Up to date in Medicina d'Urgenza e in Cardiologia: ambiti gestionali e protocolli operativi della "Cardiomiopatia Takotsubo"

ABSTRACT

Takotsubo cardiomyopathy is a syndrome characterized by acute regional systolic dysfunction of the left ventricle, frequently related to psycho-physical acute stress, and usually reversible. This syndrome involves more often the female sex with the highest frequency of occurrence between the seventh and eighth decade of life.

Etiology has not been clarified yet and several hypotheses have been postulated: has been studied in particular the role of epicardial coronary spasm, microcirculation dysfunction mediated by the sympathetic nervous system, myocardial stunning caused by catecholamines and ventricular outflow obstruction.

Clinical presentation is not easy to distinguish from an acute coronary syndrome: chest pain at rest or dyspnea, new-onset electrocardiographic changes, characterized by ST-segment elevation or T-wave inversion. Coronary angiography, which should be performed within 48 h of symptom onset in order to be diagnostic, excludes the presence of significant atherosclerotic stenosis or plaque rupture. Ventricular angiography shows the typical regional wall motion abnormalities (apical akinesia and hyperkinesia of the mid-basal segments) that give to the syndrome its name (takotsubo is a traditional Japanese octopus trap or pot). Echocardiography performed in the acute phase also evidences wall motion abnormalities that characteristically regress in the following days. There is no specific treatment for this syndrome, but supportive and symptomatic therapy is usually administered.

a cura di: **Pasquale De Luca**[1] *con la collaborazione di*

Antonio De Luca[2], **Vito Sollazzo**[2], **Antonio Manfrini**[3], **Tommaso Langialonga**[4], **Massimo Errico**[5], **Riccardo Ieva**[6], **Gianluigi Vendemiale**[7]

Caso clinico

Una donna di 61 anni, con anamnesi cardiologica muta, senza alcuna terapia cronica domiciliare, recente stress familiare e rilevante stato depressivo (la paziente riferisce qualche ora prima un brusco litigio con l'ex marito, con il quale sta affrontando da sei mesi una storia di separazione), si è presentata al Pronto Soccorso in seguito alla comparsa da circa un'ora di dolore retrosternale oppressivo, irradiato al giugulo, a carattere crescente di intensità, associato a dispnea e a diaforesi.

L'esame obiettivo documentava lieve dispnea, toni cardiaci validi e in successione ritmica, soffio sistolico 2/6 Freeman-Levine puntale, murmure vescicolare fisiologico senza segni di congestione polmonare né di broncospasmo, non edemi declivi, addome trattabile e senza punti dolenti; la pressione arteriosa era 120/70 mmHg, la glicemia 103 mg/dl e la SO_2 in aria ambiente 98%. Gli esami ematochimici hanno permesso di rilevare solo un minimo movimento troponinico. L'ECG mostrava ritmo sinusale, frequenza cardiaca 88 bpm, tratto ST sopraslivellato di 0.5 mm in sede laterale alta e 1 mm in sede anterosettale (V_1-V_3) con minimo aspetto speculare inferiore; tale sopraslivellamento è stato transitorio (< 10 minuti), con rapido ritorno all'isoelettrica del tratto ST e con scomparsa dei sintomi già in Pronto Soccorso, dopo somministrazione di nitrati e.v. e ASA. L'ecocardiogramma eseguito in Pronto Soccorso ha evidenziato: ventricolo sinistro di dimensioni ai limiti superiori (DTD 55 mm), spessori nei limiti, estesa acinesia e rigonfiamento aneurismatico "a pallone" (cioè aspetto globoso) dell'apice del ventricolo sinistro, con ipercinesia compensatoria dei segmenti basali e frazione di eiezione del 35%; radice aortica nei limiti della norma; insufficienza mitralica lieve e sezioni destre ai limiti superiori (PAPs 32 mmHg); pericardio indenne.

