

## LA CARDIOMIOPATIA DA STRESS: È SEMPRE BENIGNA?

*F. Bovenzi, L. Borelli*

**Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale San Luca, Lucca.**

La miocardiopatia da stress è una condizione clinica complessa osservata con maggiore prevalenza nel genere femminile, che spesso determina una sindrome da insufficienza ventricolare sinistra acuta.

Un intenso stress psicologico come un lutto familiare<sup>1</sup>, gravi calamità naturali<sup>2</sup>, litigi, crisi d'ansia e panico, ma anche stress fisico, sepsi post-chirurgica ed emorragia subaracnoidea<sup>3</sup> precedono abitualmente l'insorgenza delle manifestazioni cliniche, che includono il dolore precordiale, la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico, l'aumento dei marcatori miocardici di citonecrosi e le classiche anomalie distrettuali della cinetica ventricolare, senza una critica ateromasia coronarica all'esame angiografico.

Il quadro clinico d'esordio è molto simile alla sindrome coronarica acuta complicata da disfunzione ventricolare sinistra, in assenza di elementi che depongano per la diagnosi di miocardite, cardiomiopatia ipertrofica o feocromocitoma.

Il sopraslivellamento del tratto ST costituisce il reperto elettrocardiografico più comune, ma un blocco di branca sinistra di nuova insorgenza potrebbe anche essere la sua prima manifestazione elettrocardiografica. Le diverse modalità di esordio della malattia sono in linea con l'eterogeneità delle possibili manifestazioni cliniche, contribuendo a complicare la diagnosi differenziale e le relative implicazioni terapeutiche<sup>4</sup>.

All'inizio degli anni novanta, Sato<sup>5</sup> ha coniato l'espressione "cardiomiopatia di takotsubo" per descrivere la forma classica che il ventricolo sinistro assume in sistole, "apical ballooning", somigliante al vaso usato per la caccia dei polpi, chiamato in Giappone takotsubo. La prima descrizione della malattia<sup>6</sup> risale al 1967 e riguarda pazienti sottoposti ad intenso stress emotivo conseguente ad aggressione omicida<sup>7</sup>.

In seguito, sono state descritte molte varianti della forma classica con alterazioni della cinetica coinvolgente i segmenti miocardici non solo a livello

strettamente apicale, ma anche con isolata acinesia della parete medio-basale del ventricolo sinistro<sup>8</sup>. Solo nel 2006 la malattia viene classificata come cardiomiopatia da stress e inclusa nel gruppo delle cardiomiopatie acquisite<sup>9</sup>.

La sua prevalenza resta ancora oggi poco nota, certamente sottostimata, più frequente nelle donne in età post-menopausa<sup>10</sup>, sebbene un recente e importante studio epidemiologico italiano abbia mostrato anche un coinvolgimento del sesso maschile di età inferiore ai cinquant'anni<sup>11</sup>.

Numerose sono le ipotesi che cercano di giustificare l'ischemia miocardica responsabile della transitoria e reversibile disfunzione ventricolare sinistra, in assenza di una critica coronaropatia ostruttiva. Le ipotesi più suggestive si fondano su una massiva attivazione catecolaminergica con conseguente tossicità miocardica<sup>12</sup>, la presenza di disfunzione endoteliale, un danno del microcircolo<sup>13</sup> o la comparsa di transitorio vasospasmo coronarico<sup>14</sup>. Nonostante queste accattivanti ipotesi, il reale meccanismo fisiopatologico resta ancora poco chiaro, ma verosimilmente multifattoriale.

### **È sempre benigna?**

La cardiomiopatia da stress, a differenza dell'infarto acuto del miocardio, sembra avere una prognosi più favorevole, che fonda il rationale sulla frequente e completa ripresa della funzione ventricolare sinistra, entro due o quattro settimane dall'inizio dei sintomi.

La coronaropatia, quando presente, è di modesta estensione e significatività, mai occludente e di conseguenza il danno miocardico potrebbe avere un diverso pattern fisiopatologico. Nei casi più fortunati, la disfunzione ventricolare si risolve persino entro poche ore, in quelli più complicati le anomalie della cinetica distrettuale possono persistere per un tempo più lungo.

