

doi: 10.3897/bgcardio.29.e113063

## РЯДЪК КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ТАКОЦУБО КАРДИОМИОПАТИЯ, УСЛОЖНЕН С ВИСОКОСТЕПЕНЕН AV БЛОК И КАМЕРНА ТАХИКАРДИЯ

*М. Пенева, Х. Байчев, И. Балтов, Л. Абузамус, Ц. Дойчинова, Х. Николов, В. Байчева, Х. Матеев, Е. Трендафилова*

*Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница – София*

## A RARE CASE OF TAKO-TSUBO CARDIOMYOPATHY COMPLICATED WITH HIGH-GRADE AV BLOCK AND VENTRICULAR TACHYCARDIA

*M. Peneva, H. Baychev, I. Baltov, L. Abuzhamus, Ts. Doychinova, Hristiyan Nikolov, V. Baycheva, H. Mateev, E. Trendafilova*

*Department of Cardiology, National Heart Hospital, Sofia, Bulgaria*

### Резюме.

Такоцубо, или "синдром на разбитото сърце", е стрес-индуцирана кардиомиопатия с клинични, лабораторни и ЕКГ характеристики, сходни с тези при остър коронарен синдром. Ключови разлики са наличието на преходни сегментни кинетични нарушения в територията на повече от една коронарна артерия и липсваща обструктивна коронарна болест от ангиографията. Първоначално е считано за бенигнено състояние с добра прогноза, но съществуват доклади за затегнато протичане с различни усложнения като кардиогенен шок, апикална тромбоза, смърт и ритъмно-проводни нарушения. По литературни данни последните се срещат при около 13% от пациентите и включват по-често камерни аритмии (камерна тахикардия, камерно мъждене, torsades de pointes) и в много малък процент – високостепенен AV блок. Въпреки натрупания клиничен опит и познания все още липсват категорични препоръки за третирането на проводната патология. Представяме случая на 78-годишна жена с апикален вариант на такоцубо кардиомиопатия, протекла със синкоп, пълен AV блок, новопоявил се ляв бедрен блок, пристъпно предсърдно мъждене и камерна тахикардия с последваща имплантация на постоянен електрокардиостимулатор. Протичането е усложнено и с прояви на остра левостранна сърдечна недостатъчност при ехографски данни за левокамерна помпена дисфункция с последващо оформяне на върхова тромбоза. Случаят демонстрира комплексността на стрес-кардиомиопатията като клиничен синдром и необходимостта от стриктно динамично проследяване и навременна адекватна терапия.

### Ключови думи:

такоцубо кардиомиопатия, AV блок, камерна тахикардия, електрокардиостимулатор.

### Адрес

### за кореспонденция:

д-р Мила Пенева, Клиника по кардиология, МБАЛ Национална кардиологична болница, ул. Конювица № 65, 1309 София, тел.: +359 890 315178, e-mail: milapeneva1@gmail.com

### Abstract.

Takotsubo cardiomyopathy or broken heart syndrome is a stress-induced cardiomyopathy with clinical, laboratory and ECG resemblance to acute coronary syndrome. Major differences stem from transient segmental wall motion abnormalities beyond the territory of a single coronary artery and the lack of obstructive coronary disease during angiography. Overall the condition is considered as a benign one with a favourable outcome, however there are reports of complicated clinical course by cardiogenic shock, apical thrombus, death and arrhythmias. The latter are reported to occur in 13% of the cases with ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, torsades de pointes) as a leading finding and in minor percentage – high-grade AV block. Despite advances in our knowledge and experience there are still no strict guidelines for the management of conduction disorders. We present the case of a 78-year old lady with an apical variant of Takotsubo, complicated by syncope, complete AV block, new left bundle branch block, paroxysmal atrial fibrillation, ventricular tachycardia and implantation of a permanent pacemaker. During the hospitalization she developed acute cardiac failure with echocardiographic evidence of left ventricular systolic dysfunction and an apical thrombus. The presented case demonstrates the complexity of the condition and the necessity of strict follow-up and timely therapy.

### Key words:

takotsubo cardiomyopathy, AV block, ventricular tachycardia, pacemaker

### Address

### for correspondence:

Mila Peneva, MD, Cardiology Clinic, MHAT National Heart Hospital, 65 Konyovitsa Str, BG – 1309 Sofia, tel: +359 890 315178, e-mail: milapeneva1@gmail.com

## ВЪВЕДЕНИЕ

Такоцубо (ТЦ), “синдрома на разбитото сърце”, или стрес-индуцирана кардиомиопатия се дефинира като преходно състояние на регионални кинетични нарушения на лява камера (ЛК) извън обсега на единична коронарна артерия при липсваща ангиографска находка за обструктивна коронарна болест. Приликите с остър коронарен инцидент по отношение на симптоматика, ЕКГ и лабораторни изследвания за повишени маркери за остра миокардна увреда (тропонин) са честа причина за хоспитализация на тези пациенти в интензивни кардиологични звена под рубриката миокарден инфаркт със СТ или без СТ елевация [1]. По епидемиологични данни състоянието се среща при 1-2% от приетите с остър коронарен синдром (ОКС) с преобладаващо засягане на жените в постменопаузална възраст, обичайно след стресово емоционално събитие или при подлежащо неврологично и/или психиатрично състояние [2]. Обсъжда се ролята на повишения симпатиков тонус с последващ катехоламинов излишък и отпадащия протективен ефект на естрогените в съответната възраст [1]. Ехокардиографски (ЕхоКГ) и чрез лява вен-трикулография (ЛВГ) се различават четири варианта на ТЦ – апикален (81.7%), средно камерен (14.6%), базален (2.2%) и фокален (1.5%) [2]. Доскоро характеризирани като бенигнено състояние с благоприятна прогноза, текущите доклади демонстрират сходна краткосрочна и дългосрочна смъртност с ОКС. Последното се отдава най-вече на усложненията като кардиогенен шок, обструкция в изходния тракт на ЛК, апикална тромбоза с последващи тромбемболични събития и различни ритъмно-проводни нарушения в 13% от докладваните случаи [2, 3]. Предвид изходно удължения QT-интервал – отличителен ЕКГ белег за ТЦ, по-често наблюдавани са малигнените камерни аритмии – камерна тахикардия (КТ), камерно мъжде-не (КМ), torsades de pointes. Описват се в по-малък процент (около 3%) епизоди на асистолия или високостепенен AV блок в острата фаза, които нерядко персистират и след подобрене на левокамерната (ЛК) функция и кинетика, регистрирани чрез ЕхоКГ [3]. Въз основа на последващото обратно развитие на ТЦ липсват категорични препоръки за имплантация на постоянен електрокардиостимулатор (ПЕКС) или кардиовертер-дефибрилатор (implantable cardioverter defibrillator, ICD). Обсъжда се и вероятността подлежащата аритмия да е тригер за развитие на ТЦ, а не пряко усложнение на кардиомиопатията [3].

## ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ

Представяме случая на 78-годишна жена с придружаваща неоптимално контролирана артериална

## INTRODUCTION

Takostubo (TS), broken heart syndrome or stress-induced cardiomyopathy is defined as a transient condition of regional left ventricular (LV) wall motion abnormalities beyond the territory of a single coronary artery in the absence of obstructive coronary artery disease during angiography. Due to the common symptoms, ECG findings and laboratory results between TS and acute coronary syndrome (ACS) a diagnosis of ST-elevation or non ST-elevation myocardial infarction is often suspected upon presentation [1]. Statistically these patients present around 1-2% of those initially admitted with ACS with predominance of postmenopausal women with concomitant neurologic and/or psychiatric disease and usually after a stressful emotional or physical event [2]. Potential pathophysiological mechanisms include extreme catecholamine surge due to sympathetic nervous system hyperactivity and oestrogen deficiency [1]. Based on echocardiographic and left ventriculographic findings four variants of TS are depicted – apical (81.7%), mid-ventricular (14.6%), basal (2.2%) and focal (1.5%) [2]. Despite its overall benign prognosis current evidence demonstrates similar short and long term prognosis with ACS mostly due to reported complications such as cardiogenic shock, left ventricular outflow tract obstruction, apical thrombus and subsequent thromboembolic events, various rhythm and conduction abnormalities in 13% of the cases [2, 3]. Malignant ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation (VF), torsades de pointes) are most frequently detected as a result of prolonged QTc interval. There are a few reports (around 3% of all cases) of asystole and high-grade AV block in the acute phase, which quite often persist beyond the initial phase despite the improved LV function [3]. However, no particular guidelines for the management of arrhythmias in TS have been published and the indications for the implantation of permanent pacemaker (PM) or implantable cardioverter defibrillator (ICD) depends on the individual case. Nonetheless it has recently been discussed that the monitored arrhythmia might be a potential trigger for TS, not its complication.

## CASE REPORT

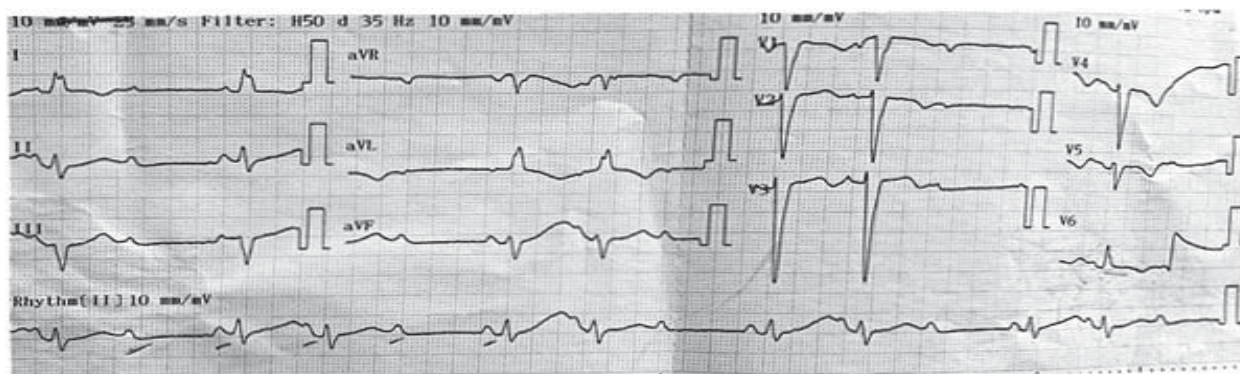
The current report depicts the case of a 78-year old woman with a past medical history of un-

хипертония и проведена ексцизия на туморна формация на капилицума по повод на нискодиференциран плоскоклетъчен карцином с последващи курсове лъчелечение през ноември 2022 г. Постъпва в Интензивно кардиологично отделение (ИКО) на НКБ по повод на прогресиращ задух до степен на ортопнея и силно редуциран функционален капацитет последните дни на май 2023 г. По-рано същия месец поради изразен болков синдром и оток на долен десен крайник е проведен венозен доплер и е изключена дълбока венозна тромбоза. В допълнение реализира и два синкопа в покой на 01-02.06.2022 г., без гърчова симптоматика и без изпускане на тазови резервоари, което е поводът да бъде транспортирана до Спешното отделение на НКБ. Изходно е консултирана с невролог с оглед изключване на остро неврологично заболяване или епилептична генеза на припадъците. При приемането е с прояви на белодробен едем при ЕКГ данни за AV блок 2:1, 3:1 и пълен, новопоявил се ляв бедрен блок (ЛББ), при удължен QTc-интервал – фиг. 1.