[1] Dirigente Medico S.C. Pronto Soccorso Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG
[2] Dirigente Medico S.C. Cardiologia-UTIC Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG
[3] Direttore S.C. Pronto Soccorso e DEA IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG)
[4] Direttore S.C. Cardiologia-UTIC-Emodinamica Ospedale "Miulli" Acquaviva delle Fonti (BA)
[5] Direttore S.C. Medicina Interna Ospedale "Miulli" Acquaviva delle Fonti (BA)
[6] Dirigente Medico Istituto di Clinica Cardiologica - Policlinico di Foggia AOU "Ospedali Riuniti"
[7] Direttore Istituto di Clinica Medica Policlinico di Foggia AOU "Ospedali Riuniti"

La paziente è stata quindi ricoverata in UTIC, persistendo una lieve oppressione toracica in assenza di sintomatologia dispnoica e con una obiettività cardiopolmonare nei limiti della norma; l'ECG mostrava tratto ST isoelettrico e inversione dell'onda T in D_1, D_2, aVL, V_3-V_6. Si è disposto lo studio coronarografico d'urgenza, somministrando nel frattempo eparina sodica ev con carico orale di clopidogrel e proseguendo con l'infusione del nitrato a basso dosaggio; la coronarografia ha mostrato albero coronarico privo di lesioni significative. Alla ventricolografia si apprezzava ancor più l'aspetto aneurismatico anteropuntale con ulteriore riduzione della funzione sistolica (angiograficamente frazione di eiezione < 30%).
L'ECG alla 24ª ora dall'ingresso in UTIC, ha mostrato profonde onde T negative nelle precordiali con prolungamento dell'intervallo QT; la troponina, contrariamente a quanto le gravi alterazioni della cinetica avrebbero fatto prevedere, era in riduzione già alla 12ª ora; sempre normali CK-MB, indici di flogosi, transaminasi ed elettroliti.
Il decorso clinico è stato privo di complicanze sia emodinamiche che aritmiche, con rapida e precoce mobilizzazione; i valori pressori tendenzialmente bassi hanno consentito soltanto un modesto utilizzo di ACE-inibitori e betabloccanti oltre alla monoterapia con antiaggreganti piastrinici. Il controllo ecocardiografico predimissione ha mostrato in terza giornata uno straordinario recupero della contrattilità dei segmenti medi e distali con frazione di eiezione del ventricolo sinistro del 55% (persisteva soltanto ipocinesia puntale e scomparsa dell'aspetto aneurismatico). Al controllo post-ricovero, al 1° mese e al 6° mese, la paziente era asintomatica e con normalizzazione ECGrafica.

Introduzione

La cardiomiopatia Takotsubo *(figura 1)* è una sindrome clinica caratterizzata da una transitoria e talora grave disfunzione sistolica del ventricolo sinistro che si manifesta con caratteri sovrapponibili a quelli di una sindrome coronarica acuta, accompagnandosi a dolore toracico o dispnea, modificazioni elettrocardiografiche e modesto rilascio degli enzimi di citonecrosi miocardica (v. infra).
Essa prende il nome dal fatto che il ventricolo sinistro, all'esame ecocardiografico e ancor più alla ventricolografia, assume la forma di un cestello usato dai pescatori giapponesi nella pesca del polipo *(figura 2)*; pertanto, Sato et al., autori delle prime segnalazioni in letteratura nel 1990, hanno adottato la definizione di *cardiomiopatia Takotsubo* (*tako*: polipo, *tsubo*: cestello).
Altri sinonimi sono: left ventricular apical ballooning, broken heart syndrome, neurogenic myocardial stunning, stress - induced cardiomyopathy, ampulla cardiomyopathy.
In generale, nell'anamnesi dei pazienti con sindrome Takotsubo non sono usualmente riscontrabili precedenti eventi cardiologici e l'incidenza dei fattori di rischio convenzionali per coronaropatia non è significativamente diversa da quella della popolazione generale.
La cardiomiopatia Takotsubo è spesso preceduta da un intenso stress psichico (forti emozioni, spavento, panico, paura, aspro litigio, lutto) o fisico (trauma accidentale, procedure mediche invasive, crisi asmatiche, crisi epilettica, distiroidismo, anafilassi); si tratta di un trigger caratteristico della sindrome, con possibili implicazioni sul piano eziopatogenetico.
L'incidenza è maggiore nei soggetti di sesso femminile e in età avanzata (in post-menopausa) e si stima sia pari al 2% circa della popolazione generale (e al 6% circa della popolazione femminile) nell'ambito delle coronarografie eseguite per sospetto IMA (infarto miocardico acuto).
L'eziopatogenesi non è stata ancora completamente chiarita, ma sono state avanzate diverse ipotesi: è

