

Sindrome di Tako-tsubo: nuove evidenze

Sulla base della dimostrazione da parte dell'eccellenza cardiologica italiana del meccanismo fisiopatogenetico della sindrome di Tako-tsubo - conosciuta anche come "sindrome del crepacuore" - il primo studio internazionale ha dimostrato che la patologia non è affatto benigna come si riteneva, tanto che la prognosi è sovrapponibile per mortalità all'IMA

La prognosi dei pazienti che presentano la sindrome di Tako-tsubo, patologia caratterizzata da una severa, ma transitoria e reversibile, disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, è simile a quella dei soggetti ricoverati per infarto, cioè con probabilità di shock cardiogeno in circa il 10% e di exitus nel 5% dei casi. Sono le evidenze emerse dal primo studio condotto con l'obiettivo di indagare caratteristiche cliniche, prognosi ed esiti, nonché valutare i risultati della terapia oggi in uso, per questa entità clinica che dunque non è così benigna come ritenuto in precedenza.

Lo studio è stato pubblicato recentemente sul *NEJM* ed è il frutto di una collaborazione internazionale che per l'Italia ha coinvolto un gruppo di ricercatori dell'Università Cattolica del Sacro Cuore guidato dal Prof. Filippo Crea, Direttore del Dipartimento di Scienze Cardiovascolari del Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, e da Leda Galiuto, Professore aggregato alla Cattolica e cardiologa presso lo stesso Dipartimento di Scienze Cardiovascolari.

La Prof.ssa **Leda Galiuto** ha illustrato a *M.D.* le più recenti acquisizioni su questa sindrome e sulle evidenze emerse dallo studio.

► Caratteristiche di malattia

La sindrome di Tako-tsubo è una forma di cardiomiopatia da stress,

che si inquadra nell'ambito delle sindromi coronariche acute. All'esordio la presentazione clinica è quella tipica di un infarto acuto con sintomatologia solitamente dolorosa. L'ECG mostra alterazioni più o meno compatibili con infarto acuto, in quanto l'alterazione del tratto ST può essere in sovra- o in sotto-slivellamento. La coronarografia però evidenzia una pervietà assoluta delle arterie epicardiche.

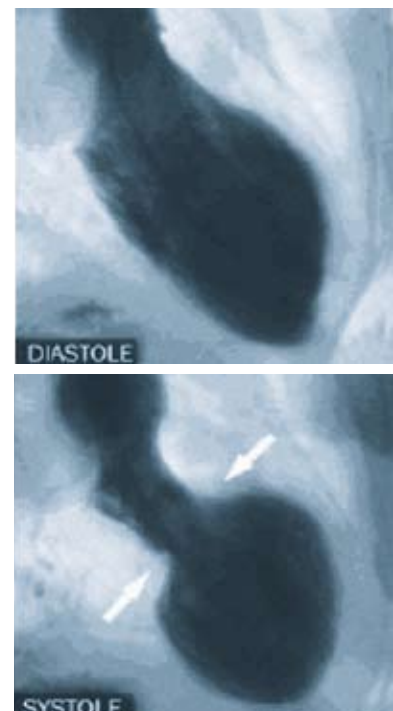
Furono i giapponesi che nel 1991, con l'utilizzo della ventricolografia, evidenziarono che nonostante le arterie epicardiche fossero assolutamente pervie, quindi normali, nelle regioni medio-apicali del ventricolo il muscolo cardiaco era deformato, assumendo la forma di un cestello, un vaso (detto *tako tsubo* - da cui la sindrome ha preso il nome) usato un tempo dai pescatori giapponesi per la cattura dei polpi (*figura 1*). Dai primi episodi identificati in Giappone, grazie alla diffusione della coronarografia nel mondo, i casi diagnosticati sono aumentati sia in Europa che nell'America del Nord.

Dal momento che in questi pazienti si riconosceva un evento scatenante di natura emotiva (per esempio un lutto, un forte stress di tipo psichico, ecc) questa cardiopatia fu chiamata anche "cardiopatia da stress". Sulla base dell'associazione tra evento stressante e l'evoluzione verso una sindrome coronarica acu-

ta con queste caratteristiche, in Italia e nel mondo anglosassone l'entità clinica era nota anche come "sindrome del crepacuore" (*broken heart syndrome*). Si riteneva che fosse esclusivamente di pertinenza del sesso femminile e che la prognosi nel lungo termine fosse assolutamente favorevole.

Figura 1

Ventricolografia: conformazione del ventricolo sinistro nella sindrome di Tako-Tsubo



► Meccanismo patogenetico

“Nel 2010 il nostro gruppo di studio ha dimostrato in modo inequivocabile il meccanismo fisiopatogenetico comune a questa patologia - spiega la Prof. Leda Galiuto. “Si tratta, a fronte di una pervietà delle arterie epicardiche, di una vasocostrizione reversibile dei piccoli vasi del cuore. Abbiamo somministrato un mezzo di contrasto ev per ecocardiografia (micro bolle di mdc) che raggiungevano il muscolo cardiaco: nelle pazienti con Tako-tsubo si è dimostrata l'ostruzione del microcircolo coronarico nelle zone in cui il muscolo era disfunzionante. A questo punto è stato somministrato un vasodilatatore arteriolare (adenosina) ed è stato possibile verificare che il microcircolo recupera la sua perfusione nonché la contrattilità (*Eur Heart J 2010*).

