

Αυτόματος Διαχωρισμός Στεφανιαίων Αγγείων, Σύνδρομο Κούνη, Σύνδρομο Takotsubo

ΑΡΙΑΔΝΗ ΜΕΝΤΗ¹, ΕΛΕΝΗ ΚΟΥΦΟΥ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΑΧΑΛΗΣ²

¹Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, ²Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών

Λέξεις ευρετηρίου: Αυτόματος διαχωρισμός στεφανιαίων αγγείων, σύνδρομο Κούνη, σύνδρομο Takotsubo, οξεία στεφανιαία σύνδρομα

Ο αυτόματος διαχωρισμός στεφανιαίων αγγείων (ΑΔΣΑ), το σύνδρομο Κούνη και το σύνδρομο Takotsubo αποτελούν λιγότερο συχνά αίτια οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) **εκτεινόμενα στο φάσμα μεταξύ απουσίας αθηρωμάτωσης, μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, μη αποφρακτικής νόσου και ενίοτε επικαρδιακής νόσου των στεφανιαίων αγγείων.**

Ο ΑΔΣΑ συμβαίνει σε πολύτοκες γυναίκες μέσης ηλικίας 45-55 ετών. Η οπτική συνεκτική τομογραφία και ο ενδοστεφανιαίος υπέρηχος απεικονίζουν με ακρίβεια τον ψευδή αυλό. Η θεραπεία είναι συνήθως συντηρητική με ίαση σε 70-90% και ενδονοσοκομειακή επίπτωση εμφράγματος σε 5% των ασθενών. Σε επιπλεγμένες περιπτώσεις συνιστάται επαναγγείωση με μέτρια αποτελέσματα. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα είναι <5% ενώ οι υποτροπές συχνές. Το σύνδρομο Κούνη αναφέρεται στην εμφάνιση ΟΣΣ στα πλαίσια αλλεργικής αντίδρασης που οδηγεί σε

αποκοκκίωση των ιστιοκυττάρων και απελευθέρωση διαμεσολαβητών κυρίως μετά χορήγηση αντιβιοτικών και από δήγματα εντόμων. Στον τύπο I, το σύνδρομο Κούνη αποδίδεται σε στεφανιαίο σπασμό, στον τύπο II σε ρήξη αθηρωματικής πλάκας, ενώ στον III σε θρόμβωση του stent. Η θνησιμότητα είναι περίπου 2%. Θεραπευτικώς χορηγούνται κορτικοστεροειδή, αντισταμινικά και με ιδιαίτερη προσοχή αδρεναλίνη. Η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo εμφανίζεται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από συγκινησιακό, ψυχολογικό ή φυσικό στρες που οδηγεί σε εγκεφαλική διέγερση και διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος με συνακόλουθη κατεχολαμιναιμία. Τα στεφανιαία αγγεία δεν εμφανίζουν αποφρακτική νόσο, ενώ υπάρχει δυσανάλογη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, που εκτείνεται πέραν της κατανομής μιας στεφανιαίας αρτηρίας και δυσανάλογη αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων σχετικά με τη μικρή αύξηση της

τροπονίνης στο αίμα. Η ανάρρωση επέρχεται εντός εβδομάδων. Η θνησιμότητα ανέρχεται σε 4-5% ενδονοσοκομειακά και 5% ετησίως με ποικίλωση πιθανότητα υποτροπών. Η φαρμακευτική θεραπεία ενδείκνυται μόνον σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, π.χ. σε σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Ο αυτόματος διαχωρισμός στεφανιαίων αγγείων (ΑΔΣΑ), το σύνδρομο Κούνη και το σύνδρομο Takotsubo αποτελούν λιγότερο συχνά αίτια οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) εκτεινόμενα στο φάσμα μεταξύ απουσίας αθηρωμάτωσης, μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, μη αποφρακτικής νόσου και ενίοτε επικαρδιακής νόσου των στεφανιαίων αγγείων.

Ο αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αγγείων (ΑΔΣΑ), αυτός δηλ. που δεν είναι ιατρογενής ή μετα-τραυματικός είναι μια σχετικά σπάνια αιτία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), όπου ο ψευδής στεφανιαίος αυλός πιέζει τον αληθνή αυλό προκαλώντας έτσι ισχαιμία ή έμφραγμα μυοκαρδίου. Περίπου 90% των ΑΔΣΑ αφορούν γυναίκες.