Figura 1

Rappresentazione schematica della cardiomiopatia Takotsubo (A), paragonata alla situazione di una persona normale (B)

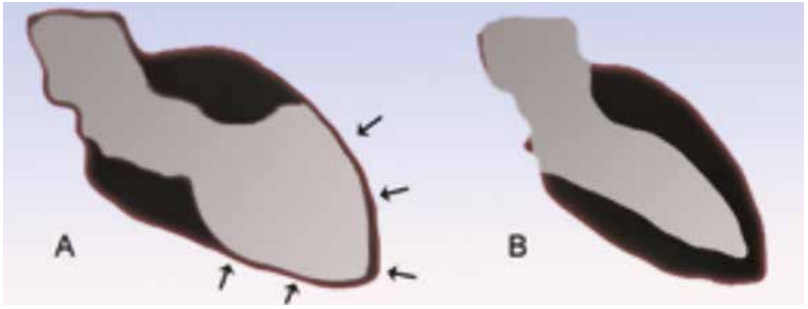


Figura 2

"Takotsubo", trappola per polipi usata un tempo in Giappone

stato studiato in particolare il ruolo dello spasmo delle coronarie epicardiche, della disfunzione del microcircolo mediata dal sistema nervoso simpatico (che predispone a una minore riserva perfusoria in caso di stress), dello "stordimento" del miocardio causato dalle catecolamine ("stunning neurogenico") e dell'ostruzione all'efflusso ventricolare; è stato puntualizzato il rapporto tra carenza estrogenica e disfunzione endoteliale e si sono indagate le caratteristiche anatomiche e funzionali della regione apicale del ventricolo sinistro che possono favorire la localizzazione delle alterazioni di cinetica in questa sede (il motivo per cui la disfunzione miocardica si localizza all'apice del ventricolo sinistro potrebbe spiegarsi con la maggior presenza di recettori adrenergici in questa zona rispetto alla base).

Il quadro clinico è caratterizzato generalmente da dolore toracico suggestivo per sindrome coronarica acuta, associato a dispnea e profonda astenia; in rari casi la prima ed unica manifestazione della sindrome può essere la sincope e nel 5% circa dei casi l'esordio avviene con il quadro di un edema polmonare acuto o di uno shock cardiogeno.

Dal punto di vista biochimico vi è un incremento, come nell'infarto miocardico acuto (anche se spesso ben più modesto), degli indici di miocardiocitonecrosi, con riscontro di valori più o meno elevati di troponina, mioglobina e CK-MB.

L'ECG *(figura 3)* nella fase acuta è caratterizzato nella maggioranza dei casi da un sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali, che può essere associato a sopraslivellamento nelle derivazioni inferiori e laterali; in una percentuale di casi variabile fino al 40% in alcuni studi, l'ECG è caratterizzato dalla presenza di onde T negative profonde nelle derivazioni precordiali e talora anche inferiori. In una minoranza di casi (circa 5%) l'ECG di esordio mostra solo alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione. È possibile inoltre la presenza di onde Q patologiche di nuova insorgenza. Nella fase acuta si osserva spesso anche un allungamento dell'intervallo QTc che raggiunge il massimo nei giorni immediatamente successivi, in corrispondenza con lo sviluppo di onde T negative profonde. L'evoluzione elettrocardiografica successiva è caratterizzata da una progressiva riduzione delle alterazioni della ripolarizzazione fino alla completa normalizzazione dell'ECG, che avviene in un periodo di tempo compreso fra alcune settimane e 2-3 mesi.

