

Avaliação Cintilográfica de Pacientes com Cardiomiopatia de Ampulheta (Tako-Tsubo) com ^{123}I -MIBG e ^{67}Ga

Artigo Original

Scintigraphic Evaluation of Patients with Ampulla Cardiomyopathy (Tako-Tsubo) using ^{123}I -MIBG and ^{67}Ga

4

Maria Carolina Pinheiro Pessoa, Ronaldo de Souza Leão Lima, Cristiane Amaral Garcia, Sérgio Altino de Almeida, Júlio César Lima de Figueiredo, Sérgio Salles Xavier, Mônica Alcântara, Cláudia Maria dos Santos, João Mansur, Lea Mirian Barbosa da Fonseca

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Samaritano

Palavras-chave: Cardiomiopatia, Tako-tsubo, ^{123}I -MIBG SPECT, Cintilografia com ^{67}Ga

Key words: Cardiomyopathy, Tako-tsubo, ^{123}I -MIBG SPECT, ^{67}Ga scintigraphy.

Resumo

Introdução: A cardiomiopatia de ampulheta (Tako-tsubo) é uma patologia caracterizada por alterações clínicas e eletrocardiográficas que mimetizam uma síndrome coronariana aguda, na ausência de doença coronariana significativa na coronariografia.

Objetivos: Avaliar a presença de disautonomia adrenérgica e de inflamação como possíveis mecanismos responsáveis pela cardiomiopatia de ampulheta, através da cintilografia com Metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}I (MIBG) e com citrato de ^{67}Ga .

Métodos: Foram estudados cinco pacientes do sexo feminino (67 ± 14 anos), com quadro de dor torácica iniciada após uma condição grave de estresse, elevações do segmento ST, acinesia apical, enzimas cardíacas levemente aumentadas. Os ecocardiogramas mostraram movimento de parede característico com acentuada disfunção apical do ventrículo esquerdo. As coronariografias não revelaram obstrução significativa e os ventriculogramas evidenciaram uma peculiar acinesia apical com normocinesia basal. Todas as pacientes foram submetidas a cintilografias planares e tomográficas (SPECT) com ^{123}I -MIBG, além de imagens planares com citrato de ^{67}Ga , no intervalo mínimo de cinco dias do início dos sintomas.

Resultados: A deficiência da função adrenérgica foi observada através da redução da taxa de captação do ^{123}I -MIBG obtida pela relação das contagens do coração/mediastino, em todas as pacientes enquanto que a taxa de *washout* mostrou-se levemente aumentada em três pacientes. Todas as pacientes apresentavam defeito de captação apical no SPECT

Abstract

Background: Ampulla cardiomyopathy (Tako-tsubo) is a disorder characterized by clinic and electrocardiographic alterations mimicking an acute coronary syndrome in absence of significant coronary artery disease on the coronary angiography.

Objective: We sought to determine the presence of adrenergic dysautonomy and inflammation as possibly triggering ampulla cardiomyopathy using ^{123}I -MIBG and ^{67}Ga citrate scintigraphy.

Methods: We studied five female patients, mean age 67 ± 14 years, whose clinical features consisted of chest pain, transient ST-segment elevation, left ventricular apical akinesis, minimal elevation of cardiac enzymes and onset of symptoms shortly after exposure to severe stress. The echocardiograms showed the characteristic wall motion pattern of significant apical dysfunction. Acute phase coronary angiographies revealed a non-obstructive pattern, and a peculiar apical akinesis and basal normokinesis were observed on the ventriculogram. All patients underwent thoracic ^{123}I -MIBG planar and SPECT images and thoracic ^{67}Ga citrate planar images within five days after the onset of symptoms.

Results: Impairment of cardiac neuronal uptake of ^{123}I -MIBG based on a reduction of the heart-to-mediastinum uptake ratio was observed in all patients, while the washout rate was slightly raised in three patients. All patients presented an apical uptake defect in the ^{123}I -MIBG SPECT images and a normal ^{67}Ga scintigraphy.

Conclusions: An evaluation of the ^{123}I -MIBG and ^{67}Ga images suggests that the primary cause of ampulla

com ^{123}I -MIBG e cintilografias normais com citrato de ^{67}Ga .

Conclusão: A avaliação das imagens com ^{123}I -MIBG e com citrato de ^{67}Ga sugerem que a causa desse tipo de cardiomiopatia deve estar relacionado com distúrbio na inervação simpática do coração, sem relação com processo inflamatório.

