

# Cardiomiopatia de Takotsubo Evoluindo com Choque Cardiogênico em Paciente de 38 Anos

Relato de Caso

## Takotsubo Cardiomyopathy in a 38-Year-Old Patient Eventually Evolving to Cardiogenic Shock

*Leonardo Diamant, Lisimeire Cavalcanti Costa, Mariana Leal de Oliveira Santos, Miguel Angelo Ribeiro, Leonardo de Ávila Lins Júnior, Ricardo José Eiras de Souza, José Geraldo de Castro Amino, Alan Pustilnic*

*Hospital Prontocor (RJ)*

A cardiomiopatia de Takotsubo ou síndrome do balonamento transitório do ápice do ventrículo esquerdo é uma síndrome de disfunção ventricular esquerda aguda em pacientes sem coronariopatia, comprovada à coronariografia, e com reversibilidade da função cardíaca no prazo de 18 dias. Foi primeiramente descrita por Satoh et al., no Japão, em 1990, e assim chamada devido à aparência na ventriculografia com a armadilha para pegar polvo utilizada naquele país, chamada takotsubo. A partir desse primeiro caso, outros países passaram a documentar casos semelhantes, com a idade variando de 62 a 75 anos e predomínio no sexo feminino (82%). Relata-se um caso da síndrome, em paciente do sexo feminino, 38 anos, internada para a investigação de doença coronariana que evoluiu, durante ecocardiograma de estresse com dobutamina, com choque cardiogênico e imagem ecocardiográfica sugestiva da cardiomiopatia de Takotsubo. Foi submetida à coronariografia de urgência que não evidenciou obstrução coronariana. Posteriormente, houve recuperação da função sistólica e segmentar do ventrículo esquerdo.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia de Takotsubo, Disfunção ventricular esquerda, Estresse, Choque cardiogênico

Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome is characterized by an acute left ventricular dysfunction in the absence of coronariopathy at the coronariography, which disappears up to the 18<sup>th</sup> day from the beginning of the symptoms, on average. It was first described by Satoh et al. in Japan, in 1990, and it is so called because of its appearance at ventriculography, which is similar to a device used in that country to capture octopus – takotsubo. Since then, other countries have started documenting similar cases in individuals with a mean age between 62-75 years and predominantly in females (82%). This case illustrates the syndrome in a 38-year-old female, admitted for investigation of coronary disease which eventually evolved to cardiogenic shock with an image suggestive of takotsubo cardiomyopathy during stress echocardiogram with dobutamine. She was submitted to urgent coronariography, which demonstrated absence of coronary obstruction. Eventually, the systolic and segmentar left ventricle functions were recovered.

**Key words:** Takotsubo cardiomyopathy, Left ventricular dysfunction, Stress; cardiogenic shock

A cardiomiopatia de Takotsubo ou síndrome do balonamento transitório do ápice do ventrículo esquerdo é caracterizada pela disfunção sistólica regional transitória do ápice do ventrículo esquerdo e médio-ventrículo com hipercinesia dos segmentos basais, em pacientes sem doença coronariana aterosclerótica obstrutiva<sup>1,2,3</sup>. A causa da síndrome ainda permanece desconhecida.

Relata-se um caso da síndrome, complicado com choque cardiogênico, em uma paciente do sexo feminino, com 38 anos de idade, sem comorbidades prévias, atendida na emergência de um hospital privado com queixa de precordialgia típica. Seguindo o protocolo da unidade de dor torácica da instituição, indicou-se a estratificação coronariana não-invasiva com realização de

Endereço para correspondência: leodiamant@gmail.com

Leonardo Diamant | Av. N. Sra. Copacabana, 914/502 | Copacabana, Rio de Janeiro - RJ | 22060-002

Recebido em: 14/02/2006 | Aceito em: 2/03/2006

ecocardiograma de estresse com dobutamina, durante o qual a disfunção cardíaca foi observada.

