

Takotsubosyndrom möjligt även vid obstruktiv kranskärlssjukdom

Tillstånden utesluter inte varandra, visar två patientfall

SHAMS Y-HASSAN, överläkare, hjärtkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
shams.younis-hassan@karolinska.se

CHRISTER SYLVÉN, professor, överläkare

PER TORNVALL, docent, överläkare; båda Karolinska institutet och hjärtkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Takotsubosyndrom, också känt som apikal ballonering av vänster kammare eller brustet hjärta-syndrom, är en unik hjärtsjukdom som kännetecknas av en cirkulär abnormitet i vänster (men även höger) kammarens väggrörlighet. Detta resulterar i att kammaren får ett karakteristiskt ballongliknande utseende under systole [1-4]. Den klassiska formen är den midapikala, men takotsubosyndrom kan förekomma i andra former: som apikalt, midventrikulärt, basalt eller fokalt [5, 6]. Takotsubo är japanska och betyder bläckfiskfälla: tako = bläckfisk och tsubo = urna med utvidgad bottendel och smal hals. Redskapet används för att fånga bläckfisk.

Kliniskt företer patienten ett tillstånd som liknar ett akut koronart syndrom [2, 4, 7-9]. Takotsubosyndrom förekommer hos ca 2 procent av patienterna med en klinisk bild av akut koronart syndrom [2, 4, 10]. Tillståndet drabbar företrädesvis postmenopausala kvinnor [4, 10]. Insjuknandet föregås ofta av emotionell (26 procent) eller fysisk stress (37 procent). Hos omkring en tredjedel hittar man ingen utlösande faktor [10]. Somatiska sjukdomar som kan utlösa takotsubosyndrom är akuta lungsjukdomar, som akut exacerbation av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), septiska infektioner, akuta neurologiska åkommor, som stroke, subarahnoidalblödning och epilepsi samt akuta endokrina sjukdomar som feokromocytom. Även kirurgiska ingrepp kan utlösa syndromet [4, 10, 11].

Trots risken för allvarliga komplikationer under det akuta skedet har takotsubosyndromet en gynnsam prognos med fullständig återhämtning av vänsterkammaren inom dagar till veckor, men det kan också vara en markör för ökad ickekardiell dödlighet [11]. Frånvaro av obstruktiv kranskärlssjukdom är ett diagnostiskt kriterium för takotsubosyndrom, enligt nyligen modifierade rekommendationer från Mayokliniken och nya riktlinjer föreslagna av Kawai et al [2, 3].

I denna rapport presenterar vi två fall med typisk bild och klinisk utveckling som talar för takotsubosyndrom, men där det också förelåg samtidig obstruktiv koronarsjukdom.

FALL 1

En 68-årig man inkom akut med tilltagande dyspné i samband med ett skov av KOL. Han medicinerades med Amilorferm, Spiriva, 18 µg, Symbicort Turbuhaler 2 × 2, Ventoline Diskus 0,2 mg/dos vid behov och Doxyferm 100 mg × 1 sedan två dagar tillbaka. Han hade tidigare behandlats för lungcancer med strålning och hade också drabbats av upprepade lunginflammationer. Han var rökare och behandlades för högt blodtryck. Han hade inte vårdats för någon liknande sjukdom

tidigare och har ingen anamnes på liknande symtom eller sjukdom i släkten.

EKG i akutskedet påvisade sinustakykardi med utbredda ST-segmentförhöjningar över bröstavledningarna V1-V6 (Figur 1 A). Akut koronarangiografi visade normal vänster koronarartär och 55 procents stenosis i höger kranskärl enligt datorbaserad tolkning (Figur 2 A och B). Kontrastinjektion i vänster kammare visade akinesi i mellersta delen både anterior och inferior med hyperkinesi i de apikala och basala delarna, vilket gav vänsterkammaren ett karakteristiskt, ballongliknande utseende under systole (Figur 2 C och D). Denna karakteristiska ballonering av vänster kammare kunde också påvisas vid ekokardiografisk undersökning. Hjärtskademarkören troponin I var måttligt förhöjd (7,1 µg/l), varför takotsubosyndrom misstänktes.