Da questa evidenza è nata una collaborazione internazionale che si è sviluppata attraverso un registro - International Takotsubo Registry Intertak - che coinvolge 26 centri di 9 Paesi tra Europa e USA (per l'Italia l'Università Cattolica del Sacro Cuore) e che ha dato vita allo studio pubblicato sul *NEJM*.

► Lo studio

Nell'indagine sono stati studiati 1.750 pazienti con sindrome di Tako-tsubo. Circa 500 pazienti sono state messe a confronto con un gruppo (n. 500), omogeneo per età con precedente storia di sindrome coronarica acuta.

I risultati hanno confermato alcune caratteristiche note della malattia: pur non mancando casi di giovani donne in età fertile, colpisce generalmente, ma non esclusivamente, il sesso femminile in età postmenopausale, prevalentemente dopo uno stress emotivo, tipicamente un lutto (nel 30% dei casi) o fisico come un intervento chirurgico (nel 36% dei casi). La sindrome si associa a malattia neu-

rologica o psichiatrica in circa metà dei casi, ovvero si presenta spesso in associazione a disturbi psichiatrici come la depressione.

Nello specifico i risultati hanno evidenziato che:

- 89.8% erano donne, con età media 66.8 anni;
- sono stati individuati trigger emotivi nel 27.7% dei casi e trigger fisici nel 36%;
- rispetto al gruppo con sindrome coronarica acuta i pazienti con sindrome di Tako-tsubo, presentavano una maggior presenza di disturbi neurologici o psichiatrici (55.8% vs 25.7%);
- la frazione di eiezione ventricolare sinistra media era nettamente inferiore ($40.7 \pm 11.2\%$ vs $51.5 \pm 12.3\%$) ($p < 0.001$ per entrambi i confronti);
- le complicazioni gravi (20%) durante la degenza sono risultate simili nei due gruppi.

Il follow-up a lungo termine ha evidenziato un tasso di mortalità del 5.6% per qualsiasi causa e del 9.9% di eventi cardiaci e cerebrovascolari gravi per paziente/anno.

► Commento e futuro della ricerca

“Sulla base dei dati emersi dallo studio abbiamo potuto concludere che, a differenza di quanto ritenuto in precedenza, cioè che questa sindrome fosse assolutamente benigna, nella realtà clinica la mortalità ospedaliera e a distanza di tempo è assolutamente sovrapponibile a quella di un IMA” - commenta Leda Galiuto. “Bisogna usare cautela di fronte a un soggetto che presenta un dolore toracico o un sintomo suggestivo di IMA dopo un forte stress emotivo e inserire di sindrome di Tako-tsubo in diagnosi differenziale. L'indagine di elezione è la coronarografia”.

Per quanto riguarda l'intervento terapeutico volto al rapido recupero della funzione ventricolare sinistra il dibattito è tuttora in corso.

“Dal registro sembrerebbe emergere che i betabloccanti non siano di giovamento in questi pazienti e questo è in linea con i nostri dati fisiopatologici: se il problema è una vasocostrizione reversibile dei piccoli vasi risulterebbero più efficaci i calcio-antagonisti. Nondimeno sembrerebbe che gli ACE-inibitori siano di giovamento e questo è intuibile perché l'obiettivo è quello di recuperare rapidamente la funzione ventricolare sinistra. In questa fase però non sono ancora disponibili studi randomizzati che consentano di affermare con certezza qual è il farmaco più efficace”.

Altri ulteriori elementi emersi dalla ricerca è che la sindrome può recidivare e che c'è una correlazione con patologie neurologiche e psichiatriche. Su questi aspetti sono in corso nuove ricerche.

“Questo è lo stato delle conoscenze per questa patologia che, considerata ancillare in un recente passato, è diventata oggetto di grande interesse scientifico. La conoscenza fa sì che in pratica clinica si riscontri un numero sempre maggiore di casi, che possono essere studiati nel corso del follow-up per aggiungere ulteriori elementi clinici e terapeutici per meglio definire le migliori strategie di gestione di questa complessa sindrome” - conclude la Professoressa Galiuto.

Bibliografia

- Alongi G et al. *M.D. Medicinae Doctor* 2011; 3: 22-23.
- Ciro R et al. *Cardiologia negli ospedali* 2015, n. 204.
- Galiuto L et al. *Eur Heart J* 2010; 31: 1319-27.
- Krumholz HM. *NEJM Journal Watch*, September 3, 2015.
- Templin C et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 929.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone l'intervista a Leda Galiuto