A Tabela 1 sumariza 7 séries onde se encontram características para o diagnóstico da síndrome de Takotsubo. Dessas, 5 estudos são japoneses<sup>4,8</sup>, um americano<sup>9</sup> e um belga<sup>10</sup>. É mais comum no sexo feminino (82%) após a 5ª década de vida, com idade variando de 62 a 75 anos e precordialgia como queixa primária mais prevalente<sup>3</sup>. É desencadeada por fatores emocionais, cirurgias ou doença aguda<sup>3,11</sup>, sendo a apresentação com choque cardiogênico pouco freqüente, apenas 4% dos casos descritos<sup>4,11</sup>. Há poucos relatos tendo como fator desencadeante o estresse emocional relacionado a procedimentos diagnósticos, por exemplo, o ecocardiograma de estresse com dobutamina, sendo mais comum a disfunção cardíaca precipitada por morte inesperada de familiares ou amigos<sup>12</sup>.

## Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, 38 anos de idade, sem comorbidades prévias ou uso de medicações regulares, foi admitida na emergência de um hospital privado, com queixa de dor precordial típica, iniciada em repouso, com irradiação para a mandíbula e o dorso. A partir de sua admissão, foi aplicado o protocolo da unidade de dor torácica da instituição (Figura 1), sendo classificada como dor

do tipo A (típica). Não apresentava alterações ao exame físico, pressão arterial (PA) de 130mmHgx80mmHg e freqüência cardíaca (FC) de 75 batimentos por minuto (bpm). O eletrocardiograma (ECG) de admissão de 12 derivações (Figura 2) mostrava ritmo sinusal, com bloqueio de ramo direito de 1° grau, sem alterações isquêmicas (intervalo PR de 0,20s/ QT 0,38s/ QTc 0,39s/ FC 75bpm). Dosagens de marcadores de lesão miocárdica dentro da normalidade, mantendo curva enzimática normal (0h: mioglobina=14,0; troponina I=<0,1 e CKmb massa=<0,6 e 8h: mioglobina=10,0; troponina I=<0,1 e CKmb massa=<0,6). Seguindo, portanto, a rotina do grupo 3 do protocolo da unidade de dor torácica (Figura 3), mantendo dor torácica com as mesmas características, a paciente foi internada na unidade coronariana para melhor

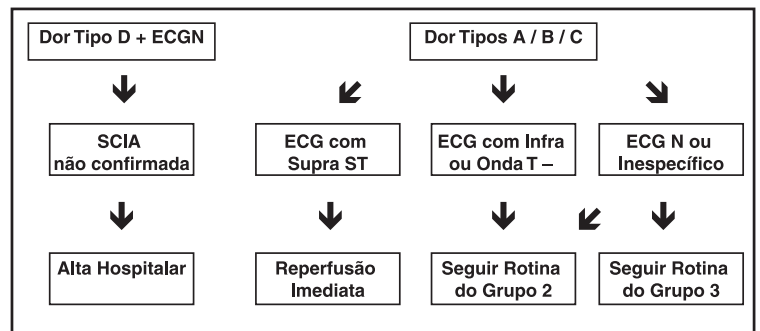


Figura 1  
Abordagem inicial na Unidade de Dor Torácica

Tabela 1

### Características demográficas e clínicas de pacientes com cardiomiopatia de Takotsubo<sup>3</sup> segundo diferentes estudos

Características	Tsuchihashiet al. <sup>4</sup> (n=88)	Kurisuet al. <sup>5</sup> (n=30)	Abeet al. <sup>6</sup> (n=17)	Kawaiet al. <sup>7</sup> (n=9)	Akashiet al. <sup>8</sup> (n=7)	Bybeet al. <sup>9</sup> (n=16)	Desmetet al. <sup>10</sup> (n=13)
Idade (anos)	67 ± 13	70 ± 8	74	66	75	71 ± 12	62
Mulheres (%)	86	93	82	89	86	100	92
Precordialgia (%)	67	67	53	33	71	69	62
Elev. s. ST (%)	90	100	82	100	86	81	46
Elev. s. ST deriv. prec.(%)	85	97	–	100	86	81	38
Elev. enz. cardíacas (%)	56	–	–	–	86	100	100
Ondas Q patológicas (%)	27	–	6	–	–	31	31
Média QTc (mst)	–	–	500	–	–	501 ± 55	450
Fração ejeção inicial	0,41±0,11	0,49±0,12	–	–	0,40±0,08	0,40	–
Fração ejeção final	0,64±0,10	0,69±0,12	–	0,76	0,63±0,07	0,60	–
Balão intra-aórtico, (%)	8	0	–	–	14	6	46
Est. coronariana >50% (%)	0	0	0	0	0	0	0
Estr. em. precedente (%)	20	17	18	22	14	38	23
Estr. fís. precedente (%)	43	17	77	33	71	44	46
Mort. intra-hospitalar (%)	1	0	0	0	0	0	8

