

# Ectasia delle arterie coronarie: eziopatogenesi, diagnosi e trattamento

Gregory Dendramis<sup>1</sup>, Claudia Paleologo<sup>1</sup>, Alfonso Lo Presti<sup>1</sup>, Davide Piraino<sup>1</sup>, Vito Lo Greco<sup>2</sup>, Emanuele Grassedonio<sup>2</sup>, Ludovico La Grutta<sup>2</sup>, Massimo Midiri<sup>2</sup>, Pasquale Assennato<sup>1</sup>, Salvatore Novo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Cardiologia II con Emodinamica, Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare,

<sup>2</sup>Sezione di Scienze Radiologiche, Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi, A.O.U.P. "Paolo Giaccone", Università degli Studi di Palermo

Coronary ectasia is a dilation of coronary arteries, angiographically defined if the diameter of the artery is  $\geq 1.5$  times greater than that of the intact adjacent vascular segment. An association has been found between coronary artery ectasia and a broad spectrum of different diseases, first of all atherosclerotic coronary artery disease.

The mechanisms that determine the abnormal dilatation of the vascular lumen and the etiology of coronary artery ectasia are still poorly understood. Various hypotheses have been formulated over the time, the most accredited between these recognizes as main responsible an uncontrolled activity of a particular family of enzymes that degrade the extracellular matrix, the metalloproteinases. This exaggerated activity can be due to an increase in the absolute sense of these enzymes and/or a reduction in the levels of their natural specific inhibitors.

Coronary ectasia may have a variable clinical presentation. It is often an occasional finding detected at coronary angiography or following the occurrence of atypical chest pain, stable angina or even acute coronary syndrome. The frequent coexistence of coronary artery ectasia and atherosclerotic coronary artery disease and their common histopathological features have led to hypothesize that coronary ectasia may represent a variant of atherosclerosis. However, some significant differences between these two diseases leave open the hypothesis that coronary artery ectasia may be a pathological entity *per se*.

**Key words.** Atherosclerosis; Coronary artery disease; Coronary artery ectasia; Etiology; Matrix metalloproteinases.

G Ital Cardiol 2014;15(3):161-169

## DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DELL'ECTASIA CORONARICA

L'ectasia coronarica è una dilatazione delle arterie coronarie, angiograficamente definita come tale se il diametro dell'arteria è  $\geq 1.5$  volte maggiore rispetto a quello del segmento vascolare integro adiacente<sup>1</sup>. La dilatazione coronarica può coinvolgere il vaso coronarico nella sua interezza o essere localizzata. Si parla di aneurisma coronarico o ectasia focale quando la dilatazione risulta essere localizzata, mentre di ectasia coronarica quando la dilatazione coinvolge l'intero vaso. In letteratura comunque i due termini vengono a volte utilizzati come sinonimi<sup>2</sup>.

La prima descrizione di un aneurisma dell'arteria coronaria fu riportata da Morgagni nel 1761, ma si deve a Markis et al.<sup>3</sup> il primo studio prospettico sull'ectasia coronarica e la sua clas-

sificazione in quattro differenti tipi in base all'estensione e al numero di arterie coinvolte:

- tipo I, dilatazione diffusa di due o tre vasi;
- tipo II, dilatazione diffusa di un vaso e malattia localizzata di un altro;
- tipo III, dilatazione diffusa di un solo vaso;
- tipo IV, dilatazione segmentaria.

In base alla morfologia del vaso ectasico possiamo inoltre distinguere due varianti di ectasia coronarica: la forma fusiforme e la forma sacculare. Gli aneurismi fusiformi sono caratterizzati dall'aumento del diametro del vaso, mentre gli aneurismi sacciformi rappresentano delle estroflessioni localizzate della parete arteriosa. In base al diametro del lume, gli aneurismi coronarici sono invece classificati in piccoli (<5 mm), medi (5-8 mm) e giganti (>8 mm)<sup>4</sup> (Tabella 1).

Poiché la distribuzione dell'ectasia non è sempre focale e poiché individuare il segmento sano di riferimento non è sempre facile, questa definizione può sottostimare la reale incidenza.

I dati epidemiologici variano nelle diverse casistiche. La più ampia revisione pubblicata riguardo l'ectasia coronarica proviene dal registro CASS (Coronary Artery Surgery Study) nel quale, su un totale di 20 087 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica, è stata riscontrata una prevalenza pari al 4.9%<sup>5</sup>.

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore  
Ricevuto 03.01.2014; nuova stesura 18.02.2014; accettato 20.02.2014.  
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.  
Per la corrispondenza:  
**Dr. Gregory Dendramis** U.O.C. Cardiologia II con Emodinamica,  
A.O.U.P. "Paolo Giaccone", Università degli Studi, Via Del Vespro 127,  
90127 Palermo  
e-mail: gregorydendramis@libero.it

## CHIAVE DI LETTURA

**Ragionevoli certezze.** Vi è una forte associazione tra ectasia coronarica ed un ampio spettro di patologie, prima fra tutte la coronaropatia aterosclerotica. Alcune malattie del connettivo (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia), vasculiti sistemiche (malattia di Takayasu, poliarterite nodosa, malattia di Behçet, malattia di Kawasaki) e difetti ereditari del collagene (sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Marfan) sono inoltre spesso associati allo sviluppo di tale patologia. Anche quando non associata ad altre patologie, l'ectasia coronarica non è comunque da sottovalutare, dal momento che vi è un'incidenza apprezzabile di infarto e angina nei pazienti che ne sono affetti. Essa è infatti frequentemente causa di sindrome coronarica acuta indipendentemente dalla presenza di stenosi aterosclerotiche fisse. Tuttavia, in presenza di patologia ostruttiva aterosclerotica, la prognosi è peggiore.

**Questioni aperte.** È stato ampiamente dimostrato il ruolo svolto dalle metalloproteinasi di matrice e dei loro rispettivi inibitori tissutali nella genesi dell'aneurisma dell'aorta. Ancora oggi poco chiaro però rimane tale processo quando interessa le coronarie a causa dell'esiguità dei lavori pubblicati sull'argomento. Resta ancora da comprendere il ruolo svolto dall'aterosclerosi nella genesi dell'ectasia coronarica, non essendo stato chiarito se l'ectasia coronarica rappresenti una manifestazione della malattia aterosclerotica o un'entità a se stante. Numerosi studi che mettono a confronto queste due patologie sono stati pubblicati ed altri sono in fase di pubblicazione.

**Le ipotesi.** Ancora oggi non è conosciuta la reale eziopatogenesi dell'ectasia coronarica ed il suo rapporto con l'aterosclerosi. Probabilmente si tratta di un esuberante processo di rimodellamento di tipo espansivo della parete vascolare mediato dalle metalloproteinasi di matrice in risposta ad insulti biochimici ed emodinamici locali, i quali determinano un'anomala degradazione della matrice extracellulare con conseguente dilatazione aneurismatica delle arterie interessate.

