

Takotsubo Syndrome Associated with Thyrotoxicosis: A Clinical Case Síndrome de Takotsubo Associada a Tireotoxicose: Um Caso Clínico

João Carvalho, André Resendes Sousa, Helena Vitorino, Rui Osório Valente, Joana Varela Baptista da Costa

Abstract:

Takotsubo syndrome or stress-induced myocardial infarction is responsible for a significant number of cases with suspected acute coronary syndrome characterized by transient left ventricular ballooning often precipitated by psychologically or emotionally stressful events. Its occurrence associated with thyrotoxicosis in the context of Graves' disease is described as most likely caused by the exacerbation of catecholaminergic activity resulting from excess of circulating thyroid hormones. The authors present the case of a 43-year-old female patient diagnosed with Takotsubo cardiomyopathy associated with thyrotoxicosis due to Graves' disease, with improvement of the condition after correcting the hormonal imbalance.

Keywords: Graves Disease; Takotsubo Cardiomyopathy; Thyrotoxicosis.

Resumo:

A síndrome de Takotsubo ou miocardiopatia induzida por *stress*, responsável por um número significativo de casos que se apresentam com suspeita de síndrome coronária aguda, é caracterizada pelo abalamento ventricular esquerdo transitório frequentemente precipitado por eventos impactantes do ponto de vista psicológico ou emocional. A sua ocorrência associada a tireotoxicose no contexto de doença de Graves está descrita, sendo muito provavelmente causada pela exponenciação da atividade catecolaminérgica que resulta do excesso de hormonas tiroideias em circulação. Os autores apresentam o caso de uma doente de 43 anos com diagnóstico de síndrome de Takotsubo associada a tireotoxicose por doença de Graves com melhoria do quadro após correção do desequilíbrio hormonal.

Palavras-chave: Cardiomiopatia de Takotsubo; Doença de Graves; Tireotoxicose.

Pontos-Chave

1. Apesar dos mecanismos fisiopatológicos da síndrome de Takotsubo não estarem totalmente esclarecidos a disfunção do eixo adrenérgico, o qual tem estreita ligação com a função tiroideia, parece ter um papel fundamental no desenvolvimento desta entidade.
2. A ocorrência de miocardiopatia induzida por *stress* em contexto de tireotoxicose tem sido descrita de forma crescente na literatura, estando mais frequentemente associada a doença de Graves.
3. O reconhecimento da tireotoxicose como uma das possíveis etiologias de síndrome de Takotsubo e o seu tratamento adequado têm implicações no prognóstico do doente.
4. Causas endócrinas, frequentemente não diagnosticada num primeiro evento, podem ser responsáveis por síndromes recorrentes e o seu tratamento pode prevenir a recorrência da síndrome de Takotsubo e complicações graves associadas.

Introdução

A síndrome de Takotsubo – termo japonês para armadilha de polvos – também conhecida como síndrome do balonamento apical e primeiramente descrita em 1990, é caracterizada pela presença de disfunção ventricular esquerda aguda transitória que mimetiza a síndrome coronária aguda na ausência de doença arterial coronária obstrutiva ou rutura aguda de placa de ateroma, podendo apresentar-se de forma recorrente em até 4% dos casos.¹

Embora a relação de causalidade das duas entidades clínicas não esteja totalmente esclarecida, a associação da tireotoxicose com a síndrome de Takotsubo está bem documentada,² sendo possivelmente explicada pelos efeitos diretos e indiretos que as hormonas tiroideias têm no sistema cardiovascular.^{3,4}

Os autores apresentam o caso de uma mulher com síndrome de Takotsubo desencadeada por crise tireotóxica, com melhoria do quadro após terapêutica direcionada para a condição endocrinológica.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 43 anos de idade com história médica conhecida de hipertensão arterial e doença vascular cerebral com acidente isquémico transitório prévio, medicada habitualmente com losartan 50 mg *id*, amlodipina 5 mg *id* e ácido acetilsalicílico 150 mg *id*.

Admitida no Serviço de Urgência por quadro com cerca de dois dias de evolução caracterizado por ansiedade, dispneia e palpitações. Referia ainda um episódio semelhante, cerca de três meses antes, onde se detetou subida de marcadores de necrose miocárdica e alterações no ecocardiograma transtorácico, tendo realizado coronariografia que não revelou lesões significativas, admitindo-se posteriormente o diagnóstico de síndrome de Takotsubo.

O exame físico à admissão no serviço de urgência mostrou pressão arterial 128/86 mmHg, frequência cardíaca de 150 bpm (medida por oximetria de pulso), exoftalmia bilateral e cabelo fino, com sons cardíacos rítmicos, taquicárdicos e sem sopros audíveis à auscultação cardíaca.

