

En 51 år gammel kvinne med akutte brystmerter

Akutte brystmerter er en av de vanligste årsaker til akuttinnleggelse i indremedisinsk avdeling. Ofte mistenkes akutt koronarsyndrom, men differensialdiagnosene kan være mange. Brystmerter var debut-symptomet også hos vår pasient, som endte opp med en helt annen diagnose enn den første tentative.

Se kommentar side 2839 og kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

En 51 år gammel kvinne ble innlagt i sitt lokalsykehus knappe to timer etter akutt debut av sentrale brystmerter. Hun var slank og hadde ingen kjent familiehistorie med prematur kardiovaskulær sykdom, men var dagligrøyker og hadde et totalkolesterolnivå på over 8 mmol/l før innsatt statin. Tre år tidligere hadde hun fått diagnosen diabetes mellitus type 2 og hypertensjon. Hun hadde ikke tidligere hatt brystmerter. Hennes faste medikasjon besto av metformin, kan- desartan og simvastatin.

Ved ankomst sykehuset kl 20 var hun preget av retrosternale smerter som strålte ut i venstre arm uten relasjon til bevegelse eller respirasjon. Hun var tørr i huden og godt periferert sirkulert, med symmetriske pulser. Blodtrykket var 170/100 mm Hg. Det var normale auskultasjonsfunn over hjerte og lunger. EKG viste en sinusrytmefrekvens på 110 slag/min, litt høye P-bølger, grensesig- nifikant ST-elevasjon i V₂-V₆ på inntil 1 mm

og generelt høye, spisse T-bølger. Korrigert QT-tid var lett forlenget til 0,46 sek (fig 1). Det forelå ikke tidligere EKG til sammenlik- ning. Innkomstblodprøver viste troponin T 0,06 µg/l (referanse < 0,01 µg/l), leukocytter 13 · 10⁹/l, Hb 15,3 g/100 ml, D-dimer 1,0 mg/l, glukose 12,3 mmol/l, kreatinin 48 µmol/l og ALAT 25 U/l. Perifer oksygenmetning var 99 % på romluft.

Tilstanden ble initialt oppfattet som et akutt koronarsyndrom. Hun ble behandlet med acetylsalisylsyre, klopidogrel og lavmolekyl- lært heparin i tillegg til morfin. Tromboly- tisk behandling ble ikke gitt, da det ikke forelå signifikant ST-elevasjon. På grunn av vedvarende sinustakykardi ble metoprolol etter hvert tilført via kontinuerlig infusjon.

Pasienten fikk tilbakevendende smerteepi- soder utover natten, ledsaget av kvalme, brekninger og dyspné. Man startet glyse-

roltrinitratinfusjon. Det systoliske blodtryk- ket holdt seg omkring 130 mm Hg, hjerte- frekvensen på rundt 100 slag/min. ST-mo- nitorering viste ingen vesentlig fluktuasjon av ST-segmentet. Arteriell blodprøve viste nå pO₂(a) 7,5 kPa og pCO₂(a) 5,9 kPa uten oksy- gentilførsel. Spiral-CT utelukket lungeem- boli. Klinisk tilkom lett sviktutvikling på morgensiden, med god effekt av furosemid intravenøst. Røntgen thorax viste noe mar- kerte sentrale lungekar.

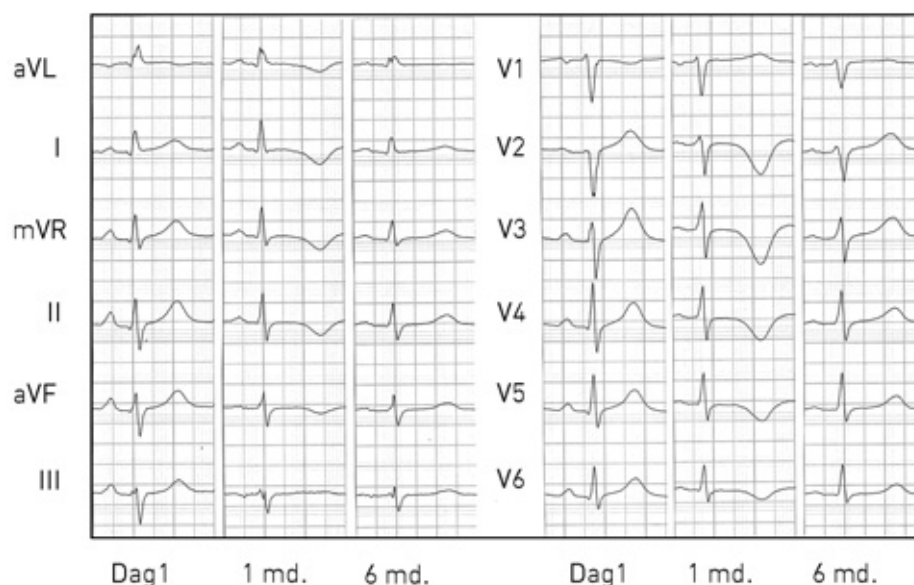
Morgenen etter ble det gjort transtorakal ekkokardiografi, som viste utbredt akinesi i apeks og midtre deler av venstre ventrikkel, med betydelig redusert ejeksjonsfraksjon. Hun ble da straks overflyttet Ullevål univer- sitetssykehus for invasiv koronarutredning.

