

Clinical features and three-year outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy: Observational data from one center

SIGITA GLAVECKAITE^{a,b}, PRANAS SERPYTIS^{a,b}, DOVILE_ PECIURAITE^{c, *}, ROMA PURONAITE^{a,d}, NOMEDA VALEVICIENE^e

^a Department of Cardiovascular Medicine, Vilnius University, Lithuania

^b Centre of Cardiology and Angiology, Vilnius University Hospitals Santariskiu Klinikos, Lithuania

^c Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania

^d Centre of Informatics and Development, Vilnius University Hospitals Santariskiu Klinikos, Lithuania

^e Department of Radiology, Nuclear Medicine and Medical Physics, Vilnius University, Lithuania

Abstract

Objective: The natural history, management, and outcome of Takotsubo (stress) cardiomyopathy (TTC) is not clear. The aim of this study was to investigate clinical features, define prognostic predictors, and assess the clinical course and outcomes of patients with TTC.

Methods: We analyzed 64 patients (52 women) meeting the proposed Mayo Clinic diagnostic criteria for TTC. All patients were treated at Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos from 2001-01-01 to 2014-11-27. Data were collected on the basis of medical records and follow-up data was collected by phone.

Results: The mean age of analyzed patients was 63.4 ± 14.6 years; the mean follow-up was 2.9 years. More than half of the patients (52%) did not have any clear stressful triggers. During admission, symptoms such as chest pain (64%) and general weakness (45%) were reported more often than other symptoms. Almost all patients (94%) had the classical TTC form; the remaining 6% of patients had “inverted” TTC. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) on admission was 37.7% (± 8.2%). A pseudonormal or restrictive pattern of LV filling, moderate to severe mitral regurgitation (MR), and right ventricular involvement were uncommon in the patients. The in-hospital course showed cardiogenic shock in 23% of the cases, resulting in the death of 5 (8%) patients. We discovered that only peak concentration of troponin I was a significant predictor of in-hospital mortality (HR 1.067, 95%CI 1.022e1.113, pZ0.003). At the end of the follow-up period, 45 (87%) women and 8 (67%) men were alive. This makes the overall observed mortality at 3 years approximately 17.2%. Using multivariate analysis, elevation of BNP (HR for increase by 10 ng/l 1.002, 95%CI 1e1.003, pZ0.022) and cardiogenic shock on admission (HR 8.696, 95%CI 1.198e63.124, pZ0.032) were significant predictors of overall mortality. Other prognostic factors assessed on admission were nonsignificant predictors of overall mortality.

Conclusions: Our analysis shows that in-hospital mortality is influenced by the peak concentration of troponin I, and overall mortality is affected by cardiogenic shock and the elevation of BNP during admission. The assessment of troponin I and BNP can help with the prognostication of TTC patients in our daily clinical practice.

KEYWORDS: Takotsubo cardiomyopathy; Stress-induced cardiomyopathy; Echocardiography; Cardiovascular magnetic resonance; Survival

Επιμέλεια: Δωροθέα Τσεκούρα

Πρόσφατη μελέτη παρατήρησης από τη Λιθουανία προσπαθεί «να ρίξει φως» στο σκοτεινό ακόμη ζήτημα της μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo (TTC) καθώς η φυσική ιστορία, η διαχείριση και η έκβαση της TTC δεν είναι σαφής. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση των κλινικών χαρακτηριστικών, ο προσδιορισμός προγνωστικών σημείων και η αξιολόγηση της κλινικής πορείας και της έκβασης των ασθενών με TTC. Η μελέτη αυτή δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο HJC.

Clinical features and three-year outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy: Observational data from one center

Sigita Glaveckaite, Pranas Serpytis, Dovile Pepiuraite et al.

