



Rozvoj tako-tsubo kardiomyopatie u pacientky s endokrinně aktivním tumorem nadledviny – feochromocytomem

Ivana Havlová¹, Antonín Novák¹, Jiří Herman¹, Marian Bystroň¹, Pavel Červinka¹, Tomáš Zelinka²

¹ K.Z., a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Klinika kardiologie, Ústí nad Labem

² III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

Havlová I, Novák A, Herman J, et al. **Rozvoj tako-tsubo kardiomyopatie u pacientky s endokrinně aktivním tumorem nadledviny – feochromocytomem.** *Cor Vasa* 2011;53:717–721.

Tako-tsubo kardiomyopatie je charakterizovaná přechodnou dysfunkcí levé komory a je spojena s bolestí na hrudníku, EKG změnami imitujícími akutní koronární syndrom, pozitivitou kardiomarkerů při nepřítomnosti významného poškození koronárních tepen, většinou v návaznosti na předchozí stresující událost. Přesná příčina tako-tsubo není zcela jasně vysvětlena, ale pravděpodobně jde o prudký vzestup hladiny katecholaminů, který vyvolá myokardiální dysfunkci. V naší kasuistice prezentujeme případ 47leté pacientky s rozvojem tako-tsubo kardiomyopatie indukované nadprodukcí katecholaminů při feochromocytomu pravé nadledviny.

Klíčová slova: Tako-tsubo kardiomyopatie – Dysfunkce levé komory – Feochromocytom – Katecholaminy – Toxická katecholaminová kardiomyopatie

Havlová I, Novák A, Herman J, et al. **Development of tako-tsubo cardiomyopathy in a patient with hormonally active adrenal tumor – feochromocytome.** *Cor Vasa* 2011;53:717–721.

Tako-tsubo cardiomyopathy is characterized by transient left ventricular dysfunction connected with chest pain, ECG changes imitating acute myocardial infarction with cardiac markers elevation, without obstructive coronary artery disease, in consequence of stress situation. Exact cause of tako-tsubo cardiomyopathy remains unknown, although several pathophysiological mechanisms have been proposed. Probable reason is a high level of catecholamines which causes a myocardial dysfunction. In our case report we describe a case of a 47-year-old female with tako-tsubo cardiomyopathy which was induced by catecholamine overproduction in association with pheochromocytoma of right adrenal gland.

Key words: Tako-tsubo cardiomyopathy – Left ventricular dysfunction – Pheochromocytoma – Catecholamines – Toxic catecholamine cardiomyopathy

Adresa: MUDr. Ivana Havlová, K.Z., a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Kardiologické oddělení, Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, e-mail: ivana.havlova@mnul.cz

Popis případu

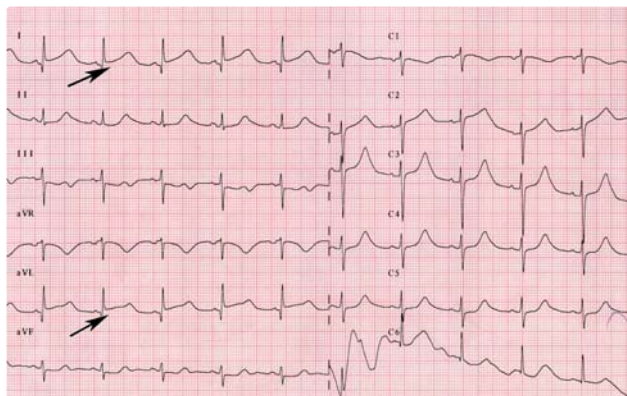
V této kasuistice představujeme pacientku, která byla hospitalizovaná na našem pracovišti s podezřením na akutní koronární syndrom, konečnou diagnózou byla tako-tsubo kardiomyopatie při tumoru nadledviny produkujícím katecholaminy (feochromocytomu).

Sedmačtyřicetiletá žena s anamnézou Crohnovy choroby, bez dalších komorbidit, byla přijata do spádového interního zařízení pro palpitace, presynkopy a bolesti v epigastriu s propagací za dolní sternum. Kromě zvýšeného krevního tlaku (TK 150/100 mm Hg) byl objektivní nález v mezích normy. Pro suspekci na akutní infarkt myokardu – STEMI

boční stěny (obrázek 1) byla odeslána k urgentní selektivní koronarografii (SKG) na naše pracoviště.

