

Tako-tsubo kardiomyopatie indukovaná paragangliomem

(Paraganglioma-induced takotsubo cardiomyopathy)

Petra Kadlečková, Tomáš Roubíček, Rostislav Polášek

Kardiocentrum Krajské nemocnice Liberec, a.s., Liberec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 28. 3. 2019

Přijat: 1. 4. 2019

Dostupný online: 3. 2. 2020

Klíčová slova:

Paragangliom

Paroxysmální hypertenze

Tako-tsubo kardiomyopatie

SOUHRN

Tako-tsubo kardiomyopatie (nazývaná též stresová kardiomyopatie či apikální balonový syndrom) je získané onemocnění myokardu charakterizované příznaky napodobujícími akutní koronární syndrom. Patofyziologický mechanismus tohoto onemocnění není stále zcela pochopen.

Obecně akceptovaným mechanismem je pravděpodobně katecholaminy indukované omráčení myokardu vyvolané stresem, nadměrnou fyzickou námahou nebo vzácně endokrinně aktivními tumory. Uvádíme kazuistiku pacienta, který byl přijímán na naše pracoviště pro podezření na akutní koronární syndrom. Následná vyšetření prokázala, že se jedná o stresovou kardiomyopatii, jejíž příčinou byl extraadrenálně lokalizovaný tumor – paragangliom. Jeho odstraněním došlo k úpravě jak klinických obtíží pacienta, tak laboratorních výsledků bez nutnosti užívání antihypertenzní i antidiabetické terapie.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Takotsubo cardiomyopathy (also known as stress cardiomyopathy or apical balloon syndrome) is an acquired myocardial disease characterized by symptoms similar to acute coronary syndrome.

Pathophysiological mechanism of this disorder is still not well understood. Generally accepted mechanism is probably catecholamine-induced myocardial stunning provoked by stress, excessive physical exertion or rarely endocrine active tumors. We present a case report of a patient who was admitted to our clinic for suspected acute coronary syndrome. Subsequent examinations showed that it was a stress cardiomyopathy caused by extraadrenally localized tumor – paraganglioma.

By tumor extirpation all clinical symptoms and laboratory results were corrected without need of antihypertensive and antidiabetic therapy.

Keywords:

Paraganglioma

Paroxysmal hypertension

Takotsubo cardiomyopathy

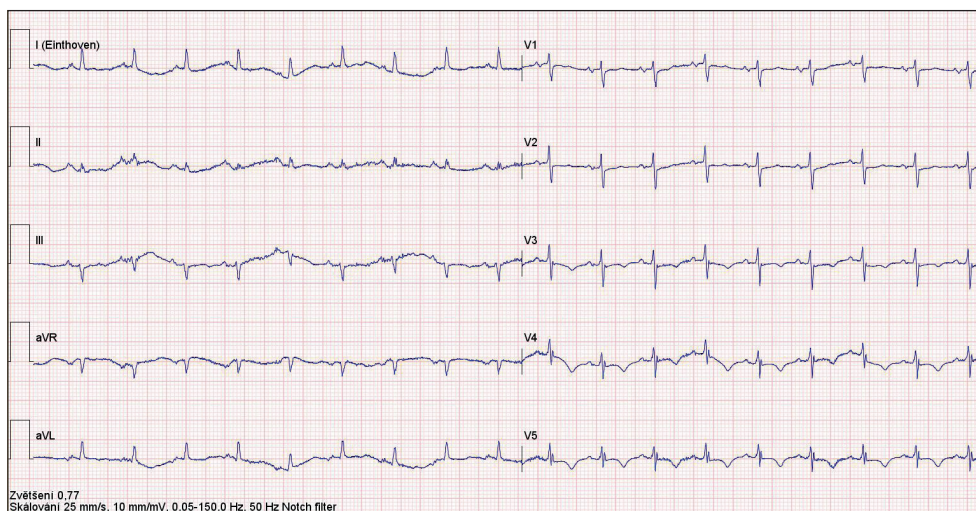
Úvod

Termín „tako-tsubo“ byl poprvé popsán japonským lékařem dr. Satem v roce 1991 a vychází z názvu pro nádobu rybářů pro odchyt chobotnic.¹ U pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom je jeho prevalence asi 1–3 %, v případě žen až 10 %.³ Od roku 2006 do roku 2012 se frekvence tohoto onemocnění zvýšila dokonce dvacetkrát.⁴ Dle rozsáhlých výzkumů International Takotsubo Registry tvoří většinu pacientů (skoro 90 %) ženy s průměrným věkem stanovení diagnózy 67 let.⁵ Prevalence mužů se nicméně zvyšuje.