Queste osservazioni ottimistiche indurrebbero a considerare tout court la cardiomiopatia da stress come una patologia benigna, in verità le accattivanti ipotesi non sembrano tradursi in modo lineare nel mondo reale<sup>15</sup>.

Un recente studio clinico evidenzia che la cardiomiopatia da stress e la sindrome coronarica acuta hanno di fatto un rischio clinico sovrapponibile nello sviluppare complicanze maggiori, paragonato per età e sesso persino con un uguale tasso di mortalità intraospedaliera<sup>16</sup>.

### **Possibili complicanze della fase acuta**

Sono state descritte alcune temibili complicanze della cardiomiopatia da stress (tab. I).

Lo scompenso cardiaco si sviluppa acutamente nella prima fase della malattia ed è responsabile di potenziali e pericolose complicanze che potrebbero anche essere fatali. In particolare, lo shock cardiogeno è presente nel 6.5% dei casi, così come forme avanzate di scompenso cardiaco di tipo congestizio sono descritte nel 3.8%, le aritmie complesse nell'1.6%, la transitoria ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro nel 20-25%<sup>17</sup>, la fibrillazione atriale nel 10-26%<sup>18</sup> e la morte improvvisa nel 3.2%<sup>19</sup> dei casi.

La disfunzione ventricolare raramente interessa il ventricolo destro; i pazienti con coinvolgimento biventricolare mostrano una peggiore prognosi. La

*Tabella I - Potenziali complicanze della cardiomiopatia di takotsubo.*

*Aritmie*

- Fibrillazione atriale;
- tachicardia/fibrillazione ventricolare;
- torsione di punta;
- blocco atrio-ventricolare.

*Scompenso cardiaco*

- Edema polmonare acuto;
- shock cardiogeno;
- versamento pleurico.

*Insufficienza mitralica funzionale di vario grado*

*Transitorio gradiente pressorio intraventricolare*

*Trombosi endoventricolare sinistra*

- Ictus cerebrale ischemico;
- embolizzazione periferica.

*Disfunzione ventricolare destra con o senza trombosi endoventricolare*

*Tamponamento cardiaco*

*Rottura di cuore*

- Parete libera del ventricolo sinistro;
- setto interventricolare.

*Morte*

disfunzione ventricolare destra, visibile all'ecocardiogramma o alla risonanza magnetica, viene descritta nel 18-34% dei casi, associandosi a scompenso cardiaco e a prolungata ospedalizzazione<sup>20</sup>. Raramente, può esserci un isolato coinvolgimento ventricolare destro, con presenza di un gradiente pressorio intraventricolare o di trombosi apicale<sup>21</sup>.

L'insufficienza ventricolare sinistra è la più frequente complicanza della fase acuta della malattia: si verifica con una frequenza variabile dal 12 al 45% dei casi<sup>22</sup>.

Fattori indipendenti di probabile sviluppo di scompenso cardiaco acuto sono l'età avanzata, la ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro presente all'esordio dei sintomi, elevati livelli di troponina e l'immane stress psichico anamnesticamente scatenante la malattia<sup>23</sup>.

A causa dello stunning miocardico dei segmenti apicali, con conseguente ipercontrattilità dei segmenti basali del ventricolo sinistro, è frequente la comparsa di un gradiente pressorio intraventricolare dinamico da movimento sistolico anteriore della mitrale con un'ostruzione significativa al tratto di efflusso ventricolare presente nel 10-25% dei casi e un gradiente variabile da 20 mmHg fino a 140 mmHg. Non è trascurabile, in questi casi, la presenza di un'insufficienza mitralica di vario grado<sup>24</sup>.

Queste condizioni generalmente si risolvono nel giro di pochi giorni, con il recupero della funzione contrattile globale. La comparsa di insufficienza mitralica acuta resta comunque una grave complicanza che presenta un'incidenza variabile tra il 14% ed il 25% dei casi<sup>25</sup>. L'insufficienza mitralica acuta espone ad un aumento delle pressioni polmonari che, insieme alla bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra, sono responsabili della successiva evoluzione verso un quadro di shock cardiogeno<sup>26</sup>.

