



INSUFFICIENZA CARDIACA ACUTA SECONDARIA A CARDIOMIOPATIA TAKOTSUBO IN PAZIENTE IN DIALISI PERITONEALE CON PERDITA DELLA FUNZIONE RENALE RESIDUA

Dario Musone¹, Valentina Nicosia¹, Riccardo D'Alessandro¹, Antonio Treglia¹, Maurizio Montella¹, Giuseppe Saltarelli¹, Salvatore Ambrosio², Raffaele Papa², Francesco Amoroso¹

¹U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. Dono Svizzero, Formia (LT)

²U.O.S. Emodinamica, P.O. Dono Svizzero, Formia (LT)

Acute heart failure secondary to Takotsubo cardiomyopathy in a patient on peritoneal dialysis with residual renal function loss

Takotsubo cardiomyopathy (TTC) is characterized by clinical and electrocardio-graphic signs that mimic myocardial ischemia, typical left ventricular kinesis abnormalities, and no evidence of obstructive coronary disease. It is associated with emotional or physical stress usually in postmenopausal women. A major pathogenetic role is played by excessive sympathetic stimulation of the left ventricle. Only two cases of TTC have been described in patients on hemodialysis and one case has been described in a patient on peritoneal dialysis associated with peritonitis. We observed a case of TTC in a patient on nocturnal intermittent peritoneal dialysis with a transplanted kidney and loss of residual renal function. We found that she had suffered significant emotional stress immediately before the symptoms arose. The clinical features were typical ischemic chest pain and acute heart failure. Beta-blockers were the principal pharmacological treatment. The necessary ultrafiltration was obtained with peritoneal dialysis in automated modality, reducing the abdominal filling volumes according to the patient's compliance and modifying the glucose concentration according to her hemodynamic condition. The obtained ultrafiltration was appropriate and in accordance with the few experiences reported in the literature. The symptoms resolved within a week and the left ventricular kinesis and ejection fraction normalized in almost three weeks. This clinical case suggests that peritoneal dialysis, also in automated mode, can be as effective as extracorporeal ultrafiltration in the treatment of acute heart failure.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Takotsubo cardiomyopathy, Peritoneal dialysis, Residual renal function, Left ventricular dysfunction, Kidney transplant

PAROLE CHIAVE:

Cardiomiopatia Takotsubo, Dialisi peritoneale, Funzione renale residua, Insufficienza ventricolare sinistra, Trapianto di rene

Indirizzo degli Autori:

Dr. Dario Musone
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
P.O. Dono Svizzero
Via Appia lato Napoli
04023 Formia (LT)
e-mail: musda74@libero.it

INTRODUZIONE

La cardiomiopatia Takotsubo (CMT), descritta per la prima volta in Giappone all'inizio degli anni '90 da Dote et al. (1), è caratterizzata da un'ipocinesia o da un'acinesia transitoria dell'apice e dei segmenti medi del ventricolo sinistro (VS) che mima clinicamente ed elettrocardiograficamente una sindrome coronarica acuta (SCA) con, indifferentemente, sottoslivellamento o elevazione del tratto ST (STEMI), inversione dell'onda T, perlopiù in sede anteriore o antero-laterale, e

assenti o minime variazioni dei livelli degli enzimi di citolisi, senza evidenza di lesioni coronarografiche ostruttive (2). La parola giapponese "takotsubo" sta a identificare una tradizionale trappola per polpi, la cui forma risulta sovrapponibile a quella assunta in sistole dal VS del cuore affetto da questa cardiomiopatia (una dilatazione a "pallone" dell'apice e della porzione media, con il restringimento della base). La CMT è osservata nello 0.7-2.5% delle SCA e colpisce in grande maggioranza le donne in post-menopausa (90.7%) con un range di età tra i 62 e i 76 anni; il