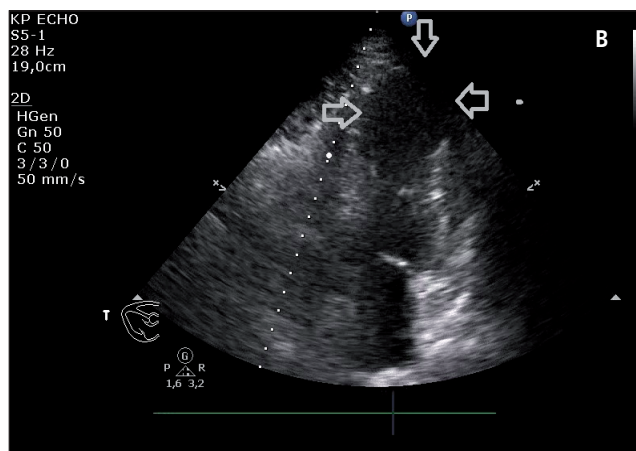
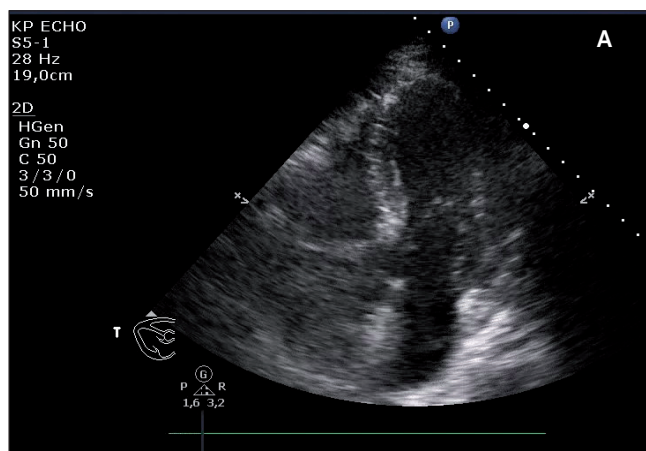
Příčina není stále zcela jasná. Předpokládá se kombinace několika faktorů/mechanismů. Nejčastěji diskutovaným patofyziologickým mechanismem je omráčení myokardu na podkladě nadměrného působení katecholaminů, myokardiální toxicita, spasmus koronárních arterií a mikrovaskulární dysfunkce.^{6,7} Pro vznik je třeba tzv. triggerů, u žen

častěji stres, u mužů pak fyzická námaha. Dalšími spouštěči bývají i endogenně aktivní tumory.^{8,9} Byly sledovány i rizikové faktory, díky jejichž přítomnosti jsou pacienti ke vzniku tako-tsubo kardiomyopatie citlivější. Patří sem hormonální vlivy, genetické predispozice, psychiatrické a neurologické poruchy.^{5,9,10}

Paragangliomy jsou vzácné neuroendokrinní tumory vycházející z chromafinních buněk sympatických nebo parasympatických ganglií mimo dřeň nadledvin. Spolu s feochromocytomy je jejich incidence 0,8/100 000 osob.¹¹ Ve větší míře se nádory vyskytují sporadicky, mohou být ale i součástí genetických syndromů.¹² Věk pacientů v době určení diagnózy se udává kolem 3.–5. decennia.¹³ Jejich endokrinní aktivita spočívá v produkci katecholaminů, které jsou zodpovědné za klinické projevy. Včasná diagnóza dokáže zabránit mnoha závažným komplikacím, a to nejen jeho ruptuře, útlaku okolních orgánů či metastatickému rozsevu, ale i projevům kardiovaskulárním, jako jsou zá-



Obr. 1 – Vstupní EKG, na kterém jsou patrné negativní vlny T ve svodech V_4 – V_6 .



Obr. 2 – (A) TTE – projekce A4C v diastole, (B) TTE – v systole je patrné balonovité vyklenutí hrotu LK.