In fase acuta, il ventricolo sinistro assume ***all'ecocardiogramma*** *(figura 4)* una morfologia caratteristica, con aneurisma dei segmenti medio-apicali e ipercinesia di quelli basali; la forma "a pallone" dell'apice cardiaco fa sì che venga usato come sinonimo di questa malattia anche il termine *left ventricular apical ballooning (LVAB)*. L'uso dell'ecocardiogramma è quindi fondamentale per sospettare la diagnosi nei pazienti con pattern clinico suggestivo per sindrome Takotsubo e per porre inoltre indicazione all'esecuzione della coronarografia. Le alterazioni della cinetica del ventricolo sinistro non si accompagnano a stenosi delle coronarie epicardiche e la prognosi a distanza è in genere buona, con ripristino di una normale funzione contrattile in poche settimane.

L'esame coronarografico *(figura 5)* è caratterizzato dall'assenza di stenosi aterosclerotica significativa o di segni angiografici di rottura acuta di una placca; per la soddisfazione di questo criterio diagnostico l'esecuzione della coronarografia viene proposta entro 48 ore dalla comparsa della sintomatologia.

Figura 3

ECG nella cardiomiopatia Takotsubo:
A, all'ingresso; B, a 24 ore dall'ingresso

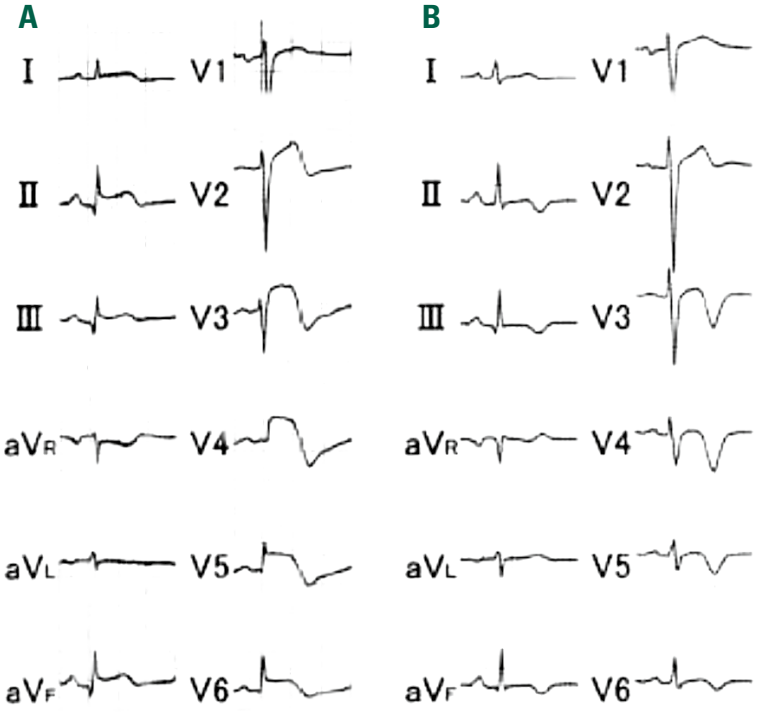
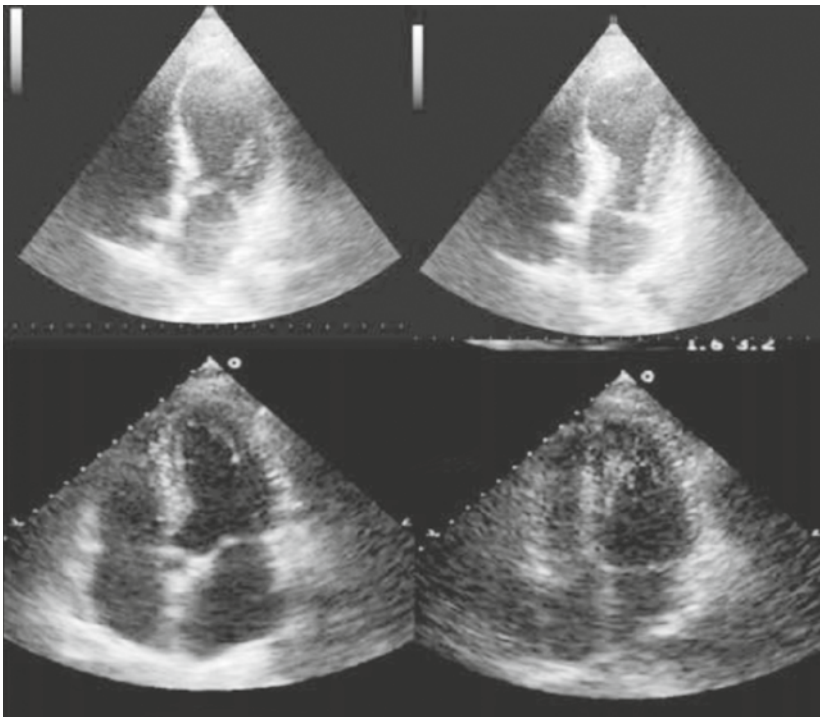