Introdução

A cardiomiopatia em ampulheta, também conhecida como Tako-tsubo (origem japonesa, significando armadilha para pescar polvo), foi descrita recentemente na literatura¹⁻⁴ e não tem seu mecanismo totalmente esclarecido.

Essa patologia usualmente acomete mulheres idosas e se caracteriza por forte dor retroesternal, acompanhada de elevação do segmento ST no ECG, sugerindo quadro de síndrome coronariana aguda. Ecocardiograma e ventriculografia demonstram hipo ou acinesia apical com normocinesia basal do ventrículo esquerdo. Coronariografia, realizada durante a fase aguda, revela vasos pÉrvios, sem obstrução significativa. Caracteristicamente, essas alterações contrÁteis sÁo transitÓrias, revertendo em dias ou em poucas semanas⁵ (Figura 1).

Embora a sua exata etiologia permaneça ainda desconhecida, sabe-se que há muitas causas descritas que podem precipitar essa condição clínica, como uma associação intrínseca com estresse emocional^{6,7}, hemorragia subaracnÓidea⁸, síndrome de Guillain-Barr⁹, síndrome do esmagamento¹⁰,

cardiomyopathy is probably associated with a disturbance of the cardiac sympathetic innervation and is apparently not related to inflammation.

cirurgia abdominal e pneumotÓrax¹¹. Espasmo microvascular e miocardite regional são causas freqüentes de disfunção cardíaca transitÓria e devem ser excluídas.

Estudo anterior⁴ revelou, por meio de biopsia endocárdica, a presença de infiltrado mononuclear, sugerindo a presença de doença inflamatÓria, porém não conseguiu identificar qualquer forma de agente etiolÓgico viral ou bacteriano.

O estudo cintilográfico utilizando ^{123}I -MIBG, um análogo estrutural da norepinefrina, permite avaliar a função neuronal adrenérgica de forma não-invasiva e a cintilografia com citrato de ^{67}Ga , freqüentemente usada para avaliar processo inflamatÓrio e detecção de tumores (Figura 2).

O objetivo do presente estudo foi avaliar através da cintilografia com Metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}I (^{123}I -MIBG) e com citrato de ^{67}Ga , a presença de disautonomia adrenérgica e da inflamação, respectivamente, como possíveis mecanismos responsáveis pela cardiomiopatia de ampulheta.

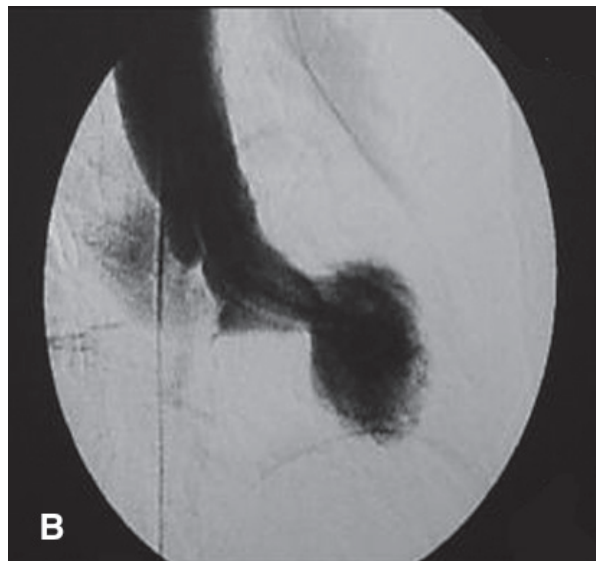
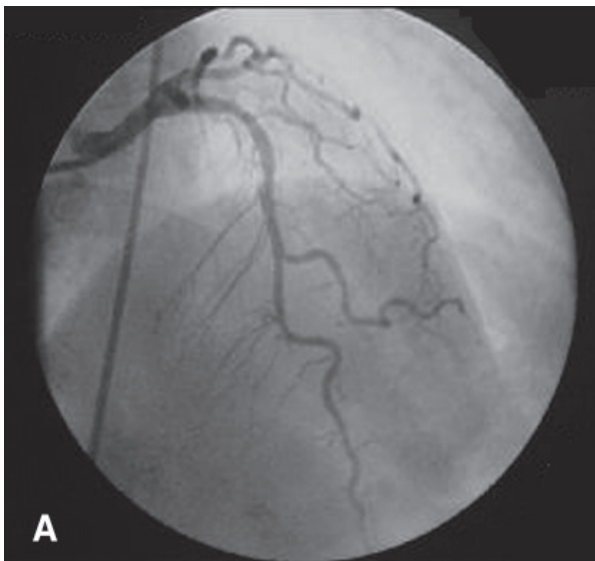