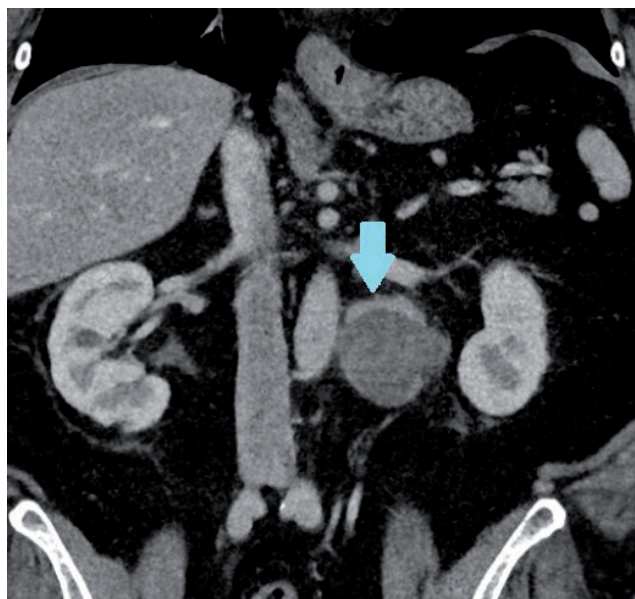
važné arytmie, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, akutní srdeční selhání, kardiogenní šok nebo v uvedené kazuistice katecholaminy indukované kardiomyopatii.

Kazuistika

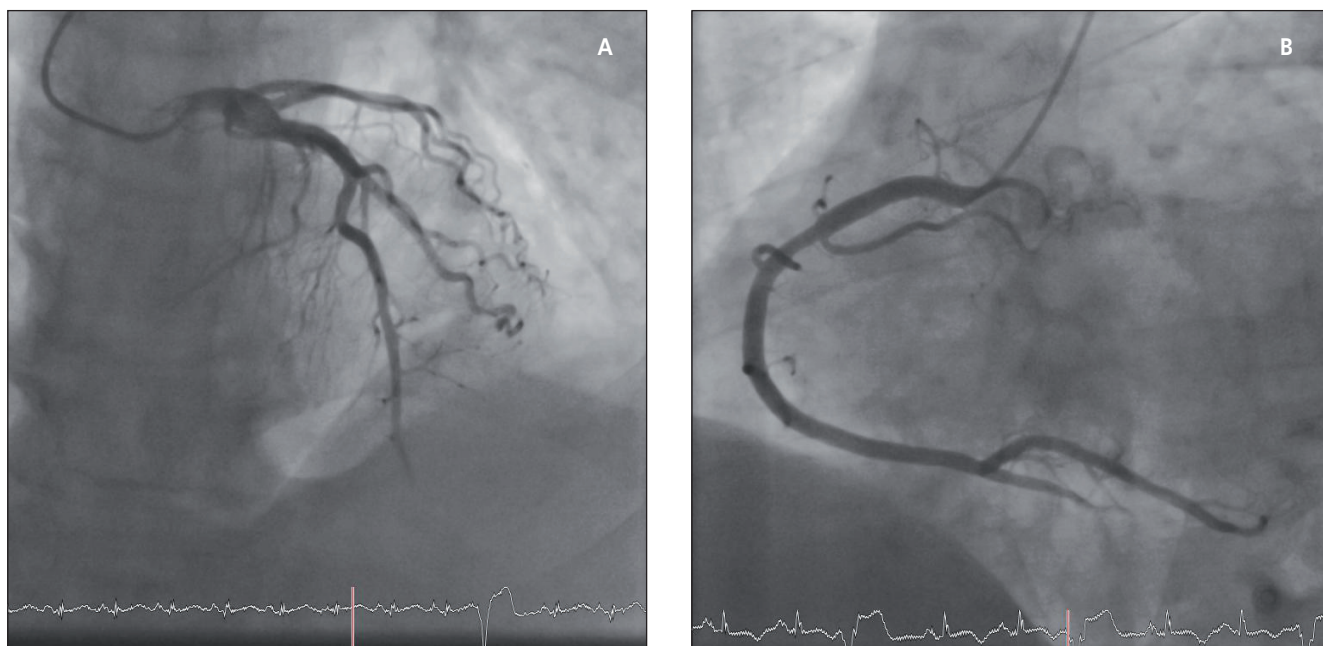
Pětašedesátiletý kardiovaskulárně rizikový pacient, obézní diabetik 2. typu, léčený dietou a perorálními atidiabetiky, exkuřák s dyslipidemií, byl přijat pro bolesti na hrudi, dušnost a presynkopu.

Vstupně měl pacient známky srdečního selhání. Iničiální krevní tlak byl 95/55 mm Hg. Na EKG byly patrné inverze vln T ve svodech V_3 – V_6 (obr. 1). V laboratoři byly vstupně zaznamenány vyšší hodnoty vysoce senzitivního troponinu T (550 ng/l při referenčním rozmezí < 14 ng/l).