Figura 4

Rappresentazione ecocardiografica di un paziente affetto da cardiomiopatia takotsubo durante la fase acuta e dopo 4 settimane, a completa risoluzione della malattia.
In alto: immagine 4 camere apicale durante i frame telesistolico e telediastolico registrati durante le fasi acute della malattia.
In basso: gli stessi frame registrati dopo completa risoluzione dell'episodio



La ventricolografia sinistra *(figura 6)* eseguita in fase acuta documenta le alterazioni della cinetica regionale tipiche della sindrome, costituite dall'acinesia e dilatazione dei segmenti medi e dell'apice con ipercinesia dei segmenti basali, che impartisce al ventricolo sinistro la classica morfologia a takotsubo (la ventricolografia attualmente è di utilizzo molto più raro rispetto all'ecocardiografia e alla coronarografia, che sono metodiche più pratiche e meno costose e consentono di ottenere ugualmente precise informazioni diagnostiche).

Figura 5

Coronarografia: assenza di stenosi coronariche

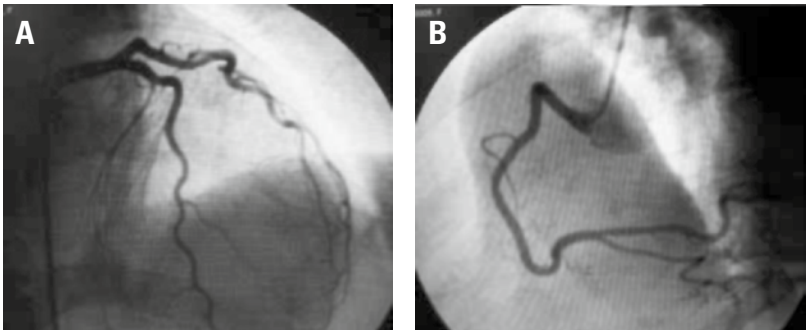
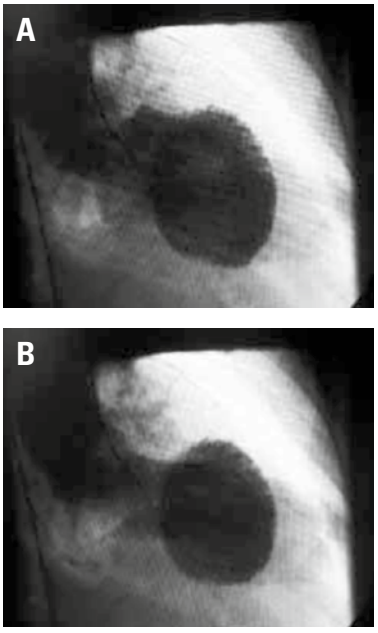