Elev. s. ST=Elevação segmento ST; Elev. s. ST deriv. prec.=Elevação segmento ST nas derivações precordiais; Elev. enz. cardíacas=Elevação enzimas cardíacas; Est. coronariana= Estenose coronariana; Estr. em. precedente=Estresse emocional precedente; Estr. fís. precedente= Estresse físico precedente; Mort. intra-hospitalar=Mortalidade intra-hospitalar

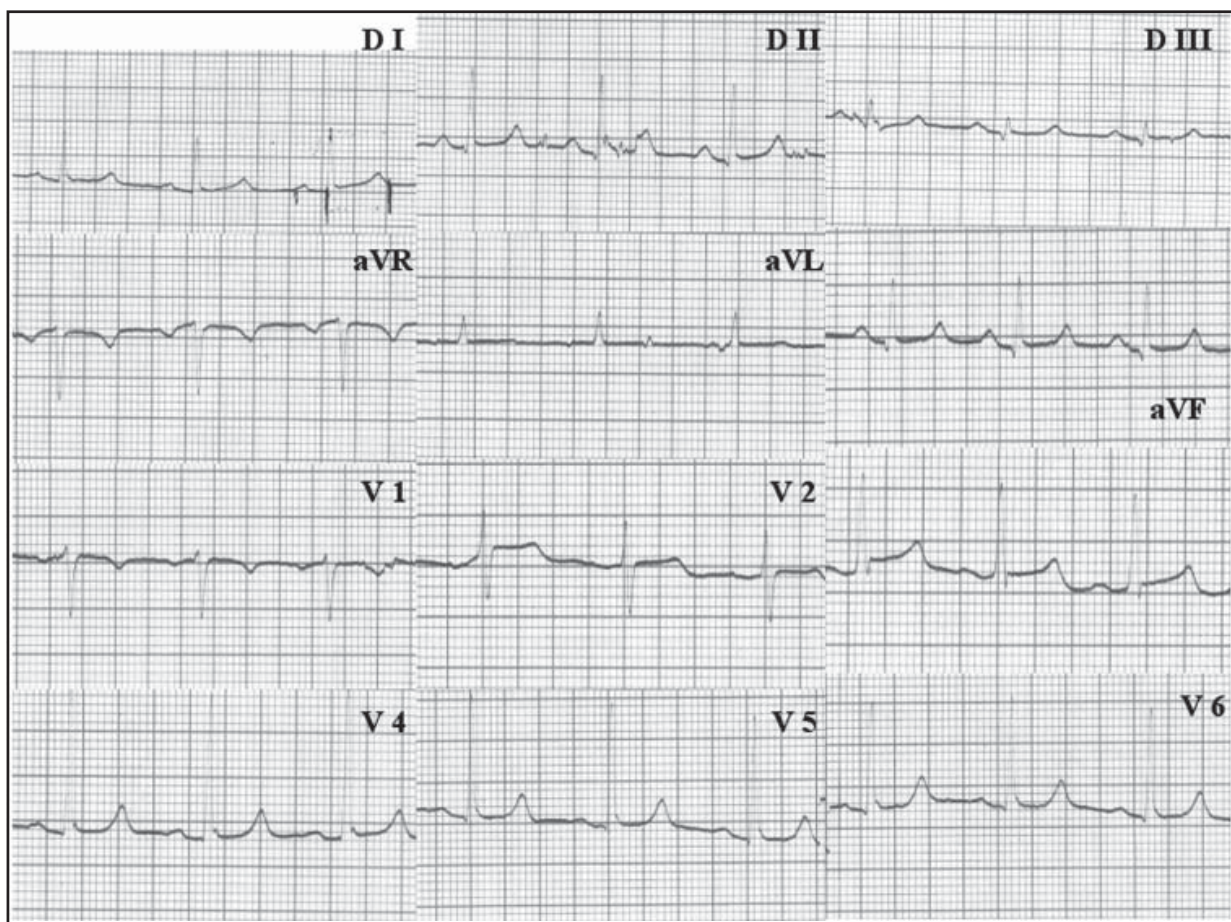


Figura 2

Electrocardiograma de 12 derivações da paciente estudada, realizado na admissão mostrando ritmo sinusal, com bloqueio de ramo direito de 1° grau, sem alterações isquêmicas