è associata ad aterosclerosi, il 10-20% delle ectasie coronariche sono state descritte in associazione con malattie infiammatorie del tessuto connettivo e il 20-30% dei pazienti sono portatori di vasi aneurismatici sin dalla nascita<sup>2</sup>.

## EZIOPATOGENESI

L'eziologia dell'ectasia coronarica non è ancora del tutto nota. È stata riscontrata un'associazione tra ectasia coronarica e un ampio spettro di differenti patologie, prima fra tutte la coronaropatia aterosclerotica. Infezioni come quella luetica, alcune malattie del connettivo (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia), alcune vasculiti sistemiche (malattia di Takayasu, poliarterite nodosa, malattia di Behçet, malattia di Kawasaki) e difetti ereditari del collagene (sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Marfan) sono spesso associati allo sviluppo di ectasia delle coronarie. L'uso di cocaina è risultato essere un fattore predittivo indipendente di ectasia coronarica<sup>8</sup> (Tabella 2).

Vi sono inoltre forme aneurismatiche secondarie a terapia coronarica interventistica, dovute a posizionamento di stent, ad aterectomia o a brachiterapia, in potenziale incremento per il crescente numero di procedure eseguite<sup>9,10</sup>.

La sua frequente coesistenza con l'aterosclerosi ha fatto ipotizzare che l'ectasia possa rappresentare una variante della coronaropatia aterosclerotica ostruttiva, anche se non è stata mai dimostrata una relazione tra le due patologie<sup>5-7,11,12</sup>. A tal proposito, numerosi studi hanno valutato i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con coronarie ectasiche. È stato dimostrato come l'età rappresenti un fattore inversamente correlato con la presenza di aneurismi coronarici. Diversi studi confermano come l'ectasia delle coronarie sia molto più frequente nei soggetti di sesso maschile, che presenterebbero un rischio pressoché doppio rispetto alle donne<sup>6,13</sup>.

Il diabete, pur essendo un importante fattore di rischio per l'aterosclerosi, è scarsamente rappresentato nelle popolazioni di pazienti con aneurismi coronarici. Androulakis et al.<sup>14</sup> e Pinar Bermudez et al.<sup>15</sup> hanno riportato un'associazione significativa, indipendente e inversa tra ectasia coronarica e diabete mellito. Il diabete mellito, promuovendo un rimodellamento negativo della parete arteriosa comprometterebbe l'allargamento compensatorio delle arterie nel corso del processo aterosclerotico<sup>16,17</sup>. In accordo con questa ipotesi è stata riscontrata un'incrementata frequenza di aneurismi dell'aorta addominale in pazienti non diabetici<sup>18,19</sup>. Questa differenza tra ectasia coronarica e coronaropatia aterosclerotica ostruttiva relativamente all'incidenza nei diabetici rafforza un'altra tesi secondo cui l'ectasia coronarica non è semplicemente una variante del processo aterosclerotico, ma costituisce una patologia a se stante della parete vasale. Non sono state riscontrate invece sostanziali e significative differenze nella frequenza di dislipidemia, ipertensione arteriosa e familiarità per cardiopatia ischemica tra pazienti che presentano ectasia coronarica e quelli che presentano stenosi coronariche in assenza di ectasia<sup>13</sup>.

Una variante rara di ectasia coronarica è la forma congenita. Questa forma non è correlata ai comuni fattori di rischio cardiovascolare ed è spesso associata a bicuspidia aortica, dilatazione della radice aortica, difetti del setto interventricolare, stenosi polmonare e cardiopatie congenite cianogene. La differenziazione tra aneurismi coronarici congeniti ed acquisiti può

In un'ampia casistica condotta su una popolazione greca composta da 10 524 pazienti sottoposti a coronarografia, è stata riportata una prevalenza del 2.7%<sup>6</sup> e in uno studio di coorte su pazienti indiani con cardiopatia ischemica la percentuale di ectasia coronarica superava il 10%<sup>7</sup>.

La malattia ectasante delle coronarie può essere inoltre sia congenita che acquisita<sup>3</sup>. Nel 50% dei casi l'ectasia coronarica

ECTASIA DELLE ARTERIE CORONARIE

**Tabella 1.** Classificazione morfologica e topografica della dilatazione coronarica.

Classificazione	Categorie	Caratteristiche
Morfologia	Fusiforme Sacculare	Estensione longitudinale > diametro trasverso Diametro trasverso > estensione longitudinale
Integrità della parete vascolare	Aneurisma vero Pseudoaneurisma	Presenza di tutte le componenti della parete vascolare Perdita dell'integrità della parete vascolare
Estensione topografica	Tipo I Tipo II Tipo III Tipo IV	Dilatazione diffusa di due o tre vasi Dilatazione diffusa di un vaso e malattia localizzata di un altro Dilatazione diffusa di un solo vaso Dilatazione segmentaria
Diametro vascolare	Piccolo Medio Gigante	Diametro <5 mm Diametro compreso tra 5-8 mm Diametro >8 mm

**Tabella 2.** Principali patologie associate ad ectasia coronarica.

Aterosclerosi coronarica
Ipercolesterolemia familiare
Infezione luetica
Malattia di Kawasaki
Malattia di Takayasu
Malattia di Behçet
Lupus eritematoso sistemico
Poliarterite nodosa
Sclerodema
Artrite giovanile idiopatica
Artrite reumatoide
Linfoma cardiaco
Difetti ereditari del collagene (sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Marfan)

essere spesso difficile, nonostante l'esclusione di altre malattie associate. In valutazioni istopatologiche delle arterie interessate è stata dimostrata in questi pazienti la perdita di cellule muscolari lisce, l'aumento del collagene nella media ed alterazioni della lamina elastica interna<sup>20,21</sup>.

**CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE E FISIOPATOLOGIA DELL'ECTASIA CORONARICA**

Lo studio istopatologico delle coronarie ectasiche ha mostrato la sostituzione delle cellule muscolari lisce da parte di collagene ialinizzato, una marcata degenerazione delle fibre collagene, dell'elastina della tunica media e la distruzione della lamina elastica interna ed esterna della parete arteriosa coronarica. La severità delle alterazioni a carico della media sembra essere correlata al diametro delle lesioni aneurismatiche<sup>22</sup>. La frequente coesistenza tra ectasia coronarica e coronaropatia aterosclerotica e gli aspetti istopatologici comuni hanno portato ad ipotizzare che l'ectasia coronarica rappresenti una variante dell'aterosclerosi.

Le arterie coronarie aterosclerotiche sono soggette ad un ampio rimodellamento compensatorio durante le fasi di accumulo della placca e ancor più in caso di rottura della stessa. La triade costituita da ateroma, trombosi ed aneurisma rappresenta, nei casi di ectasia coronarica con concomitante coronaropatia aterosclerotica, un processo patologico continuo.