Figura 6

Ventricolografia:
A, diastole; B, sistole



Pur non essendo molti gli studi sull'utilità della risonanza magnetica nucleare (RMN) nella diagnosi di sindrome Takotsubo, va comunque precisato che, se eseguita in una fase molto precoce, ***la RMN*** *(figura 7)* può mostrare l'estensione del miocardio colpito, mentre in una fase più tardiva è in grado di valutare la reversibilità delle peculiari alterazioni della cinetica regionale.
Alcune patologie neurologiche e cardiache che possono determinare alterazioni acute transitorie della cinetica ventricolare in assenza di coronaropatia dovrebbero essere distinte dalla sindrome Takotsubo. Per tale ragione

un gruppo di Autori della Mayo Clinic, ha proposto un sistema per diagnosticare la malattia basato su 4 punti:

1. acinesia o discinesia transitoria dell'apice ventricolare sinistro con esclusione dei segmenti basali;

2. assenza di malattia coronarica critica o di rottura acuta di placca preesistente;

3. alterazioni ECGrafiche compatibili con SCA (sindrome coronarica acuta);

4. assenza di recente trauma cranico, feocromocitoma, emorragia subaracnoidea, cardiomiopatia ipertrofica, miocardite.

Essendo ancora poco chiaro il substrato fisiopatologico della malattia, allo stato attuale questi pazienti vengono trattati con ***terapia di supporto e sintomatica***, ponendo particolare attenzione al trattamento di alcune possibili complicanze quali:

- scompenso cardiaco: i farmaci utilizzati sono diuretici, nitrati, betabloccanti, ACE-inibitori;
- shock cardiogeno: molto controverso è l'impiego di inotropi che potrebbero peggiorare ulteriormente la "tempesta catecolaminergica" che spesso è alla base della patologia, mentre in caso di severa disfunzione ventricolare sinistra ed instabilità emodinamica occorre considerare la contropulsazione intraortica;
- trombosi murale all'apice del ventricolo sinistro: l'uso della terapia anticoagulante nella fase acuta delle anomalie della cinesi del ventricolo sinistro potrebbe essere considerato allo scopo di prevenire la trombosi murale, almeno in quei pazienti con significativa disfunzione ventricolare sinistra e ad alto rischio tromboembolico.

La terapia antischemica con betabloccanti, aspirina e nitrati potrebbe essere utile in tutti i pazienti affetti durante la fase acuta della malattia.

Infine non vi è indicazione al momento per una terapia specifica a lungo termine, essendo state descritte in letteratura recidive di cardiomiopatia Takotsubo in non più del 4% dei pazienti affetti.

Figura 7

RMN cardiovascolare di un paziente affetto da cardiomiopatia Takotsubo. *In alto*: rappresentazione grafica di frame telesistolico registrato durante le fasi acute di malattia. *In basso*: frame telediastolico

Discussione e conclusioni

Negli ultimi anni, favorito dalla diffusione dell'angioplastica primaria e delle indagini coronarografiche nelle sindromi coronariche acute (SCA), si è manifestato un crescente interesse nei confronti della cardiomiopatia Takotsubo, la cui frequenza non è elevata ma neppure trascurabile.

Le sue prime sporadiche descrizioni in letteratura, risalgono ai primi anni '90 nella popolazione giapponese; nel 2003 compare la descrizione di due piccole casistiche nella popolazione americana ed europea, mentre i primissimi isolati casi riconosciuti in Italia risalgono al 2004, grazie agli studi condotti da Morandi et al. e Sganzerla et al. Successivamente, ulteriori casi sono stati riportati dagli studi condotti da Assennato et al. e da Azzarelli et al. Una delle prime casistiche di numerosità più rilevante, è quella pubblicata su pazienti italiani di razza caucasica da Parodi et al.

In uno studio pubblicato da Sharkey et al. nel 2005, è emerso che nei dipartimenti di emergenza negli USA, la presentazione di pazienti con questa sindrome è risultata mediamente essere di un caso al mese.

Se vengono presi poi in considerazione solo i soggetti di sesso femminile che si presentano con un quadro clinico di sindrome coronarica acuta, l'incidenza di cardiomiopatia Takotsubo è pari al 6%.