Ехокардиографски се визуализира лява камера с умерено редуцирана помпена функция (ФИ – 45%) при акинезия на върха и средни сегменти на предна, латерална стена и септум в условията на умерена (II степен) централна митрална insufициенция, без деснокамерно обременяване и без перикарден излив. Установяват се и двустранни малки плеврални изливи. Предвид високорисковия профил за исхемична болест на сърцето, описаните ЕКГ, ЕхоКГ находки и лабораторни данни за сигнификантно повишен високосензитивен тропонин (543 pg/ml при 99-ти персентил за жени 51.4 pg/ml, пиков тропонин 3687.5 pg/ml) се прие за еквивалент на ОКС със ST-елевация и се насочи за провеждане на инвазивна оценка в спешен порядък. От селективната коронарография (СКАГ) не се установи наличие на обструктивна коронарна болест, като се документира спазъм на дистален сегмент на лявата предна десцендентна артерия (ЛПД), преодолян с нитрат. Лявата вентрикулография потвърди ехографската

controlled arterial hypertension and excision of an undifferentiated squamous cell carcinoma tumour on her head with concomitant radiation therapy in November 2022. Upon her admission to the intensive cardiac care unit (ICU) of NHH she was in severe respiratory distress (orthopnoea) and suffered from extremely limited physical capacity the last days of May 2023. Earlier that month venous Doppler echo was performed because of extreme pain and oedema on her right lower limb with no signs of deep venous thrombosis. Prior to her hospitalization (01-02.06.2023) she experienced two syncopes at rest without seizures or urinary incontinence. In the emergency ward a neurological examination for exclusion of epilepsy or acute neurologic condition was done. Upon arrival at the ICU she presented with pulmonary oedema with ECG signs of AV block 2:1, 3:1, as well as complete, newly developed left bundle branch block (LBBB) and normal QTc interval – Figure 1.

Her echocardiography was noticeable for left ventricle with mildly reduced ejection fraction (EF – 45%) with akinesia of the apical and mid-wall regions of the anterior, lateral wall and septum as well as mild (grade II) central mitral regurgitation, without signs of right ventricular involvement or pericardial effusion. In addition minimal bilateral pleural effusions were also observed. Given the aforementioned ECG and echo findings, her high-risk profile for ischemic heart disease and significantly elevated high-sensitive troponin (99th percentile for women – 51.4 pg/ml, her initial value – 543 pg/ml and then maximum 3687.5 pg/ml) an ST-elevation myocardial infarction equivalent was considered and an emergent invasive study was done. Her selective coronary angiography (SCAG) examination showed no evidence of obstructive coronary artery disease, however a spasm of the distal segment of the left anterior descending artery (LAD) was detected and treated with nitrate. Left ventriculography was performed with confirmation of the echo findings – left ventricle with



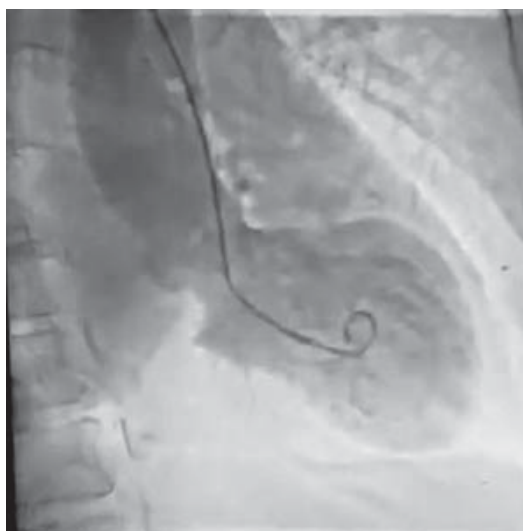
Фиг. 1. ЕКГ при постъпването / Fig. 1. ECG upon admission

находка – лява камера с умерено редуцирана помпена функция (ФИ – 44%) при обширна зона на апикална акинезия и силно повишено теледиастолично налягане до 39 mmHg (фиг. 2).

Интрапроцедурно поради задълбочаване на проводните нарушения до пълен AV блок се имплантира и временен кардиостимулатор през дясна феморална вена с базова честота 60 уд./min. На базата на актуалните критерии за ТЦ (The InterTAK Diagnostic Criteria от 2018 г.) приехме апикален вариант на стрес-индуцирана кардиомиопатия [4]. Постпроцедурно се постигна деконгестия с ниска доза интравенозен бримков диуретик и поддържане на стабилна хемодинамика, което позволи включването на ACE инхибитор и SGLT2 инхибитор. Въпреки описаните ползи от бета-блокери такъв не беше започнат предвид проводните нарушения [2, 3]. При ЕКГ мониториране в ИКО се регистрираха неколкочкратни епизоди на непродължителна мономорфна КТ и полиморфна КТ по типа на torsades de pointes, преодолени с приложение на продължителна инфузия на магнезиев сулфат, корекция на диселектролитемията и болусна доза лидокаин. Впоследствие поради водещ собствен синусов ритъм с честота в диапазона 80-90 уд./min, преходен AV блок I степен с постепенно скъсяващ се в динамика PR-интервал до норма, се взе решение за отстраняване на временния пейсмейкър и холтер-ЕКГ проследяване с оглед необходимостта от имплантация на ПЕКС. По отношение на реполяризационните промени се забеляза тенденция за оформяне на дълбоко негативни Т-вълни в прекардиалните и латерални отвеждания при траен ЛББ, нормален QTc-интервал, като не може категорично да се отхвърли и феномена на сърдечна памет при временен кардиостимулатор (Chatterjee синдром) (фиг. 3).

