

# Tako-tsubo syndrom

Karolína Poledníková, Petr Toušek

III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

## Souhrn

Tako-tsubo syndrom (TTS) je v současné době považován za zvláštní typ akutního koronárního syndromu (AKS). Spouštěcím TTS může být emoční stresová situace, ale častěji vzniká TTS v kontextu závažného nekardiálního onemocnění. Dlouhodobý osud nemocných je podobný jako u pacientů s typickým akutním koronárním syndromem. Přesný patofyzioligický mechanizmus není doposud znám, ale předpokládá se, že hlavní roli ve vzniku TTS hraje náhlá vysoká hladina katecholaminů. Přechodná dysfunkce levé komory je pak vyvolána kombinací několika patofyzioligických mechanizmů. Zatím existuje poměrně málo dat a důkazů o optimální léčbě TTS. Současná léčba se zaměřuje na léčbu a prevenci srdečního selhání a rekurenci onemocnění. Tento přehledový článek si klade za cíl přinést aktuální informace o tomto onemocnění.

**Klíčová slova:** léčba tako-tsubo syndromu – osud nemocných – patofyzioligický mechanizmus – tako-tsubo syndrom (TTS)

## Takotsubo syndrome

### Summary

Takotsubo syndrome (TTS) is currently regarded as a special type of acute coronary syndrome. The syndrome can be triggered by emotional stress factors and more often by some severe non-cardiac conditions. The long-term outcome of TTS patients is similar to those with myocardial infarction. The exact pathophysiological mechanism is not yet fully explained. Excessive amount of catecholamines released into bloodstream after stress attack plays a crucial role. The transient left ventricle dysfunction is probably caused by combination of several pathophysiological mechanism. There is little data concerning the treatment of TTS. It is important to focus on therapeutic strategies in order to eliminate risk of heart failure or TTS recurrence. The aim of the present review is to bring last known information about this disease.

**Key words:** outcome – pathophysiological mechanism – takotsubo syndrome (TTS) – treatment

## Úvod

Tako-tsubo syndrom (TTS) poprvé popsal v Japonsku v 90. letech minulého století Sato et al [1] jako kardiomiyopatiю s přechodnou dysfunkcí levé komory srdeční (LKS) prezentující se jako akutní koronární syndrom. Koronarograficky byl však zjištěn normální nález na koronárních tepnách. Původně se předpokládalo, že TTS postihuje zejména ženy v postmenopauzálním období po silném negativním emočním zážitku a že u těchto žen dojde do několika týdnů ke zlepšení funkce LKS a normalizaci klinického stavu. Dle posledního konsenzu mezinárodních odborníků se onemocnění řadí nově mezi akutní koronární syndromy (AKS) a bývá častěji vyvoláno jiným závažným nekardiálním onemocněním [2].

Vzhledem ke zlepšující se diagnostice TTS a zvýšenému zájmu odborné veřejnosti o toto onemocnění vzniklo několik registrů shromažďujících data z celého světa. Nejnovější studie a výsledky posledních výzkumů jsme shrnuli do přehledového článku.

## Pojmenování a zařazení mezi akutní koronární syndromy

V literatuře i praxi se můžeme setkat s pojmenováním Broken Heart Syndrom, Apical Ballooning nebo stresem indukovaná kardiomiyopatie [3]. Vzhledem k symptomům i dalším klinickým známkám podobným akutnímu koronárnímu syndromu, přechodné systolické dysfunkci levé komory srdeční a průkazu poruchy mikrocirkulace se doporučuje používat označení tako-tsubo syndrom [2].

## Incidence

Se zlepšující se diagnostikou a širším celkovým povědomím odborné veřejnosti roste incidence toho onemocnění, zejména u pacientů s primárně nekardiálním postižením, u nichž je TTS vyvolán fyzickým stresovým faktorem. Prevalence se pohybuje mezi 1–3 % ze všech AKS. Prevalence TTS u žen s podezřením na akutní infarkt myokardu s elevacemi ST (STEMI) může být až 5–6%. [3].

I když byl TTS popsán u všech věkových skupin (nejmladším pacientem bylo předčasně narozené dítě ve 28. týdnu), naprostou převahu tvoří ženy (90 %) v průměrném věku 70 let [3]. Téměř všechny postižené ženy jsou v postmenopauzálním období. Ženy ve věku nad 55 let mají 5krát větší riziko rozvoje TTS než mladší ženy a 10krát větší riziko než muži [3]. O vlivu příslušnosti k určité rase nejsou přesná data, ale předpokládá se, že TTS je vzácnější u afroamerické rasy. Tato skupina je však postižena závažnějšími komplikacemi.