Oltre al movimento sistolico anteriore della mitrale, anche il tethering del suo apparato valvolare potrebbe essere responsabile dell'insufficienza mitralica acuta. Come già detto, in molti pazienti l'insufficienza mitralica regredisce dopo normalizzazione della funzione ventricolare ma, rispetto a quei pazienti che non sviluppano insufficienza mitralica, in questi la ripresa della normale funzione ventricolare potrebbe essere ritardata.

Secondo studi recenti, la comparsa di shock cardiogeno risulta variabile dal 6% al 20%<sup>27</sup>, come conseguenza della disfunzione acuta del ventricolo sinistro, aggravata dalla comparsa di compromissione ventricolare destra, dalla presenza di insufficienza mitralica e dalla possibile ostruzione al tratto di efflusso ventricolare. L'ecocardiografia è di fondamentale importanza per capire l'esatto meccanismo dello shock cardiogeno, inoltre, è una guida indispensabile nella scelta e nel monitoraggio del trattamento terapeutico più efficace sul singolo paziente.

Tra le possibili complicanze aritmiche, la fibrillazione atriale ha sicuramente un minor impatto prognostico, anche se la sua presenza nelle forme parossistica o persistente potrebbe facilitare l'insorgenza di scompenso cardiaco. Le aritmie ventricolari sostenute compaiono nel 4-9% dei casi<sup>28</sup>, sebbene siano state descritte anche a distanza dalla fase acuta e dopo completa normalizzazione della funzione ventricolare.

L'arresto cardiaco può rappresentare la prima manifestazione clinica, con incidenza variabile dal 4 al 6%<sup>29</sup>. Aritmie ipocinetiche con blocchi atrio-ventricolari fino all'asistolia sono state descritte in un numero limitato di casi, tra il 2 ed il 5%<sup>30</sup>.

Altre rare, ma drammatiche complicanze includono la trombosi endoventricolare e l'ictus cardio-embolico<sup>31,32</sup>. La trombosi apicale, presente nel 2-8% dei casi, è causa dell'ictus cerebrale o di embolizzazione arteriosa periferica<sup>33</sup>: entrambe possono essere la prima manifestazione clinica di esordio della malattia. I fenomeni embolici si sviluppano di solito entro i primi cinque giorni dall'inizio dei sintomi, quando è ancora presente una ridotta funzione ventricolare sinistra, ma non mancano segnalazioni di trombo-embolismo periferico anche quando la funzione ventricolare sinistra è ormai normalizzata<sup>34</sup>.

Anche la pericardite acuta può associarsi e complicare la cardiomiopatia da stress. L'esecuzione della risonanza magnetica cardiaca permette di riconoscere un coinvolgimento pericardico nelle forme in cui è presente un lieve versamento<sup>35</sup>, mentre un tamponamento cardiaco che abbia richiesto un'urgente pericardiocentesi è davvero un'evenienza molto rara<sup>36</sup>.

Le complicanze meccaniche come la rottura della parete libera del ventricolo o del setto interventricolare interessano meno dell'1% dei casi<sup>37</sup>. Sono i pazienti con compromissione biventricolare e persistenza del sopraslivellamento del tratto ST i più esposti a rischio di sviluppare rottura di cuore o fenomeni di trombo-embolismo. Abitualmente, come accade nell'infarto miocardico acuto, prima che si manifesti la rottura della parete ventricolare entro la prima settimana<sup>38</sup>, l'elettrocardiogramma mostra non solo la comparsa di onde Q patologiche, ma la persistenza del sopraslivellamento del tratto ST e del dolore toracico. Viene segnalato solo un caso di rottura della parete libera del ventricolo destro<sup>39</sup>. È opportuno, in tutti i casi, identificare precocemente i pazienti a più alto rischio, così da eseguire un attento ed immediato follow-up per riconoscere e trattare tempestivamente i possibili eventi avversi.

## Mortalità a breve e lungo termine

Se escludiamo le temibili complicanze della fase acuta, la sopravvivenza a lungo termine di questa patologia è simile a quella presente nella popolazione generale<sup>40</sup>.

La mortalità intraospedaliera generalmente si aggira intorno all'1%, ma può raggiungere il 9% risulta significativamente più alta negli uomini rispetto alle donne, rispettivamente 8.4% verso il 3.6%<sup>41</sup>. Gli uomini hanno una maggiore incidenza di complicanze fatali come lo shock cardiogeno e l'arresto cardiaco, che spesso rappresentano la prima manifestazione clinica della malattia<sup>42</sup>, con una mortalità ospedaliera che non supera il 21%<sup>43</sup>.