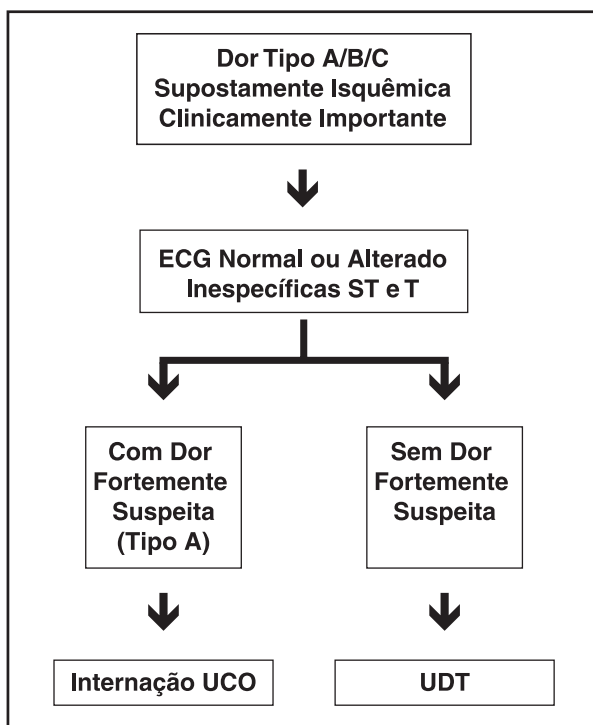


Figura 3

Unidade de Dor Torácica (UDT) – Rotina 3

estratificação não-invasiva do risco coronariano. Realizado então ecocardiograma transtorácico, este evidenciou contratilidade global e segmentar do ventrículo esquerdo (VE) normais em repouso, diâmetros cavitários normais e fração de ejeção (FE) do VE (Teichholz) de 73,4%. Houve melhora parcial da dor com nitrato oral.