Nemocná byla standardně předlčena kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávce 500 mg, heparinem (UFH) 5 000 j. i.v. a clopidogrelem 600 mg p.o. Krátce před překladem byl zaznamenán krátký paroxysmus nesetrválé komorové tachykardie (nsKT) provázený výrazným zvýšením krevního tlaku (obrázek 2). Stav byl zvládnut podáním isosorbid dinitrátu i.v. a kontinuální infuzí 1% mesocainu.

Urgentní SKG však neprokázala významnou stenózu koronárních tepen. Ventrikulografie levé komory zobrazila dyskinezi hrotové části, hyperkontraktilitu bazálních



Obrázek 1 Vstupní EKG – šipky ukazují elevované úseky ST ve svodech I, aVL

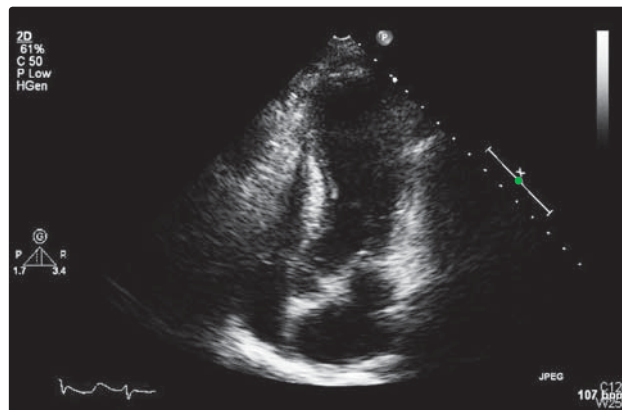
segmentů a těžkou systolickou dysfunkcí LK. Během výkonu byly zaznamenány recidivující paroxysmy nsKT typu torsades de pointes a hypertenze s hodnotami TK až 220/140 mm Hg. V rámci diferenciální diagnostiky (EKG obraz, normální koronarogram, typický obraz LK na ventrikulografii) bylo pomýšeno právě na diagnózu tako-tsubo kardiomyopatie.

Po přijetí na koronární jednotku byl na EKG zjištěn flutter síní s frekvencí komor kolem 150–160/min. Pacientka byla agitovaná, neklidná, tachypnoická, ostatní fyzikální nálezy byly opět v mezích normy. Krevní tlak byl normalizován intravenózním podáním urapidilu. Z biochemických ukazatelů byla patrná pozitivita kardiomarkerů (troponin I 3,56 ng/ml, CK 3,9 μ kat/l, CK-MB 0,77 μ kat/l), lehká hypokalemie, hyperglykemie (18,9 mmol/l). Pro přítomnou kvalitativní poruchu vědomí bylo provedeno CT mozku společně s kontrastním angiografickým CT vyšetřením plicnice a aorty. CT mozku bylo bez známek intrakraniální hemoragie či edému mozkové tkáně, nebyla prokázána ani embolie plicnice či disekce aorty. Na zachycených scanech z epigastria byla zobrazena ložisková expanze v oblasti pravé nadledviny, velikosti 48 × 40 × 41 mm (viz obrázek 2).

Echokardiografie potvrdila systolickou dysfunkci LK s ejekční frakcí 25 % a poruchou kinetiky odpovídající nálezu na ventrikulografii (obrázek 3). Byly zjištěny známky vysokého plnicího tlaku LK a byla zachycena též expanze



Obrázek 2 CT snímek zachycující oblast epigastria s tumorem nadledviny (šipka)

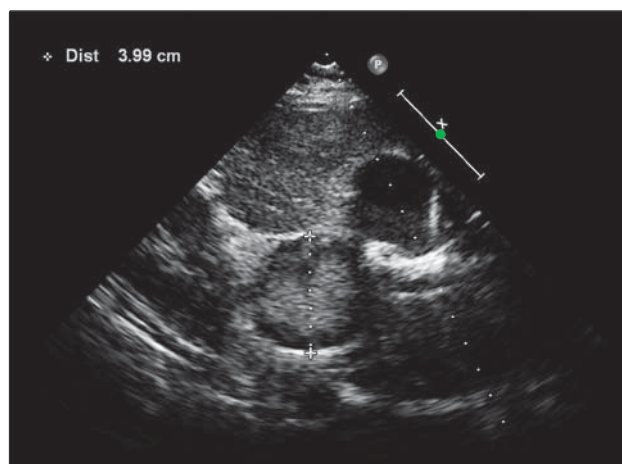


Obrázek 3 Echokardiografický snímek LK ze čtyřdutinové projekce – vyklenování hrotu LK