Di recente, viene dato molto rilievo al rischio aritmico legato al prolungamento dell'intervallo QT<sup>44</sup>, spesso anche da facilitazione iatrogena, ma che può rendere più grave la prognosi a breve termine e a distanza. L'allungamento del QT favorisce la comparsa di aritmie ventricolari maligne<sup>45</sup>, può scatenare torsione di punta<sup>46</sup>, fino anche alla drammatica manifestazione clinica iniziale di esordio con una morte cardiaca improvvisa<sup>47</sup>.

L'età, lo stress fisico e l'inversione dell'onda T sono associati ad un rischio aumentato di recidive<sup>48</sup>. Queste ultime non sono per nulla trascurabili come incidenza<sup>49</sup>: certamente non diagnosticate, ampiamente sottostimate, la loro percentuale è del 2.9% all'anno nei primi 4 anni dall'evento acuto, per poi scendere all'1.3% per anno<sup>50</sup>.

Il meccanismo fisiopatologico e i fattori di rischio che predispongono alle recidive dei casi di malattia non sono noti. È importante istruire il paziente per indurlo a modificare gli stili di vita, evitando gli stress psichici, considerati i principali responsabili di eventi ricorrenti, soprattutto nei giovani, in cui si osserva nel 50% dei casi la presenza di un problema psichiatrico o neurologico noto, che espone anche all'insorgenza di complicanze<sup>16</sup>.

È nota la stretta correlazione esistente tra i disturbi psichiatrici, come l'ansia, la depressione e lo sviluppo o l'aggravamento delle malattie cardiovascolari<sup>51</sup>. L'ansia è decisiva nel meccanismo fisiologico di rilascio delle catecolamine. Una sindrome ansiosa con attacchi di panico potrebbe predisporre il paziente a sviluppare la cardiomiopatia da stress, proprio come conseguenza dell'alterata soglia di rilascio delle catecolamine circolanti, indotta da eventi stressanti.

Infine, esiste anche l'interessante osservazione, oggetto di studi recenti, di maggiore incidenza di patologie tumorali maligne nei pazienti con cardiomiopatia da stress rispetto ai controlli<sup>52</sup>. Se tale risultato sia generato da rilievi statistici occasionali o se esista una reale correlazione tra le due patologie è tutto ancora da dimostrare<sup>53</sup>.

## Conclusioni

La cardiomiopatia da stress è una sindrome clinica che presenta singolari aspetti clinici, fisiopatologici, terapeutici e prognostici, non completamente chiariti. L'esatto meccanismo patogenetico rimane ancora sconosciuto, verosimilmente multifattoriale, legato alla concreta attivazione catecolaminergica, che gioca un ruolo importante nella genesi della malattia.

Fino a qualche anno fa si pensava che la sindrome di takotsubo fosse una

patologia benigna, con un basso profilo di rischio connesso alla rapida ripresa della normale funzione ventricolare sinistra e all'assenza di compromissione coronarica significativa. Sebbene la prognosi a medio termine sia generalmente buona, esiste il rischio che la persistenza dell'insufficienza ventricolare sinistra possa esporre non solo alla comparsa di aritmie complesse, ma di altre problematiche. Nella fase acuta è raccomandato un continuo monitoraggio clinico e strumentale per prevenire e riconoscere tempestivamente ogni possibile complicanza. In realtà, l'incidenza di gravi complicanze che accompagnano la malattia risulta oggi sottostimata, al punto da farci dubitare sulla sua benignità. Del resto, i tassi di mortalità per anno sono pari al 5.6%: si tratta di dati che fanno riflettere, perché paragonabili a quelli dell'infarto del miocardio.

