



Kasuistika | Case report

Tako-tsubo kardiomyopatie u pacientky s esenciální trombocytemií léčené anagrelidem: kasuistika

(Takotsubo cardiomyopathy in a patient with essential thrombocythemia treated with anagrelide: Case report)

Lenka Eremiášová, Josef Marek, Tomáš Paleček, Aleš Král, Michael Aschermann, Aleš Linhart, Vilém Danzig

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Kardiovaskulární centrum, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 20. 12. 2016

Přijat: 20. 5. 2017

Dostupný online: 2. 8. 2017

Klíčová slova:

Anagrelid

Inhibitor fosfodiesterázy III

Levá komora

Tako-tsubo kardiomyopatie

Trombocytemie

SOUHRN

Tako-tsubo kardiomyopatie je relativně vzácný syndrom, pro který jsou charakteristické reverzibilní lokalizované poruchy kinetiky, zejména apikálních a středních segmentů levé komory. Velmi často imituje akutní koronární syndrom. Přesné patofyziologické mechanismy nejsou zcela známy. Za hlavní příčinu této kardiomyopatie je považována silná stresová zátěž. V ojedinělých případech může být tako-tsubo kardiomyopatie způsobena i jinými faktory. Prezентujeme vzácný případ stresové kardiomyopatie vzniklý v souvislosti s léčbou anagrelidem. Anagrelid je nejčastěji podáván pacientům s esenciální trombocytemií. Patří mezi inhibitory fosfodiesterázy III a prostřednictvím specifických signálních drah působí i na myokard. Naše kasuistické sdělení jako první v České republice popisuje případ tako-tsubo kardiomyopatie vzniklé v souvislosti s podáváním vysokých dávek anagrelidu.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Takotsubo cardiomyopathy is a rare syndrome. Most often imitates acute coronary syndrome. It is characterized by transient wall motion abnormalities, especially in the apical segments of the left ventricle. Less frequently it is possible to find transient akinesis or dyskinesis in the mid-ventricular segments of the left ventricle. Pathophysiological mechanisms are not completely clear. The main cause of stress cardiomyopathy is stress insult. But in rare cases takotsubo cardiomyopathy can be caused by other conditions. We reported a rare case of takotsubo cardiomyopathy caused by high dose anagrelide therapy. Anagrelide is most often used in patients with thrombocythemia. It belongs to phosphodiesterase III inhibitors and through specific pathways has certain effects on myocardium. It is the first case of takotsubo cardiomyopathy resulting from anagrelide therapy in the Czech Republic.

Keywords:

Anagrelide

Left ventricle

Phosphodiesterase III inhibitor

Takotsubo cardiomyopathy

Thrombocythemia

Adresa: MUDr. Lenka Eremiášová, II. interní klinika kardiologie a angiologie, Kardiovaskulární centrum, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: lenka.eremiasova@vfn.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.05.013

Úvod

Tako-tsubo kardiomyopatie je poměrně vzácný syndrom poprvé popsán v 90. letech v Japonsku [1]. Bývá také označován jako syndrom zlomeného srdce, stresová kardiomyopatie či transitorní balonování levé komory (transient left ventricular apical ballooning). Je charakteristický přechodnou poruchou kinetiky postihující zejména apikální, méně často i střední (tzv. mid-ventricular tako-tsubo) segmenty levé komory (LK). Poruchy stažlivosti LK mohou imitovat akutní koronární syndrom, nicméně nálezy na epikardiálních koronárních tepnách je normální [2].

Prevalence je udávána mezi 1–2 % pacientů přijímaných na jednotky intenzivní péče s podezřením na akutní koronární syndrom [3]. Mezi nemocnými převažují postmenopauzální ženy ve věkovém rozmezí 60–76 let [4].

Patofyziologické mechanismy nejsou zcela jasné. Jako nejčastější příčina omráčeného myokardu se uvádí vysoká koncentrace katecholaminů [5], koronární spasmy či mikrovaskulární dysfunkce [6]. Naše kasuistika ukazuje, že kromě stresové zátěže může být příčinou stresové kardiomyopatie i vysoce dávkovaná léčba specifickými přípravky.