Επιδημιολογία-αιτιολογία. Η πάθηση αναγνωρίζεται πλέον όλο και συχνότερα. Ο ΑΔΣΑ αποτελεί μια κλινική οντότητα που συμβαίνει στη συντριπτική πλειοψηφία σε συνήθως πολύτοκες γυναίκες μέσης ηλικίας 45-55 ετών και απαντάται σε 10-40% των γυναικών <40-50 ετών που εμφανίζουν ΟΣΣ. Ο διαχωρισμός μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε από τους τρεις χιτώνες του αγγείου, δεν σχετίζεται με αθηρωμάτωση ή σχηματισμό θρόμβου αλλά

σχετίζεται με την ύπαρξη κύησης έστω και χρόνια μετά τον τοκετό, ινομυώδους αγγειακής δυσπλασίας, νόσων του συνδετικού ιστού, χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων, ορμονικής θεραπείας στις γυναίκες και στεφανιαίο σπασμό, ενώ ενίοτε είναι ιδιοπαθής.¹⁻³ Πυροδότες του ΑΔΣΑ είναι οι υπερβολικές ισομετρικές ασκήσεις, η ψυχική καταπόνηση, ο τοκετός, η χρήση κοκαΐνης και η έντονη ορμονική θεραπεία π.χ. με β-χοριακή γοναδοτροφίνη. Κατά την κύηση, η αύξηση των επιπέδων της προγεστερόνης και οιστρογόνων στο αίμα οδηγούν σε εξασθένηση του αρτηριακού τοιχώματος και σε προθρομβωτική κατάσταση αντίστοιχα, διαταραχές που επιτείνονται από τις ορμονικές μεταβολές της γαλουχίας. Περαιτέρω, η υπερδυναμική κυκλοφορία της κύησης και η αυξημένη αρτηριακή πίεση καταπονούν τα τοιχώματα των αρτηριών. Αν και 10 % των ΑΔΣΑ επισυμβαίνουν κατά την κύηση και τη λοχεία² ο ΑΔΣΑ δεν είναι απαραίτητα χρονικά συνυφασμένος με τον τοκετό αλλά μπορεί να συμβεί ακόμα και έτη αργότερα.¹⁻³

Η ινομυώδης αγγειακή δυσπλασία απαντάται επίσης καθ' υπεροχή σε γυναίκες μέσης ηλικίας και ανευρίσκεται σε μέσου μεγέθους αρτηρίες κυρίως νεφρικές, σπλαχνικές και τραχηλο-εγκεφαλικές. Οι αρτηρίες εμφανίζονται συνήθως με πολυεστιακή ινομυώδη αγγειακή δυσπλασία και μπορεί να επιπλακούν με διαχωρισμό, στένωση ή ανευρυσματική διάταση του αυλού.^{1,2} Η συσχέτιση του ΑΔΣΑ με την ινομυώδη αγγειακή δυσπλασία εγείρει την υποψία συνύπαρξης ινομυώδους στεφανιαίας

δυσπλασίας στον ΑΔΣΑ, μια υπόθεση που όμως χρήζει περαιτέρω επιστημονικής διερεύνησης.²

Η κλινική εικόνα στον ΑΔΣΑ μπορεί να εμφανίζει μια ποικιλομορφία, και περιλαμβάνει στηθαγχικό πόνο με ή χωρίς αντανακλάσεις σε ποσοστό >90%. Η αύξηση των καρδιακών δεικτών στο αίμα είναι μικρότερη και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου καλύτερη σε ασθενείς με ΟΣΣ απότοκο ΑΔΣΑ έναντι αυτών χωρίς ΑΔΣΑ.¹⁻³

Η διαφορική διάγνωση του ΑΔΣΑ περιλαμβάνει αθηροσκληρυντικό ΟΣΣ, στεφανιαίο σπασμό, μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo, εμβολή σε στεφανιαίο αγγείο καθώς και έμφραγμα χωρίς αποφραγμένες στεφανιαίες αρτηρίες (myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries, MINOCA).²

Ιστολογικά παρασκευάσματα σε λεχιάδες με ΑΔΣΑ ανέδειξαν θραύσματα ελασάσης και κολλαγόνου, φλεγμονή και κυστική νέκρωση στον μέσο χιτώνα.