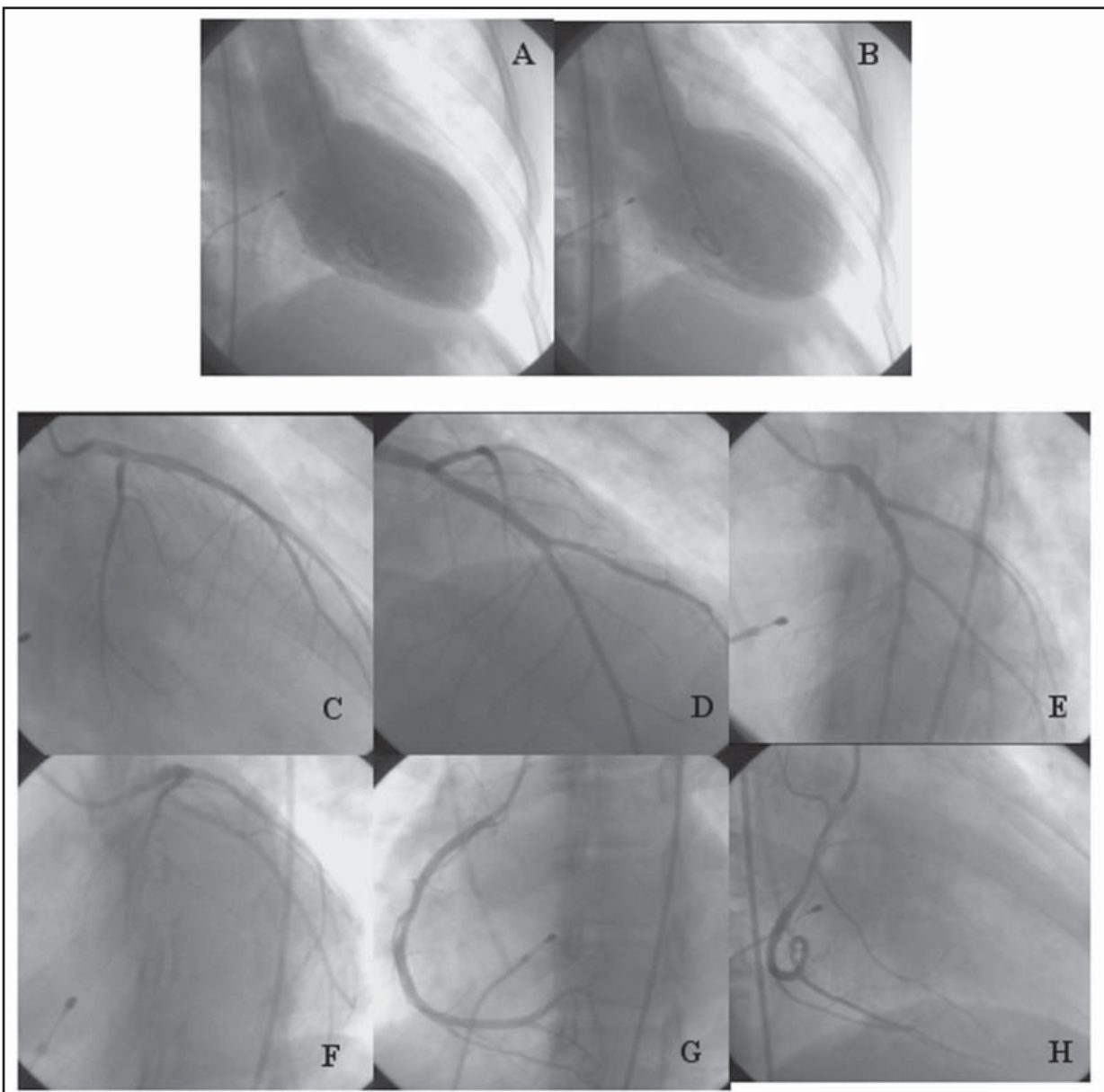
Foi solicitado ecocardiograma de estresse com dobutamina, dando seguimento ao protocolo de investigação de dor torácica, apresentando-se a paciente muito ansiosa à espera e ao início do exame, referindo medo extremo do procedimento. Optou-se por tal procedimento ao teste ergométrico pela história de dor recorrente, e ao fato de a paciente já ter realizado este último exame há menos de 6 meses, sendo o resultado negativo para isquemia miocárdica esforço-induzida, com resposta cronotrópica exacerbada por hipertonia adrenérgica e resposta tensional adequada ao esforço realizado.

No ecocardiograma de estresse com infusão de dobutamina, foram feitos cortes paraesternal, longitudinal e transversal do VE, além do apical quatro e duas câmaras, em repouso e durante a

infusão de dobutamina nas doses de 5mcg/kg/min, 10mcg/kg/min e 20mcg/kg/min. Em repouso havia leve hipocinesia difusa, sem déficit segmentar. Na dose de 20mcg/kg/min, houve potencialização do exame com 0,5mg de atropina, quando se notou aumento sistólico dos diâmetros do VE com discinesia apical, ântero-apical e acinesia de todo o septo e disfunção grave do VE. Após 0,5mg de atropina atingiu a FC de 115bpm, quando foram observadas as alterações segmentares descritas e choque cardiogênico. Durante o exame apresentou extra-sístoles supraventriculares freqüentes, bigeminismo ventricular, taquicardia ventricular não sustentada e após, desenvolvendo então e mantendo-se em ritmo de fibrilação atrial. As alterações permaneceram durante a recuperação por

cerca de 20 minutos, quando, devido ao choque mantido, iniciou-se noradrenalina e procedeu-se à intubação orotraqueal e suporte ventilatório mecânico. A paciente foi encaminhada para cineangiocoronariografia de urgência (Figura 4), que mostrou coronárias normais com hipocinesia difusa do VE.