Figura 1

A – Angiografia demonstrando ausência de doença obstrutiva

B – Ventriculografia com acinesia apical

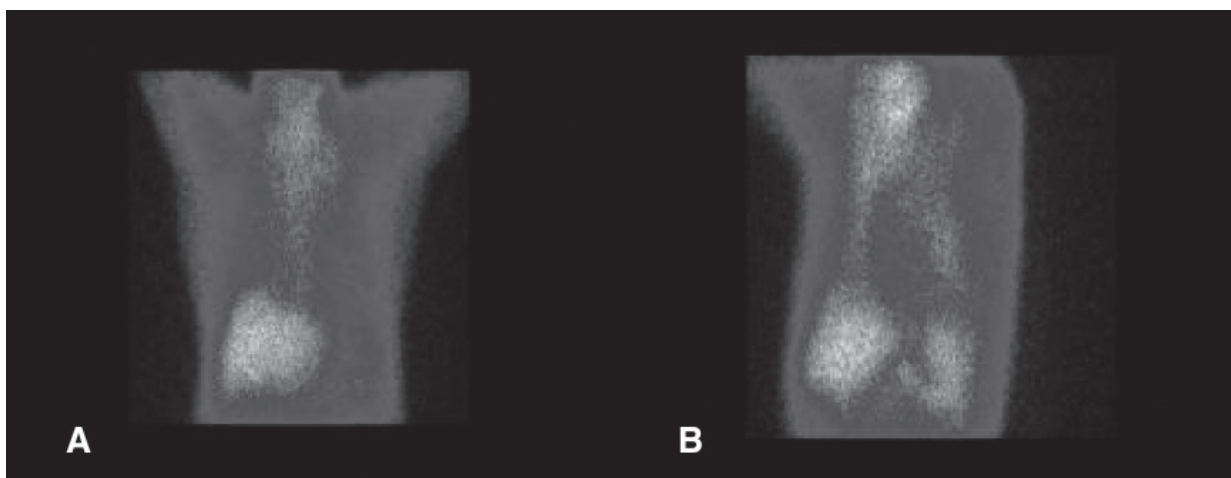


Figura 2
Cintilografia com gálio de padrão normal

A – Incidência anterior
B – Incidência oblíqua-anterior-esquerda

Metodologia

Foram estudadas cinco mulheres com faixa etária compreendida entre 63-74 anos, com sintomas e sinais clínicos que consistiam de dor retroesternal aguda, elevação do segmento ST no ECG, acinesia apical esquerda, enzimas cardíacas levemente aumentadas e início dos sintomas logo após terem sido submetidas a uma situação de estresse grave.

Como forma de rastreamento, foi realizado ecocardiograma com color Doppler em todas as pacientes. Foram feitos os cortes longitudinais e apicais; avaliadas a função ventricular sistólica global e segmentar, assim como a análise da função diastólica (por meio do fluxo mitral e Doppler tissular)

Cineangiogramas com ventriculografia foram efetuadas por acesso braquial ou femoral, após infusão intravenosa de 3000U de heparina. A ventriculografia esquerda foi realizada na projeção oblíqua anterior direita a 30°. A presença de doença coronariana foi definida quando havia obstrução no diâmetro luminal de 75% da artéria coronária descendente anterior.

As pacientes foram submetidas a imagens planares e tomográficas (SPECT), utilizando o radiofármaco ^{123}I -MIBG, além das imagens planares com citrato de ^{67}Ga , no intervalo de cinco dias após o início dos sintomas. As imagens planares com ^{123}I -MIBG foram obtidas 30 minutos e 4 horas após a administração intravenosa de 259MBq (7mCi) do radiofármaco.

Em todas as pacientes foi administrado lugol antes do exame, objetivando o bloqueio da captação do ^{123}I livre que porventura pudesse ser encontrado na

preparação do radiofármaco e foram orientadas a não suspenderem os medicamentos, incluindo betabloqueadores, inibidores da ECA, ticlopidina e aspirina.

Uma janela centrada em 20% com o pico de energia de 159keV do ^{123}I foi usada, e imagens planares de tórax com matriz de 256x256 foram adquiridas nas incidências anterior e oblíqua-anterior-esquerda a 45°, durante 5 minutos.

