

Infarto miocardico con arterie coronarie normali: una condizione ad eziologia multipla e prognosi variabile

Isabella Kardasz, Raffaele De Caterina

Istituto di Cardiologia e Centro di Eccellenza sull'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti e Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

Key words:

Coronary vessels;
Myocardial infarction;
Myocarditis;
Thrombosis.

Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries was recognized more than 30 years ago. Since then, various series of patients with such condition have been described, but the etiology and pathogenesis still remain a matter of debate. Evidence exists for a role of coronary vasospasm, thrombosis, embolization and inflammation, *per se* or combined, in determining the occurrence of myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. Endothelial dysfunction, possibly superimposed to non-angiographically evident atherosclerosis, may be an underlying common feature predisposing to the acute event. Additionally, myocarditis may explain some of these occurrences. Myocardial infarction with normal coronary arteries is therefore likely to be the result of multiple pathogenetic mechanisms. Although most reports emphasize the good prognosis of this condition, in general much better than myocardial infarction with coronary artery disease, prognosis is likely variable according to the underlying mechanism. This review summarizes current knowledge on this condition and examines areas of recent progress.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (7): 474-486)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 3 gennaio 2006; nuova stesura il 6 marzo 2006; accettato il 7 marzo 2006.

Per la corrispondenza:

Prof. Raffaele De Caterina

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
"G. d'Annunzio"
c/o Ospedale San Camillo
de Lellis
Via Forlanini, 50
66100 Chieti
E-mail:
rdecater@unich.it

L'infarto miocardico acuto (IMA) in soggetti con arterie coronarie normali all'angiografia è una particolare condizione clinica che ha attratto l'attenzione dei medici sin dal momento dell'introduzione dell'angiografia coronarica fra le tecniche diagnostiche. In letteratura vi sono notevoli discrepanze nella definizione di questa condizione, di solito accompagnate da una grossolana sottovalutazione delle possibili spiegazioni alternative dei sintomi e segni dei pazienti, da cui risulta una prognosi marcatamente variabile. Nella presente rassegna abbiamo esaminato, attraverso una dettagliata ricerca su PubMed a partire dal 1965, articoli nella letteratura in inglese relativi a questa condizione, citando e commentando quelli maggiormente rilevanti. Il quadro che ne è emerso è quello di un insieme misto di diverse condizioni cliniche, per le quali la prognosi dipende da una corretta diagnosi, troppo spesso ricercata in modo incompleto.

Epidemiologia

L'IMA con arterie coronarie normali tipicamente viene diagnosticato in pazienti giovani. La maggior parte dei casi si verifi-

ca in pazienti sotto i 50 anni di età¹⁻⁴. La prevalenza di tale condizione è 1-12%, a seconda della definizione di arterie coronarie "normali"¹⁻⁴. Infatti, tale definizione è stata applicata ad arterie che non presentano irregolarità del lume (definizione stretta), o includendo arterie con un qualche grado di stenosi, anche se non emodinamicamente significativo (nella maggior parte dei casi stenosi < 30%). Lo studio pubblicato più recentemente a tale riguardo, con i dati dell'Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease⁴ (APPROACH), ha riscontrato una prevalenza del 2.8% di arterie coronarie angiograficamente normali in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica per IMA. Nonostante i sintomi e l'elettrocardiogramma rispecchino ampiamente quelli dei pazienti con malattia coronarica (CAD), la dimensione dell'infarto è di solito inferiore⁵, con una prognosi migliore^{5,6}. Uomini e donne sono ugualmente affetti⁵. Di solito non vi è storia di angina e i fattori di rischio tradizionali per CAD sono quasi assenti⁵, eccezion fatta per il fumo di sigaretta⁶. Un altro studio recente ha però riscontrato una distribuzione bimodale di sesso ed età con un gruppo più giovane (età media 35.9 anni, range 31-43 anni, tutti uomini con storia

di forte abitudine al fumo, in media 28 sigarette/die) e un gruppo di età più avanzata (media 56.4 anni, range 47-68 anni, soprattutto donne, senza associazione significativa con il fumo di sigaretta)⁷. Anche un altro studio molto recente sottolinea una più alta prevalenza nelle donne, indicando la presenza di arterie coronarie normali o malattia coronarica non ostruttiva all'angiografia nel 10% delle donne che presentano IMA con sopraslivellamento del tratto ST rispetto al 6% degli uomini⁸.

Meccanismi patogenetici

Un'unica spiegazione per il verificarsi di IMA in presenza di arterie coronarie apparentemente normali non esiste, però sono stati proposti diversi possibili meccanismi (Figura 1), che saranno esaminati in dettaglio qui di seguito.

Aterosclerosi nascosta

Il grado di stenosi del lume di un'arteria è correlato, ma solo lontanamente, con la probabilità di una lesione di causare trombosi attraverso la rottura di placca, l'emorragia o l'erosione. Effettivamente, è oggi riconosciuto che la maggior parte degli IMA deriva da ateriomi che causano una stenosi < 50% del diametro arterioso, che sono più numerosi delle stenosi più serrate^{9,10}. Il diametro del lume dipende dalla dimensione della placca, ma è anche influenzato dalla crescita della placca verso l'esterno, cosicché le placche grandi,

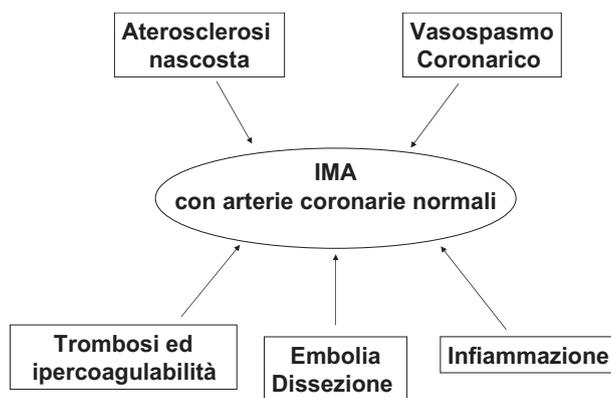


Figura 1. Meccanismi patogenetici proposti di infarto miocardico acuto (IMA) con arterie coronarie normali.

che si espandono verso lo strato esterno del vaso piuttosto che verso il lume (un fenomeno indicato come rimodellamento esterno o positivo), non determinano necessariamente importanti variazioni nella pervietà del lume (Figura 2). Studi sull'uomo, effettuati con l'ultrasonografia intravascolare (IVUS), hanno dimostrato che il rimodellamento esterno è più comune proprio a livello di quelle lesioni ritenute responsabili ("colpevoli") delle sindromi coronariche acute, mentre il rimodellamento interno o negativo è più comune nei pazienti con angina stabile¹¹.

Il rimodellamento positivo potrebbe aumentare la probabilità di rottura della placca, visto che lo stress di parete è in relazione diretta con il diametro del vaso (re-

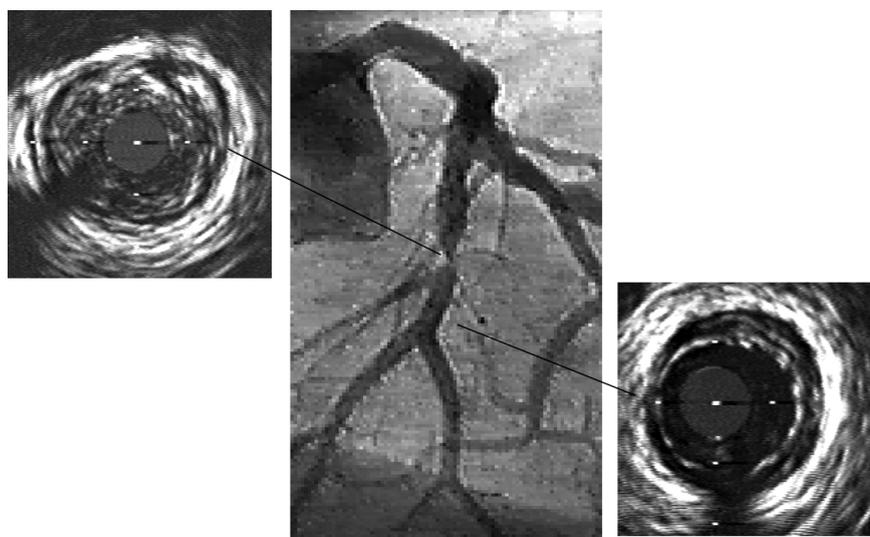


Figura 2. Un esempio di rimodellamento positivo. Nel pannello al centro è visualizzata l'arteria discendente anteriore di un paziente con malattia coronarica. In corrispondenza della stenosi più marcata del vaso, l'immagine mediante ultrasuoni intravascolari (pannello a sinistra) mostra una grossa placca, che subocclude il lume vascolare. Nel segmento a valle dello stesso vaso, apparentemente normale dal punto di vista angiografico, l'ultrasonografia intravascolare mostra la presenza di una moderata espansione dello spazio intima-media, ascrivibile pure ad una placca ateromasica, che però non aggetta nel lume vascolare per un'espansione della parete vascolare verso l'esterno (rimodellamento positivo) (pannello a destra). L'esempio mostra dunque la coesistenza, lungo lo stesso vaso, di tipi diversi di placche, con diverse direzioni di espansione e diverso grado di riduzione del lume. Il secondo tipo di placca si ritrova occasionalmente isolato, in vasi pertanto definiti come angiograficamente normali. Poiché il rischio di rottura di una placca e, quindi, di precipitazione di una sindrome coronarica acuta, è legato al volume e alla tipologia della placca, ma non al grado di riduzione del lume, un'eventuale occlusione trombotica a questo livello sarebbe interpretata – sulla sola base dell'angiografia – come infarto a coronarie "normali". Per gentile concessione del Dr. Francesco Prati, Ospedale San Giovanni, Roma.