Pacient byl přijat na koronární jednotku pro suspektní infarkt myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) s projevy akutního srdečního selhání. Byla zahájena intravenózní diuretická terapie a onemocnění pacienta bylo zaléčeno jako akutní koronární syndrom. Již od příjmu byly dominantní kolísavé hodnoty krevního tlaku s cyklickými poklesy po přibližně 15 minutách. Vzestupy TK byly s maxi-



Obr. 3 – Paragangliom jako ovoidní expanze nasedající na subrenální aortu velikosti 67 mm × 58 mm × 45 mm



Obr. 4 – (A) Normální nález na ACS, (B) nevýznamné zúžení ACD. ACD – arteria coronaria dextra; ACS – arteria coronaria sinistra.

mem až 190/100 mm Hg a po podání malé dávky nitrátů následoval výrazný pokles s minimem až 70/30 mm Hg. Pacient byl nadále již bez bolestí na hrudi a koronarografie byla odložena. Echokardiografie prokázala lehkou systolickou dysfunkci levé komory s ejekční frakcí odhadem 45 %, těžkou hypokinezi hrotu a hyperkinezi bazálních segmentů (obr. 2A, 2B). Ve večerních hodinách týž den však došlo ke zvýraznění bolestí břicha. Bylo vysloveno podezření na disekci aorty nebo plicní embolii a provedena CT angiografie plic a břicha. Disekci ani plicní embolii CT vyšetření neprokázalo, překvapivým nálezem však byla solidní ovoidní expanze velikosti 67 mm vlevo paraaortálně subrenálně s podezřením na retroperitoneální tumor (obr. 3). Byla doplněna selektivní koronarografie (SKG) bez průkazu významné stenózy na věnčitých tepnách (obr. 4A, 4B).

Pro diagnózu tako-tsubo kardiomyopatie a suspektního endokrinně aktivního tumoru byl domluven překlad na specializované pracoviště (III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze). V dalším průběhu byl pacient již hemodynamicky stabilní, s regresí dušnosti a byl převeden na perorální terapii. Před překladem byly nasazeny α_1 -blokátory. Pacient dodatečně přiznal deset let silné pocení nezávisle na námaze a dlouhodobé bolesti zad léčené ambulantně jako vertebrogenní algický syndrom.

Pro podezření na funkční extraadrenální feochromocytom byly změřeny koncentrace metanefrinu, normetanefrinu a chromograninu, které vykazovaly zvýšené hodnoty. Doplněné PET/CT s podáním 18-FDG prokázalo suspektní paragangliom jako cystoidní formaci v levém retroperitoneu, místy se zvýšenou akumulací FDG. Metastázy prokázány nebyly.

Za měsíc byla provedena exstirpace podezřelého ložiska s nekomplikovaným průběhem. Dle biopsie se jednalo o středně diferencovaný paragangliom, GAPP score 6/10, dle WHO pT2, N0, M0. Po chirurgickém odstranění tumoru došlo k normalizaci hodnot krevního tlaku, glykemií,

hodnot metanefrinů i jejich metabolitů a chromograninu. Došlo i k úpravě hodnoty glykemií a krevního tlaku ověřeného 24hodinovou monitorací. Byla proto vysazena nejen perorální antidiabetika, ale i antihypertenziva. Při provedené kontrolní echokardiografii došlo k reverzibilitě funkce i regionální kinetiky levé komory srdeční.

Diskuse

Diagnóza stresové kardiomyopatie je často zavádějící pro klinický obraz imitující akutní koronární syndrom.

Nejčastějšími klinickými projevy tako-tsubo kardiomyopatie jsou bolesti na hrudi, dušnost a pre/synkopa. K nejzávažnějším patří pak hypotenze, bradyarytmie či tachyarytmie včetně komorové tachykardie či fibrilace komor. Stav může vyústit až do kardiogenního šoku nebo je jeho prvním projevem náhlá smrt. K šoku může přispět i obstrukce výtokového traktu LK (LVOT) vyvolaná bazální hyperkinezi levé komory a může způsobit závažnou mitrální regurgitaci. Dalším projevem může být i cévní mozková příhoda na podkladě možného trombu lokalizovaného v hrotové části levé komory.^{5,14}

Laboratorně prokazujeme normální nebo mírně zvýšené hodnoty kreatinkinázy a nižší vrcholové koncentrace troponinu, které však nekorelují s rozsahem poruchy kinetiky. Naopak koncentrace natriuretických peptidů ve srovnání s akutním koronárním syndromem (AKS) jsou vysoké.⁵

