

Sindrome da “ballooning” transitoria apicale ed infarto miocardico a coronarie angiograficamente sane

Joge A. Salerno-Uriarte
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari
Università degli Studi dell’Insubria
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi
Viale Borri, 57
21100 V A R E S E

jorge.salerno@ospedale.varese.it

Introduzione. La sindrome da “ballooning” transitoria apicale del ventricolo sinistro (LVAB) è una situazione clinica di recente puntualizzazione diagnostica da parte del gruppo di Sato ¹ a cui sono seguite alcune pubblicazioni, da parte di altri autori giapponesi ²⁻⁶ e successivamente di autori occidentali ^{7,8}, anche italiani ^{9,10}. Nell’anno appena trascorso ci sono state numerose segnalazioni provenienti da diverse parti del mondo ¹¹⁻¹⁷ ed anche dall’Italia ¹⁸⁻²⁰. Nelle loro prime descrizioni gli autori giapponesi hanno utilizzato metaforicamente la denominazione “Tako-Tsubo”, un contenitore sferico a collo stretto, rotondo e molto breve, a forma di teiera, che i pescatori giapponesi utilizzano per catturare i polpi e che ben riflette le sembianze del ventricolo sinistro durante la fase acuta della malattia. Le osservazioni originarie sono state effettuate negli ambienti di Unità Coronarica a seguito della constatazione che nell’ambito delle Sindromi Coronariche Acute, ed in particolare dell’Infarto Miocardico Acuto (IMA) esteso, a sede anteroapicale, in presenza di un albero coronarico normale, il ventricolo sinistro può transitoriamente andare incontro a una grave disfunzione con ballonizzazione apicale. Queste descrizioni hanno acceso la fantasia di molti ricercatori che la hanno variamente denominata: Sindrome da Ampolla, Sindrome del Cuore Spezzato, Sindrome Neurogenetica, Cardiomiopatia del Miocardio Stordito, Cardiomiopatia da Stress Acuto, ecc. Un aspetto molto curioso dell’affezione è la completa transitorietà dell’aspetto da ballonizzazione del ventricolo sinistro che nel giro di pochi giorni tende a normalizzarsi. Per questo motivo la LVAB è da molti considerata come una cardiomiopatia non necessariamente ischemica. Alcune condizioni che possono rendersi responsabili di quadri confondenti devono essere esclusi come: traumatismi recenti al capo, emorragia intracranica, feocromocitoma, miocardite, cardiomiopatia ipertrofica, ecc.

Descrizione particolareggiata. Siccome l’esordio dell’affezione non è per nulla dissimile da quello dell’IMA la futile somministrazione del trombolitico, essendo l’albero coronarico angiograficamente normale, può significare un minimo rischio praticamente inevitabile. La LVAB rappresenta circa 2% della popolazione con IMA ricoverata nelle nostre Unità Coronariche. Colpisce più frequentemente le donne in età

post-menopausa. In una revisione ²¹ che comprende le sei casistiche più complete e numerose pubblicate fino a quel momento ^{3,5-8,22} (da cui sono esclusi i numerosi “case reports” resi noti), da 82 al 100% erano donne e l’età media era da 62 a 75 anni.

Sintomi soggettivi d’esordio: la maggioranza dei casi vengono all’osservazione a seguito di stenocardia (presente in più del 70% dei casi), dispnea, ipotensione e qualche rara volta segni di franca insufficienza del ventricolo sinistro. Raramente i sintomi di esordio sono sincopali. In molti soggetti l’insorgenza coincide con una rilevante e forte tensione emotiva (fino al 40%) che corrisponde spesso (oltre il 70% dei casi) a stress fisici importanti (altre malattie, interventi chirurgici, ecc) ²¹.

Dati elettrocardiografici: il quadro elettrocardiografico d’esordio è quasi sempre (circa 90%) un sopraslivellamento del segmento ST nelle derivazioni precordiali, com’è tipico della lesione ischemica epicardica anteriore dell’IMA o dell’angina vasospastica ²¹. L’evoluzione in onda negativa transitoria (presente anche tre mesi dopo l’esordio) è la regola. Spesso si associano alterazioni della ripolarizzazione nelle derivazioni inferiori o nelle laterali ma quasi mai isolate. Nuove onde Q compaiono anche in un terzo dei pazienti ma spesso solo transitoriamente. Raramente compare un blocco di branca e non si associano mai disturbi di conduzione atrioventricolare.