Patienten behandlades med antibiotika och annan standardbehandling för KOL. Behandling med kardioselektiv betablockad, ACE-hämmare och acetylsalicylsyra påbörjades. Patienten förbättrades och kunde skrivas ut i relativt gott tillstånd efter fem dygn. Ekokardiografi en månad efter utskrivning visade fullständig normalisering av vänsterkammarfunktionen, vilket bekräftade diagnosen takotsubosyndrom. Patienten mådde ganska bra i ett år efter det aktuella insjuknandet. Därefter insjuknade han med högersidig svaghet och blev inlagd på neurologisk klinik. Utredning visade hjärnmetastaser sekundära till lungcancer. Han avled tre månader senare.

FALL 2

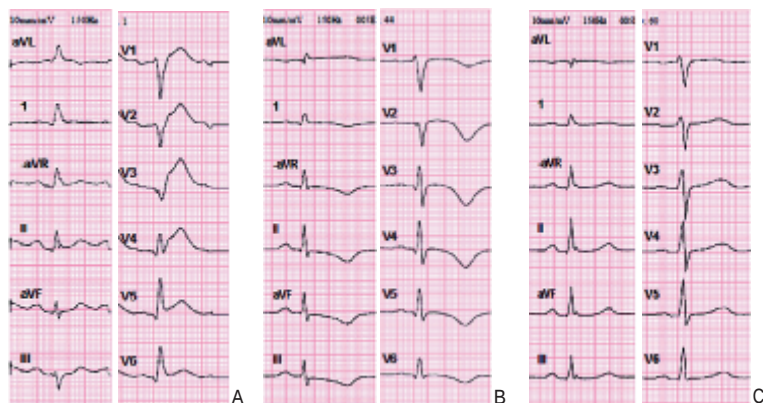
En 71-årig kvinna sökte akut med 12 timmars duration av bröstsmärta och dyspné. Hon var rökare sedan många år och behandlades för högt blodtryck med betablockad och för angina pectoris av klass 2 enligt Canadian Cardiovascular Society med acetylsalicylsyra och sublingualt nitroglycerin. Hon hade inte vårdats för liknande sjukdom tidigare och har ingen anamnes på liknande symtom eller sjukdom i släkten. Ett par dagar före det akuta insjuknandet fördes maken till sjukhus på grund av stroke. EKG visade initialt ST-segmentförhöj-

■ sammanfattat

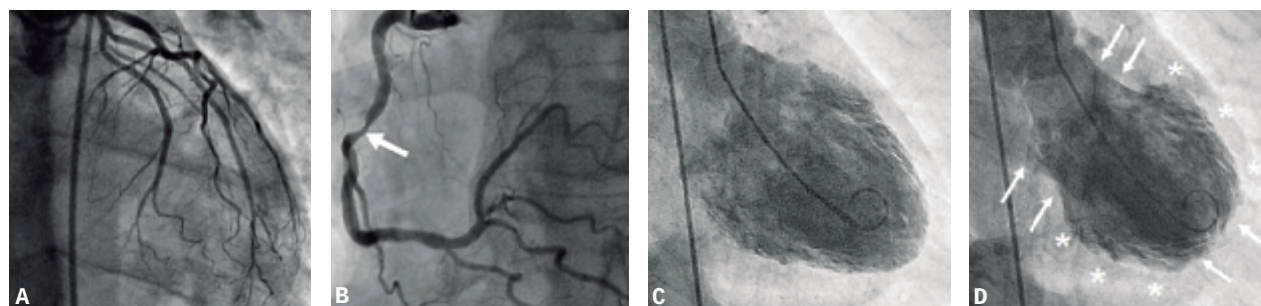
Den kliniska bilden vid takotsubosyndrom påminner om den vid akut koronart syndrom.

Kardiologisk bilddiagnostik visar en unik cirkulär rörelseabnormitet i vänster kammare som inte följer kranskärlens försörjningsområden. **Obstruktiv kranskärlssjukdom** är ett av exklusionskriterierna för diagnosen takotsubosyndrom.

