

Casi clinici

Due casi consecutivi di infarto miocardico in donne giovani in età fertile ed in assenza di concomitanti fattori di rischio

Antonino Nicosia, Rosalba Gulino, Emanuele Leotta, Giovanni Russo, Alfredo R. Galassi, Corrado Tamburino, Giuseppe Giuffrida

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Catania

Key words:
Myocardial infarction;
Women.

Coronary artery disease does not occur in all the patients with acute myocardial infarction. Coronary artery diseases occurs in 97% of cases; in the other 3% of cases, myocardial infarction is caused by coronary spasm (40%, intracoronary thrombosis (60%) due to platelet hyperreactivity, *peripartum* thrombophilia or use of oral contraceptives.

Myocardial infarction in young women is an infrequent event. Spontaneous coronary artery dissection is a rare cause of acute myocardial infarction that typically occurs during the *peripartum* period.

A few cases of myocardial infarction in premenopausal women with no risk factors for coronary artery disease and normal coronary arteries have been reported.

We describe 2 consecutive cases of acute myocardial infarction occurred in young, premenopausal women, without risk factors for cardiovascular diseases.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (4): 446-449)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 10 ottobre 2001; nuova stesura il 7 febbraio 2002; accettato l'11 febbraio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Antonino Nicosia

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Viale A. Vasta, 33
95126 Catania
E-mail: antoninon@
hotmail.com

Introduzione

Non in tutti i pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) si riscontra malattia delle coronarie (3% di IMA senza malattia coronarica conclamata)¹. Una malattia coronarica conclamata si trova nel 97% dei pazienti. Nel restante 3% le cause dell'infarto sono lo spasmo coronarico (40%), la trombosi endocoronarica (60%) da iperaggregazione piastrinica dovuta ad alterazioni dell'emostasi², a diatesi trombofilica *peripartum*, ad assunzione di contraccettivi orali².

L'infarto nelle donne in età fertile è un'evenienza rara^{3,4}. Sono riportati in letteratura anche casi di dissezione coronarica spontanea^{5,6}, che è però, tipica del *peripartum* o *postpartum*.

Esistono in letteratura rari esempi di IMA di tipo non Q, in donne in premenopausa non fumatrici, che non assumono contraccettivi orali e che hanno coronarie angiograficamente indenni.

Vengono descritti 2 casi clinici di giovani donne, in età fertile, colpite da IMA a sede anteriore, che non assumono contraccettivi orali e non hanno altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari.

Descrizione dei casi

Analisi dei fattori di rischio. Per ognuno dei 2 casi clinici sono stati valutati i seguenti fattori di rischio: fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, storia familiare di malattia coronarica, dislipidemia (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, livelli elevati di LDL, bassi livelli di HDL), diabete mellito, obesità, uso di contraccettivi orali, vita sedentaria, fattori e/o condizioni predisponenti al vasospasmo coronarico (fumo di sigaretta, uso di sostanze stupefacenti simpaticomimetiche tipo cocaina ed amfetamine, farmaci come ergonovina ed acetilcolina, emicrania, fenomeno di Raynaud, distiroidismo) fattori e/o condizioni favorevoli al tromboembolismo (fattore V di Leiden, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, disfibrinogenemia, omocistinuria, anticoagulante lupico, neoplasie, affezioni mieloproliferative, porpora trombotica trombocitopenica, terapia con estrogeni, iperlipidemia, diabete mellito, iperviscosità, sindrome nefrosica, insufficienza cardiaca congestizia, emoglobinuria parossistica notturna; ed ancora, gravidanza, puerperio, obesità, periodo postoperatorio, immobilizzazione,

età avanzata). Nessuno di questi fattori è stato riscontrato nelle 2 pazienti osservate.

Sono stati inoltre esaminati ulteriori fattori, meno convenzionali, quali il tipo di alimentazione, il fumo passivo, lo stress lavorativo ed extralavorativo, il livello abituale di attività fisica e l'eventuale uso cronico di farmaci, ma nulla di rilevante è emerso dall'anamnesi di queste pazienti.

Caso 1. S.M., giovane donna di 47 anni, che non assumeva contraccettivi orali e non presentava nessuno dei sopracitati fattori di rischio per malattia cardiovascolare.

È giunta alla nostra attenzione per l'insorgenza di angor protratto per circa 3 ore. Un elettrocardiogramma, eseguito all'ingresso, mostrava un sopraslivellamento di 3 mm del tratto ST, da V_1 a V_4 . Inizialmente le è stato praticato bolo e.v. di nitrati che, però, non è stato seguito da alcuna regressione della sintomatologia né da riduzione del sopraslivellamento. È stata, dunque, sottoposta a trombolisi sistemica con attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA), secondo protocollo GUSTO⁷. Il picco precoce di creatinfosfochinasi (CPK) è stato di 2000 UI/l (0-124 normale range), l'isoenzima CPK-MB 160 ng/ml (0-4 normale range).