Enzimi miocardici e produzione di altri markers biochimici: la maggior parte dei soggetti hanno solo modesti innalzamenti dei markers di necrosi miocardica: poco più della metà dei pazienti mostra gli enzimi di origine miocardica al di sopra dei valori superiori della norma ²²; sono due le casistiche ^{7,8} che riportano l’innalzamento della troponina nella totalità dei casi e ciò suggerisce che la forma sia da inquadrare fra le sindromi intermedie da collocare tra l’IMA e l’angina pectoris.

Dati angiografici e di funzione ventricolare sinistra: l’aspetto più caratteristico alla ventricolografia sinistra è quella del ballonizzazione apicale in assenza di compromissione rilevante dell’albero coronarico. Nessuno dei pazienti riportati in letteratura aveva una coronaropatia che comportasse un restringimento superiore al 50%. Questo dato merita un commento. In tutti i laboratori di emodinamica l’accertamento ventricolografico non viene abitualmente effettuato in casi di IMA e ci si concentra nell’esecuzione dell’angioplastica coronarica primaria. L’effettuazione dell’accertamento ventricolografico è riservato quasi esclusivamente ai casi con albero coronarico angiograficamente normale. Ciò introduce inevitabilmente un bias che esclude dall’analisi un numero ragguardevole di casi che potrebbero presentare un analogo quadro da stordimento miocardico. Lo stordimento presente durante la ballonizzazione apicale comporta una riduzione della frazione d’ieiezione del ventricolo sinistro da 0.39-0.49 che rapidamente (nell’ambito di pochi giorni a pochi mesi) si porta a 0.60-0.76 ²¹. Quattro studi ^{3,5-7}, riportano risultati di biopsia endomiocardica che ha permesso di escludere interessamento di tipo miocarditico.

Complicazioni cliniche e outcome: l’evoluzione della forma è solitamente favorevole e la quota di mortalità è estremamente bassa. Nella fase acuta possono essere presenti segni più o meno rilevanti di compromissione del ventricolo sinistro. Nelle casistiche più significative ciò viene riferito in percentuale variabile dal 3 al 46% ²¹. In alcuni casi, data la coesistenza di uno stato di shock, si è reso necessario l’impianto transitorio di contropulsatore aortico. Un gradiente pressorio intraventricolare sinistro con ostruzione

della cavità del ventricolo sinistro è stato dimostrato in molti casi con una conseguente insufficienza mitralica presente in circa il 15% dei casi come evento secondario al movimento anteriore dell'apparato mitralico²².

Valutazione della funzione endoteliale: uno spasmo coronarico è indotto nella LVAB in percentuale variabile, fino alla metà dei casi²¹. In gran parte ciò sarà in relazione alla fase della malattia. L'autore²³ che maggiormente di tutti ha insistito in passato sulla stretta relazione esistente fra l'eventuale positività dell'ergonovina maleato nell'indurre uno spasmo coronarico e la fase della malattia coronaria vasospastica, ha riscontrato una costante negatività del test eseguito in 11 pazienti con LVAB²⁴.

Discussione e conclusioni. Oltre alla LVAB esistono altre due condizioni che possono essere responsabili di quadri analoghi di cui almeno uno è sicuramente non transitorio. Il primo riguarda l'ischemia anteropuntale dell'angina pectoris, quadro per definizione transitorio, e il secondo l'IMA anteroapicale che nella fase recente può presentare analogo quadro contrattile che può tramutarsi in una dilatazione aneurismatica anteroapicale a seguito di espansione del miocardio infarcito. Considerare la condizione di LVAB transitoria una "nuova" sindrome può essere sbagliato qualora la forma fosse espressione di una sindrome coronarica acuta in gran parte o in tutto transitoria. Forse l'atteggiamento adoperato nel considerare l'affezione di cui si sta discutendo è la più chiara dimostrazione di quello che non si deve fare dal punto di vista scientifico in situazioni analoghe. Dato il progresso delle tecnologie diagnostiche a disposizione e della più accurata semeiologia funzionale, in futuro ci troveremo sempre più frequentemente di fronte alla necessità di isolare dal contesto di vecchie malattie delle situazioni sindromiche di cui capiremo sempre di più. Una migliore possibilità di stratificazione può comportare un affinamento diagnostico, fino a rasentare novità nell'ambito della presentazione di diversi quadri clinici, ma non necessariamente per questo rappresentare "nuove" sindromi.