(máxima de 1,27 ng/mL), foi decidida realização de ecocardiograma transtorácico (Fig. 2) onde se verificou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, que apresentava fração de ejeção de cerca de 35% e hipocinésia medial e apical, sugestiva de síndrome de Takotsubo.

Foi decidida a não repetição da coronariografia e admitidas as alterações ecocardiográficas em contexto de miocardiopatia induzida por *stress* (síndrome de Takotsubo).

Foi ainda diagnosticada tireotoxicose e iniciada terapêutica com propiltiouracil 150 mg de 6 em 6 horas e propranolol 40 mg de 8 em 8 horas, sendo a doente internada para monitorização cardíaca e realização de estudo etiológico.

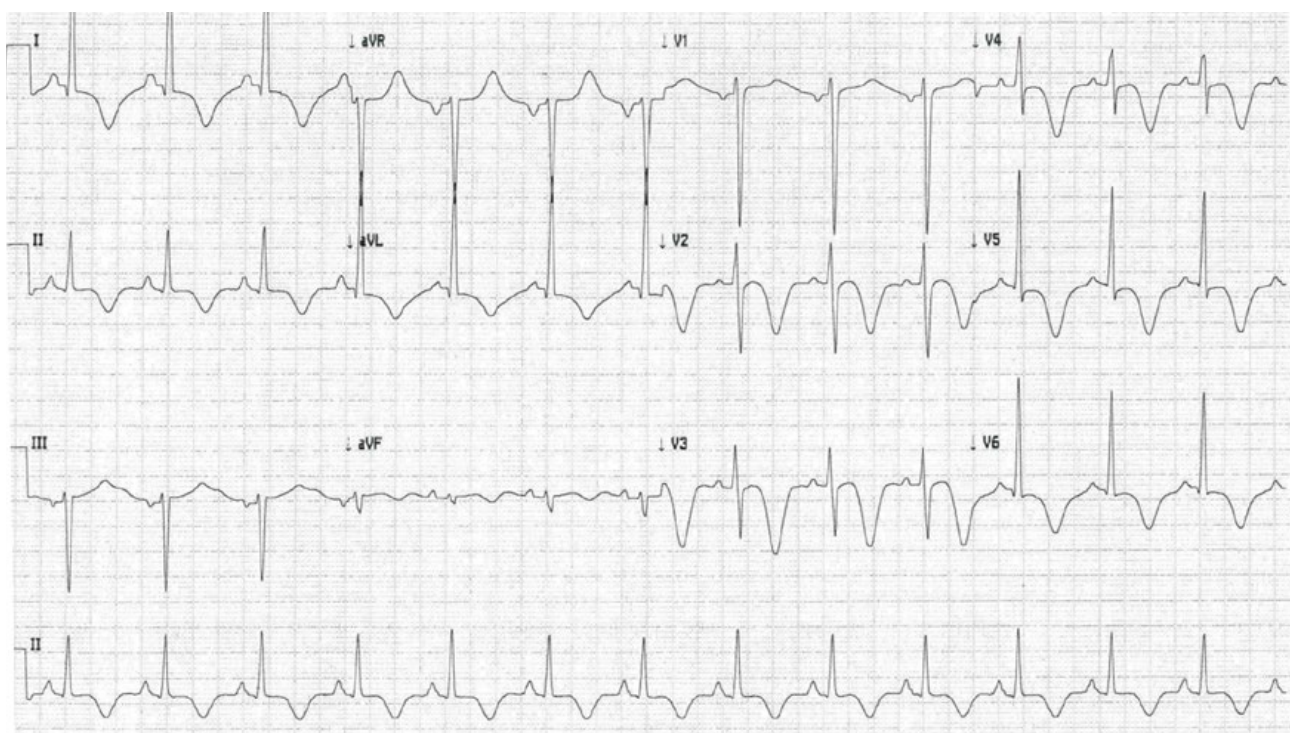


Figura 1: Eletrocardiograma evidenciado infradesnivelamento do segmento ST em V4, V5, DI e aVL e inversão da onda T de V2 a V6 e DI, DII e aVL.

No eletrocardiograma observou-se infradesnivelamento do segmento ST em V4, V5, DI e aVL e inversão da onda T de V2 a V6 e DI, DII e aVL.