lazione di Laplace). Lo stress circonfrenziale, che dovrebbe aumentare la probabilità di rottura del cappuccio fibroso, è in effetti maggiore quando il diametro del lume è ampio¹². Poiché le complicanze più acute della placca si verificano su stenosi angiograficamente “minori”, che sono più abbondanti delle stenosi severe⁹, o anche su vasi angiograficamente normali, a causa della crescita preferenziale verso l'esterno di alcune placche, l'angiografia coronarica non può essere considerata la tecnica ideale per valutare il tipo di aterosclerosi più comunemente legato alle complicanze acute della placca, incluse quelle che causano IMA. Oggi, infatti, si accetta comunemente che l'angiografia coronarica non sia un buon predittore dell'instabilizzazione della CAD. Tecniche alternative, oggi in grado di rivelare caratteristiche della placca che vanno al di là della semplice riduzione del lume, sono in fase di valutazione per ottenere un ruolo clinico nel tentativo di identificare le placche a rischio di rottura (placche “vulnerabili”). Tali tecniche includono l'IVUS, la tomografia a coerenza ottica, la tomografia computerizzata multistrato e la risonanza magnetica, che guardano soprattutto alle caratteristiche morfologiche della placca, oppure la termografia e l'elastografia, che valutano le caratteristiche funzionali della placca.

Tutti gli studi sull'IMA ad arterie coronarie “angiograficamente normali” hanno utilizzato l'angiografia coronarica come *gold standard* per valutare la normalità della parete vascolare. Perciò, forse a causa di un eccesso di fiducia erroneamente riposto in questo *gold standard*, è probabile che almeno parte di questi IMA potrebbe essere in realtà conseguenza di una trombosi coronarica (con rapida ricanalizzazione al momento dell'angiografia), sovrapposta a placche coronariche non angiograficamente visibili (nascoste) o minori.

Vasospasmo coronarico

Nel 1966 fu pubblicato un resoconto preliminare che legava causalmente il vasospasmo coronarico all'infarto miocardico¹³. Venne dimostrato allora che anche le arterie coronarie normali sono soggette a vasospasmo coronarico, e ciò può determinare un IMA¹⁴. Un interessante caso clinico confermò ulteriormente questa ipotesi in una paziente di 29 anni, sana e fisicamente attiva¹⁵. Altri ottennero risultati simili in arterie coronarie quasi normali^{16,17}. Anche nella letteratura recente sono riportati altri casi di IMA e vasospasmo coronarico¹⁸⁻²⁰. L'abuso di cocaina, spesso implicato nell'IMA con arterie coronarie normali²¹, determina vasospasmo coronarico a causa dell'attivazione α -adrenergica²². Anche l'intossicazione da etanolo può produrre spasmo coronarico, che risulta in IMA²³. Analogamente, la sospensione del trattamento con calcioantagonisti si è dimostrata capace di innescare spasmo coronarico e conseguente IMA^{24,25}. In alcuni casi, potrebbe essere presente un'aterosclerosi subclinica, non individuata all'angiografia, e favorire il vasospasmo coronarico; infatti, l'IVUS ha mostrato placche aterosclerotiche identifica-

bili nella regione dello spasmo, in pazienti con vasospasmo coronarico sia focale sia diffuso in risposta all'infusione di ergonovina ed angiografia apparentemente normale²⁶. Inoltre, la presenza di un'aterosclerosi coronarica minima, ma diffusa, può ridurre sostanzialmente la riserva di flusso coronarico, determinando una condizione emodinamica anormale nonostante l'angiografia coronarica sia normale^{27,28}. Infatti, mediante la valutazione della riserva di flusso frazionaria, che rappresenta il rapporto tra massimo flusso sanguigno iperemico misurato nella sede di una stenosi focale ed il normale flusso sanguigno iperemico in assenza di stenosi, uno studio ha riscontrato una caduta di pressione graduale e continua lungo il decorso dell'arteria in pazienti con aterosclerosi coronarica diffusa ma senza singole stenosi ostruttive focali²⁸. Lo studio comprendeva 72 pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco: 10 avevano arterie coronarie “perfettamente lisce” e nessun segno di ischemia miocardica (controlli), e 62 avevano stenosi coronariche focali in un'arteria diversa da quella studiata. Questi ultimi pazienti presentavano CAD diffusa, eppure nessuna delle arterie valutate mostrava stenosi focali angiograficamente visibili. Ciononostante, circa metà delle arterie “normali” presentava un calo di pressione graduale e continuo lungo il decorso del vaso, mentre i controlli non mostravano anomalie della riserva di flusso frazionaria durante il massimo flusso iperemico²⁸. Ciò suggerisce che il gradiente pressorio osservato sia causato da alterazioni strutturali associate alla CAD diffusa, che aumentano la resistenza lungo il vaso²⁸.

In pazienti con arterie coronarie angiograficamente normali valutate per la risposta alla somministrazione di sostanze vasocostrittrici, un polimorfismo del gene per il recettore di tipo 1 dell'angiotensina II si è dimostrato associato ad un'aumentata tendenza al vasospasmo²⁹.

Una storia di fumo di sigaretta è spesso presente nei pazienti con IMA e arterie coronarie normali all'angiografia^{6,7,30}, e può effettivamente determinare vasospasmo inducendo la produzione di trombossano A₂, riducendo quella di prostaciclina, stimolando il sistema adrenergico e aumentando la liberazione di vasopressina³¹.

Infine, l'endotelio delle coronarie potrebbe avere un ruolo cruciale nel determinare vasospasmo coronarico. L'alterata vasodilatazione endotelio-dipendente rappresenta l'indicatore funzionale della disfunzione endoteliale, ed effettivamente i giovani forti fumatori con normale angiografia coronarica mostrano un'abnorme vasocostrizione coronarica in risposta all'acetilcolina³². La principale sostanza vasodilatatrice prodotta dall'endotelio è l'ossido nitrico (NO), ed è stato dimostrato che una ridotta attività del NO nelle arterie con spasmo contribuisce proprio a determinare lo spasmo coronarico in pazienti con angina vasospastica³³.

Inoltre, studi recenti mostrano che esiste un'associazione tra la disfunzione endoteliale e gli eventi car-

diovascolari. In pazienti con lesioni aterosclerotiche non ancora emodinamicamente significative, la funzione endoteliale nel microcircolo coronarico è stata valutata per mezzo dell'infusione intracoronarica di acetilcolina. Dopo un follow-up medio di 28 mesi, il 14% dei soggetti con grave disfunzione endoteliale ha presentato eventi cardiovascolari, come l'IMA, lo scompenso cardiaco o la rivascularizzazione coronarica³⁴. Nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco la disfunzione endoteliale nelle arterie coronarie epicardiche è correlata anche all'incidenza di eventi cardiovascolari³⁵. Uno studio retrospettivo in pazienti con e senza evidenze di CAD lieve-moderata all'angiografia e fattori di rischio cardiovascolari in trattamento farmacologico ha dimostrato, dopo quasi 4 anni di follow-up, che la disfunzione endoteliale coronarica, valutata sia nei vasi epicardici sia nel microcircolo coronarico, è un fattore predittivo indipendente per eventi cardiovascolari, quali morte improvvisa, IMA, angina instabile e ictus³⁶. Quindi, la disfunzione endoteliale di arterie coronarie angiograficamente normali può predisporre al vasospasmo e alla conseguente trombosi, risultando in un IMA. In effetti, uno studio ha trovato un aumento del tono vasomotorio coronarico in pazienti con IMA e ricanalizzazione coronarica spontanea³⁷.

Trombosi e ipercoagulabilità

La formazione *in situ* di un trombo coronarico potrebbe determinare un'occlusione responsabile di IMA, e la conseguente lisi spontanea del trombo potrebbe spiegare il successivo ritrovamento di un'angiografia normale.