Sia l'ectasia che la stenosi dei vasi coronarici possono essere dunque due condizioni in evoluzione di un singolo processo patologico noto come "rimodellamento arterioso". Questo processo è fondamentale nella fisiopatologia della coronaropatia aterosclerotica. L'esperienza *in vivo* con ecografia intravascolare (IVUS) ha confermato che sia l'ectasia arteriosa che la stenosi possono essere una manifestazione dell'aterosclerosi coronarica. Il rimodellamento positivo (espansione arteriosa) è frequentemente associato a sindromi coronariche instabili, mentre il rimodellamento negativo (restringimento delle arterie) è associato a sindrome coronarica stabile. Si è voluto considerare dunque l'ectasia coronarica come conseguenza di un esasperato rimodellamento positivo. Tuttavia, questa ipotesi è ancora da dimostrare. Tra l'altro, significative differenze sono state riscontrate tra queste due condizioni<sup>23</sup> (Tabella 3).

I meccanismi che determinano l'abnorme dilatazione del lume vascolare e la genesi dell'ectasia coronarica sono ancora poco conosciuti. Nel corso del tempo sono state formulate diverse ipotesi, la più accreditata tra queste riconosce come principale responsabile un'incontrollata attività di una particolare famiglia di enzimi che degradano la matrice extracellulare, le metalloproteinasi di matrice (MMP). Questa esasperata attività può essere imputabile ad un incremento in senso assoluto di tali enzimi e/o ad una riduzione dei livelli dei loro rispettivi inibitori naturali specifici, i TIMP. Si tratta di una forma di rimodellamento

**Tabella 3.** Principali differenze tra ectasia coronarica (CAE) e malattia coronarica aterosclerotica (CAD).

	CAE	CAD
Fattori inversamente correlati		
Diabete mellito	+	-
Età	+	-
Profilo flogistico	+++	+
Polimorfismo genico MMP-3 5A	+	-
Incremento dei livelli plasmatici di MMP-3	+	-
Coinvolgimento coronarico		
Coronarica destra	+++	+
Coronarica Interventricolare anteriore	+	+++
Ispessimento medio-intimale carotideo	+/-	+
Possibile associazione con patologie venose	+	+/-
Possibile rischio del trattamento con nitrati	+	-

MMP, metalloproteinasi di matrice.

espansivo della parete arteriosa mediato dalle MMP in risposta a fattori emodinamici e biochimici locali e determinato dalla degradazione enzimatica e dalla ialinizzazione della matrice extracellulare, secondaria probabilmente ad una flogosi cronica<sup>24</sup>.

Tra i fattori che possono interferire sul rimaneggiamento tessutale e quindi determinare la genesi dell'ectasia coronarica riconosciamo:

1. l'eccessiva presenza di lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate che vengono inglobate all'interno dei macrofagi trasformandoli in cellule schiumose, le quali producono enzimi specifici in grado di degradare la matrice extracellulare; inoltre le LDL ossidate inducono esse stesse la *up-regulation* delle MMP<sup>13</sup>;
2. maggiori livelli di proteina C-reattiva, E-selectina, molecole di adesione VCAM-1 e ICAM-1, interleuchina (IL)-4 e IL-6 sono stati riscontrati in pazienti con ectasia coronarica rispetto a quelli con coronaropatia stenosante o con coronarie indenni, suggerendo un più severo ed estensivo grado di flogosi<sup>25,26</sup>. Li et al.<sup>27</sup> hanno condotto uno studio sul ruolo dell'infiammazione e delle citochine infiammatorie nella genesi dell'ectasia coronarica. Da tale studio è emerso come nei pazienti con ectasia coronarica vi siano livelli di leucociti totali plasmatici, monociti plasmatici, livelli plasmatici di proteina C-reattiva e di IL-6 significativamente più elevati rispetto ai pazienti con coronaropatia aterosclerotica ostruttiva o con coronarie angiograficamente indenni da stenosi. In particolare la proteina C-reattiva ( $\geq 3$  mg/l) risulta essere la variabile indipendente più fortemente associata all'ectasia coronarica<sup>27</sup>. La flogosi cronica accomuna dunque sia l'ectasia coronarica che la coronaropatia aterosclerotica, anche se il meccanismo flogistico alla base della patogenesi dell'ectasia coronarica appare essere diverso e di maggiore entità rispetto a quello che coinvolge la coronaropatia aterosclerotica. A tal proposito Triantafyllis et al.<sup>28</sup> hanno valutato l'ipotesi che l'ectasia coronarica potesse essere associata ad uno specifico pattern di risposta immunitaria *T helper* (Th)-mediata. Dal loro studio è emerso come nei pazienti con ectasia coronarica vi sia una predominante risposta Th2-mediata con elevati livelli di IL-4 e bassi livelli di IL-2, mentre un aumento di IL-2 e una riduzione di IL-4 (risposta Th1-mediata) risulta essere predominante nei pazienti con coronaropatia aterosclerotica. Secondo questo studio, dunque, ectasia coronarica e coronaropatia aterosclerotica possono rappresentare due diverse entità dell'aterosclerosi, sostenute da due differenti *pathway* patogenetiche. La deregolazione dell'omeostasi immunologica potrebbe quindi promuovere il fenotipo ectasico o stenotico a seconda della risposta immunologica-flogistica prevalente<sup>28</sup>;
3. maggiori livelli di ossido nitrico-sintasi inducibile (iNOS) e dei livelli plasmatici dei prodotti finali dell'NO sono stati riscontrati in modelli animali di aneurisma dell'aorta addominale. L'esposizione cronica all'NO determinerebbe la degenerazione ialina dell'intima e della media della parete arteriosa coronarica con la sua conseguente dilatazione aneurismatica, mentre l'inibizione dell'iNOS limiterebbe l'espansione dell'aneurisma<sup>29,30</sup>.

## RUOLO EZIOPATOGENETICO DELLE METALLOPROTEINASI DI MATRICE

Le MMP, le serin-proteasi e le cistein-proteasi costituiscono i principali gruppi di enzimi proteolitici (proteasi) in grado di de-

gradare i componenti della matrice extracellulare, la quale rappresenta una struttura dinamica, in continua rigenerazione e con un importante ruolo nella normale fisiologia tessutale.

Queste proteasi hanno un ruolo centrale in molteplici processi biologici, fisiologici e patologici. Uno sbilanciato ed elevato *turnover* della matrice extracellulare mediato da una sfrenata attività delle MMP sulla matrice extracellulare comporta una degradazione eccessiva del collagene e di altri componenti della matrice stessa<sup>31</sup>.