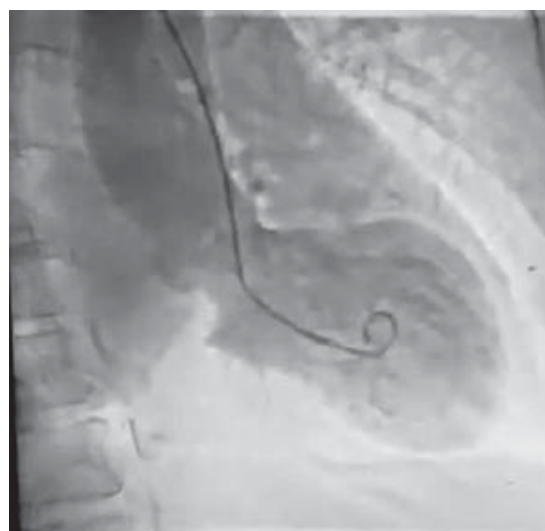
mildly reduced ejection fraction (EF – 44%) with extensive apical akinesia and highly elevated end-diastolic pressure 39 mmHg – Figure 2.

During the procedure a temporary cardiac pacemaker wire with a basal rate of 60 beats/min was implanted as a result of progression to third degree AV block. Based on the current criteria for TS (The InterTAK Diagnostic Criteria, 2018) we decided upon an apical variant of stress-induced cardiomyopathy [4]. Postprocedural management included low dose intravenous loop diuretic and initiation of ACE inhibitor and SGLT2 inhibitor once stable hemodynamic status was reached. Despite acknowledged positive effects of beta blockers such were not started given her advanced conduction abnormalities [3]. Several episodes of nonsustained monomorphic VT and polymorphic VT (torsades de pointes) were noticed during constant ECG monitoring in the ICU and managed with continuous magnesium sulfate infusion, correction of dyselectrolytemia and bolus dose Lidocaine. Subsequently as the patient maintained a stable sinus rhythm of 80-90 beats/minute with an intermittent AV block I degree the temporary pacemaker support was withdrawn. In relation to the repolarization changes deeply negative T waves in the precordial and lateral leads were noticed, however the phenomenon of cardiac memory in association with temporary pacemaker (Chatterjee syndrome) cannot be excluded – Figure 3.



Фиг. 2. Образ от ЛВГ с характерно апикално издуване при класическа форма на ТЦ

Fig. 2. LVG depicting apical ballooning in support of classic TS



Фиг. 3. Динамика в ЕКГ образ

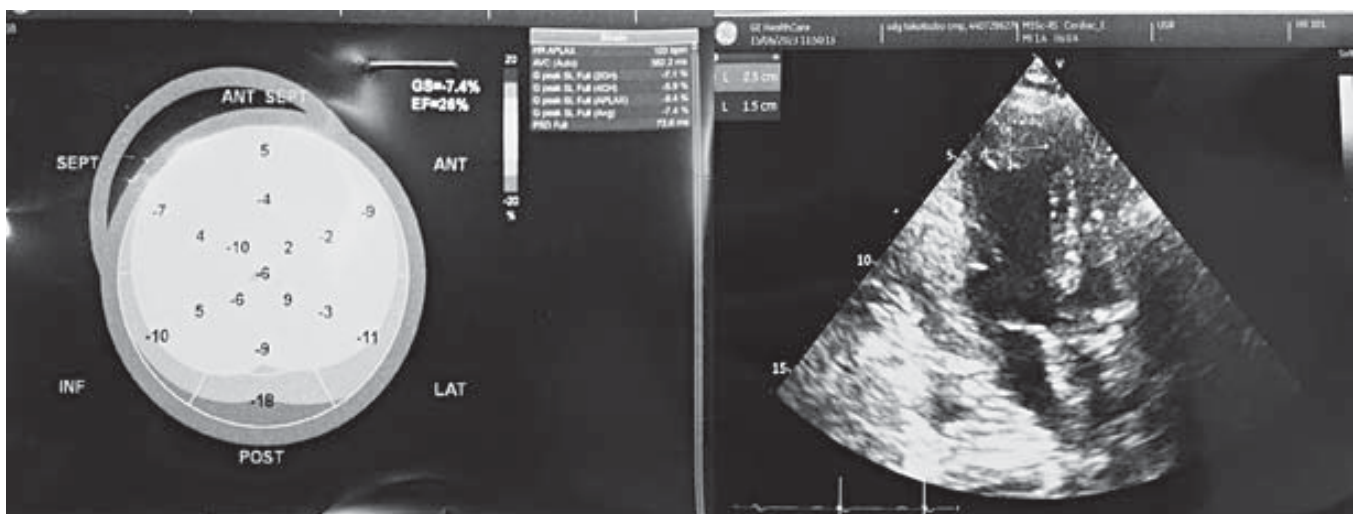
Fig. 3. Dynamics in ECG

Еднократно се регистрира и епизод на асимптомно тахифреквентно предсърдно мъждене, купиран след приложение на амиодарон в кумулативна доза 600 mg с възстановен синусов ритъм с честота 86 уд./min, без проводни нарушения, QTc-интервал 480 ms. От проведените трикратно холтер-ЕКГ изследвания в рамките на седмица се установи траен синусов ритъм със средна честота 80-90 уд./min, интермитентен AV блок II степен тип Мьобитц II, два епизода на нормофреквентно предсърдно мъждене до 6 минути, нечеста камерна ектопия – единични комплекси с една морфология. Предвид описаното, липсата на рецидив на малигнени камерни аритмии, очаквано подобрене на ЛК помпена функция, се предприе имплантация на ПЕКС тип VVIR с охраняваща функция, базова честота 60 уд./min. По отношение на ЕхоКГ при динамично проследяване постепенно се отчете тежък спад в ЛК помпена функция с фракция на изтласкване около 30% при оформена дискенетична зона септално-върхово с кинетика като при ЛББ (глобален надлъжен лонгитудинален стрейн -7.4% при положителни стойности върхово), без хемодинамично значими клапни лезии, гранични налягания в белодробната артерия, както и умерено голям перикарден излив, без белези на хемодинамична значимост. Обективизира се и оформена върхова тромбоза с размери 15/25 mm въпреки провеждана терапевтична антикоагулация с нискомолекулен хепарин (фиг. 4).