La trombosi coronarica può derivare da alterazioni dell'emostasi che causano ipercoagulabilità³⁸, dall'uso di contraccettivi orali o di terapia sostitutiva con estrogeni³⁹, da disfunzione endoteliale⁴⁰, fumo di sigaretta⁴¹ ed elevati livelli di lipoproteina(a) [Lp(a)]⁴².

Un aumento dell'attività del fattore VII della coagulazione è stato associato ad un aumento del rischio di trombosi coronarica³⁸. Il fattore V Leiden costituisce il fattore di rischio più comune per la trombosi venosa, essendo presente nel 5-9% della popolazione e fino al 20% nei pazienti al primo episodio di trombosi venosa, e in più del 50% dei pazienti con condizioni di ipercoagulabilità³⁸. Il fattore V Leiden è una mutazione in posizione 1691 del fattore V, che porta alla sostituzione di una glicina con un'arginina in corrispondenza del residuo aminoacidico 506, e determina la mancata scissione proteolitica del fattore V da parte della proteina C, che ha funzione anticoagulante³⁸. Attualmente non esistono evidenze conclusive che dimostrino una maggiore prevalenza di casi di trombofilia ereditaria nei pazienti con IMA e arterie coronarie normali all'angiografia. Lo screening per individuare eventuali deficit di proteina C, proteina S e antitrombina III, come pure i livelli di fibrinogeno, non ha evidenziato differenze significative nei pazienti con IMA e arterie coronarie normali rispetto ai controlli corrispondenti^{3,38,43-45}. Al contrario, in un altro studio, il 36% dei pazienti con

IMA e arterie coronarie angiograficamente normali aveva almeno un fattore ereditario per trombofilia rispetto al 3,6% dei controlli sani⁴⁶. In letteratura sono riportati casi occasionali di IMA e angiografia coronarica normale in pazienti con deficit di proteina C^{47,48}, come pure in soggetti omozigoti per la mutazione fattore V Leiden⁴⁹. Sembrerebbe che una condizione di trombofilia ereditaria possa facilitare lo sviluppo di un IMA, ma non esserne causa di per sé. Infatti, è chiaro che deve essere presente un fattore localizzante, capace di indurre trombosi in un sito specifico. L'ipercoagulabilità, sovrapposta a tale fattore, può comunque favorire l'effettivo verificarsi di una trombosi. In particolare, la coesistenza di disfunzione endoteliale e trombofilia può determinare una trombosi locale e l'occlusione dell'arteria. Un vasto studio multicentrico ha riscontrato una prevalenza del 12% del fattore V Leiden in 107 pazienti con IMA e arterie coronarie normali all'angiografia⁵⁰. Una prevalenza più elevata (19,5%) è stata trovata in 41 pazienti sotto i 50 anni di età con arterie coronarie epicardiche normali o quasi normali (stenosi < 50%)⁵¹. Al contrario, uno studio recente ha valutato la prevalenza di trombofilia in casi di IMA avvenuti sotto l'età di 36 anni, e ha riscontrato che la mutazione G20210A nel gene della protrombina è l'unico fattore genetico di rischio protrombotico associato con il verificarsi di IMA in così giovane età⁵². Più recentemente, in un altro studio in pazienti con IMA e angiografia coronarica normale, la prevalenza di disordini congeniti della coagulazione, inclusi la resistenza alla proteina C attivata, le varianti del fattore XII e il deficit di proteina C, era del 15% (12 su 82 pazienti)⁵³. Oltre alla trombofilia ereditaria, anche una condizione di iperomocistemia sembra aumentare le concentrazioni di fattore VII e trombina⁵⁴, inducendo così uno stato pro-trombotico. Uno studio recente in maschi giapponesi con IMA giovanile (≤ 45 anni) ha riscontrato che l'iperomocistemia è un fattore di rischio indipendente per infarto miocardico precoce, ed è associata ad uno stato di ipercoagulabilità mediato dalla via estrinseca della coagulazione⁵⁵. Comunque, nel complesso, non esistono chiare evidenze in letteratura che indichino come le trombofilie acquisite, quali l'iperomocistemia e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, possano causare lo sviluppo di IMA con arterie coronarie normali. Uno tra i primi studi aveva descritto una ridotta sopravvivenza piastrinica (indice indiretto di aumentata attività piastrinica o di aumentato consumo di piastrine) in pazienti con infarto miocardico e angiografia coronarica normale⁵⁶.

Anche gli estrogeni sono stati implicati nella trombofilia che può essere presente nell'IMA con arterie coronarie normali. Gli estrogeni esercitano molteplici effetti sull'emostasi, influenzando la funzione piastrinica e riducendo i livelli degli anticoagulanti fisiologici (antitrombina III, proteina C e proteina S)^{39,57}. Le piastrine di donne sane legano significativamente più fibrinogeno di quelle degli uomini⁵⁸. Tale risultato è probabilmente estrogeno-dipendente, visto che il legame del fi-

brinogeno varia con le fasi del ciclo mestruale ed è aumentato nelle donne che assumono contraccettivi orali⁵⁸. I megacariociti umani e le piastrine esprimono il recettore β per gli estrogeni (ma non il recettore α), fatto che indica un possibile effetto ormonale diretto su questi tipi cellulari⁵⁹. Tali dati sostengono l'ipotesi che gli estrogeni abbiano un effetto attivante sulle piastrine. Il loro effetto negativo sulla funzione piastrinica potrebbe essere responsabile del fatto che in uno studio sia stata osservata una prevalenza significativamente maggiore (34%) di gravidanza o terapia con estrogeni esogeni nelle donne con IMA e angiografia coronarica normale rispetto alle donne sane di controllo (14%)⁵. In un'altra casistica di pazienti, due donne su tre affette da IMA con arterie coronarie normali assumevano contraccettivi orali⁴³.

L'endotelio disfunzionante presenta una ridotta resistenza alla trombosi⁴⁰, dovuta – almeno in parte – ad una ridotta biodisponibilità di NO. Infatti, NO non solo determina vasodilatazione, ma ha anche effetti anti-piastrinici: inibisce l'espressione di P-selectina e inibisce la modificazione conformazionale calcio-dipendente della glicoproteina IIb/IIIa^{40,60}.

Anche il fumo cronico di sigaretta può essere legato all'IMA con arterie coronarie normali, determinando l'attivazione dell'emostasi attraverso un deficit del sistema fibrinolitico che conduce ad insufficiente lisi del coagulo, favorendo così la successiva trombosi. Infatti il fumo di sigaretta è associato a ridotti livelli plasmatici di attivatore tissutale del plasminogeno (tPA)⁶¹ e ad una riduzione dose-dipendente del rilascio di tPA durante occlusione venosa⁶². È interessante notare che una ridotta attività e un'augmentata inibizione dei livelli plasmatici di tPA sono stati osservati in una casistica di 18 pazienti con IMA ed arterie coronarie angiograficamente normali, e i pazienti di questa casistica avevano una prevalenza più elevata di fumo di sigaretta⁶³. Inoltre, questo studio ha confermato evidenze precedenti che avevano riscontrato un'augmentata attività inibitoria plasmatica del tPA nei giovani sopravvissuti ad un IMA⁶⁴, specialmente in quelli con CAD monovasale o non significativa⁶⁵. Inoltre, il fumo cronico di sigaretta diminuisce la liberazione endoteliale di NO⁶⁶. Poiché NO inibisce l'adesione e l'aggregazione piastriniche, l'augmentata aggregazione piastrinica che risulta dall'inibizione della biodisponibilità di NO potrebbe causare trombosi coronarica in arterie angiograficamente normali. È da notare che il fumo di sigaretta è anche associato ad una riduzione dose-dipendente della funzione di vasodilatazione endoteliale⁶⁷, e una ridotta biodisponibilità di NO di derivazione endoteliale⁸.

Aumentati livelli di Lp(a) sono stati riscontrati in pazienti con IMA e arterie coronarie angiograficamente normali⁶⁹. La Lp(a) riduce la fibrinolisi e stimola la sintesi dell'inibitore di tipo 1 dell'attivatore del plasminogeno⁷⁰. Infatti, l'omologia della sequenza aminoacidica dell'apolipoproteina(a) con il plasminogeno sem-

bra determinare una competizione con il plasminogeno per il legame alla fibrina e alle cellule endoteliali⁷⁰. Inoltre, i livelli di Lp(a) sono correlati alla riduzione della vasodilatazione endotelio-dipendente⁷¹.

Tutte le condizioni citate sopra, isolate o in combinazione tra loro, possono dunque favorire la trombosi coronarica e l'IMA, anche se le arterie coronarie sembrano morfologicamente normali all'angiografia. Rimane sempre la necessità di postulare un fattore localizzante, ma in questi casi il suo ruolo potrebbe essere meno importante che nei casi usuali di IMA che si accompagnano a CAD.