quadro clinico va dal più frequente dolore toracico tipico alla dispnea secondaria allo scompenso cardiaco acuto (3). L'eziologia della CMT è molto verosimilmente legata a un eccesso di stimolazione simpatica, in particolare sui recettori β_1 e β_2 presenti prevalentemente sui segmenti medi e apicali del VS, a differenza dei recettori α prevalenti sulla base, ed è secondaria a stress emozionali (4), ormonali (tireotossicosi, feocromocitoma) o farmacologici (cocaina, metamfetamina); altre ipotesi chiamano in causa disfunzioni della microcircolazione coronarica e riduzione dei livelli di estrogeni circolanti. La prognosi è generalmente benigna e, se adeguatamente gestita, si risolve spontaneamente in poche settimane. Infrequenti casi complicati da aritmie maligne o shock cardiogeno secondario a ostruzione dell'*outflow* del VS per ipercinesia compensatoria della base possono avere prognosi sfavorevole. In letteratura sono riportati solo due casi di CMT in pazienti in emodialisi cronica e uno solo in pazienti in dialisi peritoneale, associato a peritonite (5). Per quanto ci risulta riportiamo il primo caso in letteratura di una CMT in una paziente in dialisi peritoneale portatrice di trapianto renale con perdita della funzione renale residua.

CASO CLINICO

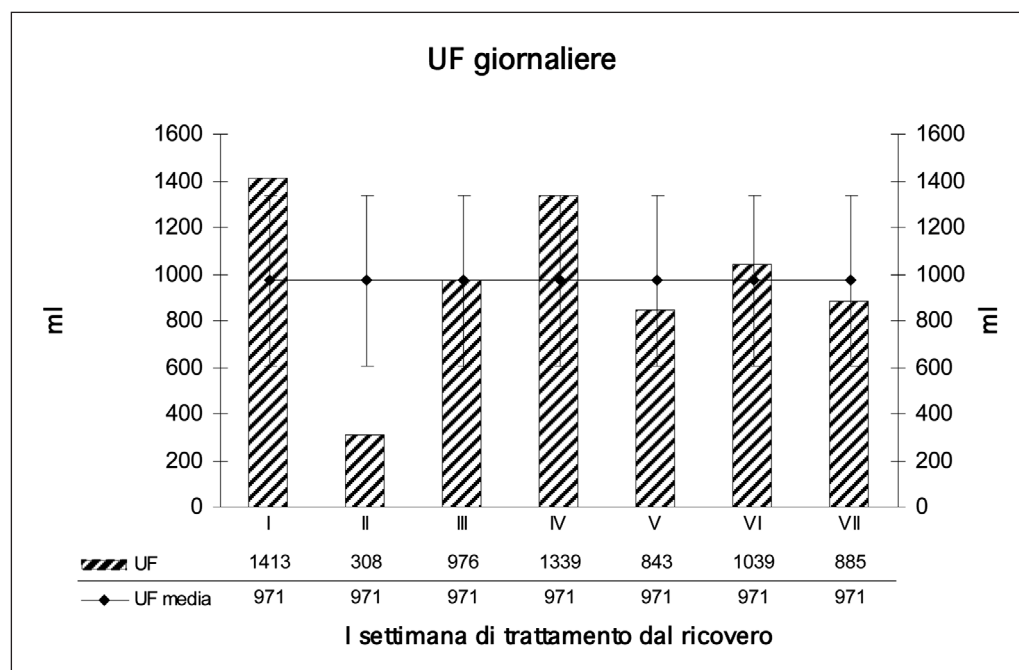
Donna di 51 anni, 51 kg di peso corporeo (BSA 1.45 m², BMI 22.4), diagnosi in età giovanile di glomerulonefrite membranosa e inizio dell'emodialisi (HD) nel 1979 all'età di 20 anni. Nel 1981 è sottoposta a trapianto di rene da donatore cadavere; 1 anno dopo riprende l'HD per rigetto acuto associato a infezione da CMV. Nefrectomia del *graft* nel 1983. Nel 1995 viene sottoposta a secondo trapianto da vivente con successo. Nel 2002 porta a termine una gravidanza espletata con parto chirurgico. Nel 2008 viene sottoposta a istero-annessiectomia per sospetta neoplasia ovarica sinistra non confermata dall'esame istologico. Nel Maggio 2009, dato lo stadio avanzato della nefropatia cronica da trapianto, inizia la dialisi peritoneale in modalità automatizzata intermittente notturna (NIPD) con GFR residuo di 7.46 mL/min. Nel Luglio 2009 esegue PET 2.27% e determinazione dell'adeguatezza dialitica con i seguenti risultati: D/P creatinina 0.76 come da trasporto peritoneale medio-alto, Kt/V settimanale 2.49 e clearance della creatinina (CCI) settimanale 123.61 L. Il programma dialitico fino a Luglio 2010 è il seguente: NIPD quotidiana con 14 L di volume totale, durata 9 h, volume di carico 1.9 L, tidal 70%, tempo di sosta 34'. Nel Luglio 2010, in occasione della visita ambulatoriale periodica, si riscontra contrazione della diuresi senza segni clinici di ipervolemia. Sot-