Hellenic Society of Cardiology (2016) 57, 428e434

Εισαγωγή

Η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo (TTC), γνωστή και ως μυοκαρδιοπάθεια που προκαλείται από στρες, ή σύνδρομο ραγισμένης καρδιάς, είναι νόσος που προκαλείται από συναισθηματική ή σωματική φόρτιση. Περιγράφεται σαφέστερα με τον όρο παροδική συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (ΑΚ). Η κλινική αυτή οντότητα περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία τη δεκαετία του 1990 και ονομάστηκε «takotsubo» («παγίδα χταποδιού») επειδή το σχήμα της ΑΚ μοιάζει με παγίδα χταποδιού.¹ Η επίπτωση της TTC δεν είναι γνωστή, αλλά θεωρείται υπεύθυνη για το 2% όλων των περιπτώσεων οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) στις Ηνωμένες Πολιτείες.²

Η συναισθηματική φόρτιση είναι η πιο πιθανή αιτία της TTC, αλλά ο παθογόνος μηχανισμός είναι ακόμα αβέβαιος. Οι κατεχολαμίνες που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος όταν το σώμα βιώνει έναν φυσικό ή συναισθηματικό στρες έχει σαν αποτέλεσμα την υψηλή συγκέντρωση νορεπινεφρίνης που διεγείρει τους α1 και b1 υποδοχείς

και προκαλεί σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών και υπερσυσταλτικότητα των βασικών τμημάτων της ΑΚ. Ταυτόχρονα, μια σταθερά υψηλή συγκέντρωση επινεφρίνης διεγείρει τους β2-υποδοχείς και τους αναγκάζει να μεταπέσουν από την διέγερση των πρωτεϊνών G στην αναστολή των πρωτεϊνών G, πράγμα που οδηγεί σε κορυφαία δυσκινησία.^{3,4}

Για τη διάγνωση αυτής της παθολογικής κατάστασης, τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται ευρύτερα είναι αυτά της Mayo Clinic για την TTC (Πίνακας 1).⁵

Καθώς αυτή η μυοκαρδιοπάθεια είναι αρκετά «νέα», υπάρχει έλλειψη δεδομένων επιβίωσης και έλλειψη γνωστών προγνωστικών σημείων.^{6,7} Πολλές μελέτες αναλύουν βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, αλλά μόνο λίγες εκτελούν μακροχρόνιες αναλύσεις επιβίωσης.^{7,8}

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η αναδρομική ανάλυση των ασθενών που νοσηλεύθηκαν σε τριτοβάθμιο κέντρο και πληρούσαν τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια της Mayo Clinic για TTC⁷ και διερευνά α) τα κλινικά χαρακτηριστικά και την κλινική πορεία των ασθενών, β) τη βραχυπρόθεσμη (ενδονοσοκομειακή) και τη συνολική επιβίωση, και γ) τους προγνωστικούς παράγοντες.

Πίνακας 1. Προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια της Mayo Clinic για την TTC. Απαιτούνται και τα τέσσερα για τη διάγνωση

1. Παροδική υποκινησία, ακινησία ή δυσκινησία στα μέσα τμήματα της αριστερής κοιλίας με ή χωρίς συμμετοχή της κορυφής. Οι τμηματικές διαταραχές κινητικότητας των τοιχωμάτων δεν αντιστοιχούν στην κατανομή ενός μόνο στεφανιαίου αγγείου. Μια στρεσογόνος κατάσταση είναι συχνή, αλλά όχι πάντα, παρούσα.
2. Απουσία αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου ή αγγειογραφικών ενδείξεων οξείας ρήξης αθηρωματικής πλάκας.
3. Νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές (ανύψωση τμήματος ST ή/ και αναστροφή κύματος T) ή μέτρια αύξηση στην καρδιακή τροπονίνη.
4. Απουσία φαιοχρωμοκυτώματος και μυοκαρδίτιδας

Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 79 ασθενείς που πληρούσαν τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια της Mayo Clinic για TTC⁷ και νοσηλεύθηκαν στο Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos την περίοδο από 01-01-2001 έως 27-11-2014.

Αποτελέσματα

Συνολικά, αναλύθηκαν 64 ασθενείς που πληρούσαν τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια της Mayo Clinic για την TTC.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η ομάδα περιελάμβανε 12 άνδρες (19%) και 52 (81%) γυναίκες με μέση ηλικία $63,4 \pm 14,6$ έτη (Πίνακας 2). Η μέση διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο ήταν 12 (1-73) ημέρες. Σταθεροί ασθενείς χωρίς επιπλοκές και με αποκατάσταση της λειτουργικότητας της ΑΚ μεταφέρθηκαν σε τοπικά νοσοκομεία για περαιτέρω θεραπεία.

Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (33, 52%) δεν είχαν σαφές στρεσογόνο αίτιο ενώ οι 31 (48%) είχαν συναισθηματική ή σωματική καταπόνηση (Πίνακας 2). Κατά την εισαγωγή, συμπτώματα όπως θωρακικός πόνος (64%) και γενική αδυναμία (45%) αναφέρθηκαν συχνότερα από άλλα συμπτώ-

ματα όπως δύσπνοια (22%), ναυτία / έμετος (14%) ή αίσθημα παλμών (13%). Ο μέσος καρδιακός ρυθμός κατά την εισαγωγή ήταν 93 σφ/λεπτό και η μέση πίεση του αίματος ήταν 131/80 mmHg (Πίνακας 2).

Η εξέταση αίματος έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης και καρδιακής ανεπάρκειας. (Πίνακας 2).

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα εισόδου (ΗΚΓ) αποκάλυψε νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές (είτε ανύψωση τμήματος ST ή / και αναστροφή T-κύματος) συμβατές με TTC σε 51 (80%) ασθενείς και μη ειδικές αλλοιώσεις σε 9 (14%) ασθενείς. Οι μεταβολές του ST και T κατά την εισαγωγή δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν σε 4 (6%) ασθενείς λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας ή λόγω βηματοδοτικού ρυθμού. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό κατά την είσοδο, ωστόσο, οκτώ (13%) ασθενείς είχαν κοιλιακή μαρμαρυγή / πτερυγισμό (Πίνακας 2).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία (ΔΘΥ) που αποκάλυψε ότι οι 60 (94%) είχαν την κλασική μορφή TTC ενώ οι υπόλοιποι τέσσερις (6%) ασθενείς είχαν «ανεστραμμένο» ή αλλοιώς TTC με σχήμα «αγκινάρας» (Πίνακας 3). Συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή (2%). Η πλειοψηφία των ασθενών (92%) είχε ασήμαντη ή ήπια ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (AM), ενώ οι υπόλοιποι 5 ασθενείς (8%) είχαν μέτρια έως σοβαρή AM. Το μέσο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) κατά την εισαγωγή ήταν $37,7 \pm 8,2\%$. Το ΔΘΥ επαναλήφθηκε σε 33 (52%) ασθενείς κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και κατά μέσο όρο είχε βελτιωθεί σε $51,4 \pm 6,3\%$.

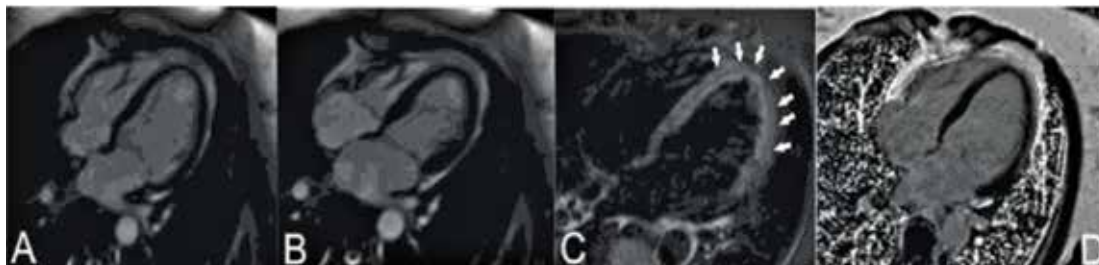
Πενήντα πέντε (86%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε επεμβατική στεφανιογραφία. Πενήντα δύο (95%) από αυτούς δεν είχαν στεφανιαία νόσο ενώ τρεις (5%) είχαν ασήμαντες αιμοδυναμικά βλάβες. Αριστερή κοιλιογραφία πραγματοποιήθηκε σε 11 (20%) από τους ασθενείς και όλοι είχαν υπερσυσταλτικότητα των βασικών τμημάτων και ακινητική κορυφή. Οι υπόλοιποι εννέα (14%) ασθενείς υποβλήθηκαν σε μη επεμβατική αξονική (CT) στεφανιογραφία λόγω της χαμηλής πιθανότητας στεφανιαίας νόσου. Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες χωρίς αλλοιώσεις (Πίνακας 2).