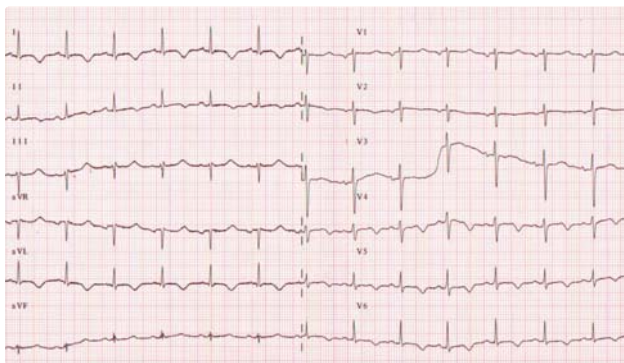
v místě pravé nadledviny velikosti 38 × 40 mm s hypoechogenním okrajem (v souladu s CT nálezem – obrázek 4).

Na základě výsledků provedených vyšetření a klinického stavu pacientky (systolická dysfunkce LK, paroxysmální hypertenze, paroxysmy komorové tachykardie, nálezy na CT a ultrasonografii, hyperglykemie) bylo vysloveno podezření na feochromocytom. Diagnóza byla potvrzena zvýšeným obsahem kyseliny vanilmandlové v moči (430 mg/24 h). Během pobytu na našem pracovišti byla nastavena perorální antihypertenzní terapie s přihlédnutím k dysfunkci LK (inhibitory ACE a kličková diuretika). Kontrolní echokardiografické vyšetření srdce (s odstupem tří dnů) ukázalo trvalou systolickou dysfunkci a poruchu kinetiky LK, došlo ke zlepšení diastolické funkce. Laboratorně byla zachycena dynamika hodnot troponinu I (3,56 ... 6,35 ... 7,89 ... 4,18 ... 1,0 ng/ml), obdobně i CK a CK-MB, na EKG byly zaznamenány dynamické změny úseku ST-T: vývoj hluboce negativních vln T, mírné prodloužení intervalu QT (obrázek 5).

Po potvrzení diagnózy feochromocytomu a pečlivé předoperační přípravě alfa- a beta-blokátory byla na III. interní klinice VFN v Praze provedena laparoskopická adrenalektomie – odstraněna pravá nadledvina s tumorem velikosti 55 × 45 × 38 mm s ložisky hemoragie (obrázky 6 a 7). Histologicky byl potvrzen feochromocytom, výrazně mitoticky



Obrázek 4 Ultrazvukové vyšetření – tumor v oblasti pravé nadledviny velikosti 38 × 40 mm



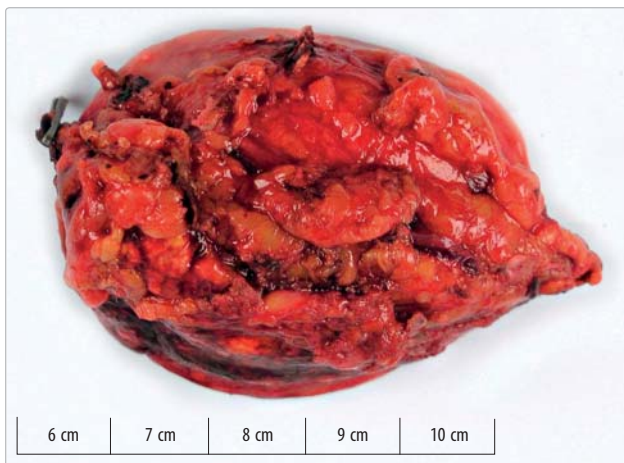
Obrázek 5 EKG 13. den po přijetí – na tomto EKG je zachycen již normalizovaný úsek ST, negativita T a prodloužený interval QT

aktivní, bez nekrotizace či invazivního růstu do okolních tkání (obrázek 8).