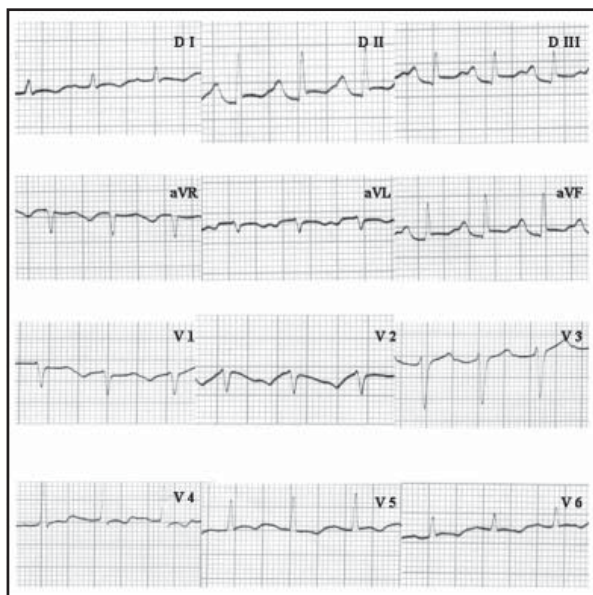
Com a manutenção do quadro de choque cardiogênico, iniciou-se dobutamina, instalado cateter de artéria pulmonar para a monitorização hemodinâmica, mostrando índice cardíaco de 1,21. Nas horas subseqüentes manteve instabilidade hemodinâmica, sendo então instalado balão de contrapulsção intra-aórtico. O novo ECG (Figura 5) evidenciou inversão de onda T em parede



**Figura 4**

Ventriculografia mostrando a aparência de armadilha de polvo – takotsubo na diástole (A) e sístole (B) e coronariografia mostrando a ausência de lesões obstrutivas (C a H)

anterior extensa e supradesnivelamento de segmento ST em parede inferior.



**Figura 5**

Eletrocardiograma de 12 derivações após ecocardiograma de estresse com dobutamina; com disfunção ventricular esquerda e choque cardiogênico instalados

Nas primeiras 48 horas após o evento inicial evoluiu com bradicardia e bloqueio atrioventricular total, sendo implantado marca-passo venoso. Apresentou três episódios de parada cardiorrespiratória em assistolia, revertidas.

O ecocardiograma no segundo dia do choque cardiogênico mostrava as alterações segmentares já descritas, com FE de 14%. Os ecocardiogramas subseqüentes mostraram recuperação progressiva da função sistólica do VE, apresentando função normal 7 dias após o evento inicial (FE: >60,0%).

Apesar da aparente melhora evolutiva da função cardíaca, a paciente evoluiu com silêncio elétrico cerebral ao eletroencefalograma, por anoxia cerebral, decorrente das paradas cardiorrespiratórias, e óbito 18 dias após o evento inicial.

## Discussão

Com o passar dos anos, desde a descrição dos primeiros casos, o número de relatos da cardiomiopatia de Takotsubo ou síndrome do balonamento transitório do ápice do ventrículo esquerdo vem aumentando, assim como a atenção para as suas características, que incluem: balonamento transitório apical do VE, com anormalidades da motilidade da parede do ápice do VE e médio-ventrículo; ausência de doença

coronariana obstrutiva; apresentação clínica similar ao infarto agudo do miocárdio (precordialgia típica), e alterações novas ao ECG, como elevação do segmento ST ou inversão da onda T; maior risco em mulheres pós-menopausa, ou seja, mais de 60 anos; evento ser precedido de estresse emocional ou físico agudo; mediante tal, monitorização e tratamento para a insuficiência cardíaca esquerda, obstrução intraventricular dinâmica, arritmias e complicações mecânicas que podem desenvolver; o prognóstico intra-hospitalar é favorável, apesar do desenvolvimento da insuficiência cardíaca esquerda aguda e da instabilidade hemodinâmica, e a causa ser desconhecida<sup>3</sup>.

Portanto, pacientes com clínica semelhante a infarto agudo do miocárdio, com fator de estresse precipitante, ausência de doença arterial coronariana obstrutiva à coronariografia, o diagnóstico de cardiomiopatia por estresse deve ser considerado na presença da disfunção ventricular esquerda caracterizada por anormalidades contráteis apical e médio-ventricular com segmento basal poupado e quando exista elevação mínima das enzimas cardíacas a despeito da grande área de acinesia focal. O diagnóstico clínico é reforçado com achados eletrocardiográficos novos como, principalmente, elevação do segmento ST, podendo persistir por uma semana ou mais; desenvolvimento de onda Q patológica e prolongamento do intervalo QT com grande inversão, precordial ou global, da onda T durante as primeiras 48 horas de internação<sup>8</sup>, bem como a rápida melhora da contratilidade cardíaca em ecocardiogramas evolutivos<sup>12</sup>.