Le MMP appartengono ad una famiglia di endopeptidasi zinco-dipendenti. Fino ad oggi sono state descritte almeno 19 MMP implicate in numerosi processi fisiologici e patologici<sup>32-34</sup>. Le più importanti MMP finora conosciute sono la MMP-1 (collagenasi interstiziale), la MMP-2 (gelatinasi A o 72-kD gelatinasi), la MMP-3 (stromelisin-1), la MMP-8 (collagenasi-2), la MMP-9 (92-kD gelatinasi o gelatinasi B), la MMP-12 (metalloelastasi macrofagica)<sup>35,36</sup>.

Fondamentale nell'equilibrio tra sintesi e degradazione dei componenti della matrice extracellulare è inoltre il ruolo svolto dagli inibitori tissutali specifici delle MMP, i TIMP. L'attività delle MMP può essere infatti modulata da inibitori sintetici o naturali. Tra i primi vi sono agenti chelanti come EDTA, 1-10-fenantrolina o anticorpi inibitori, mentre i secondi includono specifici inibitori tissutali delle MMP (TIMP), ed inibitori non specifici come l' $\alpha_2$ -macroglobulina e l' $\alpha_1$ -antiproteasi<sup>37</sup>.

Quattro forme di TIMP (TIMP-1, 2, 3 e 4) sono state riscontrate in molti tessuti umani e fluidi corporei, tutti presenti in forma solubile ad eccezione del TIMP-3. Il TIMP-1 preferenzialmente inibisce l'attività della MMP-1, mentre il TIMP-2 è capace di inibire tutte le MMP, in particolare è un forte inibitore della MMP-2 e della MMP-9. Il TIMP-3 si trova legato alla matrice di vari tessuti ed ha la capacità di inibire l'enzima convertente il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , la MMP-1, la MMP-2, la MMP-3 e la MMP-9. Il TIMP-4, espresso nel cuore dell'adulto, nel rene, nella placenta, nel colon e nei testicoli, similmente al TIMP-2, è un potente inibitore della MMP-2, ma anche della MMP-1, MMP-3, MMP-9 e della matrilisina (MMP-7)<sup>38,39</sup>.

La degradazione e la sintesi dei componenti della matrice extracellulare devono dunque essere in equilibrio in un tessuto normale. Un moderato livello di espressione di alcune MMP è un processo necessario per il mantenimento della condizione di equilibrio anche in risposta a stimoli endogeni od esogeni sia fisiologici che patologici. La modulazione dell'espressione di queste molecole, attraverso cambiamenti a livello trascrizionale, è svolta da molteplici sostanze quali citochine infiammatorie, ormoni, fattori di crescita e dal complesso meccanismo di interazione cellula-cellula e cellula-matrice<sup>40</sup>.

## PATOLOGIA ECTASIANTE E STENOSANTE: ANALOGIE E DIFFERENZE

Nei pazienti sottoposti ad angiografia coronarica è frequente l'associazione di ectasia coronarica e coronaropatia aterosclerotica ostruttiva. Quando i due processi coesistono la coronaria destra è l'arteria maggiormente coinvolta nel processo ectasico, seguita dalla discendente anteriore e dalla circonflessa. Quando invece i due processi non coesistono la coronaria destra risulta essere l'arteria più coinvolta nei pazienti con ectasia coronarica isolata con una percentuale variabile dal 45% al 75%, di contro il processo aterosclerotico colpisce maggiormente l'arteria discendente anteriore<sup>41,42</sup>.

Anche se rara l'ectasia trivasale può essere riscontrata durante studio angiografico, ma nel 75% dei casi l'ectasia risulta essere monovasale. Nei pazienti con coesistente ectasia coronarica e coronaropatia aterosclerotica ostruttiva, nel 65% dei casi le lesioni stenotiche aterosclerotiche sono localizzate nei vasi non ectasici, contro un 34% dei casi in cui le lesioni colpiscono i segmenti vascolari dilatati. La gravità della patologia aterosclerotica, espressa come numero di lesioni stenotiche nel singolo vaso e numero di vasi interessati, è risultata sovrapponibile in pazienti con coronarie ectasiche e non. Si può dunque ipotizzare come i pazienti con coronaropatia ostruttiva associata a patologia ectasica siano simili per caratteristiche a quelli con sovrapponibile malattia aterosclerotica, ma senza ectasia. Invece, il decorso clinico dell'ectasia coronarica dipende principalmente dal fatto che sia isolata o associata a coronaropatia aterosclerotica, risultando migliore nei pazienti con ectasia coronarica isolata<sup>4-6</sup>.

### MANIFESTAZIONI CLINICHE E COINVOLGIMENTO SISTEMICO DELLA PATOLOGIA ECTASIANTE CORONARICA

L'ectasia coronarica può avere una presentazione clinica alquanto variabile. Essa spesso rappresenta un reperto coronarografico rilevato occasionalmente o in seguito al manifestarsi di dolore toracico atipico, di angina stabile o addirittura di sindrome coronarica acuta.

Il decorso clinico sembra legato alla simultanea presenza o assenza di aterosclerosi coronarica ostruttiva e le complicanze cardiache a lungo termine sono per lo più correlate alla severità delle coesistenti lesioni coronariche. In numerosi studi è stato infatti dimostrato come la patologia ectasica delle coronarie non conferisca un rischio addizionale rispetto a quello conferito dalle coesistenti stenosi coronariche.

I dati dello studio CASS hanno mostrato come la presenza di ectasia coronarica non modifichi la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con coronaropatia aterosclerotica<sup>5</sup>. Tale risultato è stato confermato successivamente da Demopoulos et al.<sup>1</sup> in un follow-up durato 2 anni. Tuttavia, non tutti i dati pubblicati in letteratura confermano questo trend. Nella letteratura attuale è stata evidenziata la maggiore probabilità dei vasi coronarici ectasici, anche esenti da stenosi, di essere soggetti alla formazione di trombi, vasospasmo e dissezione spontanea. Numerosi studi hanno registrato inoltre una maggiore incidenza di eventi anginosi ed infarti del miocardio, indipendentemente dalla gravità delle eventuali lesioni stenotiche coesistenti. In un lavoro condotto da Baman et al.<sup>43</sup>, la mortalità a 5 anni dei pazienti con ectasia coronarica, diagnosticata usando criteri più restrittivi, è risultata essere intorno al 29%.

La presentazione clinica dell'ectasia coronarica pura (15% della popolazione totale con ectasia coronarica) è molto variabile. Essa può manifestarsi come angina stabile, come positività al test ergometrico, fino all'infarto miocardico acuto. Nello studio condotto da Demopoulos et al.<sup>1</sup>, il 38.7% dei pazienti con ectasia coronarica isolata presentava una storia di infarto miocardico nel corrispondente territorio di irrorazione, sebbene in questi pazienti la prognosi a 2 anni fosse migliore rispetto ai pazienti con patologia esclusivamente stenotica ed a quelli con simultanea presenza di stenosi ed ectasia coronarica.