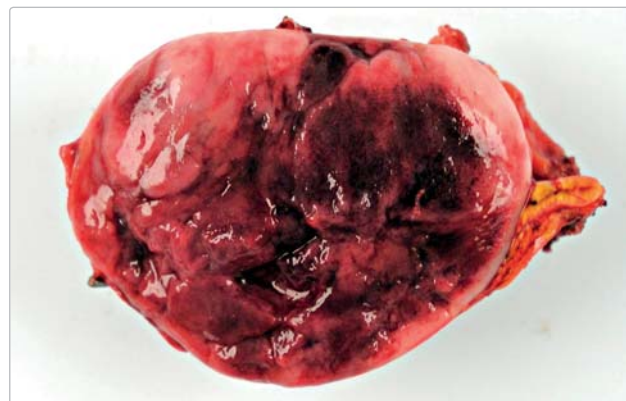
Pooperační výsledky prokázaly velmi dobrý efekt provedené adrenalectomie (normalizace plazmatických metanefrinů, močových katecholaminů i chromograninu), došlo k obnovení normální systolické funkce LK. Pacientka byla propuštěna sedmý pooperační den v dobrém stavu do domácího ošetření. Při ambulantní kontrole po šesti měsících byla pacientka asymptomatická, bez antihypertenzní medikace, TK 109/77 mm Hg, TF 68/min. Kontrolní odběr plazmatických metanefrinů neprokázal recidivu tumoru. Rovněž byly normalizovány úseky ST-T a interval QT na EKG.

Teorie

Tako-tsubo kardiomyopatie (synonyma: stresová kardiomyopatie, transient apical ballooning syndrome, broken heart syndrome, neurogenní omráčení myokardu) je relativně nová jednotka, popisovaná poprvé počátkem 90. let, charakterizovaná reverzibilní systolickou dysfunkcí LK s typickým aneurysmatickým vyklenováním hrotové části LK (obrázek 9), bez prokazatelného významného aterosklerotického postižení koronárních tepen. Syndrom imituje akutní koronární syndrom s elevací úseků ST s následnou změnou T, avšak asi u 15 % pacientů je EKG normální nebo jsou přítomny nespecifické změny,



Obrázek 6 Exstirpovaný tumor

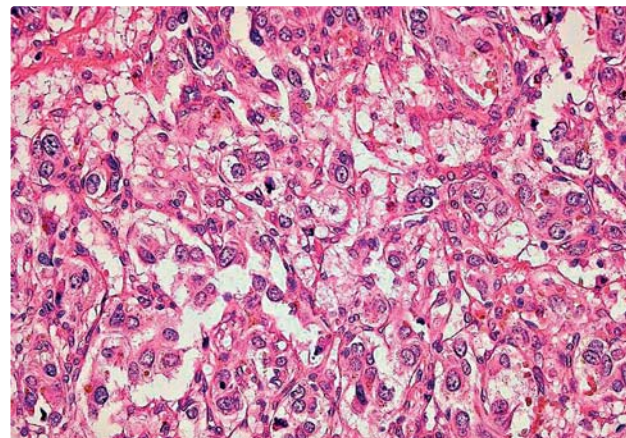


Obrázek 7 Řez tumorem s patrnými ložisky hemoragie

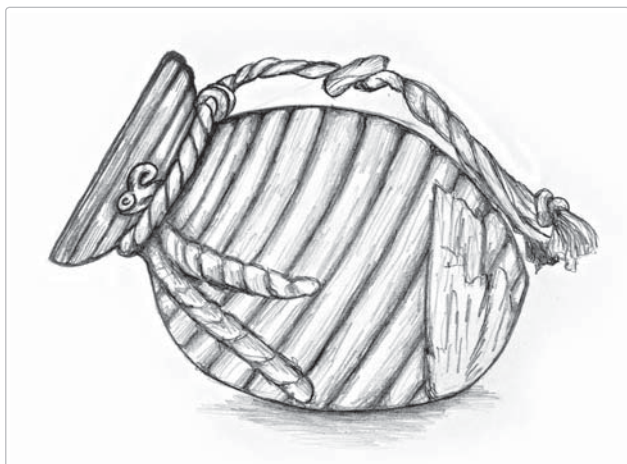
mohou se objevit patologické kmity Q či prodloužení intervalu QT,^{1,2} dále lehká pozitivita troponinu a ostatních biomarkerů myokardiální nekrózy, tak jako v námi prezentovaném případě. Registry udávají, že přibližně u 1,7–2,2 % pacientů přijatých s diagnózou akutního koronárního syndromu má ve skutečnosti právě tako-tsubo kardiomyopatii.

Klinické projevy s prekordiální bolestí a dušností většinou následují po atace psychického nebo nadměrného fyzického stresu (cca u dvou třetin pacientů). Dále se mohou objevit: palpitace, nausea, zvracení, synkopa či poměrně vzácně se tako-tsubo prezentuje kardiogenním šokem. Fyzikální náález je většinou poměrně nespecifický – pocení, anxieta, arytmie (brady- i tachykardie), projevy levostranného srdečního selhávání či hypotenze. Syndrom častěji postihuje postmenopauzální ženy (cca v 90 % případů), průběh je většinou nekomplikovaný, mortalita je poměrně nízká (v literatuře se udává hospitalizační mortalita zhruba 1 %³). Asi 5 % pacientů však prodělá další epizodu tako-tsubo kardiomyopatie během dvou let.⁴

Při nepřítomnosti projevů srdečního selhávání spočívá léčba v podání beta-blokátorů (zejména u pacientů s obstrukcí LVOT).³ Dále je vhodná podpůrná terapie – kyslík, analgetika, anxiolytika, při známkách levostranného selhávání diuretika, vasodilatancia, inhibitory ACE, v případě rozvoje kardiogenního šoku inotropní podpora, vzhledem k výrazné aktivaci sympatoadrenálního systému



Obrázek 8 Mikroskopický obraz feochromocytomu (barvení hematoxylin-eosin)



Obrázek 9 Tako-tsubo označuje v japonštině nádobu na chytání chobotnic s úzkým hrdlem a širokým sférickým tělem připomínajícím tvar levé komory postižené touto chorobou

mechanická srdeční podpora (IABK).^{1,5} K prevenci vzniku intrakardiálních trombů se doporučuje také krátkodobá antikoagulační terapie, hlavně u pacientů s významnou systolickou dysfunkcí, a to do doby normalizace či zlepšení systolické funkce LK.³ Otázkou do budoucna zůstává podávání estrogenů, jejichž vliv na kardiovaskulární reaktivitu byl ve studiích prokázán.⁶

Feochromocytom je nádor vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledvin (v 80–90 % případů), který syntetizuje a metabolizuje katecholaminy z aminokyseliny tyrosinu. Konečným produktem v buňkách dřeně nadledvin je noradrenalin, který je dále asi ze 75 % metabolizován na adrenalin. Nádorové buňky stejně jako normální buňky dřeně nadledvin (na rozdíl od nervových zakončení) obsahují enzym katechol-O-methyltransferázu (KOMT), jenž metabolizuje noradrenalin na normetanefrin, adrenalin na metanefrin a dopamin na methoxytyramin. Tato metabolická cesta je hlavní cestou metabolismu katecholaminů v nádorové buňce a napomáhá diagnostice tumoru.^{7,8}

Prevalence feochromocytomu je velmi nízká, jde asi o 0,1–0,5 % všech hypertoniků.⁸ Tvoří asi 4–5 % tumorů nadledviny. V současnosti je feochromocytom asi ve čtvrtině případů diagnostikován náhodně (jako incidentalom).⁷ U benigních nádorů je prognóza velmi dobrá, přesto je možné v desetiletém sledování očekávat až 10% recidivu tumoru. Malignita nádoru se prokazuje pouze v 10 %.⁸

Klasickou triádu příznaků tvoří bolesti hlavy, pocení a palpitace. U nádorů s nadprodukcí převážně noradrenalinu (se stimulací α -receptorů) je hlavním příznakem hypertenze, kdežto při nadprodukcí adrenalinu je častější tendence k záchvatovitým projevům, tachykardie, třes, pocení a systolická hypertenze. Pacienti však mohou být bezpříznakoví. Mezi další kardiovaskulární komplikace patří náhlá srdeční smrt, arytmie (brady- i tachyarytmie), infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, plicní edém či šok. Někdy se feochromocytom projevuje pod obrazem toxické katecholaminové kardiomyopatie (někdy právě pod obrazem tzv. tako-tsubo kardiomyopatie).⁷ V některých případech může nadprodukce katecholaminů vést

i k výrazné hypertrofii levé srdeční komory, napodobující hypertrofickou kardiomyopatii.