Fig. 1 - Immagine originale della ventricolografia in sistole della nostra paziente. È ben evidente la dilatazione dell'apice e dei segmenti medi con il restringimento della base del ventricolo sinistro, un suggestivo aspetto a nassa (takotsubo per i giapponesi).

toposta a nuova determinazione dell'adeguatezza dialitica si riscontra GFR residuo di 0.65 mL/min con Kt/V di 2.02 e CCI di 44.98 L. Dato il Kt/V ancora a target la paziente viene rinviata a follow-up clinico-laboratoristico con il programma di rivalutare la prescrizione dialitica successivamente. Tre settimane dopo la paziente viene informata di una diagnosi con prognosi infausta relativa al padre e subito dopo la notizia inizia ad accusare dolore toracico di tipo anginoso con irradiazione alla spalla e al braccio sinistro e severa sintomatologia dispnoica. Giunta al nostro ambulatorio esegue ECG e prelievo ematico per la determinazione degli enzimi cardiaci. Il primo mostra un tracciato compatibile con STEMI antero-settale (AS) con ritmo sinusale, sopraslivellamento del tratto ST da V₂ a V₆ (1.5 mm) con piccola onda q e T negative e sopraslivellamento del tratto ST in D₁, aVL, D₂, aVF (1 mm); il prelievo (sei ore dalla comparsa dei sintomi) mostra: CPK 232 UI/L, CPK MB 26.48 ng/mL, LDH 512 UI/L, Troponina T 3.04 ng/mL. La paziente viene ricoverata in UTIC. La terapia farmacologica è: CaCO₃ 1 g, rabeprazolo 20 mg, furosemide 125 mg, α EPO 16000 UI/sett, sevelamer 4 g, losartan 100 mg, paracalcitolo 2 mcg e clonidina transdermica. Il primo controllo ecocardiografico mostra FE 30%, assenza di versamento pericardico, marcata a-discinesia dei segmenti apicali e medi del setto interventricolare e della parete inferiore del VS, lieve insufficienza mitro-aortica e pattern flussimetrico transmitralico da alterato rilasciamento. Il quadro ecocardiografico sembra confermare uno STEMI AS

Fig. 2 -



per cui la paziente inizia l'antiaggregazione con lisona acetilsalicilato 300 mg ev e clopidogrel 300 mg per os per poi essere sottoposta immediatamente ad angiografia coronarica. La coronarografia mostra vasi esenti da stenosi angiograficamente significative; la ventricolografia mostra VS di normali dimensioni con acinesia dei segmenti medi e dell'apice in toto con lieve insufficienza mitralica (Fig. 1). Il quadro contrastografico unitamente a quello clinico e laboratoristico sono indicativi di CMT. La paziente inizia la terapia con β -bloccanti (BB). Il programma dialitico peritoneale viene modificato con una progressiva riduzione del volume di riempimento dell'addome passando da 1.9 L a 1.2 L. La concentrazione di destrosio viene modificata in relazione alle condizioni cliniche (dispnea, equilibrio emodinamico). L'ultrafiltrazione (UF) media ottenuta nella fase di scompenso cardiaco (una settimana) è di 971 ± 364 mL/die con UF/h media di 115 mL (Fig. 2). Il quadro clinico migliora progressivamente con regressione completa dei sintomi in VII giornata. L'andamento delle curve enzimatiche è riportato nella Figura 3. Il reperto ecocardiografico evidenzia in VII giornata la comparsa di un modesto versamento pericardico trattato con indometacina e FE 35%; la FE si normalizza al 62% in XX giornata. La paziente viene dimessa con regressione completa del quadro clinico alla XXIV giornata dal ricovero.

DISCUSSIONE

L'interesse del caso descritto sta, a nostro avviso, in due aspetti peculiari. Il primo è relativo agli ipotizzabili meccanismi fisiopatologici con cui la CMT sia potuta insorgere in questa particolare paziente (perdita della FRR del rene trapiantato, presenza dei reni nativi, già in trattamento dialitico peritoneale cronico) dopo la notizia delle gravi condizioni di salute del padre; l'altro sta nella necessità di trattare lo scompenso cardiaco acuto con la dialisi peritoneale in una condizione di anuria.