La presenza di segmenti vascolari ectasici determinerebbe un alterato flusso ematico all'interno dei vasi rendendolo len-

to e turbolento, con una conseguente maggiore probabilità di iperaggregabilità piastrinica e trombotosi vascolare. È quindi ragionevole ipotizzare che gli eventi coronarici associati alla malattia ectasica siano da attribuire all'occlusione trombotica del vaso aneurismatico e/o alla diffusa e ripetuta microembolizzazione nei segmenti più distali.

Un altro meccanismo, verosimilmente responsabile del quadro clinico, è rappresentato dal danno endoteliale presente soprattutto nell'ectasia coronarica diffusa. Esso sembrerebbe in grado di provocare una riduzione della riserva coronarica di flusso documentabile angiograficamente come ritardato riempimento anterogrado di mezzo di contrasto, flusso retrogrado segmentale o deposizione di mezzo di contrasto nella coronaria<sup>44,45</sup>.

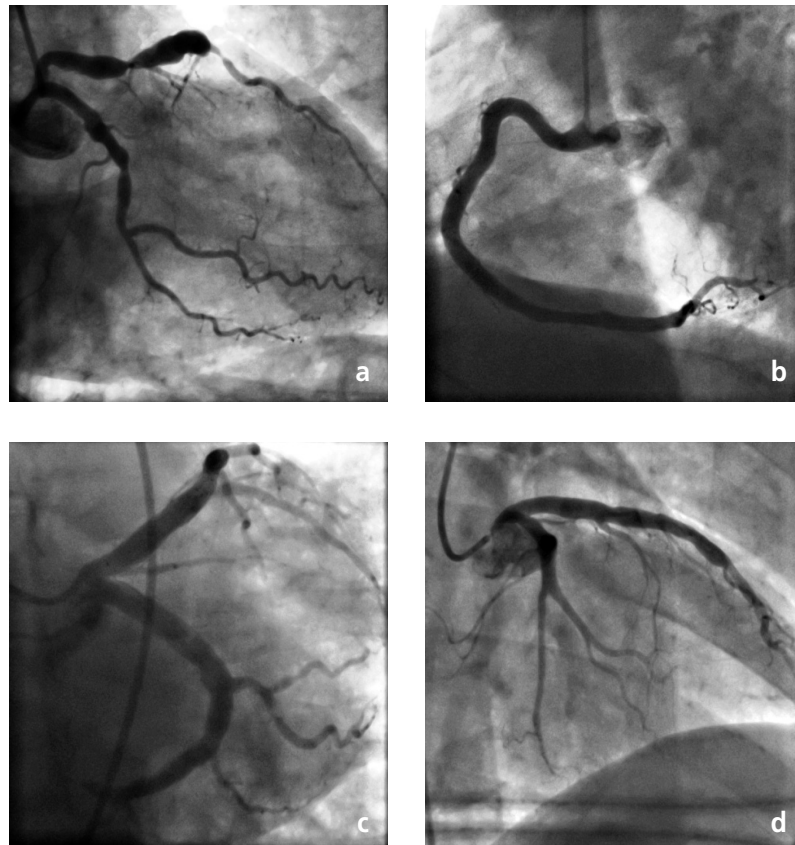
Williams e Stewart<sup>46</sup> hanno dimostrato che, nella stragrande maggioranza dei pazienti, l'ectasia è una patologia diffusa delle coronarie, piuttosto che un'anomalia localizzata ad un singolo segmento arterioso. In recenti studi è stata inoltre documentata l'associazione tra ectasia coronarica e la presenza di aneurismi in altri distretti, più frequentemente nell'aorta ascendente e discendente addominale, nelle arterie e vene poplitee e nelle arterie polmonari<sup>2</sup>. Papadakis et al.<sup>47</sup> hanno riportato un'associazione tra ectasia coronarica e aneurisma dell'aorta ascendente. È stata riscontrata una maggiore incidenza di ectasia coronarica in pazienti con aneurismi dell'aorta ascendente (26%) rispetto al gruppo di controllo di pari età (5%). È stata inoltre osservata una coesistenza di ectasia coronarica e dilatazione a carico di vari distretti venosi. Androulakis et al.<sup>48</sup> hanno segnalato un incremento della prevalenza di malattia varicosa delle gambe in pazienti con ectasia coronarica rispetto a quelli con coronaropatia aterosclerotica stenotica. L'esame istologico delle varicosità ha mostrato la degenerazione, la frammentazione e la perdita del tessuto elastico della media, il rimodellamento delle fibre collagene, l'accumulo di matrice extracellulare e l'ispessimento dell'intima dei vasi venosi<sup>49</sup>. È stata anche evidenziata un'aumentata prevalenza di varicocele nei pazienti con ectasia coronarica rispetto ai pazienti con coronaropatia aterosclerotica stenotica<sup>50</sup>.

Questi risultati hanno fatto ipotizzare che il meccanismo alla base dell'ectasia coronarica potrebbe influenzare non solo il sistema arterioso, ma anche quello venoso. La coesistenza di ectasia coronarica e patologia venosa rafforza dunque l'ipotesi di un diverso meccanismo patogenetico tra patologia ectasica ed aterosclerosi.

### L'IMAGING NELLA DIAGNOSI DI ECTASIA CORONARICA

Le tecniche diagnostiche utilizzate nello studio dell'ectasia coronarica possono essere divise in invasive e non invasive. Nonostante siano numerose le tecniche di imaging che ci permettono di identificare le coronarie aneurismatiche, il *gold standard* nella diagnostica ancora oggi rimane l'angiografia coronarica, metodica di comune impiego nelle sale di emodinamica (Figura 1).

Un'ulteriore valutazione invasiva dell'ectasia coronarica è rappresentato dall'IVUS, metodica che mediante l'introduzione di sonde intracoronariche ad emissione di ultrasuoni è in grado di fornire informazioni relative alla morfologia interna del vaso ed alla sua composizione. Tale metodica consente di caratterizzare la placca aterosclerotica, di valutare la parete av-



**Figura 1.** Angiografia coronarica: aneurisma del tratto prossimale e medio dell'arteria interventricolare anteriore (a), ectasia diffusa della coronaria destra (b), ectasia diffusa dell'arteria interventricolare anteriore e dell'arteria circonflessa (c), ectasia diffusa dell'arteria interventricolare anteriore (d).

ventriale dell'arteria e di distinguere le placche aterosclerotiche in lesioni a composizione prevalentemente lipidica, fibrosa e calcifica. È possibile inoltre identificare i depositi di calcio con una sensibilità e specificità significativamente superiore all'angiografia. Mediante IVUS è possibile anche discriminare accuratamente gli aneurismi veri dagli pseudoaneurismi e di valutare con precisione l'entità di eventuali stenosi presenti all'interno di segmenti ectasici<sup>51</sup>.