### Spouštěcí faktory

Původně se předpokládalo, že TTS vzniká na podkladě negativních emocionálních zážitků, jako smrt v rodině, rozvod, úzkostné poruchy atd. Ukazuje se však, že i šťastné události mohou mít vliv na rozvoj TTS. Proto se také v literatuře použil termín Happy Heart Syndrome [4]. Vedle silných emocionálních zážitků je druhým spouštěcím mechanizmem fyzický stresový faktor u pacientů s primárně nekardiálním onemocněním, kteří jsou hospitalizováni na ARO nebo JIP s těžkým traumatem, po operaci, s neurologickým onemocněním, při alteraci plicního onemocnění, s infekčním onemocněním nebo po popáleninovém traumatu. Nemocných této skupiny přibývá se zlepšující se diagnostikou, mají však horší prognózu [5]. Podle mezinárodního registru InterTAK Registry se u 28 % pacientů nejzistí žádný zjevný spouštěč [3].

### Patofyzioligický mechanizmus

Přesný patofyzioligický mechanizmus není zatím objasněn. Klíčovou roli hraje aktivace sympatiku, při níž dochází k excesivnímu vyplavení katecholaminů a jsou aktivovány specifické části mozku. Vysoká hladina katecholaminů má podíl na vzniku endoteliální dysfunkce mikrocirkulace, spazme koronárních arterií nebo přímé toxicitě na kardiomyocyty [6,7].

Nejnovejší poznatky ukazují, že základní patofyziologie TTS není omezena pouze na samotný kardiovaskulární systém, ale velmi pravděpodobně na interakci

mozek – srdce, jak dokládá poslední studie autorů z kardiocentra v Curychu (Zürichu) [8]. Podle této studie dochází u pacientů s TTS k narušení spojení autonomního a limbického systému nejen v akutní fázi, ale přetravá i několik měsíců po inzultu. Tato zjištění naznačuje, že osa „mozek – srdce“, která byla poprvé popsána v roce 1984 Burrowem, by mohla hrát důležitou roli v patofiziologii a přispět k pochopení TTS [8].

### Diagnostická kritéria

Vzhledem k obtížné diagnostice TTS bylo vytvořeno v průběhu let několik diagnostických strategií z různých kardiologických skupin – Mayo kritéria, japonské postupy, Göthenburšká kritéria a jiné. Z největšího mezinárodního registru TTS byla vytvořena švýcarskou skupinou InterTAK diagnostická kritéria, v nichž již nejsou využívacím faktorem feochromocytom nebo současné postižení koronárních tepen [3]. Tab. 1 ukazuje InterTAK diagnostická kritéria. Z laboratorních hodnot jsou pro onemocnění typické méně výrazně zvýšené hodnoty troponinu a více zvýšené hodnoty natriuretických peptidů (NT-proBNP). Jsou však popsány případy, které dokládaly postižení koronárních tepen, ale lokalitu neodpovídaly echokardiografické lokalizaci poruchy kinetiky [2,3,9].

### Postižení myokardu

Dle poruchy kinetiky se rozlišují 4 základní typy TTS na základě lokalizace poruchy kinetiky [10,11] (obr.). Nejčastějším typem (zhruba v 80 %) je apikální forma s rozsáhlým postižením hrotu a přilehlých oblastí. Druhou nejčastější je forma midventrikulární (asi 15 %), jejíž incidence narůstá. Zbylé 2 typy jsou vzácnější – forma fokální a bazální. S odstupem několika dní až týdnů, dle závažnosti postižení, dochází k reverzibilitě systolické funkce LKS. Nejnovější studie ukazují, že přes zachovalou systolickou funkci LKS přetravá diastolické postižení levé komory srdeční [10]. Pacienti s TTS mohou i s odstupem několika měsíců vykazovat známky srdečního selhání, a dochází tak k rozvoji dlouhodobého fenotypu srdečního selhání.

**Tab. Mezinárodní diagnostická kritéria (InterTAK Diagnostic Criteria)**

echokardiografický nález	Pacienti vykazují přechodnou dysfunkci levé komory srdeční (hypokineze, akineze nebo dyskineze) prezentující se jako apikální „ballooning“ nebo midventrikulární, bazální nebo fokální porucha kinetiky. Současné může být postižení pravé komory srdeční.
spouštěcí faktor	Tako-tsubo syndromu (TTS) může předcházet emoční, fyzický nebo kombinovaný spouštěcí faktor, ale není to podmínka.
nové spouštěcí mechanizmy	Neurologické postižení (např. subarachnoidální krvácení, cévní mozková příhoda nebo epilepsie) stejně jako feochromocytom můžou sloužit jako spouštěcí faktor pro TTS.
EKG změny	Většinou jsou přítomny nové EKG nálezy (elevace ST-segmentu, deprese ST segmentu, inverze T vlny, prodloužení QTc), ale je popsáno několik vzácných případů bez EKG změn.
laboratorní hodnoty	Hladina kardiálních biomarkerů (troponin, kreatinkináza) je ve většině případů středně zvýšená, významná elevace je typická u natriuretických peptidů.
současné postižení koronárních tepen	Významné postižení koronárních tepen není kontraindikace u TTS.
vyloučení infekční myokarditidy	Pacienti s TTS nesmí mít žádný průkaz infekční myokarditidy.
epidemiologie	Ovlivněny jsou především ženy po menopauze.