Le limitate casistiche dovrebbero indurre a pianificare registri internazionali e trial clinici di più ampio respiro, con creazione di network dedicati, al fine di comprendere il reale impatto clinico e la storia naturale di questa emergente e complessa sindrome, non così benigna come molti credono.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *Rivera JM, Locketz AJ, Fritz KD et al.* "Broken Heart syndrome" after separation (from OxyContin). *Mayo Clin Proc* 2006; 81:825-828
- 2) *Watanabe H, Kodama M, Okura Y et al.* Impact of earthquakes on takotsubo cardiomyopathy. *JAMA* 2005; 294:305-307
- 3) *Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A.* Ventricular wall motion abnormalities in patients with sub-arachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:636-640
- 4) *Di Cori A, Gemignani C, Lazzari M, Lorenzoni R, Boni A, Cortigiani L, Bovenzi F.* Blocco di branca sinistra di nuova insorgenza come prima manifestazione elettrocardiografica della cardiomiopatia takotsubo. *G Ital Cardiol* 2010; 11(5):442-445
- 5) *Sato H, Tateishi H, Uchida T et al.* Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, eds. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischaemia to heart failure.* Tokyo: Kagakuhyouronsya 1990; 56-64 (Japanese)
- 6) *Rees WD, Lutkins SG.* Mortality of bereavement. *Br Med J* 1967; 4:13-16
- 7) *Cebelin MS, Hirsch CS.* Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. *Hum Pathol* 1980; 11:123-132
- 8) *Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M.* Myocardial stunning due to multivessel coronary spasm: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21:203-214 [in Japanese]
- 9) *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16
- 10) *Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG et al.* Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111:472-479
- 11) *Bellandi B, Salvadori C, Parodi G, Genovesi Ebert A, Petix N, Del Pace S, Boni A, Pestelli F, Fineschi M, Giomi A, Cresti A, Giuliani G, Venditti F, Querceto L,*

- Gensini GF, Bolognese L, Bovenzi F.* Epidemiologia della sindrome di takotsubo bel mondo reale: dati del Registro Toscano della Miocardiopatia da stress tipo takotsubo. *G Ital Cardiol* 2011; 13(1):59-66
- 12) *Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE.* Stress (takotsubo) cardiomyopathy: a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:22-29
  - 13) *Sadamatsu K, Tashiro H, Maehira N, Yamamoto K.* Coronary microvascular abnormality in the reversible systolic dysfunction observed after noncardiac disease. *Jpn Circ J* 2000; 64:789-792
  - 14) *Elesber A, Lerman A, Bybee KA et al.* Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J* 2006; 152:469.e9-13
  - 15) *Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR et al.* Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:333-41
  - 16) *Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Christian Napp L, Bataiosu DR et al.* Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; september (3) 373:929-938
  - 17) *Prasad A, Lerman A, Rihal CS.* Apical ballooning syndrome (takotsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart* 2008 Mar; 155(3):408-1
  - 18) *Pant S, Deshmukh A, Mehta K, Badheka AO, Tuliani T, Patel NJ, Dabhadkar K, Prasad A, Paydak H.* Burden of arrhythmias in patients with Takotsubo Cardiomyopathy (Apical Ballooning Syndrome). *Int J Cardiol* 2013 Dec 5; 170(1):64-8
  - 19) *Donohue D, Movahed MR.* Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev* 2005; 10:311-316
  - 20) *Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T et al.* Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27:2433-39
  - 21) *Stahli BE, Ruschitzka F, Enseleit F.* Isolated right ventricular ballooning syndrome: a new variant of transient cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011; 32:1821
  - 22) *Regnante RA, Zuzek RW, Weinsier SB et al.* Clinical characteristics and four-year outcomes of patients in the Rhode Island Takotsubo Cardiomyopathy Registry. *Am J Cardiol* 2009; 103:1015-19
  - 23) *Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, Prasad A.* Acute heart failure in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1400-01
  - 24) *Yoshioka T, Hashimoto A, Tsuchihashi K et al.* Clinical implications of midventricular obstruction and intravenous propranolol use in transient left ventricular apical ballooning (Takotsubo cardiomyopathy). *Am Heart J* 2008; 155:526
  - 25) *Izumo M, Nalawadi S, Shiota M, et al.* Mechanisms of acute mitral regurgitation in patients with takotsubo cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 392-398
  - 26) *Parodi G, Del Pace S, Salvadori S et al.* Tuscany Registry of takotsubo Cardiomyopathy. Left ventricular apical ballooning syndrome as a novel cause of acute mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:647-649
  - 27) *Citro R, Rigo F, Previtali M, et al.* Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with takotsubo cardiomyopathy. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:93-98
  - 28) *Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T et al.* Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient LV apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:11-18
  - 29) *Cacciotti L, Passaseo I, Marazzi G et al.* Observational study on takotsubo like cardiomyopathy: clinical features, diagnosis, prognosis and follow-up. *BMJ Open* 2012; 2:e001165