Laboratorní diagnostika feochromocytomu se opírá zejména o stanovení metanefrinů (ať už v plazmě nebo v moči). Katecholaminy mohou být uvolňovány paroxysmálně, proto v období mezi záchvaty nemusí být zachyceny, některé tumory produkují pouze malé množství katecholaminů, popř. jsou asi ve 20–30 % sekrečně němé. Nadprodukce dopaminu může ukazovat na maligní potenciál tumoru.^{7,8}

Základním léčebným opatřením je chirurgické odstranění tumoru, v současné době i s využitím miniinvazivních technik (laparoskopicky či retroperitoneoskopicky) či za pomoci robotické chirurgie. Předoperačně je nutná dostatečně dlouhá medikamentózní příprava k potlačení účinku katecholaminů. Základními léky u nás dostupnými jsou selektivní blokátory α_1 -adrenergních receptorů doxazosin či terazosin (které jsou pouze kompetitivními antagonisty receptorů, tedy nemusí vždy poskytovat dostatečnou ochranu před vysokými koncentracemi katecholaminů v krvi). Beta-blokátory podáváme až při dosažení dostatečné blokády α -adrenergních receptorů u pacientů s tachykardií, jinak je není nutno podávat. V případě intolerance alfa-blokátorů lze také použít blokátory kalciového kanálu.^{7,8}

Diskuse

Přesný patofyziologický mechanismus vzniku a rozvoje tako-tsubo kardiomyopatie není ještě zcela znám, ale v literatuře je uváděno několik teorií – přechodný spasmus koronárních arterií, dysfunkce koronární mikrocirkulace (poškození endotelu při β_1 -adrenergní hyperstimulaci), porucha metabolismu mastných kyselin a nejpravděpodobnější a většinou autorů podporovaná teorie poškození myokardu vyvolaného katecholaminy s jeho omráčením a mikroinfarzací. Tuto teorii podporuje několik studií, v nichž byla naměřena výrazně zvýšená hodnota katecholaminů v úvodu tako-tsubo (v porovnání s hodnotou katecholaminů u pacientů s akutním infarktem myokardu Killip III jsou asi 2–3krát vyšší), dále popisované případy rozvoje tako-tsubo kardiomyopatie po podání vysokých dávek katecholaminů.⁹ V literatuře jsou zmiňovány i studie na zvířecích modelech (elevace hodnot katecholaminů na krysím modelu při stresu indukovaném imobilizací s rozvojem změn na EKG a poruch kinetiky LK typických pro tako-tsubo kardiomyopatii).⁶ Dalším argumentem podporujícím tuto teorii je právě několik popisovaných případů reverzibilní dysfunkce LK u pacientů s feochromocytomem,^{10–13} či popisovaný případ rozvoje tako-tsubo kardiomyopatie u pacientky po dobutaminové zátěžové echokardiografii (DSE).¹⁴ Dalším možným důkazem podporujícím hlavní úlohu katecholaminů v rozvoji tako-tsubo může být i průkaz menších patofyziologických změn v myokardu krys předlčených alfa- a beta-blokátory.^{6,15}

Úloha spasmu koronárních tepen jako hlavního patofyziologického mechanismu je spíše méně pravděpodobná, spontánní spasmus koronárních tepen byl prokázán pouze

u 2 % případů tako-tsubo kardiomyopatie,¹⁶ porucha kinetiky při tako-tsubo neodpovídá povodí koronární tepny. Dále je zvažována i úloha obstrukce LVOT – u pacientů s hypertrofií středního segmentu IVS např. v podmínkách dehydratace či právě vysoké koncentrace katecholaminů vede ke zvýraznění obstrukce ve středním segmentu LK a vznikající dutinou s vysokým systolickým tlakem, který může vést ke vzniku subendokardiální ischemie hrotu LK s jeho omráčením a vyklenutím.⁴ Dalším pravděpodobným mechanismem může být i přímá toxicita katecholaminů na myokard s intracelulárním přetížením vápníkem.⁵

Další možnou příčinou, která se spolupodílí na rozvoji tako-tsubo kardiomyopatie, jsou i volné kyslíkové radikály, jejichž zdrojem jsou katecholaminy s prokázaným příznivým účinkem podávání antioxidantů ve studiích.^{5,17}

Vysvětlení typického tvaru LK s jeho balonovitým vydouváním hrotu tkví nejspíše ve vysoké koncentraci sympatických β -adrenergických receptorů právě v hrotové oblasti levé srdeční komory.^{2,3,11} Otázkou je vznik poruchy kinetiky mid-ventrikulárních či ojedinele bazálních segmentů LK popisovaných u některých pacientů s tako-tsubo (inverzní forma tako-tsubo).