Kasuistika

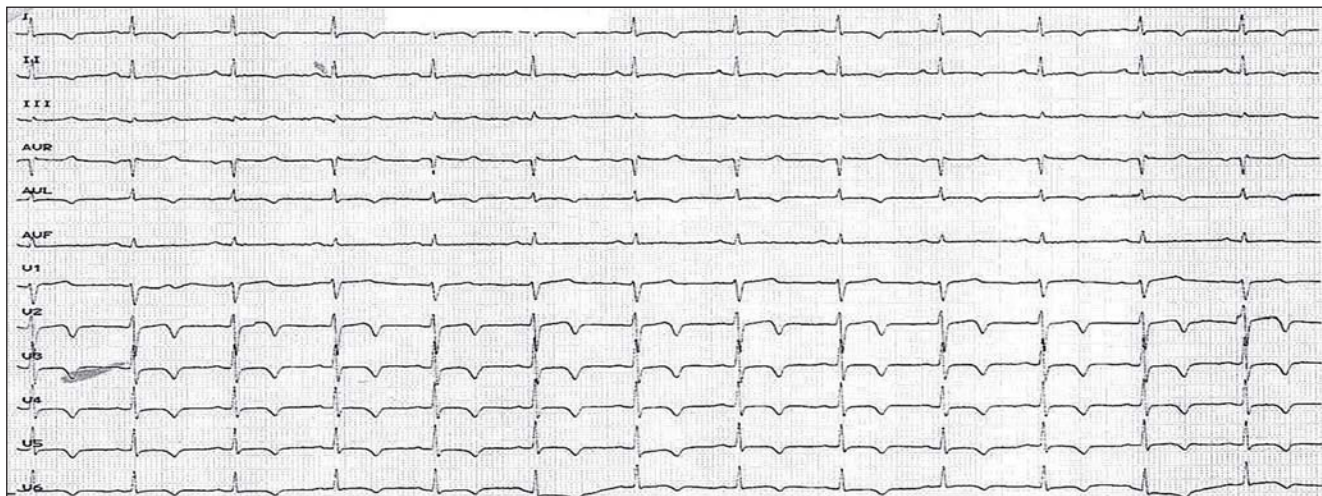
Jednašedesátiletá pacientka, s dlouholetou anamnézou esenciální trombocytemie, užívající specifickou kombinovanou léčbu hydroxycarbidem a anagrelidem, přišla na plánovanou hematologickou kontrolu. Během vyšetření došlo nečekaně ke vzniku celkové slabosti, která byla doprovázena náhle vzniklou dušností a píchavou bolestí v levém prekorдию. Ošetřující hematolog na základě kombinace klinických symptomů a průběhu dosavadní léčby vyslovil podezření, že by se u nemocné se stále progredující trombocytemií (nereagující ani na navyšování léčby anagrelidem v posledním půl roce) mohlo jednat o příznaky plicní embolizace. Pacientka byla ve stabilizovaném stavu, hemodynamicky a ventilačně stabilní, odeslána k hospitalizaci a dalšímu dovyšetření na kardiologické lůžko intermediární péče.

V době přijetí udávala stále silnou, píchavou bolest v levém hemithoraxu. Na vstupním EKG byly naznačeny 1mm



Obr. 2 – Vstupní echokardiografie (dvojdutinová apikální projekce) s akinezi apikálních a hypokinezi středních segmentů LK

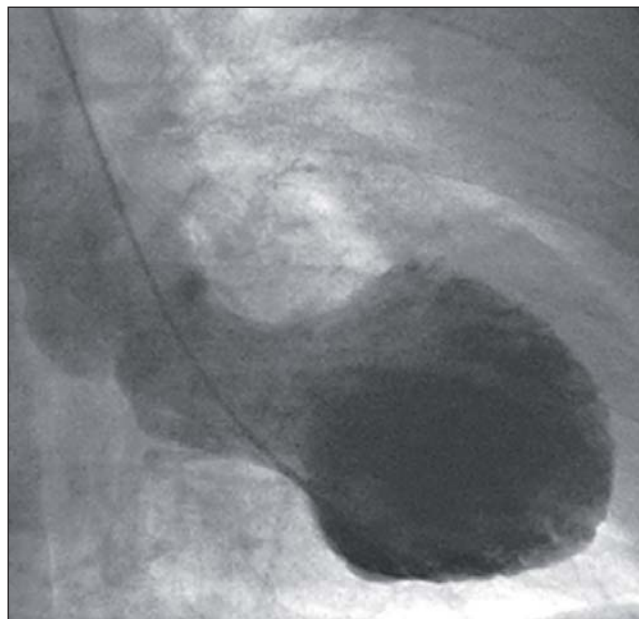
elevace úseku ST s koronárním T ve svodech V_{2-6} (obr. 1). Vstupní echokardiografické vyšetření prokázalo rozsáhlé poruchy kinetiky v oblasti hrotu a přilehlých apikálních segmentů (akinezi) a hypokinezi středních segmentů LK (obr. 2). Systolická funkce LK byla středně těžce alterová-