Η CMR διεξήχθη σε 18 (28%) ασθενείς. Δεκατέσσερις από τους ασθενείς (77,8%) υποβλήθηκαν σε CMR την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και όλοι τους είχαν συστολική δυσλειτουργία τυπική για την κλασική TTC. Οι υπόλοιποι 4 ασθενείς υποβλήθηκαν σε CMR κατά την έξοδο. Το μέσο ΚΕΑΚ, όπως μετρήθηκε με CMR, ήταν $51,8 \pm 2,5\%$, και το κορυφαίο οίδημα στην αλληλουχία T2

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

ΒΑΣΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΤΙΜΕΣ
Ηλικία, έτη (SD)	63.4 (14.6)
Γυναίκες, n (%)	52 (81)
Διάρκεια νοσηλείας, ημέρες	12 (1-73)
Συντελεστής ενεργοποίησης, n (%)	
Συναισθηματικό άγχος	25 (39.1)
Φυσική πίεση	6 (9.4)
Δεν υπάρχει αναγνωρίσιμη ενεργοποίηση	33 (51.6)
Κλινική παρουσίαση, n (%)	
Πόνος στο στήθος	41 (64.2)
Γενική αδυναμία	29 (45.3)
Δύσπνοια	14 (21.9)
Ναυτία / έμετος	10 (14.1)
Αίσθημα παλμών	8 (12.5)
Μέσος καρδιακός ρυθμός, σφ/λεπτό	92.7 (30.2)
Μέση συστολική / διαστολική	131 (25.2)/80 (12.8)

BNP: εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, SD: σταθερή απόκλιση, n: πλήθος, ECG: ηλεκτροκαρδιογράφημα, CT: αξονική τομογραφία.



Εικόνα 1: CMR γυναίκας ασθενούς με TTC κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (φάση αποκατάστασης): Α) Προβολή τεσσάρων κοιλοτήτων στην τελοδιαστολή, Β) Προβολή τεσσάρων κοιλοτήτων στην τελοσυστολή ενδεικτική υπερκίνητικότητας των βασικών τμημάτων με μειωμένη συστολική απόδοση των μεσοκοιλιακών και των κορυφαίων τμημάτων, Γ) Προβολή τεσσάρων κοιλοτήτων σε T2 αλληλουχία που αντιπροσωπεύει ελαφρό οίδημα στα μεσοκοιλιακά και κορυφαία τμήματα (βέλη) και Δ) ακολουθία ενίσχυσης γαδολινίου με απουσία LGE.

τιμή ήταν παρόν σε 11 (61%) ασθενείς. Δεν υπήρχαν ενδείξεις ενδοκοιλοτικών θρόμβων σε κανένα από τους 18 ασθενείς. Η απουσία ενίσχυσης του γαδολινίου (LGE) παρατηρήθηκε σε 12 (67%) ασθενείς και σε έξι (33%) ασθενείς παρατηρήθηκε διακεκομμένη LGE σε νοσούντα τμήματα (γκρίζο μυοκάρδιο) (Πίνακας 3, Εικόνα 1)

ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ (ΕΝΤΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ)

Η πορεία νοσηλείας ήταν ανεπίπλεκτη σε 49 (76,6%) ασθενείς, αλλά οι υπόλοιποι 15 (23,4%) ασθενείς εμφάνισαν καρδιογενή καταπληξία. Οι υπόλοιπες επιπλοκές στην οξεία φάση ήταν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (4,6%), κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή (3, 5%), ασυστολία (5,8%) και απόφραξη του χώρου εξόδου της ΑΚ (4, 6%) (ΑΧΕ-ΑΚ). Σημειώθηκαν (5,8%) θάνατοι κατά την περίοδο νοσηλείας (Πίνακας 4). Πενήντα εννέα (92%) ασθενείς εξήλθαν βελτιωμένοι από το νοσοκομείο.

Καταδείχθηκε μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της ενδονοσοκομειακής νοσηρότητας και της καρδιογενούς καταπληξίας ($r=0.53$, $p < 0.00001$). Παρόλα αυτά, χρησιμοποιώντας την ανάλυση παλινδρόμησης Cox, μόνο η μέγιστη συγκέντρωση τροπονίνης I ήταν ένας στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας (HR 1.067, 95% CI 1.022-1.113, $p=0.003$).