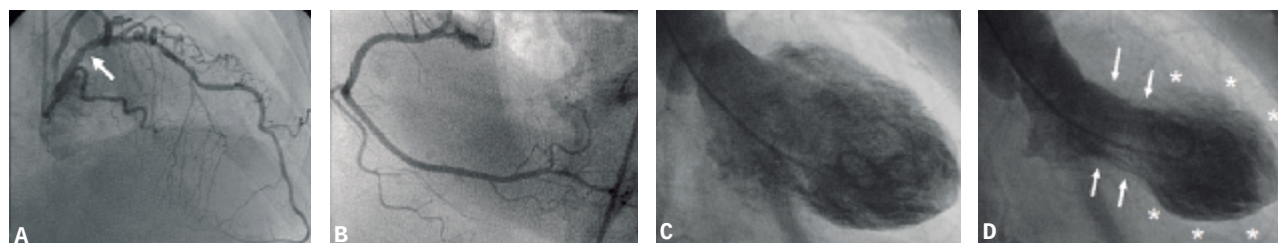
Två fall av takotsubosyndrom med koronarstenos beskrivs – det ena studerat med intrakoronar ultraljudsundersökning. Detta talar för att obstruktiv koronarsjukdom inte utesluter takotsubosyndrom. **Vänsterkammangiografi** bör utföras när förändringarna vid koronarangiografi inte överensstämmer med EKG-bilden vid akut koronart syndrom.



Figur 1. EKG visar omfattande ST-förhöjningar vid ankomst till sjukhus (A) och T-vågsinversioner anteriort och inferiort fem dagar efter ankomst (B). Normaliserat EKG 17 veckor efter det akuta insjuknandet (C).



Figur 2. Kranskärlsröntgen visar normal vänster koronarartär och 55 procents stenosis i höger koronarartär (A, B). Vänsterkamarangiografi (C = diastole, D = systole) visar hypokinesi i mellersta delen av vänster kammare (asterisker) och hyperkinesi i de apikala och basala delarna (pilar) orsakande ballonering av mellersta delen av vänsterkammare.



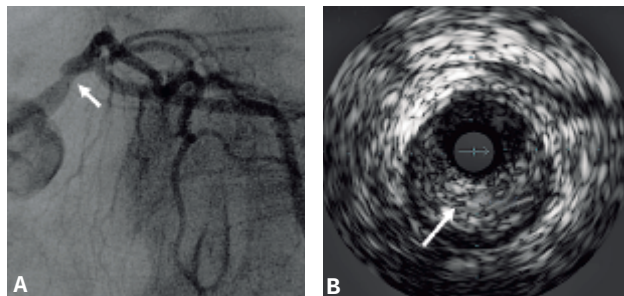
Figur 3. Kranskärlsröntgen (A, B) visar måttlig (gränssignifikant) stenosis i vänster huvudstam (pil) och normal höger koronarartär. Vänsterkamarangiografi (C = diastole, D = systole) visar hypokinesi i den distala hälften av vänster kammare (asterisker) och hyperkinesi i de basala delarna (pilar) orsakande klassisk midapikal ballonering.

ningar över bröstavledningarna med efterföljande T-vågsinversion i extremitets- och bröstavledningar samt förlängd QTc-tid (652 ms). Vid insjuknandet fanns en lätt stegring av myokardskademärket troponin I (0,84 µg/l, 0,70 µg/l, 0,30 µg/l) och markerad förhöjning av hjärtsviktsmärket NT-pro-BNP (6150 ng/l). Patienten hade kliniska tecken på hjärtsvikt och utvecklade förmaksflimmer efter ett dygns observation.

Behandling inleddes med diuretika, ACE-hämmare och ökad dos betablockerare. Koronarangiografi ett dygn efter inläggning visade ateromatösa förändringar i vänster koronarartär med en gränssignifikant stenosis i vänster huvudstam (LMS), uppmätt till 47 procent, samt måttliga förändringar i den proximala delen av främre nedåstigande koronarartären (LAD). Höger kranskärl var normalt (Figur 3 A och B). Vänsterkamarangiografi visade markerad hypokinesi i de anteriora, anterolaterala, apikala och inferiora delarna av vänster kammare samt hyperkinesi i de basala delarna, resulterande i en påtaglig ballonering av den apikala hälften av vänster kammare under systole (Figur 3 C och D).