Η πρώιμη διάγνωση αποτελεί επιτακτική ανάγκη καθότι η διαχείριση του ΑΔΣΑ διαφέρει από αυτή της αθηροσκληρυντικής νόσου. Η στεφανιογραφία αποτελεί πρώτης γραμμής απεικόνιση που αναδύει 3 τύπους ΑΔΣΑ. Τον τύπου 1 ΑΔΣΑ (σπειροειδής με flap και ενίοτε κατακράτηση σκιαγραφικού σε 30-50% των περιπτώσεων), τον τύπου 2 ΑΔΣΑ (με ομαλή στένωση του αυλού σε 50-65% των περιπτώσεων) και τον τύπου 3 ΑΔΣΑ (με εικόνα εστιακής στένωσης προσιομιάζουσας με αυτή αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας σε 1-3% των περιπτώσεων).¹ Η στεφανιογραφία έχει

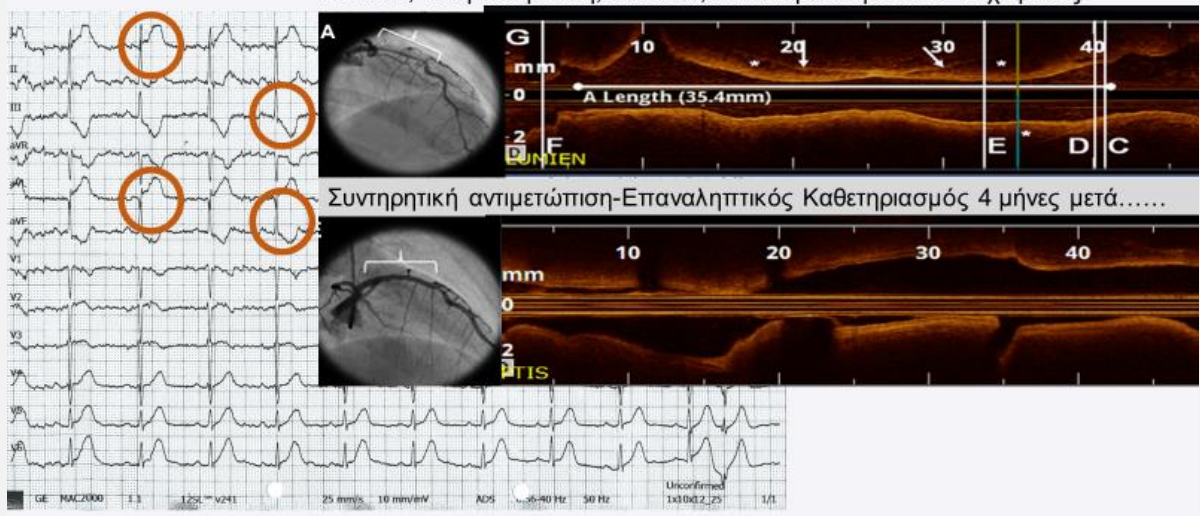
εντούτοις σημαντικό περιορισμό στην διάγνωση, λόγω της μη απεικόνισης του αρτηριακού τοιχώματος. Η οπτική συνεκτική τομογραφία (optical coherence tomography, OCT) και λιγότερο καλά ο ενδοστεφανιαίος υπέρηχος (intravascular ultrasound, IVUS) απεικονίζουν με ακρίβεια τον ψευδή αυλό. Παράλληλα είναι δόκιμο να αναζητήσουμε τυχόν ινομυώδη δυσπλασία στις νεφρικές και λαγόνιες αρτηρίες και να αποκλείσουμε ενδοκράνιο ανεύρυσμα διότι τα ευρήματα αυτά απαντώνται συχνά σε ασθενείς με ΑΔΣΑ.¹⁻³

Η αντιμετώπιση του ΑΔΣΑ είναι κατά κανόνα συντηρητική στο 80-85% των ασθενών. Περίπου 10% των ασθενών με συντηρητική αντιμετώπιση θα χρειαστεί να επαναγγειωθούν. Συνήθως η ανατομία του πάσχοντος στεφανιαίου αγγείου φυσιολογικοποιείται εντός εβδομάδων (**Εικόνα 1**). Η συντηρητική θεραπεία οδηγεί συνήθως σε ίαση σε 70-90% των ασθενών, σε ενδονοσοκομειακή επίπτωση εμφράγματος σε 5% και θνητότητα <5%.

Η συντηρητική αντιμετώπιση απαρτίζεται από την χρήση αναστολέων των β-αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι έχουν ρόλο στην μείωση του τοιχωματικού stress του αγγείου και του κίνδυνου κοιλιακών αρρυθμιών καθώς και ενδεχομένως στη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Ο ρόλος των αντι-αιμοπεταλιακών φαρμάκων παραμένει άγνωστος και αμφιλεγόμενος. Αντένδειξη αποτελεί η διενέργεια θρομβόλυσης, ενώ η αντιπηκτική αγωγή δίνεται στα πλαίσια ενός ΟΣΣ αλλά διακόπτεται ευθύς ως τεθεί η υποψία ή η διάγνωση του ΑΔΣΑ.