Оптимизира се терапията за сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция (СНрФИ), като се добави и ниска доза бета блокер, минералкортикоиден рецепторен антагонист (МРА) [4]. Започна се и противовъзпалителна терапия с Колхицин с оглед перикардния излив с последващ спад в количеството

A single episode of asymptomatic atrial fibrillation with rapid ventricular response was managed with short infusion of amiodarone at a cumulative dose of 600 mg. Afterwards sinus rhythm was restored with 86 beats/minute, without conduction abnormalities, QTc interval of 480 ms. In summary three Holter ECG recordings for one-week period were done with the following result – stable sinus rhythm with medium rate of 80-90 beats/minute, intermittent AV block Mobitz II, two episodes up to 6 minutes of atrial fibrillation with normal ventricular response, infrequent ventricular ectopy – single ventricular premature beats of one morphology. Given the aforementioned, no malignant ventricular arrhythmia relapse, the presumptive improvement of LV ejection fraction, permanent pacemaker implantation type VVIR with basal rate of 60 beats/minute was undertaken. Regarding the echo findings, a trend towards deterioration in LV function was noted – LV with severely reduced ejection fraction of 30% with septo-apical dyskinesia, LBBB segmental kinetics (global longitudinal strain -7.4% and positive values apically), no valve lesions of hemodynamic significance, borderline estimated pulmonary artery pressure, as well as a mild pericardial effusion without hemodynamic significance. Despite therapeutic anticoagulation with low-molecular weight heparin an apical thrombus with a size of 15/24 mm was depicted – Figure 4.

The therapy for heart failure with reduced ejection (HFrEF) fraction was optimized and low dose beta blocker and mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) were added [4] In addition anti-inflammatory treatment with colchicine was introduced with subsequent reduction of the peri-



Фиг. 4. ЕхоКГ образ от глобален надлъжен лонгитудинален стрейн и върхова тромбоза с размери 15/25 mm

Fig. 4. Echo findings of global longitudinal strain and an apical thrombus with a size of 15/24 mm

му. При изчислен висок емболичен риск (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – 5), висок хеморагичен риск (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – 5), с литературни данни за съизмерим ефект на директни орални антикоагуланти (ДОАК) с витамин К-антагонист по отношение на резолюцията на ЛК тромбоза при редуциран риск от кървене [5], нежелание от страна на пациентката и близките за прием на аценокумарол, съпътстващо лечение и с ниска доза ацетилсалицилова киселина, за срок 3 месеца се премина на терапия с апиксабан.

Следва да се спомене, че в диференциално-диагностичен аспект обсъдихме и остър перимйокардит, но поради липсата на възпалителна констелация, същият се отхвърли. От лабораторните изследвания са налице повишени натриуретични пептиди като маркер за сърдечна недостатъчност, както и леко понижени стойности на TSH (TSH – 0.463 uIU/ml, референтни стойности 0.51-4.15 uIU/ml), при нормални периферни хормони. Проведена бе и консултация с ендокринолог във връзка с потенциално влияние на щитовидните хормони към ритъмно-проводните нарушения. Предвид граничните стойности в условия на остро заболяване се препоръча проследяване на щитовидните хормони след месец, без започване на терапия. До края на престоя пациентката остана асимптомна, с компенсирани прояви на сърдечна недостатъчност, с краен ЕКГ образ на синусов ритъм, нормално AV проводно време, ЛББ с дълбоко негативни Т-вълни в I, aVL, V4-V5 отвеждания.

## ОБСЪЖДАНЕ

ТЦ, “синдром на разбитото сърце”, или стрес-индуцирана кардиомиопатия се дефинира като преходно състояние на регионални кинетични нарушения на ЛК – характерно антеросептално-апикално дискинетично издуване при запазена кинетика на базалните сегменти (най-честият вариант), тригерирано от емоционална или физическа стресова реакция, при липсваща ангиографска находка за обструктивна коронарна болест. За първи път случаят е описан през 1990 г. в Япония при пациент с подозиран миокарден инфаркт, изключен от проведената ангиография, но с характерен образ от ЛВГ, оприличен на типичния за японските рибари капан за октоподи [1, 2, 4]. Честотата на заболяването възлиза на около 2-3% от всички пациенти с ОКС, при постменопаузални жени – около 5-6% предимно в 6-ата декада от живота. По-младите пациенти по-често са мъже. Имат нетипична такоцубо находка, по-малко коморбидности, както и налични остри неврологични или психични нарушения и развиват по-често вътреболнични усложнения [1]. Първоначално описано в Япония, заболяването е по-често срещано сред азиатска-

cardial effusion size. Given the estimated high embolic risk (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – 5), high bleeding risk (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – 5), literature evidence of similar effect of direct anticoagulants (DOAC) and vitamin K antagonists in terms of LV thrombus resolution with lower bleeding risk, unwillingness of the patient and her relatives to take acenocoumarol, and concomitant low dose Aspirin therapy for 3 months apixaban was initiated.

Acute perimyocarditis was discussed in differential diagnostic aspect, however the lack of inflammatory constellation was supportive of TS. Careful observation of the patient's laboratory markers depicts elevated natriuretic peptides as a sign of heart failure, as well as mildly reduced levels of TSH (TSH – 0.463 uIU/ml, reference levels 0.51-4.15 uIU/ml) with normal free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4). An endocrinologist excluded any potential role of the thyroid hormones in her rhythm disturbances and recommended a new TSH measurement the following month. Given her borderline value during a period of acute distress no therapy was started. Until the end of the patient's hospital stay she remained asymptomatic, with no signs of heart failure, with a final ECG – sinus rhythm, normal AV time, LBBB with deeply negative T waves in I, aVL, V4-V5 leads.