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Η επαφή με τους ασθενείς λήφθηκε τηλεφωνικά 2,9 έτη (35,4, 5-87) μήνες μετά την έξοδο. Πενήντα εννέα ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη συνολική ανάλυση επιβίωσης. Στο τέλος της παρακολούθησης, 53 (83%) όλων των ασθενών που αναλύθηκαν ήταν ζωντανοί (45 γυναίκες και 8 άνδρες) και 6 είχαν πεθάνει (3 γυναίκες και 3 άνδρες). Βρέθηκε μια

ασθενής θετική συσχέτιση μεταξύ της όψιμης θνησιμότητας και της διάρκειας της νοσηλείας ($r=0,29$, $p=0,025$), μια ασθενής αρνητική συσχέτιση μεταξύ της όψιμης θνησιμότητας και της απουσίας διαστολικής δυσλειτουργίας κατά την είσοδο ($r=-0,3$, $p=0,019$), μια ασθενής αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μακροχρόνιας επιβίωσης και του άρρενος φύλου ($r=-0.29$, $p=0.022$) και μια μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ της όψιμης θνησιμότητας και της μέγιστης συγκέντρωσης BNP κατά την εισαγωγή ($r=0.5$, $p=0.0001$). Η συνολική ανάλυση επιβίωσης όλων των ασθενών με TTC παρουσιάζεται στο Σχήμα 2. Η πρόγνωση των ασθενών ήταν καλή, με ποσοστό θνησιμότητας 17,2% σε σχεδόν 3 χρόνια. Όλοι οι θάνατοι συνέβησαν σε χρονικό διάστημα λιγότερο ή ίσο με 32,2 μήνες (2,7 έτη) μετά την έξοδο με τους περισσότερους από τους θανάτους (67%) να εμφανίζονται σε χρονικό διάστημα λιγότερο ή ίσο με 7,2 μήνες (μισό έτος) μετά την έξοδο.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά απεικόνισης (ΔΘΥ και CMR) πληθυσμού της μελέτης

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ	ΤΙΜΕΣ
ΤΤΕ, n (%)	64 (100)
Τυπική μορφή ΤΤΕ, n (%)	60 (93.8)
Αντιστροφή ή μορφή "αγκινάρας" ΤΤΕ, n (%)	4 (6.3)
Μέσος όρος ΚΕΑΚ, % (SD)	37.7 ± 8.2
Μέση τιμή ΚΕΑΚ κατά την έξοδο, % (SD)	51.4 ± 6.3
CMR, n (%)	18 (28.1)
Οίδημα κορυφής, n (%)	11 (61.1)
Απουσία LGE, n (%)	12 (66.7)
Διακεκομμένη LGE, η (%)	6 (33.3)

SD: σταθερά απόκλισης, n: πλήθος, ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LGE: καθυστερημένη ενίσχυση γαδολινίου

Η μονοπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Cox έδειξε ότι μόνο η αύξηση του BNP κατά 10 μονάδες ή περισσότερο (HR για αύξηση κατά 10 ng / l 1.001, 95% CI 1-1.002, $p=0.028$) και η καρδιογενής καταπληξία κατά την εισαγωγή (HR 7.516, 95% CI 2.181-25.898, $p=0.001$) ήταν στατιστικά σημαντικοί δείκτες θνησιμότητας. Χρησιμοποιώντας ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο, τα αποτελέσματα ήταν σχεδόν τα ίδια: η αύξηση του BNP (HR για αύξηση κατά 10 ng / l 1.002, 95% CI 1-1.003, $p=0.022$) και της καρδιογενούς καταπληξίας κατά την εισαγωγή (HR 8.696, 95% CI 1.198-63.124, $p=0.032$) ήταν στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της θνησιμότητας. Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, ο ρυθμός και ο καρδιακή συχνότητα,

το ΚΕΑΚ, η μέγιστη τιμή της τροπονίνης, η σοβαρότητα της ΑΜ, η διαστολική δυσλειτουργία και η συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας ήταν μη στατιστικά σημαντικοί δείκτες μακροχρόνιας θνησιμότητας ($p > 0,05$). Υποτροπή της TTC παρατηρήθηκε σε μία γυναίκα, λίγο μετά τον πρώτο χρόνο (14,2 μήνες) μετά την έξοδο.

Συζήτηση

Σε αυτό το άρθρο, παρουσιάζεται μια αναδρομική ανάλυση ασθενών με TTC που νοσηλεύονται σε τριτοβάθμιο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λιθουανίας. Η TTC, όπως είναι γνωστό, επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες, οι οποίες αντιπροσωπεύουν το 89% όλων των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με TTC (81% στην παρούσα μελέτη).⁹ Συνήθως οι μετεμπνοπαυσιακές γυναίκες είναι οι πιο ευάλωτες με 81% όλων των προσβεβλημένων γυναικών να είναι άνω των 50 ετών.