Ekkokardiografisk kunne man ved første øyekast mistenke akutt okklusjon av fremre nedadstigende gren av venstre koronararterie (left anterior descending artery, LAD). Akinesien var imidlertid utbredt og kunne vanskelig relateres til én enkelt koronararteries forsyningsområde. ST-elevasjonen i EKG var beskjeden. Troponin T var fallende allerede i tredje prøve tatt 14 timer etter symptomdebut, og kun lett forhøyet i tidlige- re prøver (0,06 µg/l – 0,91 µg/l – 0,80 µg/l). Dette passet heller ikke helt med et antatt stort fremreveggsinfarkt. Påfallende var også smertens refraktærhet.

Koronar angiografi 16 timer etter symptom- debut viste helt normale koronararterier, mens man ved ventrikulografi av venstre ventrikkel så apikal akinesi kombinert med basal hyperkontraktilitet med fremstilling av såkalt apikal balloner. Ejeksjonsfrak- sjonen var 20–25 %.

Man konkluderte etter angiografien med sannsynlig takotsubokardiomyopati.

Takotsubokardiomyopati er et syndrom som vanligvis debuterer med akutte koro- narsuspekte brystmerter eller dyspné. Elek- trokardiografisk foreligger det som oftest en viss ST-elevasjon initialt, senere T-inversjone- r og ofte forlenget QT-tid. Myokardskade- markørene er oftest lett forhøyet. Obligat er påvisning av utbredt regional akinesi eller hypokinesi i venstre ventrikkel, vanligvis apikalt og i midtre deler av ventrikkelen, uten korresponderende koronar patologi. I akutfasen kan det utvikle seg betydelig hertesvikt, av og til kardiogent sjokk, men prognosen er vanligvis god. Maligne ary- tmier er sjeldne. Tilstanden er spontant rever-



Figur 1 12-kanalers-EKG ved akuttinnleggelsen, etter én måned og etter seks måneder (tre måneder postoperativt)

sibel, og hjertefunksjonen normaliserer seg vanligvis i løpet av dager eller uker. Syndromet utløses typisk av akutt emosjonelt eller fysisk stress (1).

Pasienten ble observert i hjerteovervåkingen ved Ullevål universitetssykehus døgnet etter angiografien og behandlet for ytterligere forverring av hjertesvikten med bl.a. kontinuerlig overtrykk (continuous positive airway pressure, CPAP). NT-proBNP var forhøyet til 1 283 pmol/l. Dag 3 bedret tilstanden seg betydelig. MR-undersøkelse av hjertet viste fortsatt en viss apikal ballonerings, men ejsjonsfraksjonen hadde steget til 43 % [fig 2]. Ny transtorakal ekkokardiografi senere samme dag viste kun lett hypokinesi apikoseptalt, og ejsjonsfraksjonen ble estimert til 47 %.