- 30) *Samardhi H, Raffel OC, Savage M et al.* Takotsubo cardiomyopathy: an Australian single center experience with medium term follow-up. *Intern Med J* 2012; 42:35-42
- 31) *Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ.* Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (takotsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST- elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101:1723-28
- 32) *Bonello L, Com O, Ait-Moktar O et al.* Ventricular arrhythmias during takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2008; 128:e50-53
- 33) *Mitsuma W, Kodama M, Ito M et al.* Thromboembolism in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2010; 139:98-100
- 34) *Singh V, Mayer T, Salanitri J, Salinger MH.* Cardiac MRI documented left ventricular thrombus complicating acute Takotsubo syndrome: an uncommon dilemma. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23:591-593
- 35) *Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P et al.* Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011; 306:277-286
- 36) *Yeh RW, Yu PB, Drachmann DE.* Takotsubo cardiomyopathy complicated by cardiac tamponade: classic hemodynamic findings with a new disease. *Circulation* 2010; 122:1239-41
- 37) *Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T et al.* Presentation of Takotsubo cardiomyopathy in men and women. *Clin Cardiol* 2010; 33:42-45
- 38) *Ohara Y, Hiasa Y, Hosokawa S et al.* Left ventricular free wall rupture in transient left ventricular apical ballooning. *Circ J* 2005; 69:621-623
- 39) *Ieva R, Correale M, Brunetti ND, Di Biase M.* A "bad" case of takotsubo syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28: 248-251
- 40) *Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, Pistner W, Schwab J, Gottwald U, Schoeller R, Gerecke B, Hoffmann E, Wegner C, Sechtem U.* Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013 Jul 1; 166(3):584-8
- 41) *Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S.* In hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the national inpatient sample 2008/2009. *Am Heart J* 2012; 164:215-21
- 42) *Schneider B, Athanasiadis A, Sechtem U.* Gender-related differences in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2013; 9:137-46
- 43) *Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T et al.* Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with "Takotsubo" cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ J* 2003; 67:687-690
- 44) *Rotondi F, Candelmo F, Alfano F.* Rischio aritmico nella cardiomiopatia takotsubo: è davvero così innocua la malattia del cuore infranto? *G Ital Aritmol Cardio-stim* 2012; 15(3):186-192
- 45) *Rotondi F, Manganelli F, Lanzillo T, Candelmo F, Di Lorenzo E, Marino L, Stanco G.* Takotsubo Cardiomyopathy Complicated by Recurrent Torsade de Pointes in a Patient with Anorexia Nervosa. *Inter Med* 2010; 49:1133-37
- 46) *Eleni Goulouti, Alain Delabays.* Sudden cardiac death in takotsubo syndrome: a possible mechanism. *Cardiovasc Med* 2011; 14(4):131-133
- 47) *Akashi Yj, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T.* Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118:2754-62
- 48) *Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, Achari A, Muthupillai R, Flamm SD.* Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol* 2007; 100:296-301
- 49) *Assomull RG, Lyne JC, Keenan N et al.* The role of cardiovascular magnetic reso-

- nance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007; 28:1242-49
- 50) *Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS*. Four year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jul 31; 50(5):448-52
  - 51) *Pini S, Gesi C, Abelli M, Cardini A, Lari L, Felice F, Di Stefano R, Mazzotta G, Bovenzi F, Bertoli D, Borelli L, Michi P, Oligeri C, Balbarini A, Manicavasagar V*. Clinical correlates of complicated grief among individuals with acute coronary syndromes. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 11:2583-89
  - 52) *Dib C, Asirvatham S, Elesber A, Rihal C, Friedman P, Prasad A*. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/ stress-induced cardiomyopathy). *Am Heart J* 2009; 157:933-938
  - 53) *El-Sayed AM, Brinijkji W, Salka S*. Demographic and co-morbid predictors of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 110:1368-72