Fare una corretta diagnosi di sindrome di Takotsubo è l'elemento essenziale per il medico che in urgenza accoglie questi pazienti, per evitare l'uso di terapie improprie che potrebbero essere rischiose (ad esempio i farmaci trombolitici) o senza alcun beneficio evidente per i pazienti.

Naturalmente l'aspetto più interessante e peculiare è rappresentato dal fatto che questa malattia si manifesti in individui con basso o nessun fattore di rischio cardiovascolare (dimostrato dall'assenza di significative stenosi coronariche).

Caratteristica positiva della sindrome è la regressione rapida e completa in poche settimane, sebbene in alcuni casi siano possibili recidive che pesano negativamente soprattutto sul versante psichico.

Comunque l'evoluzione della malattia è solitamente favorevole e la quota di mortalità è estremamente bassa.

La diagnosi è prevalentemente di esclusione - albero coronarico integro alla coronarografia - dopo averla sospettata per gli aspetti peculiari all'ecocardiogramma, ma non esistono dati clinici, strumentali e di laboratorio specifici che definiscano

tale patologia in fase acuta.
Oltre alla corretta diagnosi, il trattamento è importante perché la sindrome genera una disfunzione ventricolare sinistra grave anche se transitoria, che va affrontata con tutte le armi farmacologiche dello scompenso cardiaco, per evitare le complicanze, sporadiche ma temibili, ed accelerare la completa guarigione.
La coronarografia in urgenza, è l'unico strumento che permette di confermare il sospetto diagnostico e va privilegiata soprattutto in pazienti di sesso femminile, in postmenopausa, con storia di recente stress fisico o psichico, con scarsi fattori di rischio coronarici ed evidenza ecocardiografica di alterazioni della cinesi caratteristiche di questa sindrome. La coronarografia (e l'eventuale PTCA) in urgenza è preferibile alla trombolisi - quest'ultima peraltro ormai non più utilizzata nella terapia dello STEMI (infarto miocardico ST-elevato) nella rete cardiologica provinciale di Foggia - perché permette di visualizzare l'anatomia delle coronarie e la dimostrazione precoce della lesione responsabile dell'infarto miocardico acuto (la patologia più importante con la quale deve essere posta un'accurata diagnosi differenziale!) o la sua esclusione, che in questo caso confermerebbe la diagnosi.
Mancano al momento protocolli terapeutici specifici per la cardiomiopatia Takotsubo; va ribadita l'importanza di un aspetto operativo peculiare, cioè quello di riuscire a evitare la somministrazione di terapie inopportune (per esempio i farmaci fibrinolitici) nei casi che simulano uno STEMI, optando in questi casi per l'esecuzione di un esame coronarografico in urgenza e di un'angioplastica primaria nel caso si dimostrassero stenosi coronariche poiché l'indagine invasiva rimane un passaggio imprescindibile nell'iter diagnostico.
Se nella fase acuta l'approccio terapeutico è piuttosto codificato e definito nonché finalizzato alla prevenzione di possibili complicanze (v. "Introduzione"), di contro, non esiste un chiaro algoritmo per il trattamento a medio-lungo termine dei pazienti con cardiomiopatia Takotsubo. Sicuramente è ragionevole somministrare betabloccanti e ACE-inibitori durante il periodo di recupero della funzione ventricolare. Per converso, dagli studi disponibili in letteratura, si evince come l'impiego di farmaci cardioprotettivi non influenzi la prognosi di questi pazienti né in termini di recidiva né di mortalità, suggerendo la necessità di un'interruzione del trattamento laddove non vi siano comorbilità tali da giustificarne l'impiego.
La sindrome è probabilmente a tutt'oggi sottostimata sia come incidenza che prevalenza, ma per riconoscerla deve dunque necessariamente entrare nelle possibili diagnosi differenziali del dolore toracico, sintomo tra quelli più frequenti che inducono molti pazienti a recarsi quotidianamente in Pronto Soccorso.