Analizziamo assieme come nella pratica clinica quotidiana s'avvii il riconoscimento della LVAB. Il ricovero in ambiente ospedaliero è conseguente ad una sindrome coronarica acuta che si presenta all'osservazione come un IMA anteriore. Se consideriamo l'IMA tipico al centro di una curva di Gauss e LVAB posto ad uno dei suoi estremi, forse riusciamo ad inquadrare il tema nelle sue giuste dimensioni. Premesso questo, ci sono alcune doverose considerazioni da fare sul suo significato. Lo spasmo coronarico è sempre stato il meccanismo più frequentemente invocato per la genesi della LVAB ma che qui ci si trovi di fronte ad una evenienza che possa essere diversa dalla più classica sindrome di Prinzmetal, l'angina pectoris su base vasospastica ("variant angina"), è indubbio; basti pensare alla quasi totale assenza di recidive. Quindi, è lecito pensare che all'eventuale momento patogenetico vasospastico iniziale si sovrapponga qualche cosa d'altro (es. iperincrezione catecolaminica, forse presente nella maggioranza dei casi con LVAB all'esordio della malattia) ed un momento successivo che modifichi la storia naturale (es.: danno miocardico cospicuo).

Comunque stiano le cose si parte da un presupposto sbagliato: si considera la sindrome coronarica acuta sempre legata solo ed esclusivamente ad *occlusione coronarica totale da trombosi acuta*. Mentre è vera solo la prima parte dell'assunto

(occlusione coronarica totale) non lo è necessariamente la seconda (trombosi acuta). Quest'ultima, sebbene sia coinvolta nella maggioranza dei casi, può mancare ed è noto che la sua incidenza è sempre più bassa quanto più ci si allontani dalla fase iniziale dell'IMA, anche in assenza di somministrazione di trombolitico. Noi siamo fermamente convinti che nella LVAB l'acinesia apicale sia espressione di miocardio stordito a seguito di un momento ischemico iniziale simile a quella che può verificarsi in presenza di trombosi occludente da coronaropatia aterosclerotica dell'arteria discendente anteriore prontamente corretta con successiva restituzione miocardica completa. Il rallentamento del flusso coronarico che si documenta angiograficamente nella LVAB, ipotizzato come espressione di un rallentamento da spasmo microvascolare, più che la causa può essere solo la conseguenza del danno miocardico.

Siamo perfettamente d'accordo con chi ritiene che ci siano alcuni aspetti patogenetici che sono tutt'altro che chiari. Un esempio che merita attenzione e quindi una spiegazione razionale riguarda la maggiore incidenza, o meglio la quasi totale predilezione, della sindrome per le donne in età post-menopausale. Questa potrebbe essere legata, come già ipotizzato da alcuni ricercatori ²⁵, alla alterata funzione endoteliale che si realizza in risposta a ridotti livelli di estrogeni ed alla alterata funzione della reattività vasomotrice microvascolare in risposta a stimoli catecolamino-mediati ²⁶.

La vastità della lesione più che a spasmo multiconarico riteniamo possa essere connesso ad occlusione transitoria di una sola coronaria, discendente anteriore molto prevalente, con conseguente irrorazione della parete inferiore oltre l'apice del cuore, in presenza di stress catecolaminico importante. Lo spasmo coronarico multivasale totale è solitamente accompagnato a dissociazione elettromeccanica e quindi a sincopi potenzialmente mortali ²⁷. D'altra parte l'evento sincopale all'esordio è un evento raramente riportato nella LVAB.

Qualche breve accenno al problema della presenza o meno di una ostruzione dinamica intraventricolare e quindi di gradiente medioventricolare sinistro. E' fuori discussione della sua reale esistenza e l'avvento spontaneo di un restringimento della cavità del ventricolo sinistro nella fase più acuta con conseguente gradiente è stato dimostrato nel 13-18% dei casi ²¹. Mediante la somministrazione di dobutamina è stato indotto un grave restringimento dinamico medioventricolare di 110 e 98 mmHg, rispettivamente, con movimento anteroseptale della mitrale e dimostrazione di insufficienza valvolare, in due pazienti con LVAB ²⁸; tuttavia tali autori non hanno eseguito il test provocativo al momento dell'ingresso e quindi l'eventuale presenza di gradiente intraventricolare dinamico non può essere escluso. C'è da sottolineare che le modificazioni indotte dalla dobutamina sono sempre state abolite completamente dalla somministrazione di propranololo.