Come già detto, una delle associazioni causa-effetto più riportate in letteratura è tra CMT e *stress* emozionali. Questa associazione è così forte che la CMT è in taluni casi altrimenti identificata come "cardiomiopatia *stress*-indotta". Un'ampia *review* di 542 pazienti con CMT riporta che in circa l'80% dei casi è identificabile come evento scatenante uno *stress* fisico o emotivo (6). Non vi è dubbio che la consapevolezza da parte della nostra paziente di aver perso la FRR abbia contribuito a realizzare un terreno emotivo caratterizzato da ansia, insicurezza e scoraggiamento (si trattava di un secondo trapianto e tutti sappiamo qual è spesso il tipo di legame tra paziente e rene trapiantato), ancora di più per la prospettata necessità di dover incrementare la posologia dialitica (aumentare cioè l'impegno quotidiano con altri scambi); su questo terreno è sopraggiunto l'evento precipitante rappresentato dalla diagnosi infausta relativa al padre. Il *trait d'union* tra lo *stress* emotivo e lo "stordimento" del miocardio

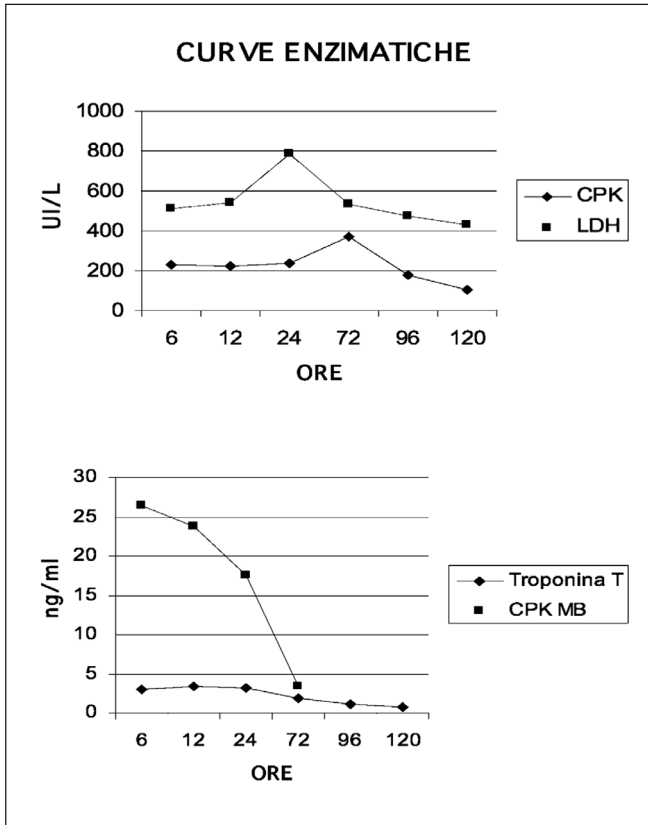


Fig. 3 - Andamento delle curve enzimatiche della paziente. Rispetto a quanto avviene nella necrosi miocardica su base ischemica va notato il picco precoce di LDH (24 ore vs 48-72 ore; vn 211-423 UI/L) e di CPK MB (6 ore vs 24 ore; vn 0-3.5 ng/ml); coincide invece il picco di Troponina T (12 ore; vn 0-0.03 ng/ml). Per CPK vn 24-204 UI/L.

è rappresentato dall'ipertono catecolaminergico. Il modo attraverso cui la sovrastimolazione dei recettori adrenergici β_1 e β_2 del miocardio possa determinare la CMT rimane non chiaro (ischemia da spasmo coronarico o ischemia da alterazione del microcircolo, tossicità diretta sui miociti) (4). È verosimile che debbano esistere altri fattori predisponenti nella patogenesi della CMT. Uno di questi è il sesso femminile, in condizioni di cessazione dell'attività ovarica. Questo aspetto è ampiamente suffragato dai dati epidemiologici che riportano tassi di incidenza nelle donne in menopausa largamente superiori rispetto ad altre categorie di pazienti (la nostra paziente era peraltro in menopausa chirurgica); più in particolare bassi livelli di estrogeni circolanti sembrano avere una qualche responsabilità nella patogenesi della CMT, come riportato anche da dati sperimentali su ratti ovariectomizzati (7). La perdita della FRR, patita dalla paziente nelle settimane precedenti l'evento acuto, potrebbe aver contribuito alla realizzazione di una condizione di iperattività del sistema nervoso simpatico. I dati di-