Embolia

Un'embolizzazione nel sistema coronarico può causare l'occlusione di un'arteria coronaria responsabile di un IMA. Solitamente gli emboli si localizzano nei rami della coronaria discendente anteriore, a livello delle branche distali epicardiche e intramurali⁷². Il fatto che vi sia un più frequente coinvolgimento del sistema coronarico sinistro potrebbe essere correlato al flusso preferenziale nell'arteria coronaria sinistra, che è legato alla morfologia della valvola aortica⁷³. L'incidenza dell'embolizzazione coronarica come causa di IMA, in studi autoptici, è risultata compresa tra il 10 e il 13%^{73,74}. Un IMA embolico, con buona pervietà dei vasi epicardici, può essere conseguenza di malattie valvolari congenite, malattia delle protesi valvolari⁷⁵, mixoma atriale sinistro⁷⁶, endocardite infettiva e marantica⁷⁷, trombosi murale, aria che si introduce in corso di intervento cardiocirurgico⁷⁸ e depositi di calcio a partenza da valvole calcifiche manipolate in corso di intervento chirurgico. Infatti, il rischio di embolia coronarica aumenta con le procedure invasive⁷⁴. Uno studio ha riscontrato una maggiore incidenza di prolasso valvolare mitralico (4 casi su 12) e rigurgito mitralico (6 casi su 12) in pazienti con IMA e coronarie angiograficamente normali⁶, ma tale risultato è in accordo con la frequenza di prolasso valvolare mitralico minore nella popolazione generale^{9,80}. Un recente resoconto di un caso di IMA in un bambino omozigote per la mutazione G20210A della protrombina ha imputato il verificarsi di IMA all'embolia paradossa attraverso un forame ovale pervio⁸¹. Tuttavia, un altro studio non è riuscito a trovare una prevalenza significativamente aumentata di forame ovale pervio nei pazienti con IMA e arterie coronarie angiograficamente normali⁸². Dunque, anche se teoricamente possibile, l'embolia coronarica spiega, apparentemente, solo una minima percentuale dei casi di IMA con arterie coronarie normali.

Infiammazione

Attualmente in letteratura esistono abbondanti evidenze che legano l'infiammazione alle malattie cardiovascolari⁸³. I marcatori dell'infiammazione, quali la proteina C-reattiva, specialmente quando valutata con metodi ad alta sensibilità, sono predittori di eventi cardio-

vascolari in volontari normali⁸⁴. Nel contesto dell'IMA, elevati livelli di proteina C-reattiva potrebbero riflettere l'attività infiammatoria di un albero vascolare che presenta placche multiple prone alla rottura⁸⁵. Una risposta infiammatoria verso specifici agenti infettivi, come *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus* o *Helicobacter pylori*, a livello di quelle placche coronariche che successivamente si complicano con la rottura e la trombosi, è stata proposta come un meccanismo scatenante delle sindromi coronariche acute^{86,87}, nonostante un recente ed ampio studio (lo studio PROVE-IT TIMI 22) in 4162 pazienti reclutati entro 10 giorni dalla diagnosi di una sindrome coronarica acuta, e randomizzati a gatifloxacina, un antibiotico chinolonico attivo su *Chlamydia*, o placebo per almeno 2 anni non sia riuscito a dimostrare alcun beneficio in pazienti trattati a lungo termine con questo antibiotico rispetto al placebo⁸⁸. La sieroprevalenza di queste infezioni è stata valutata in pazienti con IMA e arterie coronarie normali³. I titoli anticorpali di tali pazienti sono stati confrontati con quelli di corrispondenti pazienti con IMA e CAD ostruttiva, come pure con quelli di corrispondenti soggetti sani. La prevalenza degli anticorpi era più elevata in entrambi i gruppi di pazienti rispetto ai controlli, ma non vi erano differenze significative tra i pazienti con arterie coronarie normali e quelli con CAD. Bisogna però notare, tuttavia, che i pazienti con arterie coronarie normali avevano presentato con frequenza significativamente maggiore infezioni febbrili, soprattutto delle vie respiratorie superiori, nelle 2 settimane precedenti l'IMA. L'infiammazione che era stata indotta da queste reazioni febbrili potrebbe essere collegata allo sviluppo dell'evento acuto, ma non abbiamo evidenze conclusive riguardanti l'effettivo meccanismo. In letteratura sono riportati casi di IMA e arterie coronarie normali in pazienti con lupus eritematoso sistemico senza vasculite evidente⁸⁹ o con lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi⁹⁰. Tali casi danno un ulteriore sostegno al concetto di un ruolo dell'infiammazione nel verificarsi di IMA con arterie coronarie angiograficamente normali, ma queste ipotesi, al momento attuale, rimangono ancora non dimostrate.

Dissezione spontanea delle arterie coronarie

La dissezione spontanea delle arterie coronarie (SCAD) è una causa poco frequente, ma comunque rilevante di IMA, specialmente in giovani donne sane durante la gravidanza e nel periodo del *post-partum*. La prima descrizione di questa condizione risale al 1931 da parte di Pretty in una donna di 42 anni⁹¹ e da allora in letteratura sono stati descritti solo 152 casi⁹¹. La SCAD può presentarsi anche come morte improvvisa (almeno nel 50% dei casi), dunque la diagnosi può non essere fatta a meno che non si proceda all'autopsia e ciò indubbiamente determina una sottostima della sua reale incidenza. Sono stati identificati due tipi di SCAD: uno che si verifica in pazienti con CAD e l'altro che si

verifica in pazienti senza lesioni aterosclerotiche coronariche⁹². La SCAD può interessare sia l'arteria coronaria destra sia la sinistra, ma il sistema coronarico sinistro è quello più frequentemente coinvolto (78 vs 32%), in particolare nelle donne⁹¹. Negli uomini, invece, più spesso è l'arteria coronaria destra ad essere interessata dalla dissezione⁹¹. Inoltre la SCAD predilige il periodo del *peri-partum* e soprattutto il *post-partum*, sono stati descritti, infatti, casi a partire dalla nona settimana di gestazione fino al terzo mese dopo il parto^{93,94}. La SCAD può essere conseguenza di un'emorragia intramurale che interessa la media della parete arteriosa e crea un falso lume: l'estensione di tale emorragia porta alla dissezione coronarica con compressione del lume vero e conseguente IMA o addirittura morte improvvisa. Tuttavia, è possibile riscontrare una lacerazione dell'intima solo di rado, in uno studio autopsico comprendente 21 casi, la lacerazione è stata trovata solo in 4 pazienti⁹⁵. Di conseguenza, è stato proposto che sia una rottura dei vasa vasorum a determinare l'emorragia nella media della parete arteriosa coronarica responsabile della dissezione⁹⁶. Inoltre, spesso l'esame istopatologico delle arterie coronarie nei casi di SCAD permette di rilevare la presenza di infiltrati peri-avventiziali, costituiti soprattutto da eosinofili⁹⁷. La necrosi cistica della media delle arterie coronarie è un altro possibile meccanismo di SCAD, in quanto determina una frammentazione focale delle fibre elastiche e la perdita delle cellule muscolari lisce nella media con deposizione di mucopolisaccaridi acidi⁹⁸. Infine, il legame tra gravidanza e SCAD sembra da ascrivere ad un eccesso di progesterone, che determina varie anomalie strutturali nelle pareti arteriose, quali la perdita della normale increspatura delle fibre elastiche, la frammentazione delle fibre di reticolina e la degenerazione del collagene nella media^{94,99}. Inoltre, i cambiamenti emodinamici che si verificano in gravidanza, quali l'aumento di circa il 50% del volume totale di sangue circolante e l'aumento del 40-50% della gittata cardiaca (fino al 50-80% negli stadi tardivi del travaglio) potrebbero determinare l'iniziale lacerazione intimale e la conseguente emorragia nella media dell'arteria coronaria che causa la dissezione¹⁰⁰. La prognosi della SCAD è variabile: nel 50% dei pazienti la SCAD si manifesta come morte improvvisa, ma nel complesso i pazienti che sopravvivono all'evento iniziale hanno un tasso di sopravvivenza dell'80% a 30 mesi^{92,101}.

Ponte miocardico

Solitamente le arterie coronarie principali decorrono al di sopra della superficie epicardica del cuore, ma in alcuni soggetti possono esistere dei tratti che discendono, per lunghezze variabili, nel miocardio, per cui si parla di "ponti miocardici". Tale condizione si riscontra nel 5-12% dei pazienti ed è una caratteristica che interessa quasi esclusivamente l'arteria discendente anteriore della coronaria sinistra¹⁰². Poiché sopra il segmento di arteria si trova un ponte di fibre muscolari cardiache,

ogni contrazione sistolica di queste ultime può causare un restringimento della coronaria. All'angiografia si osserva un aspetto tipico; infatti, durante la diastole il segmento del ponte presenta calibro normale, mentre si restringe improvvisamente ad ogni contrazione sistolica. In presenza di tachicardia, o se il ponte causa gravi restringimenti sistolici, esso può anche determinare ischemia del miocardio, fino all'IMA, con arterie coronarie per il resto normali¹⁰³.