A captação miocárdica e a distribuição do radiofármaco foram analisadas qualitativamente. Uma medida semiquantitativa da captação de ^{123}I -MIBG no miocárdio foi obtida mediante o cálculo da relação coração/mediastino, após a delimitação de áreas de interesse no mediastino superior, na incidência anterior, e no coração, na incidência oblíqua. O cálculo foi feito através da contagem por pixel no miocárdio, dividida pela contagem por pixel do mediastino.

Foram calculadas ainda as taxas de *washout* do miocárdio, comparando-se as imagens precoces com as tardias.

As imagens tomográficas (SPECT) do coração foram realizadas com o objetivo de avaliar a distribuição regional do ^{123}I -MIBG imediatamente antes da aquisição planar de 4 horas, sendo obtidas segundo protocolo de 60 paradas, iniciadas na projeção oblíqua-anterior-direita e em sentido anti-horário até a projeção oblíqua-posterior-esquerda, com 30s por parada e matriz de 64x64. Os dados foram reconstruídos nos eixos curto, vertical longo e horizontal longo.

As cintilografias com citrato de ^{67}Ga foram realizadas com um prazo máximo de duas

semanas após o início dos sintomas, com o objetivo de excluir doença inflamatória do miocárdio. Imagens planares e tomográficas (SPECT) foram adquiridas em 6, 24, 48 e em 72 horas após a administração intravenosa de 259MBq (7mCi) do radiotraçador.

Resultados

Todos os pacientes incluídos no presente estudo foram admitidos na Unidade de Emergência com sintomas sugestivos de infarto do miocárdio ou desenvolveram este quadro durante internação.

Um evento desencadeador de estresse pôde ser identificado a partir da história clínica em todos os casos (Tabela 1), e nenhum deles evoluiu com morte súbita, arritmia ventricular maligna durante o período de hospitalização. Apesar de todos os pacientes terem apresentado dor torácica ou desconforto similar a um quadro de infarto agudo do miocárdio, esses sintomas foram considerados leves ou moderados.

As cineangiografias realizadas na fase aguda, durante elevação do segmento ST nas derivações de V3 a V6, não evidenciaram doença obstrutiva, entretanto as ventriculografias demonstraram acinesia apical sem déficit contrátil basal em todas as pacientes.

Ecocardiografia transtorácica também demonstrou acinesia de todos os segmentos do ápice com aumento de contratilidade compensatória dos segmentos basais do miocárdio. A ecocardiografia de acompanhamento mostrou normalização do padrão de contratilidade, sem que fosse iniciado qualquer tratamento específico entre dois dias e duas semanas após o quadro agudo em todos os pacientes.

O comprometimento da neurotransmissão cardíaca foi demonstrado na cintilografia com ^{123}I -MIBG, através da redução na relação coração/mediastino (Figura 3). As taxas de *washout* encontravam-se discretamente elevadas nestes pacientes (Tabela 1). As imagens SPECT mostraram defeito de captação na região apical em todos os casos (Figura 4). Os exames de cintilografia com ^{67}Ga foram normais.