Selektivní koronarografie (SKG) s ventrikulografií patří mezi zlaté standardy. Vyšetřením bývá vyloučena významná stenóza nebo okluze věnčitých tepen. Nicméně u 15,3 % pacientů koronární postižení bývá.⁵

Echokardiografie prokazuje poruchy kinetiky, nejčastěji rozsáhlou akinezi až dyskinezi hrotu a hyperkinezi bazálních partií. Z rozsáhlých průzkumů mezinárodního registru tako-tsubo, konsorcia 26 center v Evropě a ve

Spojených státech amerických, které se zabývá touto problematikou, je uváděna průměrná vstupní ejekční frakce levé komory 41 %.⁵ Ač alternativní název „apikální balonový syndrom“ odkazuje na nejčastější formu, dnes již víme, že se setkáváme i se zcela variabilními typy. Převažující apikální formy jsou přítomny u 82 % pacientů dle International Takotsubo Registry.⁵ Méně časté formy, atypické, jsou pak midventrikulární typ s akinezi střední části komory s hyperkontraktilitou hrotu, reverzní typ neboli bazální či invertovaný s akinezi bazálních segmentů a hyperkontraktilitou hrotu a fokální s izolovanou dysfunkcí určitého segmentu. Vzácný je typ globální.^{5,19}

V naší kazuistice bylo vzhledem k značně rozmanitému klinickému obrazu zprvu obtížné vyslovit jasnou diagnózu. Abnormální EKG u pacientů se stresovou kardiomyopatií není žádnou výjimkou. Často bývají přítomny denivelace úseku ST, spíše charakteru elevací, méně často deprese či inverze vln T jako v našem případě. Bývá prodloužen interval QT, můžou se vyskytovat i kmity Q. Normální EKG je spíše výjimkou.¹⁷

Od roku 2003 byla snaha vytvořit řadu kritérií usnadňující diagnostiku. Nejznámější byla doporučení Mayo Clinic,^{25,26} která byla užívána od roku 2004 a dále modifikována v roce 2008, jejichž praktické užívání se uplatnovalo nejméně. Názory na jejich klinické využívání v praxi byly mezi lékaři rozpolupné.¹⁶ Mezinárodním registrem tako-tsubo byla nedávno uvedena tzv. diagnostická kritéria InterTAK.¹⁰ Vyznačují se vysokou specifitou, nicméně i jejich nízké skóre neznamená 100% vyloučení a naopak maximální počet bodů nepotvrzuje diagnózu. Obsahuje sedm položek ohodnocených různým počtem bodů: ženské pohlaví, emocionální a fyzický stres, psychiatrická nebo neurologická porucha, prodloužený interval QTc a nepřítomnost depresí úseku ST. Vylučujícím kritériem již zde není intrakraniální krvácení ani feochromocytom/paragangliom. Naopak jsou označovány jako jeden ze spouštěčů. Skóre slouží především k rozhodnutí, zda provést SKG.

Jen část paragangliomů se projevuje klasickou triádou (palpitace, bolesti hlavy a pocení). Častější je dominantně paroxysmální arteriální hypertenze, v případě produkce dopaminu i hypotenze, dále dušnost, bledost, bolest z útlaků okolních orgánů, leukocytóza či hyperglykemie.

Diagnostika paragangliomů dnes spočívá nejprve v měření katecholaminů/adrenalinu, noradrenalinu a dopaminu a jejich metabolitů (metanefrinu a normetanerinu) v 24hodinovém sběru moči a v krvi. Častěji se stanovuje hodnota jejich metabolitů, protože hodnota adrenalinu a noradrenalinu může být falešně zvýšená v důsledku prožitého stresu či fyzické aktivity. Doporučuje se upřednostňovat odběr plazmatických koncentrací, jelikož koncentrace metanefrinů v moči může být falešně zvýšena v důsledku užívání mnoha léků, hlavně antipsychotik. Falešná pozitivita je obecně udávána asi ve 20 % případů.²⁰

Po biochemickém testování je doporučováno doplnění CT vyšetření či magnetické rezonance (MR) k lokalizaci nádoru. V našem případě byl nádor zjištěn náhodně, což není výjimkou. Udává se, že třetina až polovina těchto tumorů je diagnostikována náhodně,²¹ a 0,05–1 % dokonce až při pitvě. K průkazu metastáz je nejvýhodnější použití 18F-fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie (FDG-PET).²²

Základem léčby paragangliomu je chirurgické odstranění tumoru, a to i v případě malignity vzhledem k lokálnímu riziku utlačování okolních struktur. Pro riziko adrenální krize během operace je dva týdny před výkonem indikována příprava α_1 -blokátory a poté beta-blokátory, což zabraňuje riziku hypertenzní krize při iritaci tumoru během výkonu. V případě nemožnosti chirurgické exstirpace tumoru je prováděna radioterapie.