Vyvrací to původní představu, že se jedná o plně reverzibilní onemocnění. Kromě akutních závažných komplikací dochází tedy k dlouhodobému symptomatickému a funkčnímu poškození spojenému s přetrvávající subklinickou srdeční dysfunkcí [10,11].

## Léčba

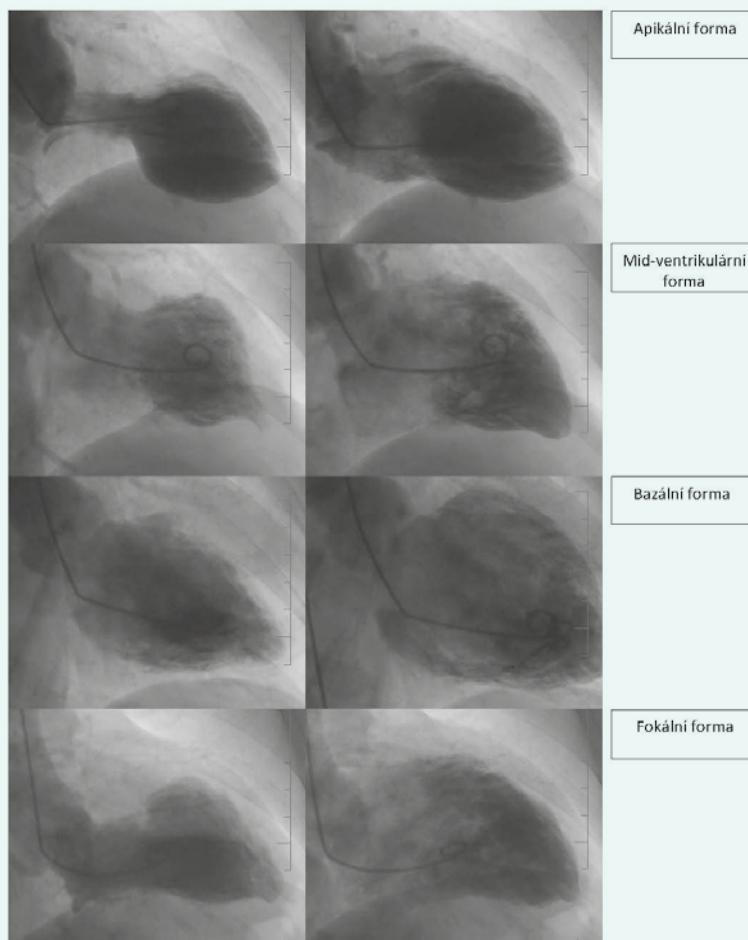
Zatím neexistují žádná doporučení jak terapeuticky postupovat u pacientů s TTS. Nyní vycházíme z klinických zkušeností a symptomatické léčby. V akutní fázi u hemodynamicky nestabilních pacientů je podávání kardiotropní léčby, které ještě zvyšuje hladinu katecholaminů, kontroverzní, byť se u 20–40 % kritických pacientů s TTS podávají [12]. S příznivým efektem na hemodynamiku u TTS by mohlo být podávání levosimendanu z jeho ionotropním účinkem, jak ukazují poslední data [12,13]. U stabilních pacientů je základem terapie srdečního selhání zahrnující diuretika, ACEI/ARB

a betablokátory. Původní myšlenka, že betablokátory budou pilířem chronické terapie TTS, se ukázala jako mylná. Poslední studie ukazují, že podávání betablokátorů v chronické terapii nemá žádný prognostický význam, dokonce u pacientů užívající betablokátory došlo k rekurenci onemocnění [11]. Příznivé výsledky z hlediska dlouhodobé prognózy jsou u terapie ACEI nebo ARB [3,11]. U pacientů s TTS by měla být v akutní fázi zvážena antikoagulační terapie. U dysfunkční levé komory srdeční s akinezí až aneuryzmatickým vyklenutím hrotu je spojené vysoké riziko vzniku trombů.