Ο.Σ.Σ. Χωρίς Ανάσπαση του ST σε Νεαρή Λεχωίδα Γυναίκα

27 ετών, ασυμπτωματική, ΚΕ:45%, υποκινησία προσθίου τοιχώματος



Daviouras P, Xanthopoulos I, Tsigkas G, Mplani V, Despotopoulos S, Hahalis G. Complete Healing of Spontaneous Coronary Artery Dissection Demonstrated by Optical Coherence Tomography in a Young Postpartum Female Presenting With Acute Coronary Syndrome. JACC CV Interv. 2017;10:e89

Εικόνα 1. Αυτόματος διαχωρισμός του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας

Ο.Σ.Σ.=οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Τα επάνω λευκά βελάκια δείχνουν τον ψευδή αυλό στην οπτική συνεκτική τομογραφία. Το λευκό άγκιστρο δείχνει την ομαλή επιμήκη στένωση στο εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντος κλάδου η οποία εκτείνεται μέχρι το στόμό του.

Στην επαναληπτική απεικόνιση του αγγείου ο ψευδής αυλός έχει εξαφανιστεί και η στεφανιαία αρτηρία εμφανίζεται φυσιολογική.

Αξιοσημείωτη είναι η απουσία αθηρωμάτωσης στο τοίχωμα της στεφανιαίας αρτηρίας

Αν διαπιστωθεί σπειροειδής, εκτεταμένος στεφανιαίος διαχωρισμός, διαχωρισμός του στελέχους, βαριά ισχαιμία, ηλεκτρική ή αιμοδυναμική αστάθεια πρέπει να διενεργηθεί αγγειοπλαστική ή εγχείρηση αορτο-στεφανιαίας παράκαμψης.

Η αγγειοπλαστική εμφανίζει αρχική επιτυχία της τάξεως του 60%^{1,2} ενώ δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε δευτερογενή ιατρικό διαχωρισμό, είσοδο του σύρματος αγγειοπλαστικής στον

ψευδή αυλό και ακάλυπτα τμήματα διαχωρισμού εγγύτερα ή απώτερα του stent. Οι τεχνικές αγγειοπλαστικής περιλαμβάνουν την απλή αγγειοπλαστική, την πλήρη κάλυψη του διαχωρισμού, την κάλυψη μόνον του σημείου εισόδου του διαχωρισμού καθώς και την εναπόθεση stents στην αρχή, στο τέλος και μετά στο ενδιάμεσο τμήμα του διαχωρισμού. Γενικά και σύμφωνα και με την δική μας εμπειρία, παραμένοντες διαχωρισμοί ενέχουν τον κίνδυνο

εγγύτερης ή περιφερικότερης επέκτασης και απόφραξης του αυλού παρά τα εναποτεθέντα stents.

Η εγχείρηση αορτο-στεφανιαίας παράκαμψης επιφυλάσσεται σε ασθενείς με αποτυχία εισόδου του σύρματος αγγειοπλαστικής στον αληθή αυλό, σε εκτεταμένο πολυαγγειακό ΑΔΣΑ και γενικά όπου η συντηρητική αγωγή ή η αγγειοπλαστική θεωρούνται απαγορευτικές επιλογές.² Οι δυσκολίες του χειρουργείου έγκειται στην αναστόμωση του μοσχεύματος σε υγιές μη διαχωρισμένο τμήμα του στεφανιαίου αγγείου και στην μακροχρόνια απόφραξη των μοσχευμάτων εκείνων που αναστομώθηκαν με διαχωρισμένες αλλά στη συνέχεια αυτόματα αποκατασταθείσες στεφανιαίες αρτηρίες. Στην τελευταία περίπτωση η φυσιολογικοποιηθείσα ροή δια μέσου του στεφανιαίου αγγείου οδηγεί σε ανταγωνιστική ροή και τελικά σε απόφραξη του μοσχεύματος.²

Το μακροχρόνιο πρόβλημα των επαναγγειώσεων σε ασθενείς με ΑΔΣΑ είναι οι υποτροπές ΑΔΣΑ (~50% σε μία δεκαετία), η ανάγκη νέας αγγειοπλαστικής και το μικρό σχετικά ποσοστό βατότητας των μοσχευμάτων.¹⁻³ Συνακόλουθα, δίνονται συστάσεις για αποφυγή νέας κήσης, άρσης βάρους, και ορμονοθεραπείας. Γενικά σε ασθενείς με ΑΔΣΑ θεωρείται απαραίτητη η στενή παρακολούθηση.¹⁻³