Metastatické postižení je u paragangliomu poměrně vzácné. Udává se především postižení lymfatických uzlin, kostí, jater a plic. O použití radiofrekvenční ablace, kryoablace a perkutánní injekce ethanolu bylo zatím publikováno jen omezené množství studií.^{23,24} Výsledky zatím svědčí pro pozitivní přínos těchto výkonů. Došlo tak ke snížení projevů přebytku katecholaminů, ústupu bolestí spojených s metastázami, zastavení lokálního šíření tumoru či progresi kostních, břišních a pánevních metastáz.

Závěr

Tako-tsubo kardiomyopatie je méně časté onemocnění myokardu, jehož přijetí jako reverzibilní formy bylo zpočátku kontroverzní. Díky neustálé úpravě diagnostických kritérií a progresivnímu vývoji oboru kardiologie jak v laboratorních, tak v diagnostických metodách a v jejich dostupnosti se počet pacientů s tímto onemocněním značně násobil. V případě kardiomyopatie indukované nádory s produkcí vazoaktivních katecholaminů je třeba často velmi důsledné diagnostiky a multioborové spolupráce. Paragangliomy zůstávají často náhodně zjištěnými tumory. Jejich klinické projevy však mohou vyvolat diagnostické rozpaky a při pozdním nálezů mít fatální následky.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Literatura

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm, In: Kodama KK, Haze K, Hon M, eds. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure (in Japanese). Tokyo: Kagakuhyouronsya Co, 1990:56–64.
2. Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: an analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv 2014;83:343–348.
3. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. Nat Rev Cardiol 2015;12:387–397.
4. Minhas AS, Hughey AB, Koliass TJ. Nationwide Trends in Reported Incidence of Takotsubo Cardiomyopathy from 2006 to 2012. Am J Cardiol 2015;116:1128–1131.
5. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. N Engl J Med 2015;373:929–938.
6. Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, et al. Pheochromocytoma is Characterized by Catecholamine-Mediated myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. J Am Coll Cardiol 2016;67:2364–2374.

7. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539–548.
8. Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;166:584–588.
9. 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;39:2032–2046.
10. Pison L, De Vusser P, Mullens W. Apical ballooning in relatives. *Heart* 2004;90:e67.
11. Beard CM, Sheps SG, Kurlan LT, et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983;58:802–804.
12. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:253–276.
13. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign Paragangliomas: Clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5210–5216.
14. Zalewska AM, Gajewska HB, Kazberuk AT, et al. Takotsubo cardiomyopathy: serious early complications and two-year mortality – a 101 case study. *Neth Heart J* 2016;24:511–519.
15. Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, et al. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract* 2017;23:1178–1192.
16. Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2014;78:2129–2139.
17. Frangiegh AH, Obeid S, Ghadri JR. ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003418.
18. Al-Harthy M, Al-Harthy S, Al-Otieschan A, et al. Comparison of pheochromocytomas and abdominal and pelvic paragangliomas with head and neck paragangliomas. *Endocr Pract* 2009;15:194–202.
19. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. International Takotsubo Registry, Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:335–340.
20. Yu R, Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:577–585.
21. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, et al. Clinicopathologic characteristics of incidentally identified pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2014;22:132–138.
22. Nockel P, El Lakis M, Gaitanidis A, et al. Preoperative 18F-FDG PET/CT in Pheochromocytomas and Paragangliomas Allows for Precision Surgery. *Ann Surg* 2019;269:741–747.
23. Kohlenberg J, Welch B, Hamidi O, et al. Efficacy and Safety of Ablative Therapy in the Treatment of Patients with Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers* 2019;11:E195.
24. McBride JF, Atwel TD, Charboneau WJ, et al. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1263–1270.
25. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, et al. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apulla) cardiomyopathy. *Circulation J* 2007;71:990–992.
26. Bybee KA, Prasad A. Stress-Related Cardiomyopathy Syndromes. *Circulation* 2008;118:397–409.