## Komplikace a prognóza

V akutní fázi onemocnění může dojít k závažným komplikacím, které můžou být až život ohrožující, a to hlavně u pacientů s fyzičkým stresovým faktorem. Asi u 5 % pacientů dochází k recidivě onemocnění [3]. V závažných případech může dojít k oběhovému i respiračnímu se-

**Obr. Na přístrojovém záznamu je zobrazena ventrikulografie: v levé části obrázků **levé komory v systolické fázi s patrnou poruchou regionální funkce** (celkem 4 typy poruch regionální funkce) a v pravé části **levé komory v diastolické fázi**. Přístrojový záznam je uveřejněn s laskavým svolením III. interní-kardiologické kliniky 3. LF UK a FN KV, Praha**



Ihání s nutností katecholaminové podpory, invazivní ventilace, dále se mohou rozvinout maligní arytmie. Tyto komplikace můžou vést až ke smrti.

Z dat InterTAK registru byla vybrána skupina pacientů s TTS, u kterých se zkoumala jak krátkodobá, tak dlouhodobá prognóza ve srovnání s pacienty s AKS [5]. Z provedené analýzy nebyly zjištěny významné rozdíly v samotné skupině pacientů s TTS podle typu spouštěcího faktoru.

Pacient s fyzickým stresovým faktorem má vstupně vyšší tepovou frekvenci, to může souviseť s větším vyplavením katecholaminů. Mají také vyšší hodnoty zánečlivých parametrů – C-reaktivního proteinu a leukocytózu, je tedy velmi pravděpodobné, že korelace těžké srdeční dysfunkce a zvýšené zánečlivé odpověďi vede k horším výsledkům. Tito pacienti mají tedy výrazně horší prognózu než „typický“ TTS pacient – žena v postmenopauzárním období s psychickým spouštěcím faktorem [5]. Nejvíce je to vyjádřeno u pacientů s neurologickým onemocněním. Jistě je to ovlivněno základním onemocněním, na druhou stranu zvýšená mortalita u těchto pacientů je nejspíše daná kombinací neurologického postižení a vlivu TTS.

Výsledky srovnávací studie ukázaly, že obecně prognóza pacientů s TTS je srovnatelná s pacienty s akutním koronárním syndromem. Pacienti, jejichž spouštěcí faktor bylo závažné nekardiální postižení, měli dokonce vyšší mortalitu, než byla u akutních koronárních syndromů [5,9,11]. Celkově nejhorší prognózu měli pacienti, jejichž fyzický stresový faktor vznikl na základě neurologického onemocnění [5].

## Závěr

Tako-tsubo syndrom je onemocnění, se kterým se mohou setkávat kardiologové, ale i lékaři jiných odborností pečující o závažné nemocné pacienty. Jedná se o onemocnění, které může mít závažnou prognózu a často vyžaduje multidisciplinární přístup v diagnostice i léčbě. Jistě bude ještě věnováno hodně úsilí, aby byly poznány přesné patofyziologické mechanizmy vzniku tohoto onemocnění a tomu přizpůsobená adekvátní léčba.

*Práce podpořena programem Univerzitní výzkumná centra Univerzity Karlovy č. UNCE/MED/002 a z OP VVV projektem Intervenční léčba život ohrožujících kardiovaskulárních onemocnění – INTERCARDIS, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.16\_026/0008388.*

## Literatura

- Sato H. 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. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing 1990: 56–64.
- Pelliccia F, Sinagra G, Elliott P et al. Takotsubo is not a cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018; 254: 250–253. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.009>>.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part i): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018; 39(22): 2032–2046. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1093/euroheartj/ehy076>>.
- Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016; 37(37): 2823–2829. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1093/euroheartj/ehv757>>.
- Ghadri JR, Kato K, Cammann VL et al. Long-Term Prognosis of Patients with Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(8): 874–882. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.016>>.
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352(6): 539–548. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa043046>>.
- Pelliccia F, Kaski JC, Crea F et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation* 2017; 135(24): 2426–2441. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121>>.
- Templin C, Hänggi J, Klein C et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2019; 40(15): 1183–1187. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1093/euroheartj/ehz068>>.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373(10): 929–938. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>>.
- Scally C, Rudd A, Mezincescu A et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes after Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation* 2017; 137(10): 1039–1048. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841>>.
- Ghadri JR, Cammann VL, Templin C et al. International Takotsubo (InterTAK) Registry. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016; 1(3): 335–340. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0225>>.
- Komamura K, Fukui M, Iwasaku T et al. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol* 2014; 6(7): 602–609. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.4330/wjc.v6.i7.602>>.
- Padayachee L, Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? *Heart Lung Circ* 2007; 16(Suppl 3): S65–S70. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.hlc.2007.03.018>>.

**prof. MUDr. Petr Toušek, Ph.D., FESC**

✉ [petr.tousek@fnkv.cz](mailto:petr.tousek@fnkv.cz)

III. interní-kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

[www.fnkv.cz](http://www.fnkv.cz)

Doručeno do redakce 28. 3. 2019

Přijato po recenzi 23. 9. 2019