Ytterligare utvärdering av LMS och proximala LAD med intrakoronar tryckmätning och bestämning av »fractional flow reserve« (FFR) under adenosinprovokation samt intravaskulärt ultraljud utfördes. FFR distalt om LMS och LAD var 0,89, vilket hemodynamiskt motsvarar en icke-signifikant stenosering. Undersökning med intravaskulärt ultraljud visade påtagliga ateromatösa förändringar i LMS med en sannolikt signifikant stenosis, där minsta diametern var 2,6 mm, minsta arean 4,7 mm² och areastenosen 75 procent. Det förelåg inga tecken till akut koronar patologi såsom plackruptur, fyllnadsdefekter eller trombos i LMS eller i proximala LAD (Figur 4 A och B). Ekokardiografisk undersökning verifierade ballonering av den apikala hälften av vänsterkammaren.

Takotsubosyndrom misstänktes och akut koronart syndrom bedömdes som osannolikt. Med anledning av vänster huvudstams förändring och diskrepansen mellan undersökningen med intravaskulärt ultraljud och FFR-värdet diskuterades patienten på vår hjärtkonferens. Det beslöts att den medikamentella behandlingen skulle fortsätta och att noggrann uppföljning samt vidare utredning med både magnet-



Figur 4. Kranskärlsröntgen av vänster kranskärls huvudstam (A) visar 47 procents stenosis i vänster huvudstam (pil). Intra-koronart ultraljud av vänster huvudstam (B) visar avancerade ateromatösa förändringar (pil) med en sannolikt signifikant stenosis, där minsta diameter var 2,6 mm, minsta area var 4,7 mm² och med en areastenosis på 75 procent. Inga tecken på plackruptur eller trombrester observerades.

kameraundersökning av hjärtat och hjärtskintigrafi skulle utföras. Patienten förbättrades med medicinsk behandling och skrevs ut tolv dagar efter ankomsten. Ekokardiografi tre veckor efter utskrivningen visade komplett normalisering av vänsterkammarmarkeringen, vilket bekräftade diagnosen takotsubosyndrom.

DISKUSSION

Takotsubosyndrom är ett relativt nytt sjukdomsbegrepp. Syndromet drabbar vänster men också höger kammare. Det manifesterar sig som en unik, cirkulär, abnorm vänsterkammarmarkering som resulterar i en karakteristisk ballonering av vänsterkammare under systole [1-4]. Vänsterkammardysfunktionen kan vara lokaliserad till de midapikala, apikala, mellersta eller basala delarna av kammaren [5, 6]. Kliniskt liknar syndromet akut koronart syndrom och drabbar främst kvinnor efter klimakteriet [2, 4, 7-10]. Ungefär i två tredjedelar av fallen föregås insjuknandet av emotionell eller fysisk stress [10].

Under den akuta fasen kan tillståndet kompliceras av livshotande komplikationer som hjärtsvikt, lungödem, kardiogen chock, allvarliga arytmier, tromboembolism, hjärtruptur och till och med död [4, 10, 12-14]. Om patienten överlever det akuta stadiet är prognosen god, med fullständig återhämtning inom dagar till veckor för de allra flesta, men takotsubosyndrom kan också vara en markör för ökad icke-kardiell dödlighet [11]. Song et al har visat att underliggande icke-kardiella sjukdomar har större betydelse för den långsiktiga prognosen än själva takotsubosyndromet [6]. Burgdorf et al har visat hög cancerprevalens hos patienter med takotsubosyndrom [15], vilket stämmer med att den första patienten dog av hjärnmetastaser sekundära till lungcancer 15 månader efter insjuknandet i takotsubosyndromet.