sponibili suggeriscono che segnali afferenti al sistema nervoso centrale a partenza da reni danneggiati si traducono in un aumento del tono adrenergico sistemico e le conseguenze avverse sul sistema cardiocircolatorio contribuiscono, tra l'altro, all'alto tasso di mortalità cardiovascolare dei pazienti con malattia renale. Quali possano essere gli stimoli da cui parte la catena di eventi che porta all'ipertono adrenergico è ancora materia di dibattito (ischemia renale, riduzione dell'ossido nitrico (NO), la crescente importanza attribuita alla riduzione dei livelli di renalase, una monoaminoossidasi prodotta dai reni e coinvolta nel catabolismo delle catecolamine), così come discussa è la necessità di estendere a tutti i pazienti con malattia renale una terapia con BB (8).

In accordo con quanto riportato in letteratura il trattamento farmacologico somministrato alla nostra paziente è consistito in BB. Le amine vaso-attive sono state evitate per il rischio di incrementare l'ipercinesisi basale del VS (2). L'aspetto terapeutico più interessante è stato quello relativo alla necessità di UF data l'anuria della paziente. L'utilità e l'efficacia della DP nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico, in particolare nell'UF domiciliare, tanto nei pazienti con malattia renale cronica (IRC) al V stadio quanto in quelli con stadi minori di IRC o normofunzione renale, sono ormai ampiamente verificate. Anche in assenza di studi multicentrici con casistiche adeguate, i vantaggi della DP sulla qualità di vita di questi pazienti sono indiscutibili (9). Al contrario nello scompenso cardiaco acuto i ruoli tra UF peritoneale (UFPD) e UF extracorporea, perlopiù continua (CRRT), si invertono. Non vi è dubbio che, per la semplicità di esecuzione e per la "prevedibilità" dell'UF, le tecniche dialitiche continue extracorporee rappresentino il trattamento di prima scelta nello scompenso cardiaco acuto con segni di overload idrosalino (10). Questo nonostante i vantaggi teorici della DP rispetto all'HD: UF più graduale, maggiore preservazione della FRR, migliore stabilità emodinamica, maggiore clearance delle medio-molecole, sieving del sodio (almeno in modalità continua, CAPD) e minore infiammazione sistemica (11). Gli svantaggi principali sembrano essere la difficoltà di predire l'UF e il rischio di leakage legato all'uso precoce del catetere peritoneale. La nostra paziente era già in trattamento da un anno circa con NIPD; per questo motivo e per non gravare ulteriormente sul suo stato emotivo, è stato escluso il ricorso a tecniche extracorporee. In accordo con le poche esperienze in letteratura sull'utilizzo della DP automatizzata (APD) nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto, abbiamo continuato il trattamento domiciliare utilizzando però concentrazioni di destrosio maggiori e comunque in relazione alle condizioni emodinamiche, riducendo il volume di riempimento in funzione della condizione disnoi-

ca della paziente (si trattava comunque del massimo volume tollerato) (12). La riduzione conseguente della pressione idrostatica intra-addominale ha sensibilmente migliorato l'ortopnea della paziente. L'UF ottenuta (115 mL/h), oltre a essere in linea con quelle riportate in letteratura da altre esperienze (67-568 mL/h ottenuti con glucosio ipertonico da Mehrotra nel 2000), è risultata efficace nel trattamento di questa paziente, a suggerire quindi l'adeguatezza della APD nel trattamento del sovraccarico idrosalino dello scompenso cardiaco acuto.

Il versamento pericardico è risultato assente a due mesi dall'evento acuto. A dieci giorni dalla dimissione il volume di riempimento dell'addome è stato riportato al valore pre-ricovero (1.9 L) e a un mese il programma dialitico è stato modificato da NIPD a DP continua automatizzata (CCPD) con carico diurno di icodestrina. La successiva nuova determinazione dell'adeguatezza dialitica ha evidenziato un buon recupero di Kt/V, peraltro già a target, e della CCl, rispettivamente 2.34 e 54.36, con GFR residuo 0 mL/min.