Typické strukturální změny u pacientů s tako tsubo (na mikroskopické úrovni) zahrnují zvýšenou produkci extracelulární matrix, nekrózu kontraktálních fibril a lehkou neutrofilní infiltraci. Tyto změny odezívají spolu s obnovením normální funkce LK. Ve vzorcích z biopsie myokardu někteří autoři prokázali obdobné histologické změny jako u nemocných s feochromocytomem.^{5,18,19}

Závěr

Tato kasuistika dokumentuje nepříliš častou atypickou klinickou manifestaci feochromocytomu pod obrazem tako-tsubo kardiomyopatie s maligními arytmiemi. Patofyziologie vzniku tako-tsubo není ještě plně objasněna, existuje několik teorií, ale nejpravděpodobnější příčinou je nadprodukce katecholaminů a jejich toxický vliv na myokard, což potvrzuje jistou úlohu katecholaminů v mechanismu vzniku dysfunkce LK. Otázkou zůstává, zda tako-tsubo kardiomyopatie není jednou z forem toxické katecholaminové kardiomyopatie. Toto kasuistické sdělení

nás nutí myslet i na možnost sekundární etiologie vzniku tako-tsubo kardiomyopatie.

Literatura

1. Aschermann M, Aschermann O. Tako tsubo kardiomyopatie. Vnitřní Lék 2009;55:792–796.
2. Obunai K, Schweitzer P. A case of takotsubo cardiomyopathy. Cardiol 2006;15:31–33.
3. Vopelková J, Veselka J. Tako-tsubo syndrom – nový přírůstek do rodiny akutních stavů v kardiologii: aktuální sdělení. Vnitř Lék 2006;52:1066–1068.
4. Bis J, Polanský P, Vojáček J, et al. Tako-tsubo kardiomyopatie. Interv Akut Kardiolog 2006;5:227–230.
5. Wittstein IA, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. NEJM 2005;352:539–548.
6. Ueyama T. Emotional stress-induced tako-tsubo cardiomyopathy: animal model and molecular mechanism. Ann NY Acad Sci 2004;1018:437–444.
7. Strauch B, Zelinka T. Feochromocytom – klinické aspekty. Med Praxi 2009; 6:249–253.
8. Zelinka T. Feochromocytom. Interní Med 2007;1:30–38.
9. Láinez B, Ureña M, Álvarez V, et al. Iatrogenic tako-tsubo cardiomyopathy secondary to catecholamine administration. Rev Esp Cardiol 2009;62:1498–1499.
10. Chia P, Foo D. Tako-tsubo cardiomyopathy precipitated by pheochromocytoma crisis. Cardiol J 2010;17:1–4.
11. Rossi AP, Bing-You RG, Thomas LR. Recurrent takotsubo cardiomyopathy associated with pheochromocytoma. Endocr Pract 2009;15:560–562.
12. Takizawa M, et al. A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol 2007;114: E15–E17.
13. Sutherland JA, Al Chekake MO, Moran JF. Catecholamine-induced cardiomyopathy rapidly reversed with β -blocker therapy. Congest Heart Fail 2009;15:193–195.
14. Silberbauer J, Hong P, Lloyd GW. Takotsubo cardiomyopathy (left ventricular ballooning syndrome) induced during dobutamine stress echocardiography. Eur J Echocardiogr 2008;9:136–138.
15. Eric B, Tomich EB, Merchant E, et al. Takotsubo cardiomyopathy. <http://emedicine.medscape.com/article/1513631-overview>, Feb 2, 2011.
16. Bybee KA, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. Ann Intern Med 2004;141:858–865.
17. Nanda S, Bhatt SP, Dale TH. Takotsubo cardiomyopathy: an insight into pathogenesis. Chest 2008;133:583–584.
18. Jiang JP, Downing SE. Catecholamine cardiomyopathy: review and analysis of pathogenetic mechanisms. Yale J Biol Med 1990;63:581–591.
19. Kassim TA, Clarke DD, Mai Q, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy. Endocr Practice 2008;14:1137–1149.

Došlo do redakce: 24. 3. 2011

Přijato: 24. 10. 2011