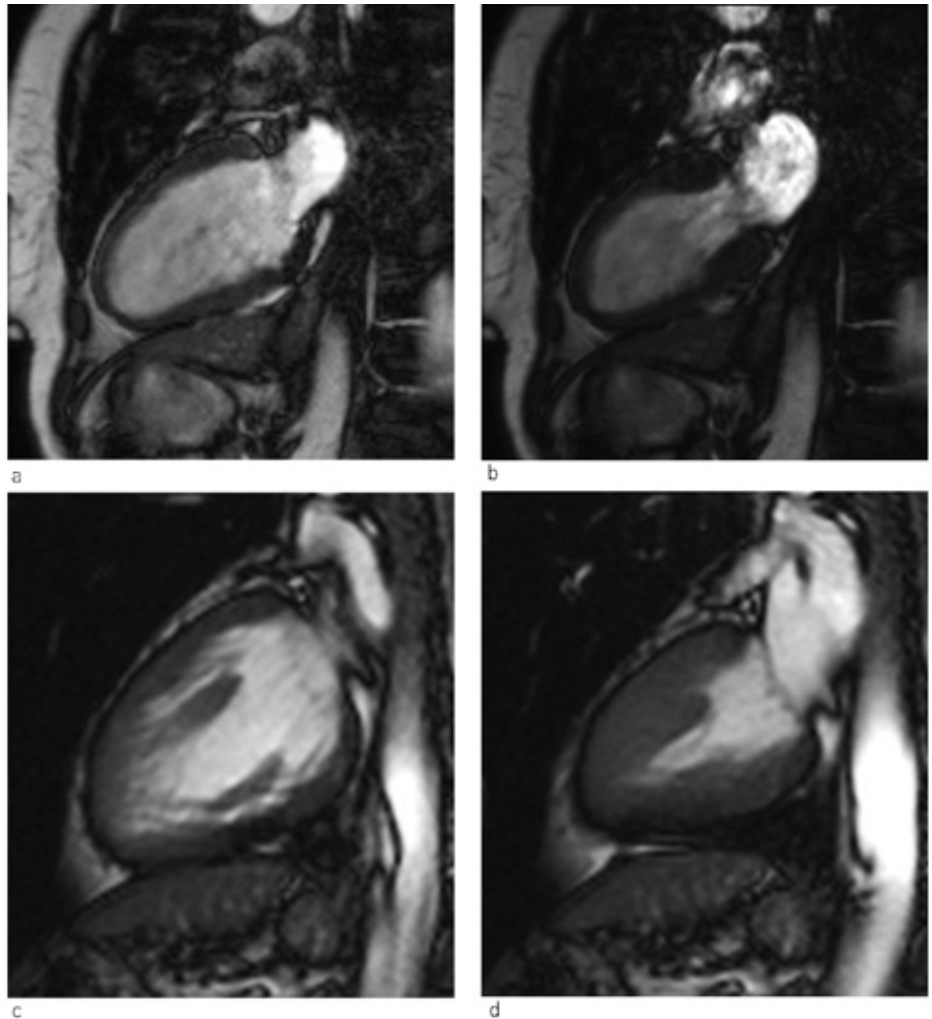
Ved tilbakeflytting til lokalsykehuset dag 4 var hun mobilisert og i relativt god allmenntilstand. Ekkokontroll dag 7 viste normal systolisk hjertefunksjon, med ejsjonsfraksjon på over 60 %, og det var ingen tegn til regional kontraktilitetsforstyrrelse. I EKG var det nå dype symmetriske T-inversjoner i de fleste avledninger.

Vi fant ingen åpenbar utløsende psykisk eller fysisk påkjenning hos vår pasient. Ved nærmere utspørring fortalte hun imidlertid om palpitasjonsplager de siste ti årene. Hun beskrev hyppige anfall med hjertebank av 5–15 minutters varighet, ofte ledsaget av hodepine og av og til svette. Disse symptomene var ikke tidligere utredet.

Observasjonstiden i lokalt sykehus ble forlenget pga. vedvarende tung pust og palpitasjoner ved lett aktivitet, uten kliniske tegn på hjertesvikt. Telemetriovervåking viste hjertefrekvens i hvile på omkring 80 slag/min, med rask stigning til 130 slag/min ved lett trappegang, på tross av betablokkerbehandling. Prøve til bestemmelse av plasma-metanefriner ble tatt dag 9. Hun ble utskrevet til hjemmet ti dager etter den akutte episoden, med betablokker og ACE-hemmer i tillegg til metformin og simvastatin (som tidligere).

Etter utskrivning mottok vi prøvesvarene – p-metanefrin 7,01 nmol/l (referanse < 0,71 nmol/l) og p-normetanefrin 4,69 nmol/l (referanse < 1,09 nmol/l) – altså klart forhøyet verdier. CT abdomen avdekket en stor tumor i venstre binyre på 7 × 6 cm (fig 3).