Σε 71% των περιπτώσεων, η νόσος προκαλείται είτε από συναισθηματική είτε από σωματική καταπόνηση ενώ στην παρούσα μελέτη καταγράφηκε σαφές εκλυτικό αίτιο μόνο στο 48% των περιπτώσεων.¹⁰

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς παρουσιάζουν συμπτωματολογία που κλινικά μιμείται το ΟΣΣ. Το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι ο θωρακικός πόνος. Σύμφωνα με τον Singh K. και συν ο θωρακικός πόνος βρίσκεται στο 63,4% των ασθενών και στην παρούσα μελέτη το 64% των ασθενών εμφάνισε πόνο στο στήθος.¹¹ Η δύσπνοια είναι το δεύτερο πιο συνηθισμένο σύμπτωμα, το οποίο επηρεάζει το 23% των ασθενών στη βιβλιογραφία και το 22% των περιπτώσεων στη μελέτη αυτή¹¹ με δεύτερο πιο συνηθισμένο σύμπτωμα στη μελέτη τη γενική αδυναμία (45%).

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα εισόδου (ΗΚΓ) αποκάλυψε νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις συμβατές με TTC (είτε ανύψωση τμήματος ST ή / και αναστροφή κύματος T) σε 51 (80%) ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενώ σε άλλες μελέτες έχουν αναφερθεί ανύψωση ST σε 49 (90%) των περιπτώσεων και αναστροφή T σε 44 (83%) ενώ υπάρχουν μελέτες που δεν παρουσιάζουν μεταβολές ΗΚΓ σε 30% των περιπτώσεων.^{12,13}

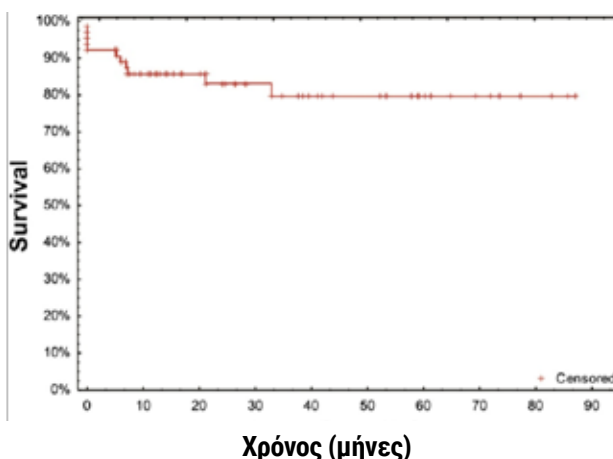
Οι αυξήσεις τόσο στις συγκεντρώσεις των τιμών της τροπονίνης I όσο και του κλάσματος MB της κρεατινικής κινάσης είναι χαρακτηριστικές της TTC. Ωστόσο, αυτά τα επίπεδα δεν συσχετίζονται με την επέκταση της βλάβης του μυοκαρδίου και είναι συνήθως υψηλότερα στα ΟΣΣ. Αντίθετα σε ασθενείς με TTC βρίσκονται συνήθως υψηλότερα επίπεδα BNP από τους ασθενείς ΟΣΣ.^{14,15} Σύμφωνα με τα δι-

Πίνακας 4. Ενδονοσοκομειακές επιπλοκές

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ	ΤΙΜΕΣ
Επιπλοκές στο νοσοκομείο, n (%)	15 (23.4%)
Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, n (%)	4 (6.3%)
Καρδιογενής καταπληξία, n (%)	15 (23.4%)
Κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή, η (%)	3 (4.7%)
Ασυστολία, η (%)	5 (7.8%)
ΑΧΕΑΚ, η (%)	4 (6.3%)
Θάνατος, n (%)	5 (7.8%)

n: πλήθος, ΑΧΕΑΚ: απόφραξη χώρου εξόδου αριστερής κοιλίας

Επιβίωση όλων των ασθενών



Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan και Meier θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στην αναλυθείσα ομάδα TTC. Η γενική πρόγνωση των ασθενών με TTC είναι καλή, με ποσοστό θνησιμότητας 17,2% σε σχεδόν 2,9 έτη (παρακολούθηση από 5 έως 87 μήνες).