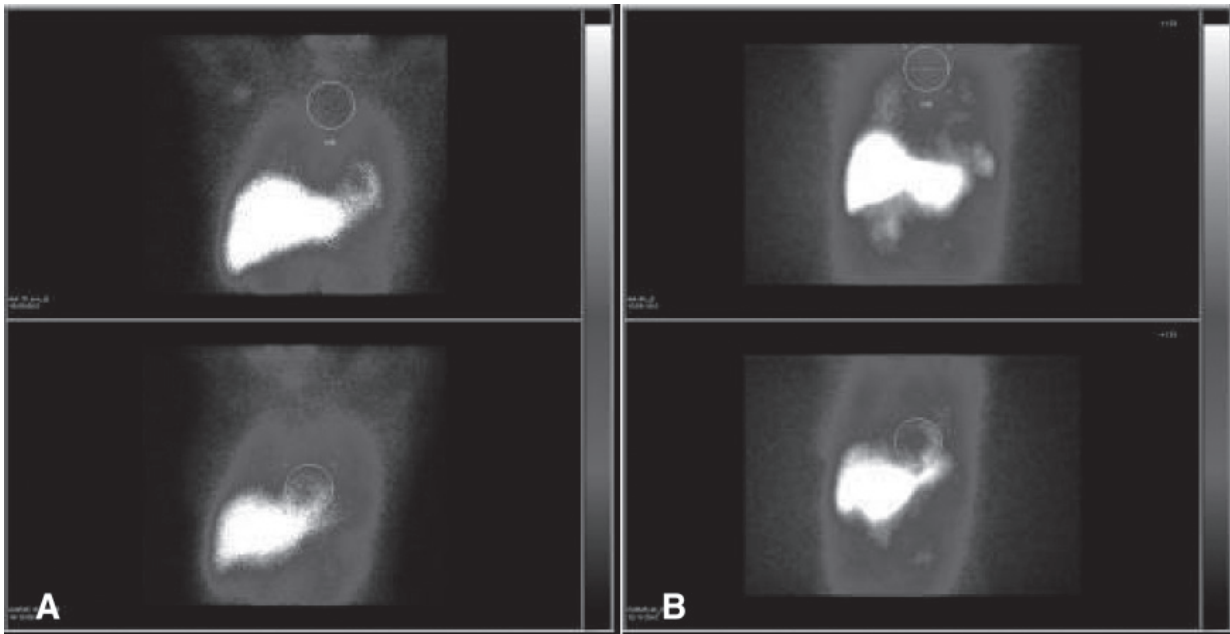


Figura 3
Cintilografia com ^{123}I -MIBG

A - Padrão normal
B - Redução da captação em topografia de área cardíaca

Tabela 1

Características clínicas, valores da relação coração/mediastino e taxas de *washout*

Paciente	Idade(anos)	Evento desencadeador	RelaçãoC/M	Washout (%)
01	71	Óbito do cônjuge	1,54	13
02	54	Exumação de parente	1,43	15
03	76	Pós-operatório	1,70	13
04	68	Pós-operatório	1,18	10
05	62	Óbito do marido	1,27	16

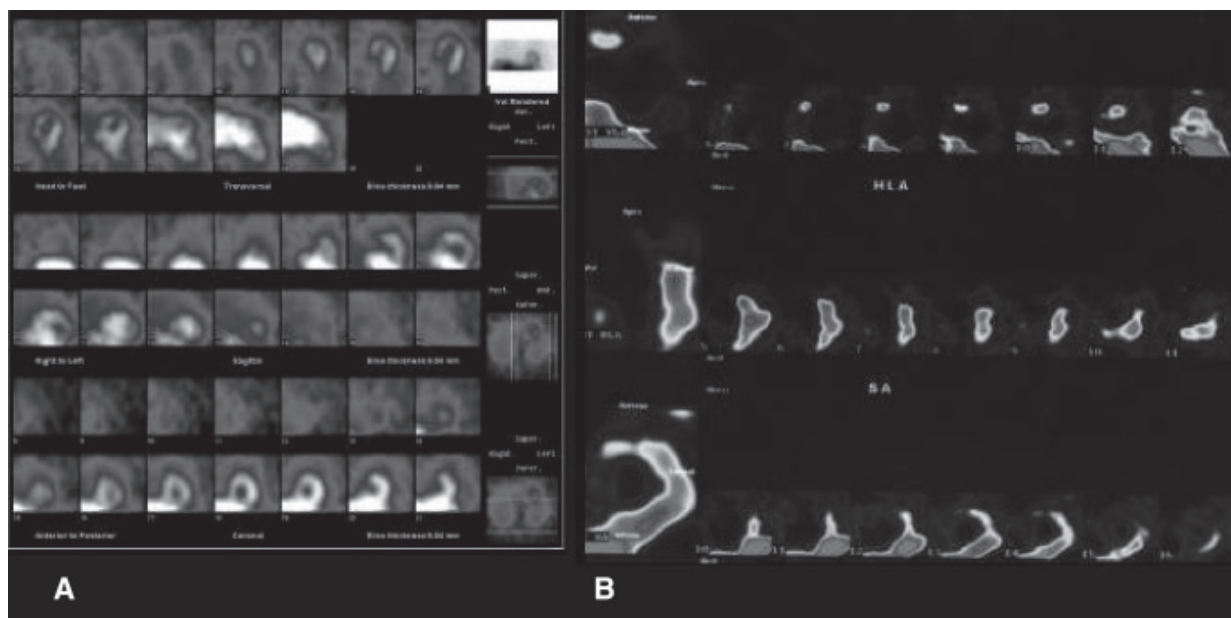


Figura 4
 ^{123}I -MIBG SPECT

A - Padrão normal
 B - Padrão de Tako-tsubo

Discussão

Apesar de os mecanismos responsáveis pelas alterações descritas na síndrome de Tako-tsubo não terem sido ainda totalmente elucidados, cabe ressaltar que o comprometimento da inervação cardíaca nessa cardiopatia já foi demonstrado anteriormente^{2,9}.