## DISCUSSION

TS, broken heart syndrome or stress-induced cardiomyopathy commonly triggered by an emotional or physical distress is defined as a transient condition of regional LV wall motion abnormalities with a characteristic finding during angiography of an apical ballooning with preserved basal segments' kinetics in the absence of an obstructive coronary artery disease. The first report of the typical octopus' trap sign confirmed by LVG was published in Japan in 1990 and depicted the case of a patient with a suspected myocardial infarction, which was ruled out during angiography [1, 2, 4]. Its frequency in the general population is approximately 2-3% and around 5-6% in postmenopausal women in their 6th decade of life. Younger patients tend to be predominantly male, have an atypical presentation, fewer comorbidities, increased in-hospital mortality and are usually diagnosed with an acute neurological or psychiatric disease [1]. In terms of racial predominance, the disease appears to be more widely distributed amongst Asians and Caucasians and in a small percentage – Afro-Caribbeans. Several

та и кавказката раса в сравнение с афрокарибската популация. Нещо повече, наблюдава се изявена разлика във вътреболничното протичане и прогноза между японските и европейските пациенти, както и между афроамериканските и европейските кохорти [4]. Клиничната картина на заболяването се характеризира предимно с предноторакална болка и диспнея, по-рядко включва палпитации, синкопална и пресинкопална симптоматика, свързани обикновено с ритъмно-проводни нарушения. Приликите с остър коронарен инцидент по отношение на симптоматика, често изразена в гръдна болка и задух, ЕКГ находката и повишен тропонин са честа причина за хоспитализация на тези пациенти в интензивни кардиологични звена под рубриката миокарден инфаркт със или без ST-елевация, често усложнен с кардиогенен шок, белодробен застои, високочестотни аритмии и и/или неврологична симптоматика, налагащи хемодинамична и в някои случаи вентилаторна подкрепа.

В патогенетичен аспект липсват категорични данни за възможните процеси, водещи до възникване на такоцубо, като се обсъжда вероятен комплекс от няколко патофизиологични механизма. Физическите и/или емоционалните стресови реакции активират структурен и функционално променен субстрат от страна на централната нервна система (ЦНС), който от своя страна тригерира комплексна каскада на освобождаване на екстремни катехоламинов излишък на интрасинаптично, на локално и/или на системно ниво. По този начин се изменя сигнализирането на миокардните бета-адренергични рецептори с последваща промяна на метаболизма и съпътстващата ендотелна дисфункция.

Диагнозата на ТЦ може да се подозира инициално, но окончателно се поставя в хода на диагностичната ангиография. Провеждането на ЕхоКГ допринася за регистриране на кинетичните смущения, както и да се направи оценка за налична клапна патология. В 20% от случаите ехографията на сърце регистрира обструкция в изходния тракт на ЛК, която опосредва възникването на вторична митрална регургитация. Често в зони на акинезия може да се открие и налична левокамерна тромбоза. Диагнозата обикновено се потвърждава след провеждането на СКАГ и ЛВГ. В 15% от случаите се открива съпътстваща коронарна болест, което допълнително усложнява нещата, тъй като е необходимо определянето на корелацията между засегнатата коронарна артерия и регионалните кинетични нарушения. През последните години място в диагностиката заема и магнитно-резонансното изследване на сърце (МРИ). При пациенти с ТЦ характерни белези от МРИ са интензивния оток на миокарда, както и налични повлекла от фиброза между хиперкинетичните и акинетичните сегменти на ЛК. В допълнение МРИ помага за откриване и на

differences in terms of the clinical course are reported between Japanese and Europeans as well as between American and European cohorts [4]. The clinical presentation often includes chest pain and dyspnoea and in fewer cases – palpitations and presyncope/syncope attributed mainly to rhythm and conduction abnormalities. These patients are usually admitted to the ICU with a suspected ST or non ST-elevation myocardial infarction due to major similarities between TS and ACS in terms of initial symptoms, ECG findings, elevated serum troponin as well as frequent complications such as cardiogenic shock, pulmonary congestion, arrhythmias and neurologic disturbances that necessitate hemodynamic and ventilatory support.

A few pathophysiological mechanisms is under discussion given the lack of a single theory for the development of TS. A physical or emotional trigger activates a structurally or functionally abnormal central nervous system (CNS) substrate, which leads to an extreme catecholamine surge presynaptically, locally or into the systemic circulation. The immediate outcome appears to be a change in myocardial beta-receptors' signalisation with consequent metabolic derangements and endothelial dysfunction.

Although one may suspect TS upon presentation, however it is the diagnostic angiography that establishes the final diagnosis. In 20% of the cases LV outflow tract obstruction and secondary mitral regurgitation are depicted during the initial echo exam as well as different wall motion abnormalities and valve lesions. It is not uncommon for a LV thrombus to be observed in the akinetic segments as well. Nonetheless, SCAG and LVG confirm the diagnosis. Concomitant obstructive coronary artery disease, reported in 15% of the cases, presents a diagnostic dilemma as the observed segmental wall motion abnormalities should be beyond the territory of perfusion of the diseased coronary artery. Recently the magnetic resonance imaging (MRI) of the heart has appeared as a key diagnostic method. Specific MRI findings for TS include myocardial oedema and fibrosis between hyperkinetic and akinetic LV segments, right ventricular involvement may also be detected [1]. The InterTAK diagnostic Score was published a few years ago and is aimed at differentiating

налично деснокамерно ангажиране [1]. С цел по-лесно достигане до финалната диагноза преди няколко години се разработи InterTAK diagnostic Score, целящ да изчисли възможността за наличен ТЦ синдром и да разграничи ТЦ от ОКС [6]. Няколко проучвания демонстрират сходство с ОКС по отношение на дългосрочната смъртност – при пациенти с ТЦ възлиза на 5.6% [7]. Наскоро в своя регистър Redfors и кол. показват, че дългосрочната смъртност при пациенти с ТЦ е сравнима с тази на пациенти с остър коронарен синдром без ST-елевация, но по-ниска от тази на пациентите с ОКС със ST-елевация [8]. Възраст под 50 години, мъжки пол, физическа стресова реакция като тригер, левокамерна изтласна фракция < 45%, налично предсърдно мъждене, повишен сърдечен тропонин 10 пъти над нормата и остро неврологично заболяване са независими предиктори за 1-годишната смъртност, но не и по отношение за локализацията на сегментните нарушения (апикален, базален, среднокамерен и фокален) [9].