Analicamente apresentava, de relevante, tirotrófina (TSH) inferior a 0,05 $\mu\text{UI/mL}$ (valor de referência 0,25-5,00 $\mu\text{UI/mL}$) e tetraiodotironina livre (T4I) 65 $\mu\text{UI/mL}$ (valor de referência 11,5-22,7 $\mu\text{UI/mL}$), troponina I 0,86 ng/mL (valor de referência <0,04 ng/mL), NTproBNP 2890 pg/mL (valor de referência <125 pg/mL) e d-dímeros de 3,36 mg/L (valor de referência <0,5 mg/L).

Realizou angiogramia computadorizada de tórax tendo-se excluído tromboembolismo pulmonar.

Pela presença de alterações sugestivas de isquémia observadas no eletrocardiograma e aumento da troponina

Para estudo etiológico da crise tireotóxica foi realizada ecografia da tiróide que demonstrou ligeiro aumento das dimensões de ambos os lobos com ecoestrutura difusamente heterogénea com áreas hipocogénicas mal definidas e o doseamento de anticorpos anti-tiroideus que revelou TRAb (anticorpo anti-receptor de TSH) 3,72 U/L e anti-TG (anticorpo anti-tireoglobulina) e anti-TPO (anticorpo anti-Tireoperoxidase) negativos, sugestivo de doença de Graves.

Durante o internamento foi iniciada terapêutica com o iECA (inibidor enzima conversora da angiotensina) ramipril 5 mg *id*, alterada a terapêutica beta-bloqueante para bisoprolol 5 mg *id*, e mantida a terapêutica anti-tiroideia com propiltiouracilo 50 mg *tid*. Foi objetivada melhoria clínica

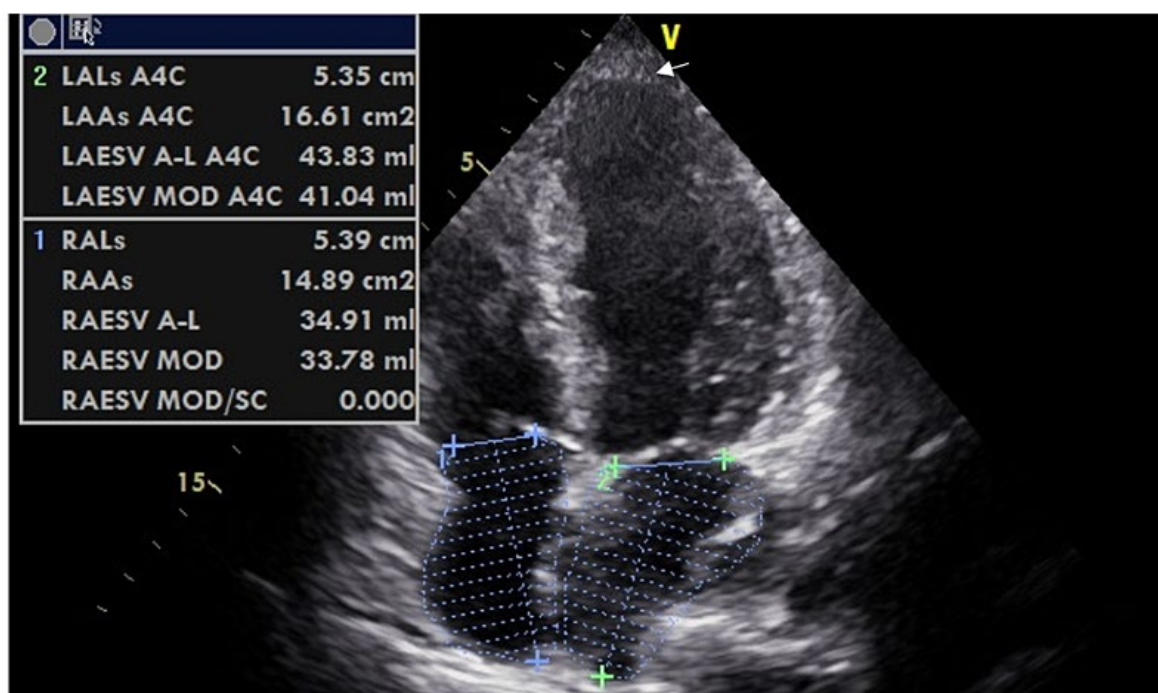


Figura 2: Ecocardiograma demonstrando presença de balonamento apical ventricular esquerdo. (seta branca).

significativa sob a terapêutica instituída, assim como normalização dos níveis de TSH (1,27 μ UI/mL) e T4I (11,7 μ UI/mL) e descida progressiva dos marcadores de necrose miocárdica, tendo a doente sido encaminhada para a consulta de Cardiologia e Endocrinologia após a alta.