Nella diagnostica non invasiva un'importante tecnica è rappresentata dalla cardio-tomografia computerizzata (TC) multi-strato, la quale consente una ricostruzione tridimensionale dell'albero coronarico con una definizione ormai simile all'angiografia coronarica e la caratterizzazione della parete arteriosa in tutte le sue componenti, permettendo inoltre un follow-up non invasivo dei pazienti con ectasia coronarica e/o coronaropatia aterosclerotica (Figure 2 e 3). In tal senso dunque la cardio-TC potrebbe rappresentare una tecnica più completa dell'angiografia coronarica per lo studio delle tre componenti vascolari delle arterie interessate da ectasia coronarica. La cardio-TC richiede soltanto la somministrazione endovenosa di un bolo di mezzo di contrasto iodato, limitatamente alla sola fase angiografica; la dose di radiazioni di una TC coronarica in un paziente di corporatura media, con frequenza cardiaca di circa 65 b/min e ritmo stabile, è mediamente stimabile a circa 7 mSv<sup>52-54</sup>.

L'angiografia coronarica a risonanza magnetica è un'ulteriore tecnica non invasiva che permette la visualizzazione delle arterie coronarie. Essa rappresenta un nuovo metodo diagnostico per la valutazione dell'estensione e della gravità della coronaropatia, per la valutazione dell'integrità morfologica dei

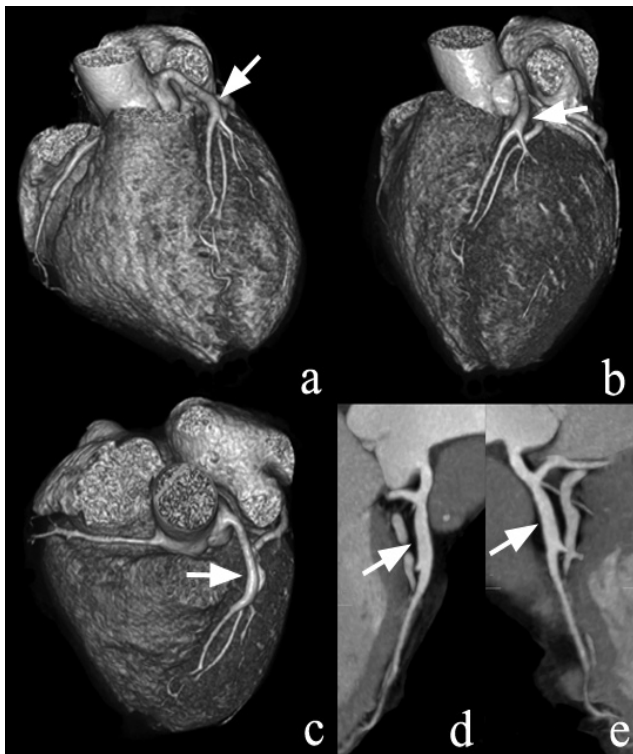
vasi, per la caratterizzazione tessutale e per la valutazione funzionale della placca aterosclerotica. La visualizzazione delle coronarie con angio-risonanza è tuttora difficile per le arterie di piccolo diametro (2.7 a 3.5 mm) e per la presenza di artefatti da movimento dovuti all'attività contrattile cardiaca ed ai movimenti respiratori. Diverse sequenze di acquisizione sono utilizzate con lo scopo di superare questi ostacoli. La coronarografia con risonanza magnetica costituisce comunque una valida prospettiva per la valutazione non invasiva delle coronarie, ma attualmente non è da considerare come alternativa alla coronarografia tradizionale in quanto gravata da lunghi tempi di acquisizione delle immagini e da costi elevati<sup>55</sup>.

## TRATTAMENTO DELL'ECTASIA CORONARICA

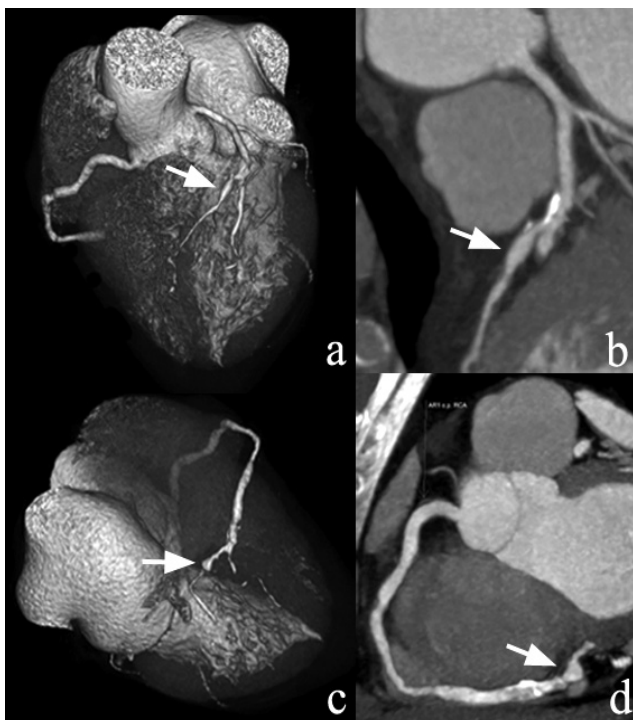
A differenza della malattia coronarica aterosclerotica, i dati relativi alle opzioni terapeutiche nei pazienti con patologia ectasica sono pochi. Il trattamento delle forme isolate di ectasia coronarica non è stato ancora sufficientemente studiato ed i pazienti con malattia coronarica ectasica ed ostruttiva associate hanno caratteristiche del tutto simili a quelli con coronaropatia aterosclerotica, ma senza ectasia coronarica.

Poiché l'ectasia coronarica spesso si associa a formazione di microemboli e ad occlusione trombotica, la terapia antiaggregante piastrinica è consigliabile in tutti i casi di ectasia coronarica, anche se il ruolo di una terapia antiaggregante piastrinica non è stato tuttavia ancora valutato in studi prospettici randomizzati e controllati<sup>29,44,56</sup>.

## ECTASIA DELLE ARTERIE CORONARIE



**Figura 2.** Tomografia computerizzata coronarica: ectasia dell'arteria interventricolare anteriore (freccia) visualizzata mediante immagini "volume rendering" (a-c) e ricostruzioni multiplanari (d, e).



**Figura 3.** Tomografia computerizzata coronarica: aneurismi (freccia) in corrispondenza dell'arteria interventricolare anteriore e del ramo postero-laterale destro visualizzati mediante immagini "volume rendering" (a, c) e ricostruzioni multiplanari (b, d).