Per il resto la sindrome non ritengo abbia punti oscuri che non possano essere spiegati con quanto già noto in termini di: vasomotilità coronarica alterata come conseguenza di danni endoteliali, evoluzione di IMA non Q o con Q ad "eclisse" o transitorie, stress catecolaminico e sue conseguenze sulla vasomotilità coronarica da una parte e sulle dimensioni del danno miocardico dall'altra, miocardio stordito, stenosi transitoria miocardica endoventricolare indotta da stressors come la dobutamina. A

completare le nostra perplessità su di una vera e propria “nuova” sindrome si stanno affacciando all’orizzonte descrizioni di analoghe situazioni in altri distretti miocardici, territori di pertinenze di vasi coronarici diversi dalla DA.

Un aspetto molto rilevante della terapia e dell’outcome della LVAB è che la forma sia completamente reversibile a relativamente breve termine o come questa evoluzione possa essere accelerata dalla somministrazione la più precoce possibile di β -bloccanti.

Bibliografia

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21: 203-14.
2. Ako J, Takenaka K, Uno K, et al. Reversible left ventricular Systolic Dysfunction-Reversibility of coronary microvascular abnormality. *Jpn Heart J* 2001; 42:355-63.
3. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-Tsubo-Like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143: 448-55.
4. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with Tako-Tsubo-Like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 743-8.
5. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy (“Takotsubo” cardiomyopathy)-reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000; 64: 156-9.
6. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Cardiol* 2003; 41: 737-42.
7. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94: 343-6.
8. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003; 89: 1027-31.
9. Lupi G. Transient ballooning of the left ventricle: a case report. *Ital Heart J* 2004; 5: 635-7.
10. Morandi F, Bartesaghi G, Romano M, Albonico P, Provasoli S, Salerno-Uriarte JA. A case of transient left ventricular apical ballooning. A condition simulating an acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2004; 5: 789-92.
11. Yeo K, Fukuyama O. Multiple cardiac papillary fibroelastoma and transient left ventricular apical ballooning syndrome in an elderly woman: case report. *J Heart Valve Dis* 2005; 14: 137-9.

12. Park J, Kang S, Song J, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2005; 128: 296-302.
13. Upadya S, Hoq S, Pannala R, Alsous F, Tuohy E, Zarich S. Tako tsubo cardiomyopathy (Transient left ventricular apical ballooning): case report of a myocardial perfusion echocardiogram study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: e10-4.
14. Ortak J, Kurowski V, Wiegand U, et al. Cardiac autonomic activity in patients with transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1959-61.
15. Ibañez B, Navarro F, Cordoba M, Alberca PM, Farré J. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 2005; 91: 102-4.
16. Donohue D, Ahsan C, Sanaei-Ardekani M, Movahed M. Early diagnosis of stress-induced apical ballooning syndrome based on classic echocardiographic findings and correlation with cardiac catheterisation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 15-22.
17. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland G. Tako-tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 53-61.
18. Assennato P, Alfano R, Novo G, et al. Two cases of tako-tsubo cardiomyopathy in Caucasians. *Ital Heart J* 2005; 6: 614-7.
19. Rognoni A, Conti V, Leverone M, Marino P. Sindrome "Tako-tsubo-like" in assenza di stress emotivo: descrizione di un caso clinico. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 724-9.
20. Sganzerla P, Perlasca E, Passaretti B, Tavasci E, Savasta C. Un caso di sindrome "Tako-tsubo-like" da stress. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 910-3.
21. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning : a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858-65.
22. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11-8.
23. Prevalenti M, Panciroli C, De Ponti R, Chimienti M, Montemartini C, Salerno-Uriarte J. Time-related decrease in sensitività to ergonovine in patients with variant angina. *Am Heart J* 1989; 117: 92-9.
24. Prevalenti M, Panigada S, Baldini E, Scuteri L, Repetto A, Tavazzi L. A new acute coronary syndrome: "Left ventricular apical ballooning syndrome". Clinical and echocardiographic findings, response to provocative stress-echo and follow-up. *Eur J Echocardiogr* 2005;6: S16.
25. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men

years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-6.

26. Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: S117-9.
27. Salerno-Uriarte JA, Previtalli M, Tavazzi L, et al. Multivessel coronary spasm as a cause of ischemic syncope in angina at rest. *Eur Heart J* 1982; 3: 339-47.
28. Scuteri L, Baldini E, Repetto A, Brambilla N, Lanzarini L, Previtali M. Left ventricular apical ballooning syndrome in a Caucasian population: echocardiographic presentation and evolution and response to stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:S19.