Diagnosi dubbie

Ha una notevole importanza sottolineare che esistono condizioni patologiche la cui presentazione clinica è così simile all'IMA da determinare facilmente una diagnosi dubbia. Tali condizioni comprendono la sindrome tako-tsubo-simile e la miocardite acuta.

Sindrome tako-tsubo-simile

Questa rara sindrome, descritta per la prima volta in pazienti giapponesi nel 1991¹⁰⁴, consiste in una disfunzione ventricolare sinistra transitoria con sintomatologia toracica, modificazioni elettrocardiografiche e minimo rilascio enzimatico miocardico che mima l'IMA, ma senza CAD significativa. È stata denominata sindrome tako-tsubo-simile a causa della forma telesistolica del ventricolo sinistro alla ventricolografia, con rigonfiamento "a pallone" dell'apice, che assomiglia ad un tako-tsubo, cioè ad un attrezzo giapponese utilizzato per catturare i polpi. Diversi studi hanno successivamente confermato l'esistenza di questa entità clinica, descrivendone le caratteristiche e tentando di chiarirne i meccanismi patogenetici¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Le peculiarità cliniche della cardiomiopatia tako-tsubo-simile sono la sua maggiore prevalenza nelle donne anziane (> 60 anni di età); l'esordio dei sintomi simile a quello di un IMA; l'ipocinesia della parete ventricolare sinistra che si estende dai segmenti medi fino all'apice e contrasta con l'ipercinesia dei segmenti basali; l'aspetto normale delle arterie coronarie all'angiografia; il miglioramento relativamente rapido delle peculiari anomalie della cinesi parietale, che si verifica entro poche settimane¹⁰⁶. In uno studio retrospettivo multicentrico che includeva 88 pazienti giapponesi (12 uomini e 76 donne) di età 67 ± 13 anni, sono state descritte diverse possibili condizioni scatenanti che precedevano l'esordio dei sintomi, rappresentate dall'esposizione a stress emotivi o esterni (stress fisici, una riesacerbazione di una malattia coesistente, stress procedurali e perioperatori)¹⁰⁷. Per questi motivi è stato ipotizzato un ruolo causale degli elevati livelli circolanti di catecolamine¹⁰⁷. In effetti, risultati istologici hanno rivelato segni di danno miocardico simili a quelli che si osservano nella cardiomiopatia indotta dalle catecolamine¹⁰⁵. Un altro studio ha riportato la presenza di intensi stress emotivi o fisici prima dell'esordio dei sintomi nel 94% dei casi (16 su 17 pazienti), e la rara induzione con test provocativi (solo

in 1 su 7 pazienti, 14%) di vasospasmo focale¹⁰⁸. Un simile *ballooning* apicale del ventricolo sinistro si osserva nei topi in risposta ad uno stress emotivo ed è prevenuto dalla somministrazione di un alfa/betabloccante adrenergico, quale l'amosulalolo¹⁰⁹: questi dati sono a favore di un ruolo dell'aumento dei livelli di catecolamine nella patogenesi della sindrome. Un altro recente studio retrospettivo, che includeva 30 pazienti giapponesi, ha confermato che la sindrome ha un esordio simile a quello di un lieve IMA, ma ha anche evidenziato che l'asinergia comunemente si estende oltre il territorio di una singola arteria coronaria¹¹⁰. Tuttavia, test provocativi effettuati con la somministrazione intracoronarica di ergonovina o di acetilcolina hanno mostrato, in questo studio, la presenza di spasmo coronarico nel 70% dei pazienti¹¹⁰, e in 3 pazienti lo spasmo ha coinvolto segmenti coronarici epicardici multipli. Gli autori hanno così proposto che sia uno spasmo coronarico epicardico multivasale a contribuire all'esordio della disfunzione ventricolare sinistra tako-tsubo-simile¹¹⁰. In tale studio le catecolamine plasmatiche, misurate in 6 pazienti, sono risultate normali o solo lievemente aumentate¹¹⁰. Dunque, gli indizi relativi alla patogenesi della sindrome sono ancora piuttosto contraddittori. La cardiomiopatia tako-tsubo-simile comunque non è limitata alla popolazione giapponese, visto che rari casi di questa condizione sono stati descritti in soggetti di razza bianca¹¹¹, e in un recente (2002-2003) campione di pazienti non giapponesi i casi di cardiomiopatia tako-tsubo-simile hanno costituito il 2.2% dei casi che si sono presentati come sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST¹¹².

Miocardite

La presentazione clinica della miocardite acuta può mimare un IMA¹¹³⁻¹¹⁷, e per questo la miocardite dovrebbe essere sempre sospettata nei pazienti con evidenza clinica ed elettrocardiografica di una sindrome coronarica acuta, ma con angiografia coronarica normale¹¹⁸. La biopsia endomiocardica rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di miocardite e, proprio allo scopo di standardizzare i requisiti minimi per la diagnosi, la definizione e la stadiazione della malattia, basati sulla biopsia miocardica, nel 1987 sono stati introdotti i criteri di Dallas¹¹⁹. Tuttavia, la biopsia endomiocardica ha un limite importante, che consiste nella sua bassa sensibilità^{120,121}. Uno studio descrittivo su 34 pazienti con sintomi di IMA e arterie coronarie normali ha riscontrato un'evidenza istologica di miocardite, secondo i criteri di Dallas, in 11 dei 34 pazienti¹¹⁴, indicando così una prevalenza di miocardite pari al 32% in tali pazienti. L'uso combinato della biopsia endomiocardica e dell'analisi immunoistochimica potrebbe ulteriormente aumentare questa percentuale. Infatti, in 12 pazienti (8 maschi) con IMA confermato dalla presenza di alterazioni elettrocardiografiche, dall'aumento degli enzimi cardiaci, dalle anomalie della cinesi parietale all'ecocardiografia e con arterie coronarie normali all'angio-

grafia, la biopsia endomiocardica, analizzata secondo i criteri di Dallas, ha consentito la diagnosi di miocardite in 7 dei 12 pazienti¹²². Quando poi è stata effettuata l'immunoistochimica, è stata fatta diagnosi di infiltrati infiammatori in altri 4 pazienti¹²². Un ulteriore mezzo diagnostico utile per la miocardite è la scintigrafia con anticorpi antimiosina marcati con indio-111^{123,124}, che permette di individuare specificamente la necrosi dei miociti. In special modo, la scintigrafia con anticorpi antimiosina appare particolarmente utile per chiarire la diagnosi della miocardite che mima un IMA^{115,125}, dato che gli anticorpi anti-miosina si legano specificamente a quelle cellule miocardiche il cui sarcolemma ha perso l'integrità¹²⁶ e la necrosi dei miociti è una componente essenziale della miocardite¹²⁷. Inoltre, nella miocardite la necrosi dei miociti si associa ad una modalità di captazione degli anticorpi antimiosina ben distinta da quella dell'IMA¹¹⁵, visto che nella miocardite si verifica tipicamente una necrosi multifocale dei miociti e, di conseguenza, vi è una captazione diffusa, debole ed eterogenea degli anticorpi antimiosina¹¹⁵. Al contrario, l'IMA è caratterizzato da una captazione intensa e localizzata di anticorpi nell'area di un'arteria coronaria occlusa¹¹⁵. Occasionalmente, anche nella miocardite si può verificare una captazione intensa e localizzata di anticorpi antimiosina, ma si associa invariabilmente ad una captazione diffusa e globale degli anticorpi¹¹⁵. In uno studio recente, la scintigrafia con anticorpi antimiosina e l'imaging scintigrafico miocardico a riposo con tallio-201 sono stati abbinati in modo prospettico in 45 pazienti che presentavano IMA con arterie coronarie angiograficamente normali¹¹⁸: 35 pazienti hanno mostrato una modalità di captazione di indio-111-anticorpi antimiosina/tallio-201 altamente suggestiva di miocardite, con una diffusa captazione miocardica di anticorpi antimiosina e nessun difetto corrispondente al tallio-201¹¹⁸. Al contrario, l'IMA determina una necrosi miocardica confluyente, che si verifica nell'area dipendente dall'arteria correlata all'infarto, e induce un'intensa captazione segmentaria di anticorpi antimiosina con un corrispondente difetto del tallio-201¹¹⁸. In questo studio, 17 pazienti presentavano una diffusa captazione di anticorpi antimiosina sull'intero ventricolo sinistro, suggestiva di miocardite diffusa, mentre 18 pazienti esibivano una captazione focale di anticorpi antimiosina con un normale profilo al tallio-201, suggestivo di miocardite diffusa, ma eterogenea, o focale¹¹⁸.