αγνωστικό κριτήριο της Mayo Clinic, ο καρδιακός καθετηριασμός δεν πρέπει να αποκαλύπτει στεφανιαία νόσο.⁷ Αυτό είναι σύμφωνο και με τις διαπιστώσεις της παρούσας μελέτης όπου το 95% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό είχαν φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες και σχεδόν το 5% εμφάνιζε αιμοδυναμικά ασήμαντες ή μη οξείες στεφανιαίες βλάβες.

Στην μελέτη αυτή το ΔΘΥ αποκάλυψε τυπικές αλλαγές TTC: μη φυσιολογική μορφολογία της ΑΚ (κορυφή σαν μπαλόνι, βασική υπερκίνητικότητα ή ανεστραμμένη μορφή), ανωμαλίες κίνησης των τοιχωμάτων της ΑΚ που εκτείνονται πέρα από μία μόνο επικαρδιακή αγγειακή κατανομή και προκύπτουσα συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ. Επιπλοκές όπως ΑΧΕΑΚ, μέτρια έως σοβαρή ΑΜ και θρόμβοι στην κοιλότητα της αριστερής κοιλίας μπορεί να προκύψουν εξαιτίας των παραπάνω περιγραφόμενων αλλαγών. Οι Citro και συν. έδειξαν μέσω ΚΕΑΚ 37,5%, συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας στο 14,5%, ΑΧΕΑΚ σε 12,8% και η μέτρια έως σοβαρή ΑΜ στο 21,5% των περιπτώσεων.¹⁶ Στη μελέτη που συζητούμε η μέση τιμή ΚΕΑΚ κατά την εισαγωγή ήταν ανάλογη των αποτελεσμάτων των Citro και συν (37,7%) ωστόσο, άλλες επιπλοκές δεν ήταν τόσο συχνές: η συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας ήταν μόνο στο 1,6%, ΑΧΕΑΚ στο 6,3% και η μέτρια έως σοβαρή ΑΜ σε 7,8% των ασθενών.

Το TTC πρέπει κατά τη διάγνυσή του να διακριθεί από άλλες παθολογίες όπως το ΟΣΣ ή η μυοκαρδίτιδα και αυτό γίνεται εύκολα με τη χρήση CMR. Η CMR παρουσιάζει ειδικές τμηματικές ανωμαλίες συσπαστικότητας του τοιχώματος της ΑΚ, οίδημα που ταιριάζει με την περιοχή που υπέστη ζημία και, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν υπάρχουν στοιχεία LGE.¹⁷

Στη δική τους μελέτη οι Eitel και συν βρήκαν μέσω ΚΕΑΚ ελαφρώς υψηλότερο (47,7%) συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας στο 34%, οίδημα του μυοκαρδίου που ταιριάζει με την περιοχή που υπέστη βλάβη σε 81% και εστιακό ή διακεκομμένο LGE (χρησιμοποιώντας ένα όριο 3 SD) σε 9% (51,8%).¹⁰ Οι συγγραφείς της παρούσας μελέτης αποδίδουν αυτή τη διαφορά στο γεγονός ότι οι σαρώσεις MRI πραγματοποιήθηκαν περίπου 4,71 ± 0,88 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Οι πιο συχνές επιπλοκές που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με TTC είναι οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (5-13%), καρδιογενής καταπληξία (11-19%), κοιλιακές αρρυθμίες (3-4%) και θάνατος (0-8%).^{5,7,8,10,11} Τα ευρήματα στην παρούσα μελέτη ήταν παρόμοια: Καρδιογενής καταπληξία στο 23%, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια

σε 6%, αρρυθμίες σε 5% και θάνατος στο 8% των ασθενών.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η πρόγνωση του TTC είναι καλή: το 96% όλων των περιπτώσεων έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη ανάκτηση της μυοκαρδιακής λειτουργίας.³ Η μακροχρόνια επιβίωση, όπως αναφέρθηκε από τη σουηδική μελέτη, ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε για έμφραγμα του μυοκαρδίου.¹⁸ Το ποσοστό επανεμφάνισης κυμαίνεται από 0-13%.^{3,8,10} Η ανάλυση αυτής της μελέτης έδειξε επίσης καλή γενική πρόγνωση καθώς στο τέλος της παρακολούθησής 53 (83%) ασθενείς ζούσαν (αντιπροσωπεύοντας ποσοστό θνησιμότητας 17,2% σε σχεδόν τρία χρόνια παρακολούθησης) (Σχήμα 2).