Alterações da contratilidade segmentar sem lesões coronarianas significativas foram descritas como resultantes de miocardite, espasmo coronariano, feocromocitoma e hemorragia subaracnóidea<sup>1</sup>, porém, em nenhuma dessas há a forte relação com estresse emocional prévio, com a disfunção de VE à ventriculografia, nem com reversibilidade, diferente do que ocorre nesta síndrome. Todavia, o principal diagnóstico diferencial se faz ao infarto agudo do miocárdio, quando da apresentação com supradesnivelamento do segmento ST; diferenciá-las sem os achados coronariográficos torna-se muito difícil.

À análise criteriosa do caso apresentado, observa-se a falta do supradesnivelamento do segmento ST à admissão e uma descrição atípica do padrão contrátil de VE à ventriculografia ("hipocinesia difusa"), porém, excluindo-se os diagnósticos diferenciais supracitados e analisando o quadro clínico, associado ao fator desencadeante estresse e a melhora evolutiva da função ventricular ao

tratamento, resta a possibilidade diagnóstica de cardiomiopatia de Takotsubo.

Mecanismos causais foram propostos, incluindo espasmo epicárdico multivascular, disfunção miocárdica mediada pelo dano induzido por catecolaminas, espasmo ou disfunção coronariana microvascular e atordoamento miocárdico neurogênico<sup>3</sup>.

Vasoespasmo coronariano multivascular, provavelmente, produza as anormalidades difusas da parede vistas nesta síndrome, podendo ser responsável por alguns casos. Entretanto, não é a causa da permanência da elevação do segmento ST, uma vez que não se identifica espasmo epicárdico ou estenoses à coronariografia<sup>3</sup>.

Alguns estudos sugerem que a síndrome de Takotsubo resulte da miocardiopatia associada à catecolamina, sendo provocada por um estresse emocional ou físico<sup>2,12</sup>, acarretando a ativação do sistema hormonal adrenomedular<sup>12</sup>. Os pacientes parecem apresentar anormalidades da inervação cardíaca simpática com evidências de hiperatividade simpática no ápice cardíaco<sup>13,14</sup>, local onde se observa um aumento na densidade de receptores adrenérgicos ou aumento da resposta à estimulação adrenérgica. Outro mecanismo possível para o atordoamento miocárdico mediado por catecolamina é a injúria miocítica direta. Níveis elevados de catecolaminas diminuem a viabilidade dos miócitos<sup>15</sup>, além de serem fontes potentes de radicais livres derivados do oxigênio, em modelos animais, causando injúria miocítica atenuada por antioxidantes<sup>8</sup>.

Não se tem certeza se a disfunção coronariana microvascular seja o mecanismo primário envolvido na patogênese desta síndrome ou é, simplesmente, um fenômeno secundário. Fluxo coronariano anormal na ausência de doença obstrutiva foi evidenciado em pacientes com disfunção miocárdica induzida por estresse<sup>9</sup>. Estudos utilizando injeção de nicorandil intra-arteriais coronárias na fase aguda da síndrome mostram a redução da extensão da elevação do segmento ST, sugerindo a presença do espasmo microvascular<sup>17</sup>.

Pacientes com síndrome de Takotsubo exibem uma anormalidade no metabolismo de lipídeos no miocárdio apical, proporcional à anormalidade de perfusão apical<sup>18</sup>, demonstrando que o atordoamento miocárdico parece estar presente como anormalidade da motilidade da parede ventricular.

A cintigrafia miocárdica é um exame complementar que pode ser utilizado; mostra, na fase aguda, diminuição basal da perfusão (tálio<sup>201</sup> TL) e do metabolismo de ácidos graxos (I<sup>123</sup>-BMIPP), sendo a diminuição do metabolismo maior do que a da perfusão. Já na fase subaguda, o distúrbio na perfusão tende a se normalizar antes do distúrbio do metabolismo, efeito semelhante ao encontrado no miocárdio atordoado pós-isquemia aguda devido à "memória isquêmica", corroborando a teoria da isquemia microvascular como fator etiológico<sup>18</sup>. E a ressonância magnética, método em progressão, tem mostrado em alguns estudos sua utilidade na avaliação de viabilidade após a disfunção sistólica, funcionando, talvez, para prever o prognóstico<sup>13</sup>.