Nei pazienti con miocardite è stata dimostrata la presenza degli enterovirus e degli adenovirus¹²⁸⁻¹³², ma i saggi necessari ad individuare la presenza di virus nei pazienti in cui la presentazione clinica della miocardite mimava l'IMA o non sono stati effettuati o hanno dimostrato scarsa evidenza della presenza di genomi virali^{114,115,122}. Recentemente, è stato effettuato uno studio per definire il ruolo della biopsia endomiocardica nell'individuare i genomi virali nei pazienti con presentazione clinica di IMA e arterie coronarie norma-

li¹³³. Lo studio, che ha incluso un totale di 24 pazienti, ha dimostrato la presenza di genomi virali nel 71% di essi, e quello del parvovirus B19 è risultato il genoma virale più frequentemente presente (12 pazienti)¹³³. È interessante notare che l'analisi istologica delle biopsie non ha rivelato segni di miocardite in 23 dei 24 pazienti, e che all'analisi immunoistochimica 21 dei 24 pazienti mostravano infiltrazione linfocitaria di basso grado¹³³, il che probabilmente sta ad indicare, nella maggioranza dei casi, una risposta immunitaria inefficace nei confronti delle infezioni virali, che ha impedito un'efficace eliminazione virale, oppure che il momento della biopsia è stato o troppo precoce o troppo tardivo per individuare possibili infiltrati infiammatori transitori nel miocardio¹³³.

In conclusione, oggi esistono evidenze indiscutibili che indicano come la miocardite acuta possa mimare la presentazione clinica dell'IMA in pazienti con arterie coronarie normali all'angiografia. Di conseguenza, la miocardite merita una considerazione adeguata nella diagnosi differenziale, visto che richiede trattamenti specifici; inoltre, in questa condizione, l'inavvertita somministrazione endovenosa di agenti trombolitici può condurre a conseguenze gravi e deleterie¹³⁴.

Prognosi

Solitamente in letteratura viene sottolineato come i pazienti con IMA e angiografia coronarica normale abbiano una prognosi eccellente. Nei primi studi, questi pazienti presentavano un basso tasso di recidiva di IMA¹ e un tasso di sopravvivenza a 10 anni dell'85%⁵. In uno studio prospettico effettuato in un periodo di 6.5 anni, le caratteristiche cliniche e l'andamento a lungo termine di un piccolo gruppo di pazienti giovani ai quali era stato diagnosticato un IMA ad arterie coronarie angiograficamente normali (n = 12) sono stati confrontati con quelli di pazienti giovani con CAD significativa (n = 75): dopo un follow-up medio di 41 ± 23 mesi, nessun paziente è morto o ha presentato un secondo IMA nel gruppo con arterie coronarie normali, mentre, nel gruppo con CAD, 4 pazienti sono deceduti¹³⁵.

Un altro studio, pubblicato di recente, ha seguito prospettivamente 53 pazienti consecutivi con IMA e lesione causale che determinava un restringimento angiografico del lume ≤ 50%. I pazienti con angiografia strettamente normale (n = 16) sono stati confrontati con quelli che presentavano irregolarità angiografiche minori (n = 13) oppure stenosi discrete non emodinamicamente significative ≤ 50% (n = 24). I pazienti con angiografia strettamente normale erano significativamente più giovani e, dopo un follow-up medio di 125 ± 32 mesi, avevano una sopravvivenza a 10 anni del 100% rispetto al 77 e al 58% di sopravvivenza dei pazienti con irregolarità minori del lume e dei pazienti con stenosi discrete non significative¹³⁶. Questo studio è, secondo la nostra opinione, importante nel mettere in evi-

denza che la presenza di aterosclerosi coronarica, sebbene ad un livello che non viene considerato emodinamicamente rilevante, ha un importante impatto negativo sulla prognosi, e che la presenza di arterie coronarie strettamente normali all'angiografia probabilmente denota un'entità patogenetica distinta da quella dell'IMA con CAD minima all'angiografia. Lo studio APPROACH, pubblicato di recente, merita tuttavia una menzione speciale a tale riguardo. Questo studio ha valutato 9796 pazienti con IMA sottoposti ad angiografia coronarica⁴. I pazienti sono stati divisi in cinque sottogruppi in base alla gravità della CAD: arterie coronarie normali (assenza di stenosi nelle arterie coronarie), malattia minore (stenosi < 50% del diametro), malattia a basso rischio (malattia di uno o due vasi con stenosi > 50% del diametro), malattia ad alto rischio (malattia di due vasi coinvolgente la parte prossimale dell'arteria discendente anteriore sinistra o malattia di tre vasi), e malattia del tronco comune. I pazienti con coronarografia normale (n = 273, 2.8% dell'intera popolazione) hanno mostrato una mortalità dell'1.8% a 30 giorni e del 4.0% ad un anno⁴. I tassi di mortalità ad un anno sono risultati simili a quelli dei pazienti con stenosi < 50% (n = 452, mortalità 2.9%) e del gruppo anatomico a basso rischio (n = 4942, mortalità 3.3%), ma significativamente minori di quelli dei gruppi ad alto rischio (n = 3430, mortalità 9.4%) e malattia del tronco comune (n = 699, mortalità ad 1 anno 19.2%)⁴. Questo studio è di gran lunga il più vasto di tutti i precedenti in termini di numero di pazienti esaminati, e suggerisce che, da un lato, la buona prognosi di questi pazienti potrebbe essere stata eccessivamente enfatizzata in passato e, dall'altro, che la presenza di CAD significativa potrebbe implicare sempre un significato prognostico sfavorevole. In Tabella 1 è riportato un riassunto degli studi volti a determinare la prognosi dell'IMA con arterie coronarie nor-

mali, confrontando le differenti caratteristiche dei vari lavori. I commenti precedenti circa la prognosi tutt'altro che favorevole di cause rare di IMA a coronarie angiograficamente normali, quali ad esempio la dissezione coronarica, suggeriscono una forte disomogeneità della prognosi a seconda dell'eziopatogenesi.

Conclusioni

Non esiste una singola eziologia per l'IMA con arterie coronarie normali. La prevalenza relativa dei meccanismi patogenetici riportati risulta del 15.5% per il vasospasmo coronarico, del 13.9% per uno stato di ipercoagulabilità secondario a trombofilia ereditaria o all'uso di contraccettivi orali, del 2.2% per le vasculiti, del 2.2% per l'embolia arteriosa coronarica. Tuttavia il 66.2% dei casi di questa serie sono rimasti senza causa riconosciuta¹³⁷, ed almeno alcuni di questi casi potrebbero essere stati diagnosi dubbie. È necessario mettere bene in chiaro che non è possibile escludere completamente l'esistenza di una CAD minima senza l'utilizzo dell'IVUS o di altre tecniche che guardino alla parete vascolare al di là delle semplici informazioni fornite dall'angiografia coronarica. In effetti vi sono evidenze che indicano come lesioni angiograficamente non significative siano spesso coinvolte nell'IMA⁹, come anche nell'angina instabile¹¹. Dunque, studi con l'IVUS, che attualmente possono essere effettuati in un gran numero di laboratori di emodinamica, risultano adesso particolarmente necessari nei pazienti con IMA e arterie coronarie apparentemente normali allo scopo di chiarire il ruolo dell'aterosclerosi nascosta in tale condizione. Anche la disfunzione endoteliale, presente isolatamente su coronarie normali o quando ci sono placche, potrebbe costituire un importante fattore predispo-

Tabella 1. Prognosi di infarto miocardico acuto (IMA) con arterie coronarie normali in vari studi.

Studio	N. pazienti	Follow-up medio (mesi)	Mortalità totale (%)	Mortalità a 1 anno (%)	N. eventi cardiovascolari (%)
Betriu et al. ¹ , 1981 ^a	8	29	0	0	0
Raymond et al. ⁵ , 1988 ^b	74	126	15	1.4	9
Sharifi et al. ⁶ , 1995 ^c	10	48	0	0	2
Fournier et al. ¹¹⁵ , 1997 ^d	12	41 ± 23	0	0	4
Amman et al. ³ , 2000 ^e	21	53 ± 37	0	0	0
Da Costa et al. ⁵³ , 2004 ^f	78	57 ± 26	2.6	0.5	12
Golzio et al. ¹³⁶ , 2004 ^g	53	125 ± 32	24.5	2.4	18
	(16 normali, 13 irregolarità, 24 stenosi < 50%)		(0 normali, 23 irregolarità, 41.7 stenosi < 50%)		(0 arterie coronarie normali, 6 irregolarità, 12 stenosi < 50%)
Larsen et al. ⁴ , 2005 ^h	725	12	4	4	0
	(273 normali, 452 stenosi < 50%)		2.9	2.9	42
					(2 CABG, 40 PCI)

^amorte, scompenso cardiaco, aritmie severe, angina o recidiva di infarto, recidiva di dolore toracico, riospedalizzazione dopo infarto, angiografia ripetuta; ^bmorte cardiovascolare; ^crecidiva di dolore toracico; ^d3 sintomi di scompenso cardiaco, 1 aritmia maligna; ^enon definiti eventi cardiaci maggiori, o riospedalizzazioni, 0 angiografia ripetuta; ^feventi trombotici, che includono 2 trombosi venose/embolie polmonari, 6 reinfarti e 4 ictus; ^gmorte cardiaca e morte improvvisa, angina post-infartuale, reinfarto, scompenso cardiaco, CABG. CABG = bypass aortocoronarico; PCI = angioplastica percutanea.

nente, non solo alterando la vasodilatazione coronarica, ma anche favorendo la trombosi. La sindrome tako-tsubo-simile e, più frequentemente, la miocardite, dovrebbero essere sempre considerate nella diagnosi differenziale. La prognosi, che di solito in passato era riportata in maniera uniforme come benigna, potrebbe non essere sostanzialmente diversa da quella dei pazienti in cui la patogenesi dell'IMA è chiaramente attribuibile alla CAD, e probabilmente dipende dall'eziologia sottostante.