TEST DI VERIFICA

1) Qual è stato il quadro clinico e strumentale di esordio della cardiomiopatia Takotsubo in questo caso?

- a) Dispnea senza dolore toracico; ECG normale
- b) Dispnea con dolore toracico; ECG normale
- c) Dispnea con dolore toracico; ECG con segni di ischemia
- d) Dolore toracico senza dispnea; ECG normale
- e) Dolore toracico senza dispnea; ECG con segni di ischemia.

2) Quali possono essere stati i fattori predisponenti per l'insorgenza della cardiomiopatia Takotsubo in questa paziente?

- a) Menopausa chirurgica
- b) Menopausa chirurgica, perdita della FRR
- c) Perdita della FRR
- d) Menopausa chirurgica, perdita della FRR, stress emotivo
- e) Stress emotivo.

3) Quale può essere il trattamento migliore per assicurare la necessaria UF a un paziente con insufficienza cardiaca acuta già in DP e senza FRR?

- a) Diuretico
- b) Diuretico + CRRT
- c) CRRT
- d) Diuretico + CAPD
- e) APD.

RIASSUNTO

La cardiomiopatia Takotsubo (CMT) è caratterizzata da segni clinici ed elettrocardiografici che mimano un'ischemia miocardica, da tipiche alterazioni della cinesi del ventricolo sinistro (VS) e dall'assenza di una significativa ateromasia ostruttiva delle coronarie. La CMT è associata a stress emotivo o fisico perlopiù in donne in menopausa. L'eccessiva stimolazione simpatica sul VS riveste il ruolo patogenetico principale. Sono descritti in letteratura solo due casi di CMT in emodialisi (HD) e solo uno in dialisi peritoneale (DP), associato a peritonite. Noi riportiamo invece un caso di CMT in una paziente in trattamento con DP automatizzata notturna intermittente (NIPD) e portatrice di trapianto renale con perdita della funzione renale residua (FRR). Nella nostra paziente è identificabile, nelle ore immediatamente precedenti la comparsa dei sintomi, uno stress emotivo significativo. Il quadro clinico è stato caratterizzato da dolore anginoso tipico e da scompenso cardiaco acuto. Il trattamento farmacologico si è basato su β -bloccanti. La necessaria ultrafiltrazione (UF) è stata ottenuta mantenendo la paziente in DP in modalità automatizzata (APD), riducendo i volumi di riempimento addominale in funzione della tollerabilità della paziente e modificando le concentrazioni di glucosio in funzione delle condizioni emodinamiche. I volumi di UF sono risultati adeguati e in linea con le poche esperienze di altri Autori. Il quadro clinico è regredito in una settimana con normalizzazione della cinesi del VS e della frazione di eiezione (FE) in circa tre settimane. Questo caso clinico suggerisce che la DP, anche in modalità automatizzata, può essere valida tanto quanto l'UF extracorporea nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasm: A review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21 (2): 203-14.
2. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: State-of-the-art review. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 122-34.
3. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol* 2008; 124 (3): 283-92.
4. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohormonal features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
5. Hassan S, Hassan F, Hassan D, Hassan S, Hassan K. Takotsubo cardiomyopathy associated with peritonitis in peritoneal dialysis patient. *Ren Fail* 2011; 33 (9): 904-7.
6. Dorfman TA, Aqel R, Mathew M, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: A review of the literature. *Curr Cardiol Rev* 2007; 13: 244-50.
7. Dorfman TA, Iskandrian AE, Aqel R. An unusual manifestation of Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2008; 31: 194-200.
8. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 933-9.
9. Galli GE, Taietti C. Ultrafiltrazione peritoneale domiciliare (UFPD) nella terapia dello scompenso cardiaco cronico. [Home peritoneal ultrafiltration in the treatment of chronic heart failure]. *G Ital Nefrol* 2011; 28 (5): 506-13.
10. Mehrotra R, Kathuria P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. *Kidney Int Suppl* 2006; (103): S67-71.
11. Montejo JD, Bajo MA, del Peso G, Selgas R. [Role played by peritoneal dialysis in treating refractory heart failure]. *Nefrologia* 2010; 30 (1): 21-7.
12. Mehrotra R. Peritoneal dialysis in adult patients without end-stage renal disease. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 67-71.