Bild av hjärtinfarkt med ST-förhöjning hos våra patienter

Våra två patienter uppvisade en klinisk bild som vid hjärtinfarkt med ST-förhöjning. De hade stenoser i kranskärlen, som i sig inte kunde förklara den observerade vänsterkammardysfunktionen med karakteristisk ballonering under systole. Graden av EKG-förändringar och vänsterkammardysfunktion stod inte i rimlig proportion till den lätta förhöjningen av myokardskademarkören. Dessa kliniska manifestationer och tillfrisknandet är typiska för takotsubosyndrom. Den utlösande faktorn var ett akut skov av KOL med sannolikt ökad användning av beta-2-receptorstimulerare i det första fallet och emotionell stress i det andra.

Den viktigaste delen i behandlingen av takotsubosyndrom är att ställa rätt diagnos för att undvika åtgärder som kan vara riskfyllda, t.ex. fibrinolytisk behandling när patienten insjuknar med bröstsmärta och ST-förhöjningar på EKG. En bild av kardiogen chock vid takotsubosyndrom kan bero på utflödeshindrar i vänster kammare, som kan förvärras av administration av inotropa läkemedel. Övrig behandling är empirisk, och stödterapi ges vid behov. Det finns inget underlag för någon specifik terapi, såsom acetylsalicylsyra eller betablockerare, vare sig akut eller långsiktigt.

Takotsubosyndrom och kranskärlssjukdom

Den regionala vänsterkammarmarkeringseabnormiteten vid takotsubosyndrom följer inte koronarartärernas försörjningsområden. Merparten av patienter med takotsubosyndrom har inte obstruktiv kranskärlssjukdom [1-4]. Frånvaron av sådan är ett diagnostiskt kriterium för takotsubosyndrom i de nyligen modifierade Mayoklinikriterierna och i de föreslagna riktlinjerna [2, 3]. Samtidig förekomst av obstruktiv kranskärlssjukdom och takotsubosyndrom har rapporterats [16-21]. En av 19 patienter (5 procent) med takotsubosyndrom utlöst av emotionell stress hade 70-procentig LAD-stenosis [16].

Huczek et al rapporterade om en kvinnlig patient med höggradig stenosis i höger kranskärl, bekräftad med undersökning med intravaskulärt ultraljud. Denna patient hade samtidigt typiskt midventrikulärt takotsubosyndrom [18]. I en studie rapporterad av Winchester et al hade 19 av 31 patienter (63 procent) med takotsubosyndrom angiografiska tecken på kranskärlssjukdom som involverade fler än en koronarartär hos 7 (23 procent) av patienterna, och 9 patienter (29 procent) hade mer än 50 procents stenosis i åtminstone ett kranskärl [19]. Gaibazzi et al rapporterade att 7 av 20 patienter (35 procent) med takotsubosyndrom hade åtminstone mer än 50 procents kranskärlstenosis. Magnetkameraundersökning av hjärtat hos dessa patienter visade avsaknad av sen gadoliniumkontrastuppladdning, vilket talar emot hjärtinfarkt och för takotsubosyndrom [20]. I en japansk studie baserad på 97 patienter fann man koronarstenoser definierade som >70 procent hos 10 patienter (10 procent) [21].

Våra två patienter visade tecken på stenosis i kranskärlen som inte kunde förklara den observerade vänsterkammardysfunktionen. I det första fallet kunde stenosen i den högra koronarartären inte förklara ST-förhöjningen över framvägen och balloneringen av mellersta delen av vänster kammare. Den andra patienten hade en angiografisk, gränssignifikant stenosis i vänster huvudstam. Denna förträngning utvärderades med FFR-mätning under adenosininfusion och undersökning med intravaskulärt ultraljud. Stenosen i vänster huvudstam bedömdes som gränssignifikant med angiografi, sannolikt signifikant stenosis med intravaskulärt ultraljud och icke-signifikant med FFR [22]. Denna stenosis kunde inte förklara balloneringen av den apikala hälften av vänster kammare med hyperkinesi i de basala delarna.