Dopo circa 1 ora si è osservata una significativa riduzione del sopraslivellamento del tratto ST. Il decorso postinfartuale è stato esente da complicanze. Dimessa in terapia coronaroattiva, si è mantenuta asintomatica per circa 20 giorni quando, per il ripresentarsi di vaga sintomatologia anginosa, è giunta alla nostra osservazione per sottoporsi a studio coronarografico. Il suddetto esame ha rivelato l'assenza di lesioni significative a carico dell'albero coronarico (Fig. 1).

Durante il ricovero ha eseguito un elettrocardiogramma che ha evidenziato segni di necrosi a sede antero-settale con ischemia subepicardica omosede.

Gli esami ematochimici di routine non hanno evidenziato valori al di fuori del range della normalità. Per la valutazione di eventuale diatesi trombofilica sono

state dosate proteina S, proteina C, antitrombina III, fattore V di Leiden, fattore II mutato, i cui valori, però, si sono rivelati nella norma.

Un'ecocardiografia eseguita alla dimissione mostra una frazione di eiezione del 44% ed acinesia della parete anteriore.

Caso 2. T.M., giovane paziente di 43 anni, senza fattori di rischio per malattia cardiovascolare e che non assumeva contraccettivi orali.

Per insorgenza di angor si è recata al pronto soccorso ove è stato eseguito un elettrocardiogramma che ha rivelato la presenza di un sopraslivellamento di 3 mm del tratto ST, da V_1 a V_5 .

Dopo un'iniziale infusione di nitrati, non seguita da regressione dei sintomi o dei segni elettrocardiografici, è stata praticata trombolisi sistemica con rt-PA, secondo protocollo GUSTO⁷, entro le prime ore dall'evento acuto.

Dopo circa 1 ora si è assistito a notevole riduzione della sintomatologia e del sopraslivellamento del tratto ST. Il picco precoce di CPK è stato di 1500 UI/l (CPK-MB di 160 ng/ml). Per il ripresentarsi il giorno successivo di un nuovo episodio anginoso, non associato a modifiche elettrocardiografiche, è stata trasferita presso la nostra unità coronarica, per essere sottoposta ad esame coronarografico.

La coronarografia ha mostrato coronarie esenti da lesioni (Fig. 2).

Il decorso postinfartuale è stato esente da complicanze. L'elettrocardiogramma eseguito in predimissione ha evidenziato un QS da V_1 a V_4 .

Anche in questa paziente sono stati effettuati i dosaggi di proteina C, proteina S, antitrombina III, fattore V di Leiden, fattore II mutato, ma i loro valori sono risultata nella norma.

Un esame ecocardiografico eseguito in dimissione mostra una frazione di eiezione del 40% ed un'acinesia della parete anteriore.

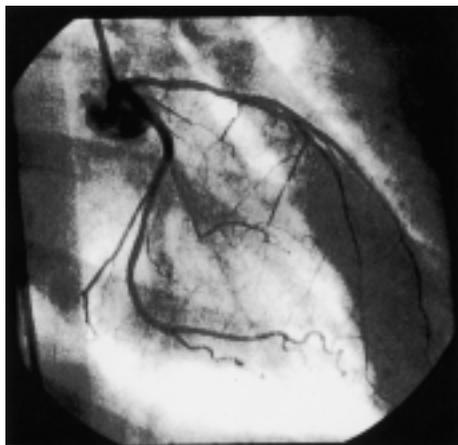


Figura 1. Coronarografia; obliqua destra 30°, caudale 15°. L'esame ha rivelato l'assenza di stenosi a carico dell'albero coronarico.

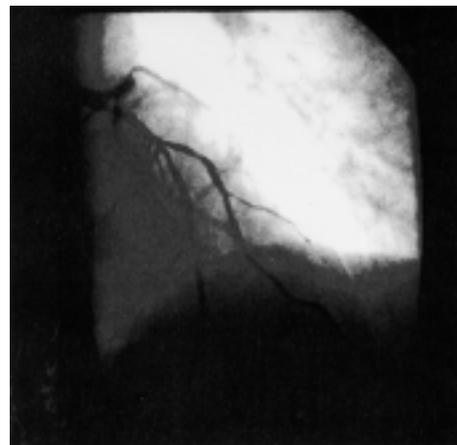


Figura 2. Coronarografia; antero-posteriore craniale 40°. Anche in questo caso l'esame ha mostrato coronarie esenti da stenosi.

Discussione

Nella nostra esperienza dell'ultimo anno abbiamo riscontrato 2 casi di IMA a coronarie indenni in donne che non assumono contraccettivi orali e che non hanno altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare.

Nelle donne in età fertile l'infarto miocardico è un evento raro^{3,4}. Secondo Burkman⁸, l'incidenza di infarto miocardico tra le donne giovani è di 0.2 casi ogni 100 donne/anno; secondo Wenger et al.⁹ l'incidenza annuale di malattia coronarica è di circa 1 caso su 1000 donne di età compresa tra 35 e 44 anni e di circa 4 casi su 1000 donne di età compresa tra 45 e 54 anni.

Nel 3% delle pazienti con IMA le coronarie sono indenni ed è assente la malattia coronarica conclamata.

L'infarto miocardico in pazienti giovani con coronarie esenti da lesioni è in genere associato ad un decorso postinfartuale privo di eventi avversi^{10,11}. In tali pazienti le cause principali sono lo spasmo coronarico (40%)², la trombosi endocoronarica (60%) da iperaggregazione piastrinica dovuta ad alterazioni dell'emostasi², oppure a diatesi trombofilica *peripartum*², oppure, ancora, ad assunzione di contraccettivi orali²: sono riportati in letteratura anche casi di dissezione coronarica spontanea⁵.

In ottemperanza alla tesi della causa trombotica Canavy et al.² hanno condotto uno studio prospettico sul meccanismo dell'IMA in assenza di stenosi emodinamicamente significativa, dal quale si è dedotto che se le coronarie sono angiograficamente indenni, l'eziopatogenesi è verosimilmente ascrivibile a spasmo o ad anomalie dell'emostasi.

Landau et al.¹² hanno pubblicato un caso clinico di una giovane donna, con coronarie angiograficamente indenni, colpita da IMA: questa paziente però assumeva contraccettivi orali e fumava.

Uno studio condotto in sedici centri in Austria, Francia, Germania, Svizzera ed Inghilterra ha infatti evidenziato che i contraccettivi di terza generazione, rispetto a quelli di seconda generazione, comportano un minor rischio di infarto miocardico^{13,14}.

L'eziopatogenesi trombotica sembra essere comunque quella più probabile nei nostri 2 casi. Pur non trattandosi di donne che assumevano contraccettivi orali o presentavano segni di laboratorio significativi di una diatesi trombofilica, l'immediata risoluzione del quadro clinico dopo trattamento trombolitico fa propendere per la suddetta ipotesi.

La seconda possibile causa di infarto miocardico a coronarie indenni è data dal vasospasmo ed il fumo di sigaretta ne è il maggior fattore di rischio.

Il danno endoteliale da radicali liberi¹⁵ o da endotelina¹⁶ è stato chiamato in causa quale possibile causa di vasospasmo coronarico e quindi infarto miocardico. Fujiwara et al.¹⁷ hanno descritto spasmo coronarico in due sorelle; una presentava angina a riposo e l'altra è stata colpita da infarto miocardico a sede inferiore. Nessuna delle due presentava stenosi aterosclerotiche si-

gnificative a carico delle coronarie. Nella prima lo spasmo è stato indotto con somministrazione intracoronarica di acetilcolina. Nella seconda si è manifestato infarto miocardico per assunzione di metilergonovina, in seguito ad un aborto.

È stata anche proposta un'associazione tra ipotiroidismo, fenomeno di Raynaud ed infarto miocardico da vasospasmo. Sipila et al.¹⁸ hanno descritto un infarto miocardico a sede inferiore in una giovane donna con coronarie indenni, affetta da fenomeno di Raynaud ed ipotiroidismo. Ortega Carnicer et al.¹⁹ hanno descritto 3 casi di infarto miocardico a coronarie indenni in pazienti ipertiroidici. Il verosimile meccanismo eziopatogenetico è da ascrivere a vasospasmo o embolismo con ricanalizzazione tardiva.

Uno studio di Kalsner²⁰ ha mostrato che un'altra causa di vasospasmo è l'assunzione di cocaina.

Nei nostri 2 casi l'ipotesi vasospastica è scarsamente verosimile, poiché non si è avuta alcuna regressione della sintomatologia in seguito alla somministrazione e.v. di nitrati effettuata prima di attuare la trombolisi; se questo, infatti, non è un criterio assoluto per escludere un'ipotesi vasospastica, è anche vero che spesso l'arteria vasospastica è particolarmente sensibile alla somministrazione di nitrati²¹. In nessuna delle 2 pazienti si è riscontrata associazione con altre sindromi vasospastiche o distiroidismo.

Nelle donne ci sono altre cause di IMA a coronarie indenni oltre al vasospasmo e alla trombosi endocoronarica; una di queste è la dissezione endocoronarica, tipica delle donne che fanno uso di contraccettivi orali o che si verifica durante il periodo *peripartum*^{5,22}.