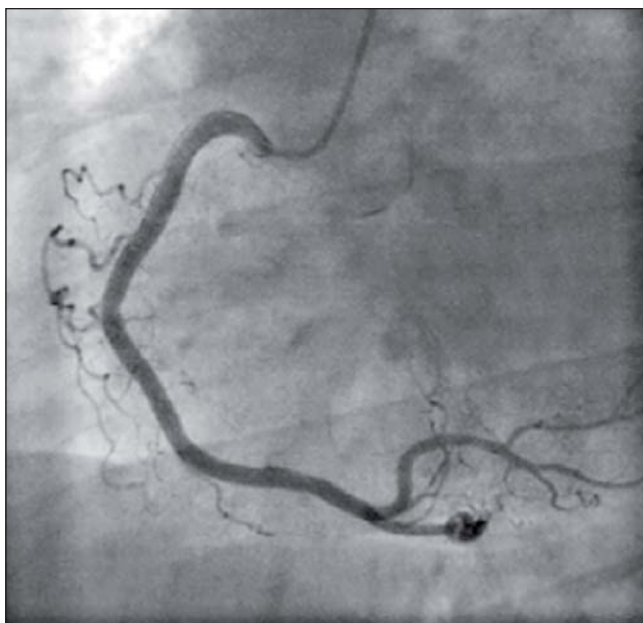
Obr. 1 – Vstupní EKG



Obr. 3 – Levá věnčitá tepna



Obr. 5 – Levostranná ventrikulografie



Obr. 4 – Pravá věnčitá tepna

na, ejekční frakce (EF) byla spočítána metodou Simpson biplane na 39 %.

Pro podezření na subakutní infarkt myokardu s elevací úseku ST (STEMI) přední stěny bylo provedeno urgentní koronarografické vyšetření. Nález na epikardiálních věnčitých tepnách byl však normální (obr. 3, 4). Rozuzlení případu přinesla až levostranná ventrikulografie, která zobrazila typický obraz tako-tsubo kardiomyopatie (obr. 5). Z laboratorního vyšetření byla zjištěna mírná elevace troponinu I (TnI 1,06 µg/l, norma do 0,03 µg/l).

Na základě výsledků klinických vyšetření a po podrobném doplnění anamnézy včetně vyloučení stresového inzultu v pacientčině okolí (sama rezolutně stresovou zátěž odmítala) se jako jediná možná příčina vzniklé stresové

kardiomyopatie jevila vysoce dávkovaná léčba anagrelidem. Po dohodě s ošetřujícím hematologem byla léčba anagrelidem ukončena a nahrazena duální protidestičkovou léčbou, v kombinaci kyselina acetylsalicylová a clopidogrel. Promptně po ukončení terapie anagrelidem odezněly i symptomy nemocné a došlo k normalizaci TnI. Po nastavení medikace byla pacientka v celkově dobrém stavu propuštěna do domácí péče.

S odstupem tří měsíců jsme provedli kontrolní echokardiografické vyšetření, které prokázalo zlepšení EFLK (z 39 % na 50 %) spolu s pozvolnou obnovou kinetiky postižených segmentů LK.

Diskuse

Anagrelid je inhibitor fosfodiesterázy III, který je používán k selektivní redukci trombocytů u nemocných s esenciální trombocytemií, eventuálně k redukci počtu trombocytů u jiných myeloproliferativních onemocnění [7]. Jeho biologický poločas je velmi krátký, proto musí být podáván několikrát denně [7].

V malých dávkách redukuje velikost a ploiditu megakaryocytů, ve vyšších dávkách získává inhibiči fosfodiesterázy antiagregační účinky [8].

Jako inhibitor fosfodiesterázy III má anagrelid jisté účinky i na myokard. Prostřednictvím nitrobuněčné signalizace působí na srdeční sval pozitivně inotropně a chronotropně. Těchto účinků je dosaženo zvýšením cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), který v další části signální dráhy umožňuje vazbu katecholaminů na β_1 -adrenergní receptory [9].