Per quanto concerne invece l'uso della nitroglicerina, indicata senz'altro nel trattamento medico delle coronaropatie aterosclerotiche ostruttive, bisogna ricordare che tale farmaco può portare ad un aggravamento dell'ischemia miocardica in pazienti con ectasia coronarica e senza lesioni ostruttive. I nitrati infatti, causando un'ulteriore dilatazione coronarica epicardica, aumentano l'ischemia miocardica e vanno pertanto sconsigliati in pazienti con ectasia coronarica isolata<sup>29,30,44</sup>. A tal proposito, Kruger et al.<sup>44</sup> hanno dimostrato che la nitroglicerina può provocare ischemia miocardica associata a produzione di alte concentrazioni di acido lattico nel miocardio. I risultati del loro studio suggeriscono fortemente che la nitroglicerina non fornisce alcun beneficio terapeutico di fronte a coronarie ectasiche, di conseguenza, la somministrazione di nitrati in tali pazienti dovrebbe essere evitata. Poiché è stato dimostrato che l'ischemia miocardica nei pazienti con ectasia coronarica può dipendere dalla frequenza cardiaca, è ragionevole ipotizzare un ruolo dei betabloccanti che, riducendo il consumo miocardico di ossigeno in assenza di vasodilatazione, potrebbero ridurre l'ischemia miocardica<sup>56</sup>. Fino ad oggi comunque non ci sono farmaci ad attività vasoattiva tanto sperimentati da essere largamente raccomandati in questa categoria di pazienti.

Come sostenuto da alcuni autori, l'ectasia delle arterie coronarie può rappresentare una possibile manifestazione della malattia coronarica aterosclerotica, benché ancora nulla sia stato confermato. Essendo spesso ectasia coronarica e coronaropatia aterosclerotica associate, risulta tuttavia fondamentale un controllo dei fattori di rischio per la prevenzione primaria e secondaria di tali patologie. Sudhir et al.<sup>57</sup> hanno riportato che l'ectasia coronarica è 6 volte più frequente in pazienti con ipercolesterolemia familiare rispetto ad un gruppo di controllo, suggerendo un legame tra alterato metabolismo lipoproteico e malattia aneurismatica coronarica. Nei pazienti con coesistenti lesioni ostruttive ed ectasiche coronariche, associate a sintomi o segni di ischemia nonostante la terapia medica, la rivascularizzazione coronarica percutanea e/o chirurgica è fondamentale nel ripristino della normale perfusione miocardica.

## CONCLUSIONI

L'ectasia delle coronarie è una patologia abbastanza frequente tra la popolazione e la sua importanza clinica è stata riconosciuta solo recentemente.

La sua eziologia è ancora oggi non del tutto nota benché siano state identificate delle condizioni in grado di favorirla. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato il ruolo svolto dalla flogosi cronica e dal processo di rimodellamento di tipo espansivo della parete vascolare mediato dalle MMP nella genesi dell'ectasia coronarica.

I numerosi aspetti comuni tra ectasia coronarica e coronaropatia aterosclerotica hanno portato ad ipotizzare che l'ectasia coronarica possa rappresentare una possibile manifestazione dell'aterosclerosi. Tuttavia recentemente, a confutare tale ipotesi, è stato dimostrato che il diabete mellito, noto fattore di rischio aterosclerotico, si correla negativamente con l'ectasia coronarica. Inoltre numerosi studi hanno dimostrato una comune coesistenza di ectasia coronarica e dilatazione a carico di vari distretti venosi, condizione che non si associa di frequente ad aterosclerosi. Resta tuttavia ancora da comprendere quale sia il ruolo dell'aterosclerosi nella dilatazione aneurismatica del-

Sebbene alcuni autori abbiano in passato proposto l'uso di farmaci anticoagulanti in pazienti con ectasia coronarica, non ci sono dati ad oggi disponibili a tal riguardo.

le coronarie. Quello che è certo è che una volta sviluppatasi gli aneurismi non sono affatto innocui. Essi frequentemente sono causa di sindrome coronarica acuta indipendentemente dalla presenza di stenosi fisse. Tuttavia in presenza di patologia ostruttiva aterosclerotica la prognosi è peggiore.

## RIASSUNTO

L'ectasia coronarica è una dilatazione delle arterie coronarie, angiograficamente definita come tale se il diametro dell'arteria è  $\geq 1.5$  volte maggiore rispetto a quello del segmento vascolare integro adiacente. È stata riscontrata un'associazione tra ectasia coronarica e un ampio spettro di differenti patologie, prima fra tutte la coronaropatia aterosclerotica.

I meccanismi che determinano l'abnorme dilatazione del lume vascolare e la genesi dell'ectasia coronarica sono ancora poco conosciuti. Nel corso del tempo sono state formulate diverse ipotesi, la più accreditata tra queste riconosce come principale responsabile

un'incontrollata attività di una particolare famiglia di enzimi che degradano la matrice extracellulare, le metalloproteinasi. Questa esasperata attività può essere imputabile ad un incremento in senso assoluto di tali enzimi e/o ad una riduzione dei livelli dei rispettivi inibitori specifici naturali.

L'ectasia coronarica può avere una presentazione clinica alquanto variabile. Essa spesso rappresenta un reperto coronarografico rilevato occasionalmente o in seguito al manifestarsi di un dolore toracico atipico, di un'angina stabile o addirittura di una sindrome coronarica acuta. La frequente coesistenza tra ectasia coronarica e coronaropatia ostruttiva aterosclerotica e la presenza di numerosi aspetti istopatologici comuni hanno portato ad ipotizzare che l'ectasia coronarica possa rappresentare una diversa manifestazione dell'aterosclerosi; tuttavia alcune significative differenze tra queste due patologie lasciano ancora aperta l'ipotesi che l'ectasia delle arterie coronarie possa essere un'entità patologica a se stante.

