisk ST-elevasjon i EKG. En av våre tre pasienter hadde ST-elevasjon som kunne minne om akutt ST-elevasjonsinfarkt, men forandringene var ikke helt typiske. Det var en relativt lett ST-elevasjon på 1–2 mm i avledningene V_2 – V_6 , dels med bevart R-takk, men også antydning av ST-elevasjon i avledningene I, II, III og AVF. Forandringene minnet mer om det man ser ved et akutt perikarditt.

En rapport tyder imidlertid på at det hos enkelte av pasientene kan dreie seg om et akutt koronarsyndrom (8). I denne undersøkelsen ble det hos fem pasienter som tilfredstilte kriteriene for takotsubokardiomyopati foretatt intrakoronar ultralydundersøkelse i tillegg til koronar angiografi. Hos alle fant man en uvanlig lang fremre gren av venstre koronararterie som strakte seg rundt hjertets apeks og forsynte en uvanlig stor del av venstre ventrikkels apikale nedre vegg. Videre fant man rumperte arteriosklerotiske plakk, og det antas derfor at det i disse tilfellene kan ha vært en forbigående trombotisk okklusjon med tidlig reperfusjon.

Spasme i epikardiale koronararterier passer heller ikke inn i dette syndromet. Mange pasienter har ingen ST-elevasjon i EKG. Den patologiske veggbevegelsen i venstre ventrikkel varer dessuten lenger enn det som er typisk for forbigående iskemi ved spasmeangina. Våre tilfeller viste normalisering av venstre ventrikkels funksjon i løpet av noen dager. Forandringene i EKG vedvarte imidlertid i mange uker.

Triggere mekanismene, det akutte kliniske bildet og relativt rask normalisering av venstre ventrikkels funksjon taler imot myokarditt. Det er dessuten alltid den apikale delen av ventrikkelen som er affisert, og man har verken funnet virusantistoffer, forandringer i myokardbiopsier eller annet patologisk ved obduksjon som kan tyde på akutt myokarditt (3, 6).

Utløsende årsaker som emosjonelt eller fysisk stress kan tyde på at det dreier seg om en katekolaminindusert myokardskade. Histologiske funn peker også i den retningen (9). Liknende histologiske forandringer er observert i hjertet etter subaraknoidalblødning, og det antas at forandringene i myokard skyldes en direkte toksisk effekt av økt lokal utskilling av katekolaminer (10). Koronar mikrovaskulær dysfunksjon er assosiert med og kan muligens spille en patogeneetisk rolle (11). Endelig klarhet i mekanismen har man imidlertid ikke.



Figur 3 Ekkokardiografi (pasient 3). Firekammerprojeksjon i a) systole og b) diastole i akuttfasen og etter seks dager i c) systole og d) diastole. I a og b ses kraftig kontraktilitet av basale segmenter av venstre ventrikkel, men akinesi av apikale segmenter. I systolen ses også bevegelse av mitralklaffens fremre seil mot interventrikulærseptum («SAM»-fenomenet). Kontinuerlig doppler (continuous wave, CW-doppler) viser også e) typisk signal som uttrykk for obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstrakt, med en maksimal hastighet på 2,8 m/s. c, d) Etter seks dager er det normalisering av venstre ventrikkels kontraktilitet og ingen trykkgradient i venstre ventrikkels utløpstrakt

Hos pasienter med hodetraume, intrakranial blødning og alvorlig akutt ikke-kardial sykdom har man også observert liknende kliniske funn, med apikal ballonering av venstre ventrikkel. Muligens foreligger samme patofysiologiske mekanisme som ved takotsubosyndromet. Det er uklart hvorfor venstre ventrikkels apeks alltid er affisert,

mens hjertets basale avsnitt ikke er det. En mulig forklaring er anatomiske forskjeller i sympatikussinnervasjon (12).

Hos mange av pasientene med transitorisk apikal ballonering av venstre ventrikkel er det observert obstruksjon i ventrikkelen utløpstrakt (2, 13), noe vi også observert hos en av våre pasienter (fig 3). Det antas at noen

pasienter ut fra hjertets anatomi og geometri er predisponert for obstruksjon i venstre ventrikkel, og at dette manifesteres ved kraftig adrenerg stimulering (13). Et prominente basalt interventrikulærseptum, sammen med redusert venstre ventrikkel-volum, kan være årsaken til at kvinner er predisponert for obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstrakt. Obstruksjon med trykkgradient i ventrikkelens utløpstrakt kan gi betydelig trykkøkning i apikale del av ventrikkelen, og dette kan være en del av forklaringen på hvorfor alltid apikale segmenter av venstre ventrikkel er akinetiske ved dette syndromet (7). Det finnes imidlertid flere andre forklaringer, blant annet at venstre ventrikkels apeks ikke har trelags myokardstruktur, og at apeks er grensesonen mellom perfusjonsområdene til de store koronararteriene (2).

Kliniske implikasjoner

Takotsubokardiomyopati innebærer som oftest et klinisk bilde som ved akutt koronarsyndrom, og klinikere må være klar over at tilstanden også forekommer utenfor Japan (3, 11). Rask diagnose gjør at unødvendig trombolytisk behandling unngås. Like viktig er adekvat behandling i akutfasen. Det kliniske spektrum strekker seg fra den hemodynamisk stabile pasienten til pasienter som dør i kardiogent sjokk. Mens noen responderer godt på betablokkerbehandling, noradrenalin og volumsubstitusjon, er andre blitt behandlet med positiv inotrope medikamenter og intraaortal ballongpumpe (3). En ikke ubetydelig andel av pasientene har obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstrakt i akutfasen, og dette er av avgjørende betydning for valg av behandling. Ekkokardiografi tidlig i forløpet vil kunne lede til rett diagnose. Venter man for lenge med ekkokardiografi eller angiokardiografi, kan tilstanden bli oversett fordi venstre ventrikkels funksjon igjen vil kunne være normalisert. Sannsynligvis er transitorisk apikal ballonerings av venstre ventrikkel underdiagnostisert. Etter overstått akutfase er det gode muligheter for at pasientene blir helt friske.

Litteratur

1. 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.
2. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11–8.
3. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003; 89: 1027–31.
4. Haley JH, Sinak LJ, Tajik AJ et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in acute coronary syndromes: an important cause of new systolic murmur and cardiogenic shock. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 901–6.
5. Osherov A, Beinart R, Matetzky S et al. Left ventricular apical ballooning – a case series in Israeli patients. *Eur Heart J* 2004; 25 (suppl S): 294–5.
6. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 737–42.
7. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100: 61–6.
8. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M et al. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 2005; 91: 102–4.
9. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H et al. Ampulla cardiomyopathy («Takotsubo» cardiomyopathy) – reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000; 64: 156–9.
10. Kono T, Morita H, Kuroiwa T et al. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 636–40.
11. 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.
12. Owa M, Aizawa K, Urasawa N et al. Emotional stress-induced «ampulla cardiomyopathy»: discrepancy between the metabolic and sympathetic innervation imaging performed during the recovery course. *Jpn Circ J* 2001; 65: 349–52.
13. Villareal RP, Achari A, Wilansky S et al. Antero-apical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 79–83.