Усложненията на ТЦ, изявяващи се инициално или възникващи в хода на болничния престой, са основната причина за нежелани събития в групата от тези пациенти. Едно от тези усложнения е възникването на ритъмно-проводни нарушения, представящи се като малигнени аритмии или високостепенни синоатриални (СА) и/или атриовентрикулни блокове. ЕКГ промени на ST-T сегмента, които обикновено се откриват при пациенти с ТЦ, често са придружени от удължаване на QT-интервала, който се счита за един от основните механизми за възникване на малигнени аритмии, въпреки че честотата на аритмията при тези пациенти не е особено висока. Удълженият QT-интервал се среща при повече от 90% от пациентите с такоцубо кардиомиопатия, като обикновено е с различна динамика при проследяване в хода на хоспитализацията. Дължината му зависи пряко от амплитудата на T-вълната и е по-голяма при популацията пациенти с ТЦ, сравнено с тези с ОМИ [11]. При пациентите с ТЦ коригираният QT-интервал е обикновено е > 460 ms, но когато е асоцииран с torsades de pointes достига до 600-650 ms [10]. В метаанализ на 74 проучвания за периода от 1991 до 2010 г. [12] от общо 1876 случая на ТЦ, са регистрирани епизоди на ритъмно-проводни нарушения при 816 пациенти (около 43.5% от кохортата), като честотата на камерните аритмии/камерно мъждене и епизоди на непродължителна/продължителна камерна тахикардия възлиза на 3.4%, на предсърдни аритмии (следва да се има предвид ролята на предсърдното мъждене като независим прогностичен фактор за лоша прогноза) е около 4.7%, а на проводните нарушения (значими СА и AV блок) – 4.5-5.6%. Вътреболничната смъртност в тази кохорта възлиза на 2.5%, основен дял заеман от внезапна сърдечна смърт (ВСС), предимно асоциирана с ка-

TS and ACS [6]. Several observational studies estimate similar long-term mortality with ACS – around 5.6% [7]. Recent data from Redford's registry outlines similar long-term mortality between TS and non ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and lower mortality compared to ST-elevation myocardial infarction (STEMI) [10]. Age above 50 years, male sex, physical trigger, LV ejection fraction < 45%, atrial fibrillation, elevated serum troponin at least 10 times above 99th percentile and acute neurological event are independent predictors for 1-year mortality, however segmental LV wall motion abnormalities (apical, basal, mid-ventricular, focal) appear to have no relevance [9].

Some of the adverse events in TS patients observed upon admission or during the hospitalization consist of various rhythm and conduction disturbances such as malignant ventricular arrhythmia or high-grade sinoatrial (SA) and AV block. Common ECG findings include ST-T segments changes and prolonged QT interval, a characteristic TS feature (in 90% of the reported cases) that serves as a ventricular arrhythmia trigger in a small percentage of the patients. Its duration depends on the T wave amplitude and is longer in patients with TS opposed to ACS [11]. Usually the corrected QT interval is beyond 460 ms, still in the case of torsades de pointes it may reach 600-650 ms [10]. Data from a meta-analysis of 74 studies in the period between 1991-2010, consisting of 1876 TS cases, illustrates episodes of rhythm and conduction abnormalities in 816 patients (around 43.5%) with reported frequency of ventricular fibrillation and non-sustained and sustained VT approximately 3.4%, supraventricular arrhythmia (atrial fibrillation being an independent factor for adverse prognosis) – 4.7% and conduction disturbances (SA and AV block) – 4.5-5.6%. In-hospital mortality due to sudden cardiac death (SCD) and in particular malignant ventricular arrhythmia is estimated to be 2.5%. A common pathophysiological mechanism for the development of the repolarisation changes and ensuing ventricular arrhythmias and conduction abnormalities has been under discussion. The depicted by MRI reversible interstitial myocardial oedema without irreversible necrotic lesions is attributed to an acute inflamma-



мерни малигнени аритмии. Обсъжда се общ патогенетичен механизъм за възникването на характерните реполяризационни промени и последващите камерни аритмии или проводни нарушения. Описаният от ЯМР преходен интерстициален миокарден оток при липсващи необратими некротични промени се дължи на остър възпалителен процес, вследствие ТЦ или симпатиковата свръхстимулация и микроваскуларна исхемия, водещи от своя страна до нехомогенност на миоцитната реполяризация (трансмурална или регионална) и ЕКГ образ на дълбоко негативни Т-вълни и удължен QTc-интервал. От една страна, измененията в рефрактерността на миокарда предразполагат към КМ и torsades de pointes, от друга, към пълен AV блок или AV блок 2:1 [13]. Към момента липсват конкретни препоръки за имплантация на сърдечни дивайси при пациентите с ТЦ и окончателното решение подлежи на индивидуална преценка. Докладвани са случаи за имплантация на ICD след епизод на ресусцитирано камерно мъждене и ПЕКС при синдром на болен синусов възел и в динамика развит значим AV блок. В метаанализ от 2022 г. на Koh и кол. честотата на предсърдните тахиаритмии е 5-15%, на камерните – 4-14%, като се характеризират основно с удължен QT-интервал и са причина за ВСС при пациентите с ТЦ. Брадиаритмиите (високостепенни СА блок, AV блок и асистолия) са с по-ниска честота около 1.3-2.5% като авторите описват, че възможният механизъм е неясен, но се предполага вторично повишен вагален тонус в отговор на катехоламиновия излишък. В метаанализа се обръща внимание на медикаментозната терапия, като се обобщава, че приложението на магнезиев сулфат и дефибрилацията са относително стандартен и ефективен подход, докато използването на амиодарон и бета-блокери трябва да бъде с особено внимание предвид удължаването на QT-интервала. По отношение на дивайс-терапията отново се изказват несигурни данни за ICD поради факта, че в продължително проследяване на няколко пациенти с поставен кардиовертер дефибрилатор не е открита съществена полза след преминаване на острата фаза на заболяването. По тази причина се изказва мнение за преходността и обратимото развитие на повечето камерни аритмии при пациентите с ТЦ. При кохортата с брадиаритмии се съобщава, че използването на ПЕКС е по-често в сравнение с ICD, но се отчита, че това е с особена полза при пациентите с предходна анамнеза за проводни нарушения преди индексния инцидент. Авторите заключават, че са необходими повече данни за извеждане на конкретни алгоритми за поставяне на дивайси при пациенти с ТЦ, като за момента преценката се свежда до индивидуалните характеристики на протичане на заболяването при отделните пациенти.