Em consulta de seguimento duas semanas após a alta, observou-se função tiroideia normal e recuperação da função sistólica do ventrículo esquerdo, que se apresentava sem alterações da contratilidade no ecocardiograma transtorácico.

Discussão

A síndrome de Takotsubo ou miocardiopatia induzida por stress é caracterizada pela disfunção ventricular esquerda transitória que pode ser acompanhada de sintomatologia que mimetiza a síndrome coronária aguda (SCA). Pode ainda apresentar alterações eletrocardiográficas, como elevação do segmento ST, e elevação dos marcadores de necrose miocárdica.

Estima-se que cerca de 2% dos casos cuja apresentação é sugestiva de SCA o diagnóstico final seja o de síndrome de Takotsubo.⁵ Na Tabela 1 podem ser observados os

Tabela 1: Critérios de Diagnóstico Internacionais de Takotsubo (*InterTAK Diagnostic Criteria*).

Critérios de Diagnóstico Internacionais de Takotsubo (<i>InterTAK Diagnostic Criteria</i>)
Presença de disfunção ventricular esquerda transitória (hipocinesia, acinesia ou discinesia) que se apresenta com abalçamento apical ou alterações da motilidade ventricular da região mesoapical, basal ou focais. Envolvimento do ventrículo direito pode estar presente.
Um factor precipitante, emocional ou físico pode preceder a síndrome de Takotsubo, mas não é obrigatório.
Entidade neurológicas (hemorragia subaracnoideia, AIT/AVC, convulsões) e feocromocitoma podem precipitar síndrome de Takotsubo.
Presença de alterações <i>de novo</i> no ECG (supra-ST, infra-ST, inversão onda T e prolongamento QTc), embora estas estejam ausentes em raras exceções.
Níveis de biomarcadores cardíacos (troponina, CK) moderadamente elevados na maioria dos casos. Elevação significativa do péptido natriurético é comum.
Doença arterial coronária significativa não exclui síndrome de Takotsubo.
O doente não tem evidência de miocardite infecciosa.
A incidência é superior em doentes do sexo feminino após a menopausa.

AIT - acidente isquémico transitório; AVC - acidente vascular cerebral; ECG - electrocardiograma; CK - creatina quinase

Adaptado de Jelena-Rima G, et al International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur Heart J.³

critérios de Diagnóstico Internacionais de Takotsubo (*Inter-TAK Diagnostic Criteria*).³

Os mecanismos fisiopatológicos da síndrome de Takotsubo não estão ainda totalmente esclarecidos, no entanto é amplamente aceite o papel preponderante da disfunção do eixo adrenérgico no seu desenvolvimento. Um fator precipitante (emocional ou físico) é identificado na maioria dos casos e a disfunção microvascular e a cardio-toxicidade induzida pelo excesso de catecolaminas estarão na génese da disfunção ventricular observada, sendo esta tese suportada pela existência de casos de síndrome de Takotsubo causados por tumores secretores de catecolaminas e após administração de catecolaminas exógenas.^{3,4}

Muitas das manifestações clínicas da tireotoxicose resultam da ação das hormonas tiroideias no tecido miocárdico, circulação periférica e sistema nervoso simpático que provoca o aumento do débito cardíaco, consumo de oxigénio no miocárdio e pressão arterial e pulmonar mimetizando um estado hiperadrenérgico.⁶

A ocorrência de síndrome de Takotsubo em contexto de tireotoxicose tem sido descrita de forma crescente na literatura e embora a relação de causalidade não tenha ainda sido totalmente esclarecida, existe uma importante relação de interligação entre os sistemas tiroideu e adrenérgico. Um dos mecanismos que poderá explicar esta associação é a sobreexpressão de recetores beta-adrenérgicos que ocorre com níveis patologicamente elevados de hormonas tiroideias e que resulta no aumento do efeito cronotrópico e inotrópico das catecolaminas.^{5,7}

Entre os casos descritos na literatura de síndrome de Takotsubo associados a tireotoxicose, a causa mais comum é a doença de Graves, tal como no caso descrito. Outras etiologias identificadas foram a administração de levotiroxina exógena, a tiroidite de Hashimoto e o bócio multinodular tóxico.⁴

No caso descrito a doente apresentou-se com dispneia, palpitações e ansiedade, sintomas incluídos no estado hiperdinâmico condicionado pelo nível aumentado de hormonas tiroideias presente na tireotoxicose. O aumento dos marcadores de necrose miocárdica e alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquémia aguda levantaram a suspeita de síndrome coronário agudo, levando à realização de ecocardiograma transtorácico, que demonstrou a presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com fração de ejeção de cerca de 35% por hipocinésia medial e apical, achados sugestivos de síndrome de Takotsubo.