Το σύνδρομο Κούνη εμφανίζεται σε όλο το ηλικιακό φάσμα και αναφέρεται σε συνύπαρξη αλλεργικής (αναφυλακτικής ή αναφυλακτοειδούς) αντίδρασης με ΟΣΣ.⁴

Επιδημιολογία-αιτιολογία. Ως αναφυλαξία ορίζεται η σοβαρή, γενικευμένη ή συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας που είναι απειλητική για την ζωή. Η αλλεργική αναφυλαξία σχετίζεται με αντισώματα IgE και IgG, συμπλήρωμα και ανοσο-συμπλέγματα ενώ ως αναφυλακτοειδής αντίδραση θεωρείται η μη αλλεργική αναφυλαξία.⁵ Η αναφυλαξία οδηγεί σε αποκοκκίωση των ιστιοκυττάρων και απελευθέρωση διαμεσολαβητών (ισταμίνη, καθεψίνη D, χυμάση, τρυπτάση κ.α.). Αυτοί με την σειρά τους οδηγούν σε αγγειοδιαστολή, πτώση της αρτηριακής πίεσης και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων καθώς και μετακίνηση υγρού προς τον εξωκυττάριο χώρο που επιφέρει ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών στο αίμα.⁶ Περαιτέρω, μυοκαρδιακά ιστιοκύτταρα προκαλούν έκδηλη μυοκαρδιακή καταστολή και μπορεί να οδηγήσουν οδηγούν σε στεφανιαίο σπασμό.

Η αναφυλακτική αντίδραση οδηγεί σε αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, μείωση της καρδιακής παροχής αίματος, αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, αύξηση των αναπνευστικών αντιστάσεων και του διάμεσου οιδήματος στους πνεύμονες καθώς και μείωση της σπλαχνικής, εγκεφαλικής και μυοκαρδιακής ροής αίματος πέραν του αναμενόμενου από την υπόταση και τη συστηματική αγγειοδιαστολή.

Το σύνδρομο Κούνη δεν αποτελεί σπάνια κατάσταση αλλά υποδιαγιγνώσκεται.

Κύριες αιτίες που έχουν ενοχοποιηθεί ως πυροδότες του συνδρόμου Κούνη είναι τα αντιβιοτικά και τα δήγματα εντόμων.

Κλινική εικόνα- διάγνωση

Αναφέρονται 3 τύποι στο σύνδρομο Κούνη.⁷ Στον τύπο I, το σύνδρομο Κούνη αποδίδεται σε στεφανιαίο σπασμό. Ο τύπος II οφείλεται σε ρήξη αθηρωματικής πλάκας, ενώ ο τύπου III σε θρόμβωση του stent. Πέραν από την υπόθεση του στεφανιαίου σπασμού, φαίνεται ότι σε άγνωστο αλλά πιθανόν σημαντικό ποσοστό των ασθενών με σύνδρομο Κούνη υποκείμενη παθοφυσιολογία είναι η οξεία διαταραχή της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.⁸ Σχετικά με τα stents, τα παλαιότερα, όχι όμως τα πρόσφατης γενιάς χρησιμοποιούμενα μεταλλικά stents είναι κατασκευασμένα από ανοξείδωτο ατσάλι που είναι κράμα διαφόρων μετάλλων. Στα επικαλυμμένα με φάρμακο stents (drug-eluting stents, DES) η μεταλλική πλατφόρμα είναι επικαλυμμένη με φάρμακο και πολυμερές. Όλα αυτά τα στοιχεία και πιο εξειδικευμένα το πολυμερές έχουν ενοχοποιηθεί ότι αποτελούν αντιγονικούς στόχους. Αποτέλεσμα αυτού είναι ο διαρκής και επίμονος χρόνιος φλεγμονώδης ερεθισμός του αρτηριακού τοιχώματος που διαρκεί όσο παραμένει το αντιγόνο.

Η κλινική εικόνα του συνδρόμου περιλαμβάνει σε πλειονότητα των περιστατικών προκάρδιο άλγος, αναφυλαξία και εξάνθημα. Σε μικρότερο ποσοστό συνυπάρχει αναπνευστικός συριγμός και πνευμονικό οίδημα.⁷ Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) αναδεικνύει ανασπάσεις του διαστήματος ST στα τρία-

τέταρτα των ασθενών, συχνότερα στο κατώτερο τοίχωμα, ενώ κατασπάσεις του διαστήματος ST παρατηρούνται στους υπόλοιπους ασθενείς.

Ο υπέρηχος καρδιάς εμφανίζεται παθολογικός σε περισσότερο από τους μισούς ασθενείς.⁷ Σε μελέτη 26 ασθενών, η αξονική τομογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού ανέδειξε σε όλους τους ασθενείς με σύνδρομο Κούνη υπενδοκάρδιο υπόπυκνο έλλειμμα το οποίο αποδόθηκε σε οίδημα. Στην μαγνητική τομογραφία με γαδολίνιο, δεν απεικονίστηκε καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου.⁹

Θεραπεία-πρόγνωση

Η έκβαση των ασθενών δεν είναι πάντα καλοήθης καθώς ένα ποσοστό 2% θα υποστεί κυκλοφοριακή καταπληξία και 3% εξ αυτών θα αποβιώσει

Σε κάθε περίπτωση αναφυλακτικού σοκ θα πρέπει να εξασφαλίζεται θεραπεία που να στοχεύει στο πρωταρχικό αίτιο της αναφυλαξίας αλλά ταυτόχρονα να προστατεύει τον μυοκαρδιακό ιστό. Ειδικότερα, η θεραπεία στο σύνδρομο Κούνη προβλέπει τα κορτικοστεροειδή και τα αντισταμινικά, ενώ η χορήγηση αδρεναλίνης θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Ταυτόχρονα δεν θα πρέπει να παραλείπεται η στεφανιογραφία (αντιμετώπιση σαν ΟΣΣ) και όπου ενδείκνυται η αγγειοπλαστική. Σε ασθενείς με θρόμβωση του stent συνιστώνται η θρομβο-αναρρόφηση με σκοπό την ιστολογική εξέταση του θρομβωτικού υλικού και η παραπομπή του ασθενούς για

πιθανή αλλεργία στο νικέλιο και στο τιτάνιο.¹⁰ Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χορηγηθούν αναστολείς διαύλων ασβεστίου.

Η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo ή σύνδρομο Takotsubo ή μυοκαρδιοπάθεια καταπόνησης (stress cardiomyopathy) περιεγράφηκε το έτος 1990 και είναι ένα ΟΣΣ με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο και συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (~ 90%), συνήθως σαν αποτέλεσμα συγκινησιακού, ψυχολογικού ή φυσικού στρες.¹¹⁻¹⁶

Επιδημιολογία-αιτιολογία

Η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo οφείλεται σε κατεχολαμιναιμία, που προκαλείται από εγκεφαλική διέγερση με συνακόλουθη διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Συγκεκριμένα δημιουργείται διέγερση των νευρικών απολήξεων που εκκρίνουν νοραδρεναλίνη, καθώς και του μυελού των επινεφριδίων από όπου εκκρίνεται αδρεναλίνη.^{12,13} Η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo χαρακτηρίζεται από παροδική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στα πλαίσια ενός ΟΣΣ, συνήθως εμφράγματος με εμμένουσες ανασπάσεις του διαστήματος ST (STEMI) και αφορά το 1-2% των ασθενών με ΟΣΣ.^{11,12}

Στο δευτεροπαθές σύνδρομο Takotsubo, πυροδότες μπορεί να είναι το φαιοχρωμοκύττωμα ή ο υπερθυρεοειδισμός καθώς και πλήθος άλλες σοβαρές οξείες παθολογικές ή ιατρογενείς καταστάσεις.¹¹ Τα

συμπτώματα, το προφίλ καρδιακών βιοδεικτών και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές υποδηλώνουν ισχαιμία του μυοκαρδίου ή έμφραγμα.¹¹ Εξαιτίας της αδυναμίας διάγνωσής της με βάση την κλινική εικόνα, η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo οδηγεί σε σχεδόν καθολική χρήση του καρδιακού καθετηριασμού σε αυτούς τους ασθενείς. Η στεφανιογραφία αναδεικνύει στεφανιαίες αρτηρίες χωρίς αιμοδυναμικές στενώσεις (MINOCA), με δυσανάλογη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, που εκτείνεται πέρα την κατανομή μιας στεφανιαίας αρτηρίας.^{11,12} Όσον αφορά τους καρδιακούς βιοδείκτες, υπάρχει δυσανάλογη αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων και μικρή αύξηση της τροπονίνης στο αίμα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα σε ένα ΟΣΣ.

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου αποδίδεται στην άμεση τοξικότητα των κατεχολαμινών, στη βλάβη που προκαλείται από τους ίδιους τους αδρενεργικούς υποδοχείς αλλά και στην πιθανή επικαρδιακή και μικροαγγειακή στεφανιαία αγγειοσύσπαση.¹² Έχει τεκμηριωθεί η, αρχικά δυσανάλογη για STEMI, αύξηση και στη συνέχεια η πτώση των επιπέδων των κατεχολαμινών στο αίμα, σε τιμές ανάλογες αυτών των ασθενών με STEMI.^{12,13} Η κατεχολαμινο-εξαρτώμενη δράση αυξάνει το καρδιακό φορτίο και την κατανάλωση οξυγόνου στο μυοκάρδιο και τελικά οδηγεί σε βλάβη του μυοκαρδίου, με εικόνα μπαλονιού κατά κανόνα της κορυφής της αριστερής κοιλίας, αλλά και εικόνα απόπληκτου (stunned) μυοκαρδίου.

Ο νεοφλοιός επικοινωνεί με το μεταιχμιακό σχηματισμό και τον υποθάλαμο και δέχεται

ερεθίσματα από τον εξωτερικό κόσμο και τα όργανα του σώματος, τα οποία μέσω αισθητικής και κινητικής νευρικής οδού μεταβιβάζει σε όλο το κεντρικό ΝΣ (ΚΝΣ).¹² Τα ερεθίσματα από τον υποθάλαμο μεταφέρονται στο νευροενδοκρινικό σύστημα, το οποίο με τη σειρά του διεγείρει το φλοιό των επινεφριδίων για παραγωγή κορτιζόλης, αλλά και το μυελό των επινεφριδίων για παραγωγή κατεχολαμινών, κυρίως αδρεναλίνης.¹² Η αλληλεπίδραση κατεχολαμινών και ΚΝΣ δημιουργεί ένα φαύλο κύκλο για τη λειτουργία της καρδιάς, η οποία λαμβάνει τα συμπαθητικά μηνύματα μέσω του αστεροειδούς γαγγλίου. Πειραματικά έχει διαπιστωθεί σε αρουραίους η πρόκληση μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo μετά από ένεση επινεφρίνης. Η επινεφρίνη οδήγησε σε αποσύζευξη του β2 υποδοχέα από την Gs πρωτεΐνη προς την Gi πρωτεΐνη με συνακόλουθη αρνητική αντί θετικής ινóτροπης δράσης στην κορυφή και στο μέσο της αριστερής κοιλίας.¹⁴ Περαιτέρω, σπινθηρογραφικώς υπάρχει αυξημένη καρδιακή συμπαθητική υπερδραστηριότητα στους ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo,^{12,13} αύξηση της εγκεφαλικής ροής αίματος στον ιππόκαμπο, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στα βασικά γάγγλια ασθενών στην οξεία φάση.¹⁵ ενώ ιστολογικώς σε βιοψία στην οξεία φάση αλλά και στην αποδρομή της νόσου διαπιστώθηκαν νέκρωση της ζώνης Α του σαρκομεριδίου, διαταραχή της αρχιτεκτονικής του μυοκυττάρου και άλλα ευρήματα, που υποχώρησαν πλήρως στην φάση της ανάρρωσης.¹⁶ Τέλος η μαγνητική τομογραφία καρδιάς με T2 απεικόνιση ανέδειξε την παροδική ύπαρξη οιδήματος στις μέσες και

κορυφαίες περιοχές της αριστερής κοιλίας ενώ σε ορισμένους ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo επιβεβαιώθηκε η εμφάνιση στεφανιαίου επικαρδιακού αλλά και μικροαγγειακού σπασμού.^{11,12}

Οι μείζονες παράγοντες κινδύνου οι οποίοι θα καθορίσουν και τη θεραπεία περιλαμβάνουν τη μεγάλη ηλικία (≥ 75 ετών), την αιμοδυναμική ή ηλεκτρική αστάθεια, την ανεπάρκεια μιτροειδούς, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ($< 35\%$), την απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (με κλίση πίεσης ≥ 40 mmHg), τον θρόμβο στην κορυφή της αριστερής κοιλίας και τη ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.¹¹ Η ενδεικνυόμενη θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση β-αναστολέων ή αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μόνο σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ($< 45\%$) και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης σε αυτούς με θρόμβο κορυφής.¹¹ Σε ασθενείς με καλύτερο κλάσμα εξώθησης ($> 45\%$) δεν συνιστάται κάποια φαρμακευτική θεραπεία.