tory process induced by TS or a reactive phenomenon to sympathetic overdrive and microvascular ischemia, which lead to myocyte repolarization inhomogeneity (transmural or regional) and T wave inversion and QT interval prolongation on the ECG. On the one hand dispersed myocardial repolarisation predisposes to VF and torsades de pointes, on the other hand it may lead to complete AV block or 2:1 [13]. Until now there have been no guidelines for the implantation of cardiac devices in patients with TS and the final decision depends entirely on the individual case. Reports of ICD implantation after an episode of resuscitated VF and PM due to sick sinus syndrome and high-degree AV block have been known from literature. A meta-analysis from Koh in 2022 reports supraventricular tachycardia in 5-15% of patients, ventricular arrhythmia – 4-14%, commonly associated with prolonged QT interval and thus a trigger for SCD. High-grade SA block, AV block and asystole are relatively unusual with an estimated frequency of 1.3-2.5% and the authors hypothesize as a potential mechanism secondarily exaggerated vagal tone due to catecholamines excess. The meta-analysis accentuates on the medical therapy and concludes that magnesium sulfate and defibrillation are standard and effective, however amiodarone and beta-blockers should be applied with caution as potential causes for QT prolongation. Device therapy and in particular ICD still raises a debate in terms of benefit as an observational study of several patients with implanted ICD after the acute phase of TS demonstrates no significant advantage. In reference to this precise data speculations on the transient nature and reversibility of ventricular arrhythmia in TS have been raised. In terms of cases of conduction abnormalities PM implantation is reported to be more prevalent than ICD with a documented benefit for patients with a history of conduction disturbances before the index event. In conclusion the authors state that more evidence is required before the publication of widely accepted guidelines for cardiac device implantation in TS patients and the contemporary management of these complications still depends on the individual characteristics of the patient.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки самоограничаващия си характер и очакваният бенинген ход такоцубо кардиомиопатията нерядко води до сериозни усложнения с висока смъртност като остра сърдечна недостатъчност, малигнени аритмии и полиорганна недостатъчност. Представеният случай демонстрира комплексността на заболяването и необходимостта от индивидуална преценка поради липсата на стриктни препоръки в световните ръководства.

---

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография/ References:

1. Singh T, Khan H et al. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications, *Circulation*, 2022;145(13):e1002-e1019, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854
2. Assad J, Femia G, Pender P, et al. Takotsubo Syndrome: A Review of Presentation, Diagnosis and Management. *Clin Med Insights Cardiol*. 2022;16:11795468211065782. doi: 10.1177/11795468211065782.
3. Stiermaier T, Rommel K-P et al. Management of arrhythmias in patients with takotsubo cardiomyopathy: is the implantation of permanent devices necessary? *Heart Rhythm*, 2016, 13(10), doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.013
4. Akhtar MM, Victoria L. Cammann et al, Takotsubo syndrome: getting closer to its causes. *Cardiovasc Res*. 2023;119, 1480-1494 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad053>
5. Huang L, Tan Y et al. Systematic review of efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in left ventricular thrombus. *ESC Heart Failure* 2022; 9: 3519-3532, doi: 10.1002/ehf2.14084
6. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, et al. A novel clinical score (InterTAK diagnostic score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the international takotsubo registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1036-1042.
7. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Järnbert-Petterson H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1931–1936. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.029

## CONCLUSION

Despite its self-limiting nature and expected benign clinical course Takotsubo cardiomyopathy quite often leads to serious complications with high mortality such as acute cardiac failure, malignant arrhythmia and multiple organ dysfunction. The presented case demonstrates the complexity of the disease and the importance of the individual approach as no particular worldwide acknowledged guidelines have been available up to now.

---

*No conflict of interest was declared*

8. Redfors B, Jha S, Thorleifsson S et al. Short- and long-term clinical outcomes for patients with takotsubo syndrome and patients with myocardial infarction: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e017290. doi: 10.1161/JAHA.119.017290
9. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC et al. 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. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0225
10. Koh Y, Voskoboinik A, Neil C. Arrhythmias and Their Electrophysiological Mechanisms in Takotsubo Syndrome: A Narrative Review. *Heart Lung Circ*. 2022;31(8):1075-1084. doi: 10.1016/j.hlc.2022.03.010. Epub 2022 May 11. PMID: 35562239
11. Looi JL, Wong CW, Lee M et al. Usefulness of ECG to differentiate Takotsubo cardiomyopathy from acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2015;199:132-140
12. Syed FF, Asirvatham SJ, Francis J. Arrhythmia occurrence with takotsubo cardiomyopathy: a literature review. *Europace*. 2011;13(6):780-8. doi: 10.1093/europace/euq435.
13. Migliore F, Zorzi A, Perazzolo Marra M et al. Myocardial edema as a substrate of electrocardiographic abnormalities and life-threatening arrhythmias in reversible ventricular dysfunction of takotsubo cardiomyopathy: Imaging evidence, presumed mechanisms, and implications for therapy. *Heart Rhythm*. 2015;12(8):1867-77. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.04.041.