Při vyšším dávkování může anagrelid prostřednictvím aktivace sympatiku působit i spasmy epikardiálních koronárních arterií [10].

Jako první byla asociace mezi léčbou anagrelidem a tako-tsubo kardiomyopatií popsána v kasuistickém sdělení R. Proiettiho [10]. Ve své práci uvedl, že u tohoto kon-

krétního typu tako-tsubo kardiomyopatie je echokardiograficky patrné zejména postižení kinetiky středních segmentů LK na rozdíl od kardiomyopatie vyvolané silným stresorem (zde bývá postižení dominantně jen hrotu LK a přilehlých apikálních segmentů) [10]. Toto zjištění jsme prokázali i v našem kasuistickém sdělení. Vznik tako-tsubo kardiomyopatie či dilatační kardiomyopatie při léčbě anagrelidem je vzácný, což dokládají i jednotlivá kasuistická sdělení [11]. Vůbec nejčastějším kardiálním nežádoucím účinkem této léčby jsou palpitace, které vnímá většina jedinců již při zahájení léčby. Nicméně podle výsledků italské studie však toto toxické působení anagrelidu není příčinou vážných, život ohrožujících arytmií [12].

I přes své kardiotoxické účinky je léčba anagrelidem stále důležitou součástí v terapii u nemocných s esenciální trombocytemií. Ani případná ischemická choroba srdeční není důvodem k přerušení léčby [13], ale jen ke snížení dávkování s cílem zmírnit nežádoucí účinky. Důležitá je mezioborová spolupráce hematologů a kardiologů s optimální volbou léčebné strategie.

Závěr

Tako-tsubo kardiomyopatie je relativně vzácné onemocnění, nejčastěji imitující akutní koronární syndrom. Prakticky vždy dochází k postupné spontánní restituci funkce levé komory srdeční. Vyvolávající příčinou nemusí být vždy jen těžká životní událost; naše kasuistika popisuje první dokumentovaný případ tako-tsubo kardiomyopatie vzniklé při podávání anagrelidu v České republice.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Prohlašuji jménem všech autorů, že pacient z kasuistiky udělil informovaný souhlas.

Literatura

- [1] H. Sato, H. Tateishi, T. Uchida, Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm, *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*, vol. 56, 1990.
- [2] K.A. Bybee, T. Kara, A. Prasad, et al., Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction, *Annals of Internal Medicine* 141 (2004) 858–865.
- [3] V. Kurowski, A. Kaiser, K. von Hof, et al., Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy) frequency, mechanisms, and prognosis, *Chest Journal* 132 (2007) 809–816.
- [4] A. Prasad, G. Dangas, M. Srinivasan, et al., Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 83 (2014) 343–348.
- [5] H. Paur, P.T. Wright, M. Sikkil, et al., High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy, *Circulation* 126 (2012) 697–706.
- [6] K. Dote, H. Sato, H. Tateishi, et al., [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases], *Journal of Cardiology* 21 (1990) 203–214.
- [7] C.M. Kessler, Thrombocytosis: essential thrombocythemia and reactive causes, *Consultative Hemostasis and Thrombosis* 29 (2013) 298.
- [8] R. Landolfi, B. Rocca, C. Patrono, Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 20 (1995) 203–222.
- [9] C.W. James, Anagrelide-induced cardiomyopathy, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 20 (2000) 1224–1227.
- [10] R. Proietti, A. Rognoni, F. Ardizzone, et al., Atypical Takotsubo syndrome during anagrelide therapy, *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)* 10 (2009) 546–549.
- [11] S.H. Lee, Y.-S. Kim, Reversible dilated cardiomyopathy associated with long-term anagrelide therapy in a patient with chronic myeloproliferative disease: a serial 2-dimensional speckle tracking echocardiographic study, *International Journal of Cardiology* 173 (2014) e45.
- [12] L. Gugliotta, A. Tieghi, G. Tortorella, et al., Low impact of cardiovascular adverse events on anagrelide treatment discontinuation in a cohort of 232 patients with essential thrombocythemia, *Leukemia Research* 35 (2011) 1557–1563.
- [13] A. Piccin, G. Tortorella, M. Primerano, et al., Acute coronary syndrome in essential thrombocytosis is not a contraindication per se to anagrelide therapy: acute coronary syndrome in essential thrombocytosis, *Journal of Blood Disorders* 1 (2014) 2.