Δεδομένου ότι ένας από τους κύριους στόχους της μελέτης ήταν η διερεύνηση προγνωστικών σημείων στην TTC, διαπιστώθηκε ότι μόνο η μέγιστη συγκέντρωση της τροπονίνης I εκτιμά στατιστικά σημαντικά την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ($p=0.003$) ενώ στατιστικά σημαντικοί δείκτες της συνολικής θνησιμότητας ήταν η αύξηση του BNP ($p=0.022$) και της καρδιογενούς καταπληξίας κατά την εισαγωγή ($p=0.032$). Τα δεδομένα αυτά έδειξαν ότι μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την τροπονίνη I και το BNP για την πρόγνωση των ασθενών με TTC στην καθημερινή μας κλινική πρακτική.

Περιορισμοί μελέτης

Ο κύριος περιορισμός της παρούσας μελέτης μας είναι ο αναδρομικός της χαρακτήρας. Ως αποτέλεσμα, ορισμένα στοιχεία δεν ήταν διαθέσιμα. Δεκαπέντε ασθενείς αποχώρησαν από τη μελέτη επειδή δεν μπορούσαν να επαληθευτούν.

Ένα άλλο μειονέκτημα είναι η διαθεσιμότητα CMR. Τέλος, επειδή η θνησιμότητα της TTC είναι χαμηλή, είναι δύσκολο να καθοριστούν στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες.

Συμπεράσματα

Η συνολική ανάλυση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας φροντίδας από το 2001 έως το 2014 έδειξε ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά, η ενδονοσοκομειακή και η συνολική επιβίωση αντιστοιχούσαν σε δεδομένα που δημοσιεύθηκαν σε μελέτες ανά τον κόσμο. Η ανάλυσή δείχνει ότι η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα επηρεάζεται από την μέγιστη συγκέντρωση της τροπονίνης I και η

συνολική θνησιμότητα επηρεάζεται από την καρδιογενή καταπληξία και την αύξηση του BNP κατά την εισαγωγή ενώ η συνολική επιβίωση στους ασθενείς με TTC είναι καλή.

Βιβλιογραφία

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Tako-Tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, eds. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure (in Japanese)*. Tokyo: Kagakuhonsha Publishing Co; 1990:56-64.
2. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):408-417.
3. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotsu S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol*. 2014 July 26;6(7):602-609.
4. Redfors B, Alib A, Shaob Y, Omerovica E. On the quest of unravelling the pathophysiology of takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:265-266.
5. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz*. 2010 Jun;35(4):240-243.
6. Ribeiro VF, Vasconcelos M, Melo F, Ferreira E, Malangatana G, Maciel MJ. Short and long-term outcome of stress-induced cardiomyopathy: what can we expect? *Arq Bras Cardiol*. 2014 Jan;102(1):80-85.
7. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014 Jul 1;174(3):696-701.
8. 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 Jul 31;50(5): 448-452.
9. 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 Jul;27(13):1523-1529.
10. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011 Jul 20;306(3):277-286.
11. Singh K, Carson K, Shah R, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014 Apr 15;113(8):1420-1428.
12. Duran-Cambra A, Sutil-Vega M, Fiol M, et al. Systematic review of the electrocardiographic changes in the takotsubo syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015 Jan;20(1).
13. Ungprasert P, Srivali N. Electrocardiogram changes and prognosis of takotsubo cardiomyopathy. *Am J Emerg Med*. 2015 Feb 19.
14. Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 1;182:297-303.
15. Randhawa MS, Dhillon AS, Taylor HC, Sun Z, Desai MY. Diagnostic utility of cardiac biomarkers in discriminating Takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *J Card Fail*. 2014 Jan;20(1):2-8.
16. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, et al. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):57-74.
17. Nowaka R, Jaguszewska M, Fijalkowska M, Fijalkowska M, Gruchala M. CMR to distinguish Takotsubo cardiomyopathy from myocardial infarction in acute course of ischemic stroke in a male patient. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184: 397-398.
18. Redfors B, Vedad R, Angera's O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction e a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 15;185:282-289.