Συνοψίζοντας, η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo οφείλεται σε στρεσογόνους παράγοντες, υπερκατεχολαμιναιμία και διαταραχή του συμπαθητικού ΝΣ της καρδιάς με συνακόλουθη μυοκαρδιακή βλάβη.¹¹ Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να επιταθεί από στεφανιαία μικρο- και μακροαγγειοσύσπαση που σε έδαφος αυξημένης μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου μπορεί να επιτείνουν την μυοκαρδιακή βλάβη.^{11,12}

Πρόγνωση. Η πρόγνωση είναι αρκετά ευνοϊκή. Η θνησιμότητα στη μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo ανέρχεται σε 4-5% ενδονοσοκομειακά και 5% ετησίως στη συνέχεια, με πιθανότητα υποτροπών από 0-22%.

Συμπεράσματα

Ο ΑΔΣΑ εμφανίζεται συνήθως σε πολύτοκες νέες γυναίκες χωρίς στεφανιαία αθηρωμάτωση, και αντιμετωπίζεται συνήθως συντηρητικά με καλή πρόγνωση και λιγότερα συχνά επεμβατικά σε εκτεταμένη νόσο με αμφίβολα αποτελέσματα. Το σύνδρομο Κούνη περιλαμβάνει τον στεφανιαίο σπασμό, την μακροαγγειακή (π.χ. θρόμβωση του stent) αλλά και την οξεία μικροαγγειακή στεφανιαία νόσο σαν αποτέλεσμα αλλεργικής αντίδρασης. Η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo εμφανίζεται συνήθως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες απότοκο της εκσεσημασμένης συμπαθητικής διέγερσης με ή χωρίς μακροαγγειακό ή μικροαγγειακό σπασμό. Και οι τρεις παθήσεις έχουν σαν κοινό χαρακτηριστικό ότι εκδηλώνονται σαν ΟΣΣ και ότι εμφανίζουν αρκετά καλή αλλά όχι άριστη πρόγνωση καθώς και κίνδυνο υποτροπών. Ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo (και ορισμένοι ασθενείς με σύνδρομο Κούνη) εμπίπτουν στις κλινικές οντότητες της MINOCA σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες.

Βιβλιογραφία

1. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous

coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:297-312

2. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, Naderi S, Shah S, Thaler DE, Tweet MS, Wood MJ; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e523-e557.

3. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C; Writing Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J.* 2018;39:3353-3368.

4. N.G. Kounis, G.M. Zavras. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br. J. Clin. Pract.* 1991;45:121-128.

5. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832

6. Kounis NG, Soufras G, Hahalis G. Anaphylactic shock: Kounis hypersensitivity-

- associated syndrome seems to be the primary cause, *N Am J Mes Sci* 2013;5:631-6
7. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;232:1-4.
 8. Kounis GN, Kounis SA, G. Hahalis G, Kounis NG. Coronary artery spasm associated with eosinophilia: another manifestation of Kounis syndrome? *Heart Lung Circ*. 2009;18:163-4.
 9. Okur A, Kantarci M, Karaca L, Ogul H, Aköz A, Kızrak Y, Aslan S, Pirimoglu B, Aksakal E, Emet M. The utility of cardiac magnetic resonance imaging in Kounis syndrome. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2015;11:218-23
 10. Koniari I, Tzanis G, Tsigkas G, Soufras G, Hahalis G, Kounis N. Attacking the ATAK complex in cardiac anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31:e89-e91
 11. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ, Ruschitzka F, Filippatos G, Mebazaa A, Omerovic E. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Task Force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:8-27.
 12. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation*. 2017;135:2426-41
 13. Wittstein IS1, 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;352:539-48.
 14. Paur H, Wright PT, Sikkell MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, Stuckey DJ, Nikolaev VO, Diakonov I, Pannell L, Gong H, Sun H, Peters NS, Petrou M, Zheng Z, Gorelik J, Lyon AR, Harding SE. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126:697-706.
 15. Suzuki H1, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y, Takahashi S, Shimokawa H. Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2014;78:256-8.
 16. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M, Dill T, Rolf A, Brandt R, Hamm CW. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007;28:2456-64

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Γεώργιος Χάχαλης
Καθηγητής Καρδιολογίας
Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ Ρίο, Πάτρα
Τηλ. 2610-999281
e-mail: hahalisg@yahoo.com