Bibliografia

1. Abe Y. et Al. "Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning" - *J Am Coll Cardiol 2003.*
2. Akashi YJ. et Al. "Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy" - *QJM 2007.*
3. Akashi YJ. et Al. "Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy" - *Eur J Heart Fail 2005.*
4. Assennato P. et Al. "Two cases of tako-tsubo cardiomyopathy in Caucasians" - *Ital Heart J 2005.*
5. Azzarelli S. et Al. "Clinical features of transient left ventricular apical ballooning" - *Am J Cardiol 2006.*
6. Bybee KA. et Al. "Transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimicks ST-segment elevation myocardial infarction" - *Ann Intern Med 2004.*
7. Bybee KA. et Al. "Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome" - *Am J Cardiol 2004.*
8. Donohue D. et Al. "Early diagnosis of stress-induced apical ballooning syndrome based on classic echocardiographic findings and correlation with cardiac catheterisation" - *J Am Soc Echocardiogr 2005.*
9. Elesber A. et Al. "Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury" - *Am Heart J 2006.*
10. Elian D. et Al. "Left ventricular apical ballooning: not an uncommon variant of acute myocardial infarction in women" - *Clin Cardiol 2006.*
11. Fazio G. et Al. "Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy" - *Int J Cardiol 2008.*
12. Galiuto L. et Al. "Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome" - *Eur Heart J 2010.*
13. Gasbarrini et Al. "Trattato di Medicina Interna" - *Verduci Editore 2011.*
14. Gianni M. et Al. "Apical ballooning syndrome or tako-tsubo cardiomyopathy: a systematic review" - *Eur Heart J 2006.*
15. Grifoni "Medicina d'urgenza - Metodologia clinica" - *Piccin 2015.*
16. Haghi D. et Al. "Cardiovascular magnetic resonance findings in typical versus atypical forms of the acute apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy)" - *Int J Cardiol 2007.*
17. Harrison "Principi di Medicina Interna" - *Casa Editrice Ambrosiana 2012.*
18. Ibanez B. et Al. "Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma?" - *Heart 2005.*
19. Komamura K. et Al. "Takotsubo cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and treatment" - *World J Cardiol 2014.*
20. Kurisu S. et Al. "Circadian variation in the occurrence of tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with acute myocardial infarction" - *Int J Cardiol 2007.*
21. Kurisu S. et Al. "Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism" - *J Cardiol 2012.*
22. Mazzarotto P. et Al. "Un caso di "ballooning syndrome" con localizzazione atipica anteriore" - *Ital Heart J Suppl 2005.*
23. Merli E. et Al. "Tako-tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology" - *Eur J Echocardiography 2006.*
24. Mori H. et Al. "Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli" - *Cardiovasc Res 1993.*
25. Nef HF. Et Al. "Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning)" - *Heart 2007.*
26. Ortak J. et Al. "Cardiac autonomic activity in patients with transient left ventricular apical ballooning" - *J Am Coll Cardiol 2005.*
27. Parodi G. et Al. "Incidence, clinical findings, and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome" - *Am J Cardiol 2007.*
28. Prasad A. "Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction" - *Circulation 2007.*
29. Rugarli et Al. "Medicina Interna Sistematica" - *Edra-Masson 2015.*
30. Scuteri L. et Al. "Left ventricular apical ballooning syndrome in a Caucasian population: echocardiographic presentation and evolution and response to stress echocardiography" - *Eur J Echocardiogr 2004.*
31. Sganzerla P. et Al. "Un caso di sindrome 'tako-tsubo-like' da stress" - *Ital Heart J Suppl 2004.*
32. Sharkey SW. et Al. "Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States" - *Circulation 2005.*
33. Summers MR et Al. "Takotsubo cardiomyopathy: definition and clinical profile" - *Heart Fail Clin. 2013.*
34. Upadya S. et Al. "Tako-tsubo cardiomyopathy (Transient left ventricular apical ballooning): case report of a myocardial perfusion echocardiogram study" - *J Am Soc Echocardiogr 2005.*
35. Wittstein IS. et Al. "Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress" - *N Engl J Med 2005.*