Det kliniske bildet, metanefrinverdiene og bildediagnostikken passet med feokromocytom i venstre binyre, med overproduksjon av adrenalin og noradrenalin. Katekolaminer stimulerer både adrenerge alfa- og betareseptorer. Betablokker gitt alene til en pasient med feokromocytom kan gi kraftig blodtrykkstigning pga. alfaeffekten. Vår pasient følte seg ikke bra da hun kun sto på betablokker, men hun utviklet ikke hypertensiv krise. Alfablokker skal gis før betablokker



Figur 2 MR-undersøkelse av hjertet (tokammersekvens) i a) diastole og b) systole er tatt dag 3, og viser fortsatt apikal ballonerings av venstre ventrikel. Kontrollbilder fem måneder senere i samme projeksjon i henholdsvis c) diastole og d) systole viser fullstendig normalisering av venstre ventrikkels funksjon

ved preoperativ behandling av feokromocytom (2).

Alfablokkerbehandling med doxazosin medførte betydelig mindre palpitasjonsplager og ga økt belastningstoleranse.

To måneder etter den akutte episoden ble pasienten innlagt ved Endokrinologisk seksjon ved Rikshospitalet for ytterligere kartlegging. Dosene av doxazosin og metoprolol ble justert på bakgrunn av blodtrykk og puls. Binyremargscintigrafi med MIBG (¹³¹I-metajodbenzylguanidin) viste patologisk økt opp-tak tilsvarende venstre binyre, men det var ingen tegn til metastaser.

Ingen i pasientens familie hadde hatt feokromocytom. Hun hadde heller ingen symptomer eller funn som ga mistanke om at feokromocytomet var del av et arvelig syndrom. På grunn av hennes relativt unge alder valgte man likevel å gjøre en gentest. Det ble ikke påvist mutasjoner forenlige med arvelig årsak i noen av de aktuelle genene.

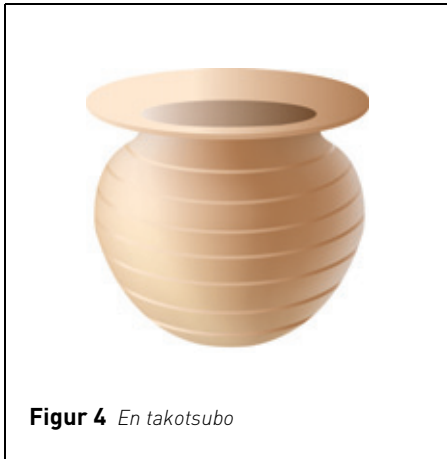
Det ble utført laparoskopisk venstresidig adrenalektomi ved Gastrokirurgisk seksjon ved Rikshospitalet. Hypotensjon postoperativt ble vellykket behandlet med intravenøs

væske og seponering av antihypertensiv medikasjon. På grunn av lavt blodsukker ble også metformin seponert. For øvrig var det postoperative forløpet ukomplisert. Histologisk undersøkelse av resektatet bekreftet feokromocytom.

Det finnes ingen gode histopatologiske tegn som kan skille benigne fra maligne feokromocytomer. Pasientene må derfor følges



Figur 3 Abdominal CT rekonstruert i koronalplan viser en stor kontrastoppladende tumor med sentral nekrose utgående fra venstre binyre (pil)



Figur 4 En takotsubo

med kontroll av metanefriner og med klinisk undersøkelse i lang tid etter operasjonen. I binyrebarken produseres bl.a. aldosteron og kortisol. Fordi reservekapasiteten er stor, er mangel på disse hormonene sjelden noe problem ved fjerning av kun én binyre. Ved bilaterale feokromocytomer bør binyrebarksparende kirurgi vurderes.

Ved kontroll ved lokalsykehuset tre måneder etter operasjonen hadde kvinnen uten medikamenter fortsatt normalt blodtrykk på 113/72 mm Hg. Hun hadde normalt HbA_{1c}-nivå på 5,5%, fastende insulin var 22 pmol/l (referanse < 120 pmol/l) og C-peptid 445 pmol/l (referanse 220–1 400 pmol/l). Plasma-metanefriner var normalisert. EKG var også normalisert, hun hadde en hjertefrekvens i hvile på 63 slag/min (fig 1). Palpitasjonsplagene var forsvunnet – hun følte seg frisk.

Det er sannsynlig at pasientens hypertensjon skyldtes de høye katekolaminnivåene og at hun nå vil forbli normotensiv. Feokromocytom gir redusert insulinsekresjon. Den normaliseres ofte etter fjerning av tumor (3). Hennes diabetes hadde vært oppfattet som diabetes mellitus type 2, men har trolig vært en katekolaminutløst sekundær diabetes mellitus.