As características das cinco pacientes incluídas neste estudo estão de acordo com os casos relatados na literatura, que engloba pacientes idosas, com quadro de dor precordial mimetizando síndrome coronariana aguda desencadeada por estresse, que ao serem submetidas à cineangiocoronariografia não apresentaram lesões obstrutivas significativas, porém alterações contráteis transitórias no segmento apical.

O comprometimento significativo da neurotransmissão cardíaca, demonstrado pela diminuição na relação coração/mediastino, estava relacionado à disfunção contrátil grave nestes pacientes.

Apesar das alterações na relação coração/mediastino, as taxas de *washout* apresentaram apenas discreto aumento em três das cinco pacientes estudadas. Este aumento pode corresponder à estimulação adrenérgica exacerbada, que já foi bem descrita em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Portanto, sugere-se que a alteração

aguda e intensa da inervação cardíaca presente no paciente com cardiomiopatia de Tako-tsubo seja transitória e autolimitada, diferentemente das demais miocardiopatias.

Agostini et al.¹¹ concluíram que a miocardite aguda está associada à alteração da neurotransmissão cardíaca, descrita em 15 pacientes com achados histopatológicos de miocardite submetidos à cintilografia com ^{123}I -MIBG.

Estudo de Akashi et al.⁴ revelou, por meio de biopsia endocárdica, a presença de infiltrado mononuclear, sugerindo a presença de doença inflamatória como fator contribuinte na síndrome de Tako-tsubo. Entretanto, no presente estudo, a cintilografia com citrato de ^{67}Ga foi normal em todas as pacientes, sugerindo que essa hipótese é menos plausível.

Conclusão

Os dados corroboram a idéia de que a causa primária da cardiomiopatia de ampulheta é um distúrbio da inervação simpática cardíaca. Além disso, não existiu associação aparente com a inflamação miocárdica, considerando os achados negativos da cintilografia com ^{67}Ga .

Investigações clínicas bem delineadas se fazem necessárias para maior esclarecimento das características evolutivas e patogênese da cardiomiopatia de Tako-tsubo.

Referências bibliográficas

1. Girod J, Messerli A, Zidar F, Tang WH, Brener S. Tako-tsubo - Like transient left ventricular dysfunction. [Abstract]. *Circulation*. 2003;107: E120.
2. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy (Tako-tsubo cardiomyopathy): Reversible left ventricular dysfunction with ST segment elevation. *Jpn Circ J*. 2000;64:156-59.
3. Ueyama T, Senba E, Kasamatsu K, et al. Molecular mechanism of emotional stress-induced and catecholamine-induced heart attack. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41:S115-18.
4. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Koike H, Sasaka K. The clinical features of Tako-tsubo cardiomyopathy. *Q J Med*. 2003;96:563-73.
5. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352:539-48.
6. Yasu T, Owa M, Omura N, Katsuki T, Saito M. Transient ST elevation and left ventricular asynergy associated with normal coronary artery in aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Chest*. 1993;103:1274-275.
7. Iga K, Himura Y, Izumi C, Miyamoto T, Kijima K, Gen H. Reversible left ventricular dysfunction associated with Guillain-Barré Syndrome: An expression of catecholamine cardio toxicity? *Jpn Circ J*. 1995;59:236-40.
8. Adachi K, Kawata M, Araki S, Matsumoto A, Mukai T, Ikoma T. A case of crush syndrome with negative T waves and reversible left ventricular dysfunction. *Jpn Circ J*. 1996;60:809-14.
9. Owa M, Aizawa K, Urasawa N, et al. Emotional stress-induced "Ampulla Cardiomyopathy" – discrepancy between the metabolic and sympathetic innervation imaging performed during the recovery course. *Jpn Circ J*. 2001;65:349-52.
10. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med*. 2001;42:1757-767.
11. Agostini D, Babatasi G, Manrique A, et al. Impairment of cardiac neuronal function in acute myocarditis: iodine-123-MIBG scintigraphic study. *J Nucl Med*. 1998;39:1841-844.