Contudo, a causa da síndrome ou cardiomiopatia de Takotsubo permanece desconhecida. Especulativamente acredita-se em um atordoamento miocárdico mediado por catecolamina, resultante da combinação de isquemia miocárdica relacionada à disfunção microvascular difusa e, em alguns casos, espasmo epicárdico multivascular e injúria metabólica<sup>3</sup>, como o mecanismo fisiopatológico mais provável.

A prevalência maior no sexo feminino não está clara. Há alterações pós-menopausa da função endotelial em resposta à redução dos níveis de estrogênio<sup>19</sup> e reatividade vasomotora da microcirculação em resposta à estimulação de catecolaminas<sup>20</sup>, que podem responder a tal prevalência.

O prognóstico é favorável, com reversibilidade da função cardíaca, documentada e acompanhada por ecocardiogramas seriados. Estudo realizado por Park et al. mostra a normalização da fração de ejeção em 77% dos pacientes, em 7,4±5,6 dias<sup>21</sup>. A complicação mais comum relatada é insuficiência cardíaca esquerda, com ou sem edema pulmonar, necessitando de diuréticos, inotrópicos e suporte hemodinâmico. Outras complicações menos frequentes são: choque cardiogênico, obstrução intraventricular dinâmica com geração de gradiente de pressão intracavitário no VE, regurgitação mitral, arritmias ventriculares, formação de trombo mural em VE, ruptura da parede livre do VE e óbito<sup>3</sup>.

Aparentemente, é a única patologia a cursar com disfunção miocárdica transitória relacionada a estresse emocional e evidência de exacerbação da atividade simpática, com níveis de catecolaminas no plasma muito maiores do que nos casos de infarto do miocárdio Killip III. Os dados sugerem ser as catecolaminas o mecanismo fisiopatológico central para o atordoamento miocárdico relacionado ao estresse<sup>12</sup>. Contudo, mais estudos são necessários

para melhor definição da incidência, fatores de risco, elucidação da fisiopatologia desta síndrome, formas clínicas de apresentação, mecanismos preventivos e métodos para a estratificação do risco de desenvolvimento tanto da disfunção quanto de suas complicações.

Em conclusão, deve-se atentar para a possibilidade do quadro clínico apresentado pela cardiomiopatia de Takotsubo ou síndrome do balonamento transitório do ápice do ventrículo esquerdo, que simula infarto agudo do miocárdio e como precipitante algum fator de estresse emocional ou físico. Nos atendimentos de emergência, muitas pacientes do sexo feminino apresentam queixas variáveis relacionadas a estresses emocionais, que na maioria das vezes, são consideradas sem importância, mas como neste caso, a disfunção transitória e aguda do VE pode ocorrer fora das características já descritas e conhecidas. Tão logo deve ser iniciada a terapêutica, para minimizar os danos e minorar as complicações possíveis.

## Referências

- 1 Vasconcelos JTP, Martins S, Sousa JF, et al. Cardiomiopatia de Takotsubo. Uma causa rara de choque cardiogênico simulando infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85;2:128-30.
- 2 Satoh H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M (eds). *Clinical aspects of myocardial injury: from ischemia to heart failure.* Tokyo: Kagakuhyouronsya Co; 1990:56-64.
- 3 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.
- 4 Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:11-18.
- 5 Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Takotsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2002;143:448-55.
- 6 Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:737-42.
- 7 Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy Takotsubo cardiomyopathy – reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn Circ J.* 2000;64:156-59.
- 8 Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. The clinical features of Takotsubo cardiomyopathy. *QJM.* 2003;96:563-73.
- 9 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;94:343-46.
- 10 Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart.* 2003;89:1027-1031.
- 11 Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease; a perspective from United States. *Cardiology.* 2003;100:61-66.
- 12 Wittstein IS, Thiermann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352(6):539-48.
- 13 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.
- 14 Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with “takotsubo” cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 2004;45:1121-127.
- 15 Mann DL, Kent RL, Parsons B, et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation.* 1992;85:790-804.
- 16 Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol.* 1982;60:1390-397.
- 17 Ito K, Sugihara H, Kawasaki T, et al. Assessment of ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy with coronary angiography, two-dimensional echocardiography and 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med.* 2001;15:351-55.
- 18 Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:743-48.
- 19 Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:471-76.
- 20 Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, et al. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42(Suppl 1):S117-19.
- 21 Park JH, Kang SJ, Song JK, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest.* 2005;128:296-302.