Diskusjon

Takotsubokardiomyopati ble første gang beskrevet i Japan (4). Først de siste årene er man blitt oppmerksom på tilstanden også i vestlige land (5). Syndromet er tidligere omtalt i Tidsskriftet (6). Takotsubo er den japanske betegnelsen på en krukke som benyttes til blekksprutfangst, og krukken form illustrerer venstre ventrikkels kontraktilitetsmønster i akutfasen (fig 4). I engelskspråklig litteratur er betegnelser som «left ventricular apical ballooning syndrome»,

«stress-induced cardiomyopathy» og «broken heart syndrome» også blitt brukt.

Tilstanden ble tidligere regnet som svært sjelden, men større oppmerksomhet har medført økt rapportering. Insidensen ble i et materiale fra USA estimert til 2,2% av alle som ble innlagt med ST-elevasjon og mistenkt akutt koronarsyndrom (7). Av uklar årsak er de fleste som rammes postmenopausale kvinner, og spesielt er kvinner med liten kroppsoverflate overrepresentert. Den eksakte patofysiologiske mekanismen er fortsatt ukjent.

Universelle diagnostiske kriterier er ikke tilgjengelige, men en japansk gruppe har nylig laget et konsensusdokument (8), og en gruppe ved Mayo-klinikken i USA har foreslått kriterier for diagnosen (9). Begge inkluderer transitorisk apikal ballonerung uten samtidig koronar patologi i definisjonen, i tillegg til nye EKG-forandringer. Eksklusjonskriterier er andre sykdommer eller tilstander som kan gi et liknende bilde, f.eks. feokromocytom, intrakranial blødning, myokarditt og alvorlige hodeskader.

Vår pasient oppfyller ifølge disse retningslinjene dermed ikke kriteriene for takotsubokardiomyopati, selv om det kliniske bildet er identisk. Imidlertid har rapporter om pasienter med feokromocytom og takotsuboliknende venstre ventrikkell-affeksjon bidratt til å belyse patogenesen ved takotsubokardiomyopati, der katekolaminene synes å spille en helt sentral rolle.

Plasma-katekolaminnivået er hos pasienter med takotsubokardiomyopati betydelig høyere enn hos pasienter med akutt myokardinfarkt i Killip-klasse 3, der stressnivået antas å være sammenliknbart (10). Assosiasjonen mellom høy sympatikusaktivisering og regional dysfunksjon i myokard er imidlertid uavklart. De mest aktuelle mekanismer som diskuteres er iskemi på bakgrunn av spasmer i epikardiale koronarartereier, mikrovaskulære spasmer og katekolaminenes direkte toksiske effekt på myocytene.

Det høye katekolaminnivået i akutfasen hos pasienter med takotsubokardiomyopati er bakgrunnen for at man fraråder bruk av betaagonister ved ev. kompliserende hjertesvikt eller kardiogent sjokk (8).

Konklusjon

Takotsubokardiomyopati er sannsynligvis underdiagnostisert. Økt oppmerksomhet og kunnskap om fenomenet kan bidra til raskere avklaring i en akutsituasjon der flere differensialdiagnoser overveies. Ved kardi-ale symptomer utløst av akutt kraftig stress kan tidlig ekkokardiografi være avklarende. Forløpet er oftest godartet, til tross for at det

kliniske bildet initialt kan virke dramatisk. Kjennskap til den høye sympatikusaktiviteten er viktig for valg av riktig behandling.

Vi ønsker med denne kasuistikken å minne om at også feokromocytom kan presentere seg med det samme kliniske bildet. Høye nivåer av plasma-katekolaminer er den sentrale felles aktør.

Trude Grønvold

trude.gronvold@sykehuset-innlandet.no
Medisinsk avdeling
Sykehuset Innlandet Elverum
2418 Elverum

Johan Arild Evang

Endokrinologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet

Knut Haakon Stensæth

Hjerte-kar radiologisk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Gianni M, Dentali F, Grandi AM et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523–9.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069–79.
- Wiesner TD, Blüher M, Windgassen M et al. Improvements of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3632–6.
- 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.
- Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003; 89: 1027–31.
- Graven T, Dalen H, Klykken B et al. Takotsubokardiomyopati – aktuell differensialdiagnose til hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2641–4.
- 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.
- Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apical) cardiomyopathy. *Circ J* 2007; 71: 990–2.
- Bybee KA, Kara T, Prasad A et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858–65.
- 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.

Manuskriptet ble mottatt 7.1. 2008 og godkjent 9.9. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.