Nelle nostre pazienti l'IMA è stato trombolizzato in acuto con rt-PA, secondo protocollo GUSTO⁷. La coronarografia, eseguita poche ore dopo l'insorgenza dei sintomi, ha sempre mostrato coronarie esenti da lesioni. È dunque possibile che in tali casi il presupposto eziopatogenetico di tali IMA sia stata non la patologia aterosclerotica, bensì, trombosi intravasale, in assenza di sottostante placca aterosclerotica.

Studi su vasta scala sarebbero auspicabili per evidenziare l'approccio ottimale per il trattamento di tali pazienti. La patogenesi trombofilica farebbe infatti propendere per un semplice trattamento trombolitico come trattamento di scelta. Sarebbe anche di estremo interesse studiare il possibile ruolo degli antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa.

Un trattamento meccanico con angioplastica primaria sembrerebbe comunque da riservare solo a casi di mancata riperfusione dopo terapia trombolitica, in considerazione dell'assenza di concomitante patologia aterosclerotica nella maggior parte di queste giovani pazienti.

Riassunto

Non in tutti i pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) si riscontra malattia delle coronarie. Una malat-

tia coronarica conclamata si trova nel 97% dei pazienti. Nel restante 3% le cause dell'infarto sono lo spasmo coronarico (40%), la trombosi endocoronarica (60%) da iperaggregazione piastrinica dovuta ad alterazioni dell'emostasi, a diatesi trombofilica *peripartum*, ad assunzione di contraccettivi orali.

L'infarto nelle donne in età fertile è un'evenienza rara. Sono riportati in letteratura anche casi di dissezione coronarica spontanea, che è, però, tipica del *peripartum* o *postpartum*. Esistono in letteratura rari esempi di IMA, di tipo non Q, in donne in premenopausa non fumatrici, che non assumono contraccettivi orali e che hanno coronarie angiograficamente indenni.

Vengono descritti 2 casi clinici di giovani donne, in età fertile, colpite da IMA a sede anteriore, che non assumono contraccettivi orali e non hanno altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari.

Parole chiave: Donne; Infarto miocardico.

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.
- Canavy I, Dutrillat C, Garcia E, Bonnet JL, Bory M. Prospective study on the mechanism of myocardial infarction without significant coronary stenosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92: 225-33.
- Fournier JA, Sanchez-Gonzales A, Quero J, et al. Normal angiogram after myocardial infarction in young patients: a prospective clinical-angiographic and long-term follow-up. *Int J Cardiol* 1997; 60: 281-7.
- Rabinowitz B. Coronary heart disease in women. *Cardiology Review* 1997; 5: 171-7.
- Longheval G, Badot V, Cosyns B, Najioullah S. Spontaneous coronary artery dissection: favorable outcome illustrated by angiographic data. *Clin Cardiol* 1999; 22: 374-5.
- Khan IA, Ansari AW. Myocardial infarction in a premenopausal woman with angiographically normal coronary arteries. *Postgrad Med J* 1998; 74: 671-2.
- The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
- Burkman RT. Cardiovascular issues with oral contraceptives: evidenced-based medicine. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 166-74.
- Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-56.
- Hussain KM, Gould L, Sosler B, Bharathan T, Reddy CV. Clinical science review: current aspects of thrombolytic therapy in women with acute myocardial infarction. *Angiology* 1996; 47: 23-33.
- Klein LW, Agarwal JB, Herlich MB, Leavy TM, Helfant RH. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1269-72.
- Landau E, Lessing JB, Weintraub M, Michowitz M. Acute myocardial infarction in a young woman taking oral contraceptives. A case report. *J Reprod Med* 1986; 31: 1008-10.
- Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R, Thorogood M. Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996; 312: 88-90.
- Lewis MA. Myocardial infarction and stroke in young women: what is the impact of oral contraceptives? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (Part 2): S68-S77.
- Das UN. Can free radicals induce coronary vasospasm and acute myocardial infarction? *Med Hypotheses* 1992; 39: 90-4.
- Christensen G. Endothelin: an important factor in coronary heart disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114: 3450-3.
- Fujiwara Y, Yamanaka O, Nakamura T, Yamaguchi H. Coronary spasm in two sisters. *Jpn Circ J* 1993; 57: 472-4.
- Sipila R, Viitasalo K, Heikkila J. Hypothyroidism, Raynaud's phenomenon, and acute myocardial infarction in a young woman. *Clin Cardiol* 1983; 6: 304-6.
- Ortega Carnicer J, Font de Mora A, Aguado Borruey JM, Garcia Ruiz F, Delgado Lacosta M. Myocardial infarction in hyperthyroidism. *Med Clin (Barc)* 1981; 76: 408-11.
- Kalsner S. Cocaine sensitization of coronary artery contraction: mechanism of drug-induced spasm. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 1132-40.
- Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Intern Med* 1997; 36: 760-5.
- Cheung S, Mithani V, Watson RM. Healing of spontaneous coronary dissection in the context of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy: a case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 95-100.