**Parole chiave.** Aterosclerosi; Ectasia coronarica; Eziopatogenesi; Malattia coronarica; Metalloproteinasi di matrice.

## BIBLIOGRAFIA

- Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78:136-41.
- Mavrogeni S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment. <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume8/Pages/Coronary-artery-ectasia-Mavrogeni.aspx#.UxcnvFKYblU> [accessed March 5, 2014].
- Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Hermann MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976;37:217-22.
- Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms: study of the etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977;62:597-607.
- Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-8.
- Giannogliou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Damvopoulou E, Parcharidis GE, Louridas GE. Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in northern Greece referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006;98:314-8.
- Sharma SN, Kaul U, Sharma S, et al. Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study. *Indian Heart J* 1990;42:365-9.
- Satran A, Bart BA, Henry CR, et al. Increased prevalence of coronary artery aneurysms among cocaine users. *Circulation* 2005;111:2424-9.
- Hill JA, Margolis JR, Feldman RL, Conti CR, Pepine CJ. Coronary arterial aneurysm formation after balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1983;52:261-4.
- De Cesare NB, Popma JL, Holmes DR Jr, et al. Clinical angiographic and histologic correlates of ectasia after directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1992;69:314-9.
- Swanton RH, Thomas MC, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary artery ectasia - a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978;40:393-400.
- Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:297-306.
- Huang Y, Mironova M, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL stimulates matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2640-7.
- Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Kartalis AN, et al. Relation of coronary artery ectasia to diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:1165-7.
- Studio su 7710 angiografie coronariche che dimostra l'associazione inversa tra diabete mellito di tipo 2 ed ectasia coronarica.**
- Pinar Bermudez E, Lopez Palop R, Lozano Martinez-Luengas I, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:473-9.
- Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, et al. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol* 1998;81:1298-304.
- Vavuranakis M, Stefanadis C, Toutouzas K, Pitsavos C, Spanos V, Toutouzas P. Impaired compensatory coronary artery enlargement in atherosclerosis contributes to the development of coronary artery stenosis in diabetic patients. An in vivo intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 1997;18:1090-4.
- Kang SS, Littooy FN, Gupta SR, et al. Higher prevalence of abdominal aortic aneurysms in patients with carotid stenosis but without diabetes. *Surgery* 1999;126:687-92.
- Blanchard JF, Armenian HK, Friesen PP. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;151:575-83.
- Ucar T, Atalay S, Tekin M, Tutar E. Bilateral coronary artery dilatation and supravalvular pulmonary stenosis in a child with Noonan syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005;26:848-50.
- Chugh R, Perloff JK, Fishbein M, Child JS. Extramural coronary arteries in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2004;94:1355-7.
- Kajinami K, Kasashima S, Oda Y, Koizumi J, Katsuda S, Mabuchi H. Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia: histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. Mod Pathol 1999;12:1174-80.**
- Valutazione macroscopica e microscopica post-mortem di un paziente di 58 anni con ectasia diffusa trivasale, deceduto per infarto miocardico e shock cardiogeno. Viene evidenziato il ruolo delle metalloproteinasi e dei rispettivi inibitori naturali specifici (TIMP) nella genesi dell'ectasia coronarica.**
- Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? Clin Res Cardiol 2007;96:331-9.**
- Rassegna sulla controversa eziopatogenesi dell'ectasia coronarica, sulla prognosi e sul trattamento.**
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.



## ECTASIA DELLE ARTERIE CORONARIE

25. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intracellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2005;16:45-50.
26. Turhan H, Erbay AR, Yasar S, Balci M, Bicer A, Yetkin E. Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;94:1303-6.
27. Li JJ, Nie SP, Qian XW, Zeng HS, Zhang CY. Chronic inflammatory status in patients with coronary artery ectasia. *Cytokine* 2009;46:61-4.
28. Triantafyllis AS, Kalogeropoulos AS, Rigopoulos AG, et al. Coronary artery ectasia and inflammatory cytokines: link with a predominant Th-2 immune response? *Cytokine* 2013;64:427-32.
29. Johanning JM, Franklin DP, Han DC, Carey DJ, Elmore JR. Inhibition of inducible nitric oxide synthase limits nitric oxide production and experimental aneurysm formation expansion. *J Vasc Surg* 2001;33:579-86.
30. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol* 1996;271(5 Pt 1):C1424-37.
31. Herouy Y, May AE, Pornschlegel G, et al. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: implications for venous ulcer formation. *J Invest Dermatol* 1998;111:822-7.
32. Stricklin GP, Li L, Jancic V, Wenczak BA, Nanney LB. Localization of mRNAs representing collagenase and TIMP in sections of healing human burn wounds. *Am J Pathol* 1993;143:1657-66.
33. Airola K, Ahonen M, Johansson N, et al. Human TIMP-3 is expressed during fetal development, hair growth cycle, and cancer progression. *J Histochem Cytochem* 1998;46:437-47.
34. O'Connor CM, FitzGerald MX. Matrix metalloproteinases and lung disease. *Thorax* 1994;49:602-9.
35. Ohta S, Imai K, Yamashita K, Matsumoto T, Azumono I, Okada Y. Expression of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) in human osteoarthritic cartilage. *Lab Invest* 1998;78:79-87.
36. Sato H, Kinoshita T, Takino T, Nakayama K, Seiki M. Activation of a recombinant membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) by furin and its interaction with tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2. *FEBS Lett* 1996;393:101-4.
37. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993;4:197-250.
38. Edwards DR, Beaudry PP, Laing TD, et al. The roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in tissue remodelling and cell growth. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(Suppl 3):S9-15.
39. Gomez DE, Alonso DF, Yoshij H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997;74:111-22.
40. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991;5:2145-54.
41. Starc R, Janezic A, Cijan A. Angiographic evidence of coronary artery ectasia: our experience. *Cor Vasa* 1991;33:288-93.
42. Farto e Abreu P, Mesquita A, Silva JA, Seabra-Gomes R. Coronary artery ectasia: clinical and angiographic characteristics and prognosis. *Rev Port Cardiol* 1993;12:305-10.
43. **Baman TS, Cole HJ, Devireddy CM, Sperling LS. Risk factors and outcomes in patients with coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2004;93:1549-51.**
- Studio sulla relazione tra fattori di rischio cardiovascolare e ectasia coronarica e sull'outcome di tali pazienti.**
44. **Kruger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("dilated coronaropathy"). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1461-70.**
- Studio su 67 pazienti con ectasia coronarica e senza ulteriori patologie cardiache finalizzato a valutare la comparsa di ischemia miocardica e l'inefficacia della terapia con nitrati.**
45. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries - a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972;84:66-71.
46. Williams MJ, Stewart RA. Coronary artery ectasia: local pathology or diffuse disease? *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;33:116-9.
47. Papadakis MC, Leontiadis E, Manginas A, et al. Frequency of coronary artery ectasia in patients undergoing surgery for ascending aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2004;94:1433-5.
48. Androulakis AE, Katsaros AA, Kartalis AN, et al. Varicose veins are common in patients with coronary artery ectasia. Just a coincidence or a systemic deficit of the vascular wall? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:519-24.
49. Travers JP, Brookes CE, Evans J, et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:230-7.
50. Yetkin E, Kilic S, Acikgoz N, et al. Increased prevalence of varicocele in patients with coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2005;16:261-4.
51. Di Mario C, Gorge G, Peters R, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:207-29.
52. Cademartiri F, Nieman K, Raaymakers RH, et al. Non-invasive demonstration of coronary artery anomaly performed using 16-slice multidetector spiral computed tomography. *Ital Heart J* 2003;4:56-9.
53. Ropers D, Baum U, Pohle K, et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation* 2003;107:664-6.
54. Cademartiri F, La Grutta L, Malagò R, et al. Prevalence of anatomical variants and coronary anomalies in 543 consecutive patients studied with 64-slice CT coronary angiography. *Eur Radiol* 2008;18:781-91.
55. Sardanelli F, Molinari G, Zandrino F, Balbi M. Three-dimensional, navigator-echo MR coronary angiography in detecting stenoses of the major epicardial vessels, with conventional coronary angiography as the standard of reference. *Radiology* 2000;214:808-14.
56. Manginas A, Cokkinos DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J* 2006;27:1026-31.
57. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, et al. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995;91:1375-80.