Riassunto

L'esistenza di casi di infarto miocardico nonostante il riscontro angiografico di arterie coronarie normali è stata riconosciuta più di 30 anni fa. Da allora, diverse casistiche di pazienti di questo tipo sono state descritte, ma l'eziologia e la patogenesi di tale condizione rimangono ancora una fonte di dibattito. Esistono evidenze a favore di un ruolo del vasospasmo coronarico, della trombosi, dell'embolia e dell'infiammazione, di per sé o in combinazione, nel determinare il verificarsi di infarto miocardico in presenza di arterie coronarie angiograficamente normali. La disfunzione endoteliale, probabilmente sovrapposta ad aterosclerosi non angiograficamente evidente, potrebbe essere una sottostante caratteristica comune che predispone all'evento acuto. Inoltre, casi di miocardite potrebbero spiegare alcuni di questi eventi. L'infarto miocardico con arterie coronarie normali è perciò probabilmente il risultato di meccanismi patogenetici multipli. Nonostante la maggior parte dei dati riportati in letteratura enfatizzi la buona prognosi di questa condizione, che in generale è di gran lunga migliore di quella dell'infarto miocardico in presenza di malattia coronarica, più probabilmente la prognosi varia secondo il meccanismo sottostante. La presente rassegna riassume le attuali conoscenze relative a tale condizione ed esamina le aree di più recente progresso.

Parole chiave: Arterie coronarie; Infarto miocardico; Miocardite; Trombosi.

Bibliografia

- Betriu A, Pare JC, Sanz GA, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a prospective clinical-angiographic study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 28-32.
- Alpert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1994; 154: 265-9.
- Ammann P, Marschall S, Kraus M, et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest* 2000; 117: 333-8.
- Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005; 95: 261-3.
- Raymond R, Lynch J, Underwood D, Leatherman J, Razavi M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10-year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 471-7.
- Sharifi M, Frohlich TG, Silverman IM. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Chest* 1995; 107: 36-40.
- Meierhenrich R, Carlsson J, Brockmeier J, Miketic S, Sorges E, Tebbe U. Acute myocardial infarction in patients with angiographically normal coronary arteries: clinical features and medium term follow-up. *Z Kardiol* 2000; 89: 36-42.
- Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-84.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
- Smith SC Jr. Risk-reduction therapy: the challenge to change. *Circulation* 1996; 93: 2205-11.
- Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101: 598-603.
- Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71: 850-8.
- Sewell WH. Coronary spasm as a primary cause of myocardial infarction. A preliminary report. *Angiology* 1966; 17: 1-8.
- Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med* 1978; 299: 1271-7.
- Vincent GM, Anderson JL, Marshall HW. Coronary spasm producing coronary thrombosis and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 220-3.
- Gersh BJ, Bassendine MF, Forman R, Walls RS, Beck W. Coronary artery spasm and myocardial infarction in the absence of angiographically demonstrable obstructive coronary disease. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 700-8.
- Benacerraf A, Scholl JM, Achard F, Tonnelier M, Lavergne G. Coronary spasm and thrombosis associated with myocardial infarction in a patient with nearly normal coronary arteries. *Circulation* 1983; 67: 1147-50.
- Victor AR, Osorio P, do Rosario L, Pereira H, Carrageta M. Coronary spasm in acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2004; 23: 379-84.
- Grabczewska Z, Dybowski J, Sukiennik A, Kubica J, C. Acute myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: a case report. *Kardiol Pol* 2004; 60: 250-4.
- Mark B, Scheidt T, Zeymer U. Large myocardial infarction and a severe spasm of the left coronary artery. *Z Kardiol* 2004; 93: 968-70.
- Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345: 351-8.
- Minor RL Jr, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1991; 115: 797-806.
- Williams MJ, Restieux NJ, Low CJ. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart* 1998; 79: 191-4.
- Dimmitt SB, Beilin LJ, Hockings BE. Verapamil withdrawal as a possible cause of myocardial infarction in a hypertensive woman with a normal coronary angiogram. *Med J Aust* 1988; 149: 218.
- Kozeny GA, Ragona BP, Bansal VK, et al. Myocardial infarction with normal results of coronary angiography following diltiazem withdrawal. *Am J Med* 1986; 80: 1184-6.
- Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 352-7.
- Kaski JC. "Normal" coronary arteriograms, "abnormal" haemodynamics. *Lancet* 2002; 359: 1631-2.
- De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse athero-

- sclerosis but normal coronary angiography. *Circulation* 2001; 104: 2401-6.
29. Amant C, Hamon M, Bauters C, et al. The angiotensin II type I receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 486-90.
30. Gehani AA, al-Mulla AW, Chaikhouni A, et al. Myocardial infarction with normal coronary angiography compared with severe coronary artery disease without myocardial infarction: the crucial role of smoking. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 1-8.
31. Tun A, Khan IA. Acute myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Heart Lung* 2000; 29: 348-50.
32. Nitenberg A, Antony I, Foulst JM. Acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in young, heavy smokers with normal coronary arteriographic findings. *Am J Med* 1993; 95: 71-7.
33. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; 94: 266-71.
34. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-54.
35. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation* 2001; 104: 3091-6.
36. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-8.
37. Akiyama H, Ishikawa K, Kanamasa K, et al. Increased coronary vasomotor tone in acute myocardial infarction patients with spontaneous coronary recanalization. *Jpn Circ J* 1997; 61: 503-9.
38. DeLoughery TG. Coagulation abnormalities and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 443-8.
39. Braunstein JB, Kershner DW, Bray P, et al. Interaction of hemostatic genetics with hormone therapy: new insights to explain arterial thrombosis in postmenopausal women. *Chest* 2002; 121: 906-20.
40. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-8.
41. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731-7.
42. Deb A, Caplice NM. Lipoprotein(a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 2004; 27: 258-64.
43. Brecker SJ, Stevenson RN, Roberts R, Uthayakumar S, Timmis AD, Balcon R. Acute myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *BMJ* 1993; 307: 1255-6.
44. Kyriakidis M, Androulakis A, Triposkiadis F et al. Lack of a thrombotic tendency in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Cardiology* 1995; 86: 22-4.
45. Dacosta A, Tardy-Poncet B, Isaaz K, et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart* 1998; 80: 338-40.
46. Lande G, Dantec V, Trossaert M, Godin JF, Le Marec H. Do inherited prothrombotic factors have a role in myocardial infarction with normal coronary arteriogram? *J Intern Med* 1998; 244: 543-4.
47. Sadiq A, Ahmed S, Karim A, Spivak J, Mattana J. Acute myocardial infarction: a rare complication of protein C deficiency. *Am J Med* 2001; 110: 414.
48. Peterman MA, Roberts WC. Syndrome of protein C deficiency and anterior wall acute myocardial infarction at a young age from a single coronary occlusion with otherwise normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2003; 92: 768-70.
49. Menge H, Faig HG, Lang A, Fahrenkrog U, Lollgen H. Homozygous form of factor V Leiden mutation as the cause of a myocardial infarction in patient with an unremarkable coronary vascular system? *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 684-6.
50. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost* 2000; 83: 822-5.
51. Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age < 50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 717-22.
52. Rallidis LS, Belesi CI, Manioudaki HS, et al. Myocardial infarction under the age of 36: prevalence of thrombophilic disorders. *Thromb Haemost* 2003; 90: 272-8.
53. Da Costa A, Tardy B, Haouchette K, et al. Long-term prognosis of patients with myocardial infarction and normal coronary angiography: impact of inherited coagulation disorders. *Thromb Haemost* 2004; 91: 388-93.
54. Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, et al. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 372-7.
55. Ogawa M, Abe S, Saigo M, et al. Homocysteine and hemostatic disorder as a risk factor for myocardial infarction at a young age. *Thromb Res* 2003; 109: 253-8.
56. Steele P, Rainwater J, Vogel R. Abnormal platelet survival time in men with myocardial infarction and normal coronary arteriogram. *Am J Cardiol* 1978; 41: 60-2.
57. Schindler AE. Differential effects of progestins on hemostasis. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl 1): S31-S37.
58. Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thromb Haemost* 1997; 77: 748-54.
59. Khetawat G, Faraday N, Nealen ML et al. Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor beta and androgen receptor (AR): testosterone regulates AR expression. *Blood* 2000; 95: 2289-96.
60. Radomski MW, Moncada S. The biological and pharmacological role of nitric oxide in platelet function. *Adv Exp Med Biol* 1993; 344: 251-64.
61. Allen RA, Kluff C, Brommer EJ. Acute effect of smoking on fibrinolysis: increase in the activity level of circulating extrinsic (tissue-type) plasminogen activator. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 354-61.
62. Gris JC, Schved JF, Brun S, et al. Venous occlusion and chronic cigarette smoking: dose-dependent decrease in the measurable release of tissue-type plasminogen activator and von Willebrand factor. *Atherosclerosis* 1991; 91: 247-55.
63. Verheugt FW, ten Cate JW, Sturk A, et al. Tissue plasminogen activator activity and inhibition in acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1075-9.
64. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1557-63.
65. Hamsten A, Blomback M, Wiman B, et al. Haemostatic function in myocardial infarction. *Br Heart J* 1986; 55: 58-66.
66. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996; 94: 3109-14.

67. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-55.
68. Kiowski W, Linder L, Stoschitzky K, et al. Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation* 1994; 90: 27-34.
69. Graziani MS, Zanolla L, Righetti G, et al. Lipoprotein(a) concentrations are increased in patients with myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 135-7.
70. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1170-6.
71. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50-5.
72. Miller RD, Burchell HB, Edwards JE. Myocardial infarction with and without acute coronary occlusion; a pathologic study. *AMA Arch Intern Med* 1951; 88: 597-604.
73. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1978; 88: 155-61.
74. Yutani C, Imakita M, Ueda-Ishibashi H, Katsuragi M, Fujita H. Coronary artery embolism with special reference to invasive procedures as the source. *Mod Pathol* 1992; 5: 244-9.
75. Dollar AL, Pierre-Louis ML, McIntosh CL, Roberts WC. Extensive multifocal myocardial infarcts from cloth emboli after replacement of mitral and aortic valves with cloth-covered, caged-ball prostheses. *Am J Cardiol* 1989; 64: 410-2.
76. Ackermann DM, Hyma BA, Edwards WD. Malignant neoplastic emboli to the coronary arteries: report of two cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1987; 18: 955-9.
77. Kraus PA, Lipman J. Coronary embolism causing myocardial infarction. *Intensive Care Med* 1990; 16: 215-6.
78. Obarski TP, Loop FD, Cosgrove DM, Lytle BW, Stewart WJ. Frequency of acute myocardial infarction in valve repairs versus valve replacement for pure mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 887-90.
79. Theal M, Sleik K, Anand S, Yi Q, Yusuf S, Lonn E. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups. *Can J Cardiol* 2004; 20: 511-5.
80. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1298-304.
81. Carano N, Agnetti A, Hagler DJ, Tchana B, Squarcia U, Bernasconi S. Acute myocardial infarction in a child: possible pathogenic role of patent foramen ovale associated with heritable thrombophilia. *Pediatrics* 2004; 114: e255-e258.
82. Crump R, Shandling AH, Van Natta B, Ellestad M. Prevalence of patent foramen ovale in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1368-70.
83. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
84. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-11.
85. Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 282-5.
86. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404-7.
87. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
88. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1646-54.
89. Rangel A, Lavalle C, Chavez E, et al. Myocardial infarction in patients with systemic lupus erythematosus with normal findings from coronary arteriography and without coronary vasculitis: case reports. *Angiology* 1999; 50: 245-53.
90. Bukiej A, Dropinski J, Rys D, Musial J. Myocardial infarction as the first manifestation of systemic lupus erythematosus in a 22-year-old man. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 111: 213-6.
91. Kamineni R, Sadhu A, Alpert JS. Spontaneous coronary artery dissection: report of two cases and a 50-year review of the literature. *Cardiol Rev* 2002; 10: 279-84.
92. DeMaio SJ Jr, Kinsella SH, Silverman ME. Clinical course and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 1989; 64: 471-4.
93. Kearney P, Singh H, Hutter J, Khan S, Lee G, Lucey J. Spontaneous coronary artery dissection: a report of three cases and review of the literature. *Postgrad Med J* 1993; 69: 940-5.
94. Madu EC, Kosinski DJ, Wilson WR, Burket MW, Fraker TD Jr, Ansel GM. Two-vessel coronary artery dissection in the peripartum period. Case report and literature review. *Angiology* 1994; 45: 809-16.
95. Claudon DG, Claudon DB, Edwards JE. Primary dissecting aneurysm of coronary artery. A cause of acute myocardial ischemia. *Circulation* 1972; 45: 259-66.
96. Thayer JO, Healy RW, Maggs PR. Spontaneous coronary artery dissection. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 97-102.
97. Dowling GP, Buja LM. Spontaneous coronary artery dissection occurs with and without periadventitial inflammation. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 470-2.
98. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischemia and sudden death. *Heart* 1996; 75: 451-4.
99. Asuncion CM, Hyun J. Dissecting intramural hematoma of the coronary artery in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 202-10.
100. Koul AK, Hollander G, Moskovits N, Frankel R, Herrera L, Shani J. Coronary artery dissection during pregnancy and the postpartum period: two case reports and review of literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 88-94.
101. Cripps TR, Morgan JM, Rickards AF. Outcome of extensive coronary artery dissection during coronary angioplasty. *Br Heart J* 1991; 66: 3-6.
102. Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Sones FM, Jr. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J* 1982; 103: 283-8.
103. Faruqui AM, Maloy WC, Felner JM, Schlant RC, Logan WD, Symbas P. Symptomatic myocardial bridging of coronary artery. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1305-10.
104. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21: 203-14.
105. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H et al. Ampulla cardiomyopathy ("Takotsubo" cardiomyopathy) - reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000; 64: 156-9.
106. Nyui N, Yamanaka O, Nakayama R, Sawano M, Kawai S. "Tako-tsubo" transient ventricular dysfunction: a case report. *Jpn Circ J* 2000; 64: 715-9.
107. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery steno-

- sis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11-8.
108. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 737-42.
109. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of "tako-tsubo" cardiomyopathy. *Circ J* 2002; 66: 712-3.
110. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143: 448-55.
111. Sganzerla P, Perlasca E, Passaretti B, Tavasci E, Savasta C. Stress-induced transient left ventricular apical ballooning. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 910-3.
112. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94: 343-6.
113. Costanzo-Nordin MR, O'Connell JB, Subramanian R, Robinson JA, Scanlon PJ. Myocarditis confirmed by biopsy presenting as acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1985; 53: 25-9.
114. Dec GW, Jr., Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter AM, Jr., Palacios I. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 85-9.
115. Narula J, Khaw BA, Dec GW Jr, et al. Brief report: recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 100-4.
116. Galiuto L, Enriquez-Sarano M, Reeder GS, et al. Eosinophilic myocarditis manifesting as myocardial infarction: early diagnosis and successful treatment. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 603-10.
117. Silverman AJ, Kapadia N, Borin AJ. Acute myocarditis presenting as acute myocardial infarction. *J Am Osteopath Assoc* 1995; 95: 278-80.
118. Sarda L, Colin P, Boccarda F, et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 786-92.
119. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987; 18: 619-24.
120. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915-20.
121. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-75.
122. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000; 84: 245-50.
123. Dec GW, Palacios I, Yasuda T, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 97-104.
124. Narula J, Khaw BA, Dec GW, et al. Diagnostic accuracy of antimyosin scintigraphy in suspected myocarditis. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 371-81.
125. Lambert K, Isaac D, Hendel R. Myocarditis masquerading as ischemic heart disease: the diagnostic utility of antimyosin imaging. *Cardiology* 1993; 82: 415-22.
126. Khaw BA, Scott J, Fallon JT, Cahill SL, Haber E, Homcy C. Myocardial injury: quantitation by cell sorting initiated with antimyosin fluorescent spheres. *Science* 1982; 217: 1050-3.
127. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3-14.
128. Reyes MP, Lerner AM. Coxsackievirus myocarditis - with special reference to acute and chronic effects. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 373-94.
129. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994; 90: 330-9.
130. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 2582-9.
131. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart* 1997; 78: 539-43.
132. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1348-54.
133. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 945-50.
134. Kahn JK. Inadvertent thrombolytic therapy for cardiovascular diseases masquerading as acute coronary thrombosis. *Clin Cardiol* 1993; 16: 67-71.
135. Fournier JA, Sanchez-Gonzalez A, Quero J, et al. Normal angiogram after myocardial infarction in young patients: a prospective clinical-angiographic and long-term follow-up study. *Int J Cardiol* 1997; 60: 281-7.
136. Golzio PG, Orzan F, Ferrero P, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries: ten-year follow-up. *Ital Heart J* 2004; 5: 732-8.
137. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 1459-65.