doi:10.5937/pramed1704053P

TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIJA

KORESPONDENT

VLADAN PERIĆ

Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

pericvladan@yahoo.com

AUTORI

Vladan M Perić, Nenad G Relić

Medicinski fakultet Pristina, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Takotsubo kardiomiopatiju prvi put je opisao Sato u Japanu, 1990. godine. Naziva se još i stres kardiomiopatija, „ampula“ kardiomiopatija, sindrom prolaznog apikalnog baloniranja, sindrom „slomljenog srca“ i takotsubu slična disfunkcija leve komore. Karakteriše se nalazom prolazne abnormalne pokretljivosti zida leve komore, bez značajne stenoze koronarnih arterija (<50% lumena), tipično praćene bolom u grudima, dinamičnim, reverzibilnim poremećajima ST-T segmenta i blagim povećanjem nivoa srčanih enzima. Ranije se smatralo da se ova bolest prevashodno javlja kod starijih žena, obično u menopauzi. Sa povećanjem znanja i iskustva o ovoj kardiomiopatiji, ona se sve češće dijagnostikuje i kod mlađih osoba svih uzrasta, pa i kod mlađih žena tokom trudnoće ili porođaja. Etiologija TK i dalje je nepoznata. Okidač za nastanak ovog sindroma je obično, ali ne uvek, intenzivni emocionalni ili fizički stres. Patogeneza je i dalje nedovoljno razjašnjena. Postoji više patogenetskih teorija, od kojih je najšire prihvaćena kateholaminska. Do sada je opisano sedam različitih tipova srčane disfunkcije, a najčešći su apikalna akinezija leve komore sa kompenzatornom bazalnom hiperkinezijom (klasičan oblik), akinezija srednjeg dela leve komore sa očuvanom sposobnošću kontrakcije u bazalnim i apikalnim regionima (MLV oblik), biventrikularna akinezija i izolovana disfunkcija desne komore. U radu su prikazana najnovija saznanja o ovoj kardiomiopatiji, sa etiopatogenetskog, kliničkog i terapijskog aspekta.

Ključne reči: Takotsubo kardiomiopatija, sindrom apikalnog baloniranja, bol u grudima, srčani enzimi.

UVOD

Takotsubo kardiomiopatija (TK) je relativno nova anomalija, koju je prvi put opisao Sato u Japanu, 1990. godine. Naziv ove kardiomiopatije potiče od morfoloških karakteristika srca pacijenata. Naime, oblik leve komore pacijenata sa ovom bolešću podseća na japanski ribolovački lonac koji se zove „takotsubo“, ima okruglo dno i uzak vrat, i koristi se za hvatanje hobotnica [1]. Takotsubo kardiomiopatija se još naziva i stres kardiomiopatija, „ampula“ kardiomiopatija, sindrom prolaznog apikalnog baloniranja, sindrom „slomljenog srca“ i takotsubu slična disfunkcija leve komore. Karakteriše se nalazom prolazne abnormalne pokretljivosti zida leve komore, bez značajne stenoze koronarnih arterija (<50% lumena), tipično praćene bolom u grudima, dinamičnim, reverzibilnim poremećajima ST-T segmenta i blagim povećanjem nivoa srčanih enzima [2].

Za TK je karakteristično da se dominantno javlja kod starijih žena, obično u menopauzi. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Evropi objavljen je veliki broj savremenih studija o TK u kojima je oko 90% pacijenata bilo ženskog pola, starosti između 65 i 70 godina. Prosečna starost pacijenata sa TK u Japanu prema nedavno objavljenoj studiji je 74 godine, a kao jedan od mogućih razloga nešto veće prosečne starosti pacijenata u odnosu na Evropljane i stanovnike SAD-a navodi se dugovečnost japanske populacije. Međutim, kako se vremenom povećava znanje i iskustvo sa TK, broj novoobjavljenih slučajeva kod mlađih osoba praktično svih uzrasta sa ovim sindromom sve je veći, tako da danas postoje objavljeni slučajevi TK kod mlađih žena tokom trudnoće ili porođaja, pa čak i kod dvogodišnje devojčice sa tumorom. Treba napomenuti da se ranije smatralo da je ovaj sindrom ekstremno redak kod muškaraca, a da se sada procenjuje da je oko 10% osoba sa TK muškog pola [3].

U poslednjoj deceniji, a pogotovo u poslednjih nekoliko godina, broj objavljenih radova o bolesnicima sa ovom kardiomiopatijom konstantno se povećava. Uprkos tome, još uvek ne postoje zvanični podaci o prevalenciji ovog sindroma u opštoj populaciji. Rezultati jednog istraživanja sprovedenog u SAD pokazuju da je 2008. godine TK dijagnostikovana kod 6 837 pacijenata, od ukupno 33 506 402 hospitalizovana bolesnika. Korišćenjem podataka o proceni broja stanovnika SAD iste godine, izračunato je da je ukupna učestalost TK 5.2 slučaja na 100.000 stanovnika za žene i 0.6 slučaja na 100.000 stanovnika za muškarce. Od ukupno 6 837 bolesnika kod kojih je dijagnostikovana TK, bilo je 6 178 (90,4%) žena i 659 (9,6%) muškaraca. Primećeno je i da je veća učestalost TK kod belaca u odnosu na afroamerikance i osobe hispano porekla [4]. Smatra se da između 1% i 2% pacijenata koji se prime u bolnicu zbog sumnje na akutni koronarni sindrom ima TK [5], kao i da je prevalenca TK kod pacijenata sa STEMI infarktom miokarda 2% [6].

ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Etiologija TK i dalje je nepoznata. Okidač za nastanak ovog sindroma je obično, ali ne uvek, intenzivni emocionalni ili fizički stres kao npr. smrt nekog od članova porodice, ili prijatelja, pogotovo ukoliko je neočekivana, rat, prirodne katastrofe, nasilje u kući, iscrpljujući rad, kockarski gubici, astmatični napad, endoskopija želuca, hirurške procedure, gubitak posla ili bavljenje nekim poražavajućim zanimanjem. Patogenetski mehanizam nastanka TK još uvek je nedovoljno razjašnjen. Postoji nekoliko teorija koje objašnjavaju patogenezu ovog sindroma:

Kateholaminska teorija

Učešće adrenergičke kaskade u nastanku TK trenutno je najšire prihvaćena teorija. Naime, fizički ili emocionalni stres dovodi do oslobađanja velike količine kateholamina, koji deluju na α i β adrenergičke receptore u miokardu i dovode do poremećaja pokretljivosti i remodelovanja leve komore [7]. Vitštajn i saradnici navode da je nivo kateholamina (adrenalina, noradrenalina i dopamina) u plazmi kod pacijenata sa TK 2 do 3 puta veći u odnosu na nivoe kateholamina u plazmi kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda klase III po Killip-u, a 7 do 34 puta veći u odnosu na normalne vrednosti kateholamina u plazmi. Takođe, i inicijalni nivoi dihidroksifenilalanina, dihidroksifenilglikola i dihidroksifenilacetilne kiseline u plazmi pacijenata sa TK bili su oko dva puta viši u odnosu na vrednosti ovih supstanci u plazmi pacijenata sa infarktom miokarda, i dva do tri puta viši u odnosu na normalne vrednosti. Histološki, kateholamini su povezani sa "contraction band" nekrozom, jedinstvenom formom oštećenja miocita, koju karakterišu prekomerno kontrahovane sarkomere, guste, poprečne eozinofilne trake i intersticijalni mononuklearni inflamatorni odgovor koji je različit u odnosu na polimorfonuklearnu inflamaciju, karakterističnu za infarkt miokarda. Nalazi biopsije kod njihovih pacijenata su u skladu sa kateholaminskim oštećenjem miocita – četiri od pet pacijenata imalo je mononuklearne inflamatorne infiltrate, dok je peti pacijent imao obimnu "contraction band" nekrozu. Sve ovo govori u prilog povećane sinteze kateholamina, povećanog ponovnog preuzimanja kateholamina od strane neurona i povećanog neuronalnog metabolizma [8]. Abraham i saradnici objavili su rad u kojem opisuju pojavu TK kod devet pacijenata nakon intravenskog davanja kateholamina i agonista β-adrenergičkih receptora (adrenalina ili dopamina), što takođe govori u prilog ovoj teoriji [9]. Redfors i saradnici sproveli su studiju u kojoj su ispitivali da li intraperitonealno ubrizgavanje različitih kateholamina pacovima dovodi do pojave različitih tipova TK. Ovo ispitivanje sprovedeno je na 255 pacova, kojima su dati izoprenalin (agonista β1 i β2 adrenergičkih receptora), adrenalin (agonista α, β1 i β2 adrenergičkih receptora), noradrenalin (agonista α i β1 adrenergičkih receptora), dopamin (agonista α, β1 i β2 adrenergičkih receptora) ili fenilefrin (agonista α adrenergičkih receptora). Kod svih pacova je registrovana takotsubu slična disfunkcija srca što ukazuje da kateholamini, nezavisno od tipa, imaju važnu ulogu u nastanku ovog sindroma [10]. Mehanizam koji povezuje simpatičku stimulaciju i oštećenje srca je nepoznat. Jedna mogućnost je pojava ishemije koja nastaje kao posledica spazma epikardijalnih koronarnih arterija. Povećan tonus simpatikusa koji nastaje kao posledica mentalnog stresa može prouzrokovati vazokonstrikciju i kod osoba bez koronarne bolesti. Alternativni mehanizam je mikrovaskularni spazam. Abnormalni koronarni protok krvi u odsustvu opstruktivne bolesti već je uočen kod pacijenata sa srčanom disfunkcijom koja je uzrokovana stresom. Treći mogući mehanizam kateholaminima posredovanog oštećenja srca je direktno oštećenje miocita. Povišeni nivoi kateholamina smanjuju vijabilnost miocita tako što putem cAMP-a dovode do povećanog ulaska kalcijuma u miocite. Kateholamini su takođe potencijalni izvor slobodnih radikala kiseonika (SRK), a eksperimentima na životinjama utvrđeno je da SRK izazivaju povrede miocita koje se mogu smanjiti upotrebom antioksidanata [8]. Lion i saradnici pretpostavljaju da TK nastaje kao posledica direktnog dejstva visokih nivoa cirkulišućeg adrenalina na miokard komora. Naime, oni smatraju da visok nivo cirkulišućeg adrenalina predstavlja okidač za promenu intracelularnog signalnog puta u kardiomiocitima komora, sa Gs proteinske na Gi proteinsku signalizaciju preko β2-adrenergičkih receptora. Iako ovaj prelaz na β2-adrenoreceptorsku Gi proteinsku signalizaciju štiti od proapoptotičnih efekata intenzivne aktivacije β1-adrenoreceptora, on je takođe i negativno inotropan. Ovaj efekat je najveći u predelu vrha srca jer je u ovom delu i najveća gustina β-adrenoreceptora, što objašnjava regionalnu prirodu patoloških promena koje nastaju kao rezultat visokih nivoa adrenalina nakon stresnih stimulusa. Promena intracelularnog signalnog puta je reverzibilna i kada se nivo cirkulišućeg adrenalina vrati na normalne vrednosti, ponovo se aktivira Gs proteinska signalizacija unutar ćelija, čime se objašnjava ponovno "vraćanje" normalne funkcije leve komore i pokretljivosti vrha srca nakon nekoliko dana ili nedelja [11].

Teorija oksidativnog stresa

Oksidativni stres može da dovede do nekroze miokarda, remodelovanja i poremećaja kontraktilnosti srčanog mišića. Redukcijom kiseonika nastaju reaktivni međuprodukti, kao što su reaktivni oblici kiseonika koji mogu prouzrokovati oštećenje ćelija. Reaktivni oblici kiseonika oštećuju ćelije tako što menjaju redoks stanje regulatornih proteina. Danas postoje i dokazi da reaktivni oblici kiseonika regulišu funkciju kalcijumskih kanala. Poremećaji u homeostazi kalcijuma prouzrokuju aritmije srca, poremećaje kontraktilnosti i remodelovanje srca. Boli je predložio tri glavna mehanizma oštećenja srca: 1) stvaranje kiseoničkih radikala, 2) hiperkalcemija, 3) razdvajanje ekscitacije i kontrakcije zbog neadekvatnog otpuštanja kalcijuma iz sarkoplazminog retikuluma. Treba napomenuti da ove tri hipoteze nisu u potpunosti odvojene i mogu predstavljati različite korake istog patofiziološkog procesa [6]. Primećena je povezanost između oksidativnog stresa i kardiovaskularne patologije u nekoliko kardiovaskularnih bolesti kao što su: aterosklerotska bolest srca, dijabetična kardiomiopatija i ishemijsko/reperfuziono oštećenje srca. Veza između oksidativnog stresa i miokarda uočena je i kod pacijenata koji se podvrgavaju bajpas operaciji srca, kod kojih je utvrđeno da je akumulacija oksidovanog glutationa u negativnoj korelaciji sa funkcionalnim oporavkom miokarda. Trenutno se odnos oksidovanog i redukovanog glutationa koristi kao marker oksidativnog stresa, sa obzirom na činjenicu da je redukovani glutation, tripeptid koji sadrži slobodnu tiol grupu, jedan od najvažnijih "čistača" re-

dukovanih oblika kiseonika u srcu [12]. Eksperimenti vršeni na pacovima pokazali su da stres imobilizacija dovodi do pojave TK. Korišćenjem reverzne transkripcije lančane reakcije polimerizacije, histohemijske i imunohistohemijske in situ hibridizacije utvrđeno je da dolazi do ushodne regulacije hem oksigenaze-1 u makrofagima srca i aorte nakon imobilizacionog stresa. Smatra se da hem oksigenaza-1 štiti kardiovaskularni sistem od oksidativnog stresa. Shodno tome, ushodna regulacija hem oksigenaze-1 nastaje kao odgovor na povećani oksidativni stres. Dodatnim eksperimentima na ovim animalnim modelima utvrđeno je da je ushodna regulacija hem oksigenaze-1 u makrofagima srca i aorte antagonizovana blokatorima adrenoreceptora. Ovo govori u prilog tome da blokatori adrenoreceptora štite kardiovaskularni sistem od oksidativnog stresa [13].

Teorija deficijencije estrogena

Pojedine studije ukazuju da nizak nivo estrogena u menopauzi može biti uključen u patogenezu TK. Ooforektomija, pogotovo pre menopauze dovodi do naglog smanjenja nivoa endogenog estrogena i proizvodnje androgena [14]. Suplementacija estrogena sprečava disfunkciju leve komore prouzrokovanu emocionalnim stresom kod ovariektomisanih ženki pacova i smanjuje kateholaminski odgovor na psihološki stres kod žena u perimenopauzi i kod starijih muškaraca sa hipogonadizmom. Osim toga, estrogen sprečava ushodnu regulaciju ß1-adrenergičkih receptora kod ovariektomisanih životinja. Sve ovo ukazuje da estrogen može da smanji aktivnost simpatičkog nervnog sistema, kao i da suprimira reaktivnost srca na dejstvo kateholamina. Nedostatak estrogena mogao bi da dovede do suprotnih efekata, odnosno da poveća osetljivost miokarda na dejstvo simpatičkog nervnog sistema [15]. Međutim, nedavna istraživanja pokazuju da se TK javlja uprkos hormonskoj supstitucionoj terapiji, što sugeriše da sama hipoestrogenemija ipak, verovatno nema glavnu ulogu u patofiziologiji ove bolesti. Pored toga, rezultati jedne studije pokazuju da žene kojima je urađena ooforektomija nemaju teži tok i goru prognozu TK, vać, nasuprot tome, imaju manju verovatnoću smrtnog ishoda u toku bolesti i u manjem procentu je kod njih neophodna mehanička ventilacija [14]. Upoređivanjem nivoa polnih hormona kod žena sa TK, žena iste starosti sa infarktom miokarda (IM) i žena sa bolom u grudima, kod kojih je koronarografski utvrđeno da nemaju značajnu stenozu koronarnih arterija (kontrolna grupa) utvrđeno je da je u toku akutnog događaja nivo estrogena u plazmi žena sa TK značajno veći u odnosu na nivo estrogena kod žena sa IM i žena iz kontrolne grupe, pri čemu nema razlike u koncentraciji ostalih polnih hormona (progesterona, luteinizirajućeg hormona i folikulostimulišućeg hormona). Viša koncentracija estrogena u toku akutnog događaja možda je izvršila ateroprotektivan efekat na srce i time "skrenula" odgovor na stres na TK, a ne na IM koji ima goru prognozu. Posle šestogodišnjeg praćenja, nivo estrogena i progesterona u plazmi kod žena sa TK bio je značajno niži u odnosu na nivo u toku same bolesti, dok se nivoi gonadotropnih hormona nisu značajnije menjali tokom perioda praćenja. Pored toga, nivo progesterona kod žena sa TK bio je niži nakon šestogodišnjeg praćenja u odnosu na žene sa IM i žene iz kontrolne grupe, a isti trend je registrovan i za nivo estrogena [16].

Teorija prolaznog spazma koronarnih arterija

Okluzija epikardnih arterija zbog spazma može prouzrokovati "ošamućenost" miokarda i dovesti do razvoja tranzitorne disfunkcije leve komore. Da bi se objasnile difuzne abnormalnosti u pokretljivosti zida koje daju levoj komori neobičan oblik, neophodno je da dođe do spazma više koronarnih arterija, jer spazam jedne epikardne arterije ne može nikada da da tipičnu apikalnu balonizaciju koja se viđa u ovom sindromu [17]. Sato i saradnici, koji su uveli termin TK, 1990. i 1991. godine opisali su poremećenu funkciju leve komore kao "ošamućenost" miokarda uzrokovanu spazmom više koronarnih arterija. Opisali su pet pacijenata sa kliničkom slikom IM, bez aterosklerotične opstruktivne stenoze koronarnih arterija. Dva od pet pacijenata imala su spontani, difuzni spazam više koronarnih arterija, a kod dva od preostala tri pacijenta autori su mogli da izazovu spazam koronarnih arterija nakon primene ergonovina. Međutim, spontani spazam više epikardnih koronarnih arterija nije dosledan nalaz kod pacijenata sa TK i prijavljen je kod samo 2% pacijenata sa TK. Vazospazam više koronarnih arterija može biti izazvan nakon primene acetilholina kod samo 21% pacijenata sa TK u jednoj i 28,6% pacijenata sa TK u drugoj studiji [18]. U studiji koju su sproveli Abe i saradnici koronarni vazospazam je izazvan nakon primene ergonovina kod samo 14% pacijenata [19]. Dugotrajna elevacija ST segmenta (od nekoliko sati do nekoliko dana) i blago povišen nivo biomarkera infarkta miokarda nisu u skladu sa teškom ishemijom izazvanom spazmom više koronarnih arterija [18]. Pored toga, izgleda malo verovatno da spazam više epikardnih arterija uzrokuje ove promene, sa obzirom na relativno odsustvo spontanog vazospazma na koronarografiji tokom akutne faze ovog sindroma [17].

Inflamatorna teorija

Jedno vreme se smatralo da zapaljenje može imati ulogu u nastanku TK, jer je biopsijom srca devet osoba sa ovim sindromom utvrđeno prisustvo fokalnih područja T-limfocitne i makrofagne infiltracije [20]. Međutim, rezultati novijih studija pokazali su da biopsijom srca i nalazima magnetne rezonance nisu pronađeni znakovi miokarditisa kod osoba sa TK [21]. Takođe, u četiri studije su sprovedena opsežna ispitivanja ukupno 15 pacijenata sa TK i ni kod jednog pacijenta nisu pronađeni znaci miokarditisa, kao ni antivirusna antitela [22].

Genetska predispozicija

Sve je veći broj istraživanja koja imaju za cilj da ispitaju genetsku osnovu osoba sa TK, odnosno da utvrde da li postoji genetska predispozicija za nastanak ovog sindroma. Trenutno su u toku studije koje analiziraju varijabilnost alela i gensku ekspresiju kateholaminskih receptora, regulatora i transdjusera i njihov uticaj na pojavu TK [7]. Predložena je i teorija kojom se dominantna pojava TK kod žena može objasniti mogućom mutacijom koja je odgovorna za sindrom fragilnog X hromozoma i kardiovaskularne bolesti, pod nazivom FMR1 [23].

TIPOVI TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIJE

Do sada je opisano sedam različitih tipova srčane disfunkcije, navedenih u tabeli 1.

Tabela 1. Tipovi TK [24]

1.	Apikalna akinezija leve komore sa kompenzatornom bazalnom hiperkinezijom predstavlja klasičan oblik TK
2.	Akinezija srednjeg dela leve komore sa očuvanom sposobnošću kontrakcije u bazalnim i apikalnim regionima (MLV oblik TK)
3.	Bazalna akinezija leve komore sa apikalnom hiperkinezijom (obrnuti Takotsubo)
4.	Globalna hipokinezija leve komore
5.	Biventrikularna akinezija
6.	Izolovana disfunkcija desne komore
7.	Izolovana akinezija bočnog zida leve komore

Najčešći oblik TK je klasičan oblik, koji se karakteriše apikalnom akinezijom leve komore praćenom kompenzatornom bazalnom hiperkinezijom [24]. Međutim, poslednjih godina se sve više objavljuju radovi u kojima se opisuju pacijenti koji imaju atipične oblike TK, pre svega biventrikularnu akineziju i izolovanu disfunkciju desne komore. Procenjuje se da je disfunkcija desne komore prisutna kod 25% do 42% osoba sa dijagnostikovanom TK [25], a da je učestalost MLV oblika TK izmedju 4% i 40%. Bazalna akinezija leve komore sa apikalnom hiperkinezijom je retka i viđa se kod 1 do 3% pacijenata sa TK [26].

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika bolesnika sa TK veoma je slična kliničkoj slici pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS). Kod 50% do 60% pacijenata sa TK javlja se bol u grudima u miru, koji ima karakteristike anginoznog bola. Dispneja takođe može biti inicijalni simptom kod pacijenata sa TK, dok su sinkopa i srčani zastoj izvan bolnice retki [27]. Elektrokardiografske promene se često registruju – kod 30% do 50% pacijenata sa ovim sindromom javlja se elevacija ST segmenta, posebno u prednjim odvodima, inverzije T talasa su nešto ređe i viđaju se kod oko 40% pacijenata, dok su produženi QT interval i patološki Q talasi retki. Može doći i do minimalnog porasta nivoa srčanih enzima u plazmi i prolaznog poremećaja pokretljivosti zida srca. Kardiogeni šok i komorske aritmije su česte komplikacije ovog sindroma [6]. Pored toga, kod pacijenata sa TK često dolazi do razvoja kongestivne srčane insuficijencije. Jedinstvena karakteristika TK jeste da njenoj pojavi kod oko dve trećine pacijenata prethodi intenzivan emocionalni ili fizički stres. Treba napomenuti da se ovaj okidač ne može identifikovati kod svih bolesnika, uprkos pažljivo uzetoj anamnezi i analizi događaja pre nastanka ovog sindroma, pa samim tim njegovo odsustvo ne isključuje dijagnozu [27].

Laboratorijski nalazi

Obično postoji blag porast nivoa kreatin kinaze MB (CKMB) i troponina I i T u plazmi pacijenata sa TK. Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda nivoi ovih enzima u plazmi su značajno viši zbog oštećenja ćelijske membrane miocita prouzrokovanog akutnom nekrozom miokarda.

Moždani natriuretski peptid (BNP) ima patofiziološki značaj kao srčani hormon u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji. Povišene koncentracije ovog peptida u plazmi predstavljaju marker disfunkcije leve komore. Stvaranje i oslobađanje BNP-a je u vezi sa distenzijom komora sa ili bez miocitne nekroze. Takotsubo kardiomiopatija je bolest koja se pre svega karakteriše distenzijom komora (najčešće leve komore) i odlikuje se reverzibilnom disfunkcijom srca bez nekroze, pa je samim tim povećanje nivoa BNP-a u plazmi pacijenata sa ovom bolešću znatno veće u poređenju sa povećanjem nivoa oba troponina i CKMB. Prema tome nivoi BNP-a u plazmi pacijenata sa TK su obično znatno viši od nivoa BNP-a u plazmi pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), pa se na osnovu nivoa BNP-a, oba troponina i CKMB može razlikovati TK od STEMI [28].

DIJAGNOZA I PRIMENA VIZUALIZACIONIH METODA

Diferencijalno dijagnostički TK treba uvek uzeti u obzir kod pacijenata sa karakteristikama akutnog IM i smanjenom funkcijom leve komore u odsustvu značajne koronarne arterijske bolesti srca. Dijagnostički kriterijumi Mejo klinike za TK (prikazani u tabeli 2) predloženi su jer ne postoji dijagnostički test za ovo stanje. Sva četiri kriterijuma treba da budu ispunjena da bi se postavila dijagnoza. Sa obzirom na to da se svakim danom razumevanje ovog sindroma poboljšava, dijagnostički kriterijumi su evoluirali. Trenutni dijagnostički kriterijumi su ažurirani tako da uključuju neurokardiogeno „ošamućivanje“ usled intrakranijalnog krvarenja, jer se sve više prepoznaje da ovo stanje ima iste karakteristike kao TK. Sa obzirom na to da se TK može javiti kod mlađih žena, ređe kod muškaraca, i u odsustvu stresnog okidača, starost, pol i postojanje stresnog okidača nisu uključeni kao dijagnostički kriterijumi [29].

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi Mejo klinike za TK [29].

1.	Prolazna hipokinezija, akinezija ili diskinezija srednjeg dela leve komore sa ili bez apikalnog zahvatanja; regionalne abnormalnosti pokretljivosti zida proširene izvan prostora koji vaskularizuje jedna epikardna arterija; stresni okidač je često, ali ne uvek prisutan
2.	Odsustvo opstruktivne koronarne bolesti ili angiografskog dokaza akutne rupture plaka
3.	Nove elektrokardiografske promene (elevacija ST segmenta i/ili inverzija T talasa) ili blag porast nivoa srčanog troponina
4.	Odsustvo miokarditisa i feohromocitoma
	Postoje retki izuzeci od ovih kriterijuma, kao što su na primer pacijenti kod kojih je regionalna abnormalnost pokretljivosti zida ograničena na prostor koji vaskularizuje jedna epikardna arterija Moguće je da se kod pacijenta sa opstruktivnom koronarnom aterosklerozom razvije i TK. Međutim, ovo je veoma retko, možda i zbog toga što se ovi slučajevi pogrešno dijagnostikuju kao akutni koronarni sindrom

Kateterizacija srca je još uvek neophodna za definitivno razlikovanje TK i akutnog koronarnog sindroma. Treba da se sprovede kao urgentna procedura kod pacijenata sa akutnim bolom u grudima i elevacijom ST segmenta, a poželjno je da se u svim drugim slučajevima sprovede u roku od 48 sati od pojave prvih simptoma. Najčešće je nalaz koronarografije kod pacijenata sa TK normalan. Međutim, kod nekih pacijenata se registruje blaga do umerena koronarna

bolest, gde stenoza može, ali ne mora biti hemodinamski značajna, ali je (po definiciji) nedovoljna da objasni stepen i oblik akutne disfunkcije leve komore. Invazivna evaluacija pacijenata sa TK treba da uključi i ventrikulografiju leve komore (ako nije kontraidikovana) kako bi se potvrdila abnormalnost u pokretljivosti zida leve komore i odmah isključila pridružena mitralna regurgitacija, koja ima veliki prognostički značaj. Ovako se obično potvrđuje dijagnoza TK [30].

Rana procena sistolne funkcije leve komore, koronarografijom ili ehokardiografijom, veoma je bitna za postavljanje dijagnoze. Ehokardiografijom se uočavaju karakteristične abnormalnosti u pokretljivosti zida, uključujući apikalnu hipokineziju ili akineziju i bazalnu hiperkineziju. Pored toga, može se videti tromb u jednoj od komora, dinamička opstrukcija izlaznog trakta leve komore, mitralna regurgitacija, kao i proširenje i disfunkcija desne komore. Ehokardiografija je takođe korisna u praćenju oporavka, koji tipično traje 6 do 8 nedelja, a vrlo često i mnogo kraće [31].

Magnetna rezonanca (MR) srca omogućava dobijanje kompletnih i detaljnih informacija o strukturnom stanju srca i može pomoći da se TK razlikuje od akutnog koronarnog sindroma. Pored toga, MR omogućava dodatne uvide u patofiziološke mehanizme bolesti i preciznu kvantifikaciju volumena komora i njihovih funkcija. Prednost MR je i ta što omogućava kompletnu vizualizaciju komora u glavnim osama, pa se mogu precizno uočiti abnormalnosti u pokretljivosti zida srca i na taj način razlikovati tipovi TK. Kod pacijenata kod kojih je prisutna akinezija većeg dela leve komore postoji rizik za nastanak tromba u vrhu leve komore. U ovim slučajevima kontrastna magnetna rezonanca srca može biti korisna sa obzirom na superiorne mogućnosti otkrivanja tromba i vizualizacije vrha srca. Jedinstvena sposobnost MR srca je uočavanje karakteristika srčanog tkiva tokom akutnih srčanih promena koje nastaju kod pacijenata sa TK. Karakterističan nalaz na kratkoj T1 sekvenci MR srca kod pacijenata sa TK je edem hipokinetskog dela leve komore, sa visokim intenzitetom signala, koji ukazuje na difuznu ili transmuralnu distribuciju. Edem je ograničen na delove komore i ukazuje na abnormalnosti u pokretljivosti zida srca, pri čemu područje sa poremećenom pokretljivošću zida nije ograničeno na teritoriju koju vaskularizuje jedna epikardna arterija. Ovo je od značaja u razlikovanju TK od akutnog IM, kod kojeg je edem obično lokalizovan transmuralno ali uvek koherentno sa vaskularnom distribucijom. Kod pacijenata sa akutnim miokarditisom nalaz na kratkoj T1 sekvenci MR srca je sličan, i karakteriše se visokim intenzitetom signala u zidu komore, ali je signal heterogeno rasprostranjen i često ograničen na srednji ili subepikardni sloj zida komore i često se viđa u donje-lateralnim segmentima leve komore. Tako, MR srca može biti korisna u često teškoj diferencijalnoj dijagnostici kod pacijenata sa sumnjom na TK [30].

Metode nuklearne medicine se takođe uspešno primenjuju u razlikovanju TK i akutnog koronarnog sindroma i pokazuju neslaganje između normalne perfuzije i smanjenog preuzimanja 18F- fluoro-2-dezoksiglukoze (FDG) kod pacijenata sa TK. Ova povezanost je poznata kao „neslaganje inverznog protoka metabolizma“ i predstavlja prolazni metabolički poremećaj na ćelijskom nivou. Pored toga, slike dobijene pozitronskom emisionom tomografijom, koristeći kvantitativnu analizu, potvrđuju poremećen miokardni protok krvi u disfunkcionalnim segmentima leve komore u akutnoj fazi, zajedno sa jasnim smanjenjem koronarne rezerve protoka nakon vazodilatatornog stimulusa. Ove promene miokardnog protoka krvi se u potpunosti vraćaju na normalne vrednosti u toku perioda praćenja [32]. U dijagnostici TK koristi se i jodo-123-metajodobenzilguanidin (123I-MIBG) scintigrafija. Karakterističan scintigrafski nalaz kod pacijenata sa TK je smanjeno preuzimanje 123I-MIBG u oblastima „ošamućenog“ miokarda [6].

LEČENJE

Sa obzirom na to da je klinička slika pacijenata sa TK veoma slična kliničkoj slici pacijenata sa AKS, u inicijalnom lečenju treba primeniti inhalaciju kiseonikom, dati heparin intravenski, aspirin i ß blokatore. Kada se postavi dijagnoza TK, može se prekinuti primena aspirina ukoliko ne postoji koronarna bolest srca. Heparin treba ordinirati intravenski i nakon postavljanja dijagnoze TK, kako bi se sprečio nastanak tromba u vrhu leve komore. Sa istim ciljem se može davati i varfarin, sve dok ne dođe do rezolucije abnormalnosti u pokretljivosti zida vrha srca. Trombolitičku terapiju ne treba ordinirati, jer ona nije korisna kod ovih pacijenata, a može dovesti do pojave komplikacija sa krvarenjem. Treba voditi računa o pogoršanju srčane insuficijencije ili koronarnog spazma nakon inicijalne terapije. ß blokatori mogu biti korisni u prevenciji akutnih komplikacija kao što su kardiogeni šok, komorske aritmije i rupture komora. Smatra se i da primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima ili blokatora angiotenzin II receptora tipa 1 može biti korisna u periodu kada postoji abnormalnost u pokretljivosti zida srca [33].

PROGNOZA

Pacijenti sa TK generalno imaju dobru prognozu. Kod 96% pacijenata sa ovom bolešću očekuje se potpun oporavak [34], a u većini slučajeva bolest se spontano povlači u roku od nekoliko dana do nekoliko nedelja [33]. Stopa mortaliteta u bolnici varira i kreće se između 1% i 2% [34]. Kod osoba koje su se u potpunosti oporavile stopa dugoročnog preživljavanje je slična kao kod osoba istog pola i starosti koje nisu imale TK. Ponovna pojava bolesti je retka- prosečna godišnja stopa recidiva je 2.9% u toku prvih nekoliko godina nakon prvog događaja, a kasnije pada na 1.3% godišnje [35].

LITERATURA

1. Silva C, Gonçalves A, Almeida R, Dias P, Araújo V, Gavina C, Maciel MJ. Transient left ventricular ballooning syndrome. Eur J Intern Med. 2009;20(5):454-6.
2. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, Borggrefe M, Sechtem U. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. Eur Heart J. 2006;27(20):2433-9.
3. Sharkey SW, Maron BJ. Epidemiology and clinical profile of Takotsubo cardiomyopathy. Circ J. 2014;78(9):2119-28.
4. Deshmukh A1, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. Am Heart J. 2012;164(1):66-71.
5. Yerasi C, Koifman E, Weissman G, Wang Z, Torguson R2, Gai J, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R, Ben-Dor I. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016; (Epub ahead of print).
6. Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy a short review. Curr Cardiol Rev. 2013;9(3):191-6.
7. Coupez E, Eschalier R, Pereira B, Pierrard R, Souteyrand G, Clerfond G, Citron B, Lusson JR, Mansencal N, Motreff P. A single pathophysiological pathway in Takotsubo cardiomyopathy: Catecholaminergic stress. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107(4):245-52.
8. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med. 2005;352(6):539-48.
9. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):1320-5.
10. Redfors B, Ali A, Shao Y, Lundgren J, Gan LM, Omerovic E. Different catecholamines induce different patterns of takotsubo-like cardiac dysfunction in an apparently afterload dependent manner. Int J Cardiol. 2014;174(2):330-6.
11. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5(1):22-9.
12. Kurian GA, Rajagopal R, Vedantham S, Rajesh M. The Role of Oxidative Stress in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury and Remodeling: Revisited. Oxid Med Cell Longev. 2016; (Epub ahead of print).
13. Ueyama T, Kawabe T, Hano T, Tsuruo Y, Ueda K, Ichinose M, Kimura H, Yoshida K. Upregulation of heme oxygenase-1 in an animal model of Takotsubo cardiomyopathy. Circ J. 2009;73(6):1141-6.
14. Dias A, Franco E, Figueredo VM, Hebert K. Can previous oophorectomy worsen the clinical course of takotsubo cardiomyopathy females? Age and gender-related outcome analysis. Int J Cardiol. 2014;177(3):1134-6.
15. Delmas C, Lairez O, Mulin E, Delmas T, Boudou N, Dumonteil N, Biendel-Picquet C, Roncalli J, Elbaz M, Galinier M, Carrié D. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with Tako-Tsubo cardiomyopathy- New Physiopathological Hypothesis. Circ J. 2013;77(1):175-80.
16. Brenner R, Weilenmann D, Maeder MT, Jörg L, Bluzaite I, Rickli H, De Pasquale G, Ammann P. Clinical characteristics, sex hormones, and long-term follow-up in Swiss postmenopausal women presenting with Takotsubo cardiomyopathy. Clin Cardiol. 2012;35(6):340-7.
17. Sansen V, Holvoet G. Takotsubo cardiomyopathy presenting as multivessel coronary spasm syndrome: case report and review of the literature. Acta Cardiol. 2007;62(5):507-11.
18. Y-Hassan S. Acute cardiac sympathetic disruption in the pathogenesis of the takotsubo syndrome: a systematic review of the literature to date. Cardiovasc Revasc Med. 2014;15(1):35-42.
19. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. J Am CollCardiol 2003; 41:737—42.
20. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. Eur Heart J. 2007;28(20):2456-64.
21. Shoukat S, Awad A, Nam DK, et al. Cardiomyopathy with inverted tako-tsubo pattern in the setting of subarachnoid hemorrhage: a series of four cases. Neurocrit Care 2013;18:257-60.
22. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. Eur Heart J. 2006;27(13):1523-9.
23. Kleinfeldt T, Schneider H, Akin I, et al. Detection of FMR1-gene in Takotsubo cardiomyopathy: a new piece in the puzzle. Int J Cardiol 2009;137:81-3.
24. Shao Y, Redfors B, Lyon AR, Rosengren A, Swedberg K, Omerovic E. Trends in publications on stress-induced cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2012;157 (3):435-6.
25. Daoko J, Rajachandran M, Savarese R, Orme J. Biventricular takotsubo cardiomyopathy: case study and review of literature. Tex Heart Inst J. 2013;40 (3):305-11.
26. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, Sakai Y, Ishibashi I, Himi T, Kobayashi Y. Prevalence and Clinical Features of Focal Takotsubo Cardiomyopathy. Circ J. 2016; (Epub ahead of print).
27. 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(3):408-17.

28. Ono R, Falcão LM. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2016;209:196-205.
29. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. Herz. 2010;35(4):240-3.
30. Bossone E, Lyon A, Citro R, Athanasiadis A, Meimoun P, Parodi G, Cimarelli S, Omerovic E, Ferrara F, Limongelli G, Cittadini A, Salerno-Uriarte JA, Perrone Filardi P, Schneider B, Sechtem U, Erbel R. Takotsubo cardiomyopathy: an integrated multi-imaging approach. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15(4):366-77.
31. Andrade AA, Stainback RF. Takotsubo cardiomyopathy. Tex Heart Inst J. 2014;41(3):299-303.
32. Testa M, Feola M. Usefulness of myocardial positron emission tomography/nuclear imaging in Takotsubo cardiomyopathy. World J Radiol. 2014;6(7):502-6.
33. Kurisu S, Kihara Y. Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. Circ J. 2014;78(7):1559-66.
34. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotani S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. World J Cardiol. 2014;6(7):602-9.
35. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. J Am Coll Cardiol. 2007;50(5):448-52.

ENGLISH

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY

Vladan M Perić, Nenad G Relić
Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY
Takotsubo cardiomyopathy was described for the first time by Sato in Japan in 1990. It is also called: stress cardiomyopathy, ampulla cardiomyopathy, transient left ventricular apical ballooning syndrome, "broken heart" syndrome and takotsubo-like left ventricular dysfunction. It is characterized by finding of transient abnormal wall motion of the left ventricle, without significant coronary artery stenosis (<50% of lumen), typically accompanied by chest pain, dynamic, reversible disorders of ST-T segment and a slight increase in levels of cardiac enzymes. Previously it was thought that this disease occurs primarily in older women, usually in menopause. With the increase of knowledge and experience about this cardiomyopathy, it is more and more often diagnosed in younger people of all ages, even in younger women during pregnancy or childbirth. Etiology of this disease still remains unknown. The trigger for development of this syndrome is usually, but not always, an intensive emotional or physical stress. Pathogenesis is still not clear enough. There are several pathogenetic theories, and the most widely accepted is a catecholamine theory. It is described seven different types of cardiac dysfunction until now, and the most common are apical akinesia of the left ventricle with a compensatory basal hyperkinesia (classical form), akinesia of the middle part of the left ventricle with preserved ability of contraction in the basal and apical regions (MLV form), biventricular akinesia and isolated right ventricular dysfunction. In this paper are presented the latest findings about this cardiomyopathy, by etiopathogenetic, clinical and therapeutic aspects.
Keywords: Takotsubo cardiomyopathy, transient left ventricular apical ballooning syndrome, chest pain, cardiac enzymes.