En hypotes som man kan diskutera är att en avbruten hjärtinfarkt på grund av spontan reperfusion i en lång LAD som går runt hjärtspetsen skulle ha orsakat takotsubosyndromet. Dock är den tolv timmar långa durationen av bröstsmärta och ST-förhöjning med endast lätt förhöjning av myokardskademarkören ett starkt argument mot spontan reperfusion. Vidare förelåg inga tecken på akut koronarpatologi, såsom plackruptur eller trombos i LMS eller LAD.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis är sålunda obstruktiv kranskärlssjukdom och takotsubosyndrom inte ömsesidigt exkluderande

sjukdomstillstånd. Takotsubosyndrom drabbar i första hand postmenopausala kvinnor, en ålder då kranskärlssjukdom är ganska vanlig. Med stöd av dessa fall och litteraturen föreslår vi att obstruktiv kranskärlssjukdom inte ska utesluta takotsubosyndrom. Avsaknad av en identifierbar infarktskyldig lesion i kranskärlen, som skulle kunna förorsaka myokardskada ledande till den observerade vänsterkamardysfunktionen, kan vara ett mer lämpligt diagnostiskt kriterium för takotsubosyndrom. Vidare bör vänsterkammarangiografi utföras när förändringarna vid kranskärlsröntgen och EKG-bilden inte överensstämmer med dem vid akut koronart syndrom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, Tanaka K, Sawada H, Aizawa T, et al. Apical cardiomyopathy (Tako-Tsubo' cardiomyopathy): reversible left ventricular dysfunction with ST segment elevation. *Jpn Circ J*. 2000;64:156-9.
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;155:408-17.
4. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):858-65.
5. Singh NK, Rumman S, Mikell FL, Nallamothu N, Rangaswamy C. Stress cardiomyopathy: Clinical and ventriculographic characteristics in 107 North American subjects. *Int J Cardiol* 2010;141:297-303.
6. Song BG, Hahn JY, Cho SJ, Park YH, Choi SM, Park JH, et al. Clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term prognosis of transient left ventricular ballooning syndrome. *Heart Lung*. 2010;39:188-95.
7. Hedberg P, Magounakis T, Dubaniewicz W, Viklund J, Carlsson J. »Brustet hjärta« eller takotsubo-kardiomyopati drabbar kvinnor i postmenopaus. Stressutlöst tillstånd som liknar hjärtinfarkt. *Läkartidningen*. 2007;104:3277-82.
8. Lind Y, Lind L, EKG-boken. Stockholm: Liber; 2010. p. 164-5.
9. Omerovic E. Att fatta rätt beslut i den kliniska vardagen – varje läkarens dilemma. Heuristik är ett eftersatt ämne i svensk läkarutbildning. *Läkartidningen*. 2010;107:1999-2001.
10. 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;27:1523-9.
11. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:333-41.
12. Haghi D, Papavassiliu T, Heggenmann F, Kaden JJ, Borggrefe M, Suselbeck T. Incidence and clinical significance of left ventricular thrombus in tako-tsubo cardiomyopathy assessed with echocardiography. *Q J Med*. 2008;101:381-6.
13. Alshakarchi J, Lindahl B. Tropoinstegring och akut hjärtsvikt vid epileptiskt anfall. *Läkartidningen*. 2010;107:1235-7.
14. Lindstedt G. Natriuretiska peptider av B-typ – markör för stressat hjärta vid takotsubo-kardiomyopati. *Läkartidningen*. 2007;104:3266.
15. Burgdorf C, Nef HM, Haghi D, Kurowski V. Tako-tsubo (stress-induced) cardiomyopathy and cancer. *Ann Intern Med*. 2010;152:830-1.
16. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352:539-48.
17. Y-Hassan S, Winter R, Henareh L. The causality quandary in a patient with stroke, takotsubo syndrome and severe coronary artery disease. *J Cardiovasc Med*. Epub 7 okt 2010.
18. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, Roik M, Piatkowski R, Opolski G. Are normal coronary arteries a typical feature of apical ballooning syndrome? *Am J Emerg Med*. 2008;26:965.e1-965.e4.
19. Winchester DE, Ragosta M, Taylor AM. Concurrence of angiographic coronary artery disease in patients with apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:612-6.
20. Gaibazzi N, Ugo F, Vignali L, Zoni A, Reverberi C, Gherli T. Tako-Tsubo cardiomyopathy with coronary artery stenosis: A case-series challenging the original definition. *Int J Cardiol*. 2009;133:205-12.
21. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y, et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. *Coron Artery Dis*. 2009;20:214-8.