Para além do tratamento direcionado à etiologia da síndrome de Takotsubo, o nível elevado de catecolaminas na síndrome de Takotsubo está na base da recomendação para o uso de beta-bloqueante na fase aguda e após a alta, sendo a administração de iECA associada a melhoria na recuperação da função ventricular e diminuição da taxa de recorrência.⁸ A doente foi tratada num primeiro momento

com beta-bloqueante e terapêutica anti-tiroideia, dirigida à tireotoxicose, iniciando posteriormente terapêutica com iECA, resultando em melhoria do quadro clínico e resolução da disfunção ventricular, objetivada após a alta.

Numa pequena percentagem de doentes (cerca de 5%) objetiva-se recorrência da síndrome de Takotsubo, sendo a maioria documentada até cinco anos após o evento inicial.^{1,8} Causas endocrinológicas como a tireotoxicose estão descritas em casos de síndrome de Takotsubo recorrente, estando igualmente documentada a sua resolução com melhoria da função ventricular após a normalização dos níveis de hormonas tiroideias.² No caso clínico descrito a doente apresentava já um primeiro episódio de síndrome de Takotsubo, não tendo então sido avaliada a função tiroideia. A realização de uma história clínica completa que revelasse a presença de sintomas sugestivos de hipertiroidismo e uma investigação que incluísse o doseamento de TSH poderiam ter revelado a etiologia subjacente ao episódio inicial e prevenir a recorrência de síndrome de Takotsubo e potenciais complicações graves associadas como eventos embólicos e/ou choque cardiogénico.

A apresentação deste caso de miocardiopatia induzida por stress no contexto de doença de Graves, pretende alertar para as manifestações clínicas da tireotoxicose e os seus efeitos no sistema cardiovascular, assim como a importância do doseamento de TSH (e posteriormente das restantes hormonas tiroideas) no doente que se apresenta com síndrome de Takotsubo. ■

Contributorship Statement

JC, ARS - Research and article writing

HV - Case follow-up and article writing guidance

ROV - Guidance in writing the article

JVBC - Case follow-up and speciality consultancy

All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição

JC, ARS – Investigação e redação do artigo

HV – Acompanhamento do caso e orientação na redação do artigo

ROV – Orientação na redação do artigo

JVBC – Acompanhamento do caso e consultadoria da especialidade

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI Case Reports 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding Author / Autor Correspondente:

João Carvalho – jbcarvalho@campus.ul.pt

Serviço de Medicina Interna, Hospital Lusíadas, Lisboa, Portugal

Rua Abílio Mendes, 1500-458 Lisboa

Received / Recebido: 2024/11/14

Accepted / Aceite: 2025/01/10

Published online / Publicado online: 2025/03/28

REFERÊNCIAS

1. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, Möller C, Guastafierro F, Novo G, et al. Incidence and Clinical Impact of Recurrent Takotsubo Syndrome: Results From the GEIST Registry. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e010753. doi: 10.1161/JAHA.118.010753
2. Patel K, Griffing GT, Hauptman PJ, Stolker JM. Recurrent Takotsubo Cardiomyopathy Related to Recurrent Thyrotoxicosis. *Tex Heart Inst J.* 2016;43:152-5. doi: 10.14503/THIJ-15-5046
3. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018;39:2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076
4. Eliades M, El-Maouche D, Choudhary C, Zinsmeister B, Burman KD, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with thyrotoxicosis: a case report and review of the literature. *Thyroid.* 2014;24:383-9. doi: 10.1089/thy.2012.0384.
5. Rueda D, Aguirre R, Contardo D, Finocchietto P, Hernandez S, di Fonzo H. Takotsubo myocardiopathy and hyperthyroidism: a case report and literature review. *Am J Case Rep.* 2017;18:865-870. doi: 10.12659/ajcr.905121
6. Balsa AM, Ferreira AR, Alves M, Guimarães J. Takotsubo cardiomyopathy associated with levothyroxine over-replacement. *Eur Endocrinol.* 2017;13:30-2. doi: 10.17925/EE.2017.13.01.30
7. F Scudiero, L Arcari, A Silverio, R Citro, E Bossono, C Autore, et al. Hyperthyroidism in Takotsubo syndrome: prevalence, clinical features and long-term outcomes. *Eur Heart J.* 2020;41: ehaa946.1812. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.1812
8. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part ii): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J.* 2018;39:2047-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehy077