

Trombosis de aneurisma del tronco coronario izquierdo en paciente joven con infarto agudo de miocardio

Irais Cristal Ortiz-Vázquez,* Beatriz Carolina Mendoza-Pérez,* Alejandra Madrid-Miller,* Víctor Manuel Lozano-Torres,* Irma Isordia-Salas,** Gabriela Borrero-Sánchez*

Resumen

Introducción: la frecuencia de aneurisma del tronco coronario izquierdo es de 0.1%, la aterosclerosis es la principal causa. El estándar de oro para el diagnóstico es la angiografía. Dependiendo de la severidad de las estenosis coronarias coexistentes y de la presentación clínica, los pacientes pueden ser tratados con fármacos o invasivamente.

Caso clínico: masculino de 44 años con tabaquismo, sobrepeso y dislipidemia. Presentó dolor precordial tipo opresivo, disnea y diaforesis; el electrocardiograma mostró elevación del segmento ST de la región anterior extensa y lateral alta, la curva enzimática fue positiva para infarto. Se trató con estreptocinasa a las 3 horas de evolución, sin presentar criterios indirectos de reperfusión, por lo que se envió a angioplastía de rescate en presencia de choque cardiogénico, encontrando trombosis de aneurisma del tronco coronario izquierdo, debido a los hallazgos se revascularizó con puentes de arteria mamaria a la descendente anterior y vena safena a la marginal obtusa, sin embargo su evolución fue tórpida en el postoperatorio. Se realizó determinación del polimorfismo genético para 4G/5G del PAI-1, PLA1/A2 en gen glicoproteína IIIa y Glu298Asp en el gen de la enzima endotelial del óxido nítrico.

Conclusiones: el aneurisma del tronco coronario izquierdo es raro, puede ser un hallazgo en un infarto agudo de miocardio y ser un evento grave por la dificultad de reperfusión como en este caso, la búsqueda de factores genéticos relacionados a hipofibrinolisis podría guiar la estratificación y el tratamiento farmacológico, intervencionista y o quirúrgico.

Palabras clave: aneurisma del tronco coronario izquierdo, infarto agudo del miocardio con elevación del ST, polimorfismos, marcadores genéticos.

Abstract

Introduction: The left main coronary artery aneurysm is rare, with an incidence of 0.1%, being the atherosclerosis its main etiology. Angiography is the gold standard for diagnosis and treatment. Depending on the severity of coexisting coronary stenosis, patients with left main coronary artery aneurysms can be effectively managed either surgical or pharmacologically.

Clinical case: We present a case of a 44 year-old male with a history of obesity, smoking and dyslipidemia, complaining of oppressive chest pain, dyspnea and diaphoresis. An electrocardiogram showed an ST-segment elevation on the anterior and lateral wall and positive enzymatic curve for infarction. He was initially treated with streptokinase with no reperfusion evidence after 3 hours of the onset of symptoms, so he underwent to rescue angioplasty. Angiography reported left main coronary artery aneurysm thrombosis. Afterwards, he presented cardiogenic shock and was revascularized with a coronary artery bypass graft of the mammary artery to the left anterior descending artery and the saphenous vein to the obtuse marginal, however he did not survive. Determination for 4G/5G PAI-1 polymorphism, glycoprotein IIIa PLA1/A2 gene and Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene was performed.

Conclusions: Left main coronary artery aneurysms are rare, being a finding in an acute myocardial infarction as a serious situation because of the challenging reperfusion techniques that are implied, such as in this case. The search for genetic factors related with hypofibrinolysis could guide stratification and therapy towards medical surgical or interventional management.

Key words: Left main coronary artery aneurysm, ST elevation acute myocardial infarct, polymorphism, genetic markers.

Introducción

El aneurisma del tronco coronario izquierdo no es común, la frecuencia reportada es de 0.1% en las series más grandes.^{1,2} La principal causa es la aterosclerosis (50%); otras causas reportadas son las enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, traumatismos, infecciones micóticas, congénitas e idiopáticas.³ Estudios previos han demostrado una influencia genética en el desarrollo de los aneurismas coronarios, la frecuencia va del 1.2 al 4.9%, como un hallazgo en pacientes sometidos a una angiografía coronaria, predomina en la arteria coronaria derecha y en el sexo masculino.⁴ Los mecanismos más frecuentes se deben al incremento de la

* Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI
** Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis. Hospital General Regional 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro
Instituto Mexicano del Seguro Social

Correspondencia:

Dra. Irais Cristal Ortiz Vázquez / Dra. Gabriela Borrero Sánchez.
Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.
Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores Delegación Cuauhtémoc; C.P. 06725. D.F. México
Tel.: 56276900
Correo electrónico: iraiscris24@hotmail.com, gborrayos@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 25-11-2011

Aceptado para publicación: 02-04-2012

proteólisis de las proteínas de la matriz extracelular, estimulación crónica por el óxido nítrico endógeno y la exposición de las células endoteliales a la hipoxia.^{5,6} Los pacientes pueden cursar asintomáticos, manifestarse con angina de esfuerzo, infarto agudo del miocardio o muerte súbita.^{7,8}

En la última década se han producido importantes avances en genética molecular que permiten identificar numerosos polimorfismos en las proteínas de la coagulación, sistema fibrinolítico, receptores plaquetarios, enzima relajante del endotelio y en el metabolismo de la homocisteína que son factor de riesgo para infarto agudo de miocardio especialmente en jóvenes; se estima que contribuye del 20 al 60%, siendo la primera causa de muerte en nuestro país y en el mundo.⁹⁻¹¹ Los factores de riesgo predisponentes tales como: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y tabaquismo toman gran importancia; que a su vez se potencializan con el impacto que tienen los factores genéticos identificados en nuestra población para la presencia de infarto agudo de miocardio en jóvenes de acuerdo a lo reportado por nuestro grupo.

El estándar para el diagnóstico de aneurisma del tronco coronario izquierdo es la angiografía coronaria,¹² aunque también suelen detectarse con ecocardiografía, tomografía computada y resonancia magnética. El tratamiento puede ser farmacológico cuando es un hallazgo, sin embargo en situaciones graves el tratamiento es intervencionista con colocación de Stent o revascularización con puentes aorto-coronarios urgentes.¹³⁻¹⁷

Nuestro objetivo es reportar un caso grave de infarto agudo de miocardio en un paciente joven con aneurisma del tronco coronario izquierdo que demuestra el impacto de esta enfermedad, la importancia de los factores de riesgo tradicionales y por primera vez en nuestro país el impacto de los factores genéticos asociados a hipofibrinolisis.

Caso clínico

Masculino de 44 años de edad con peso de 81 kg, talla 1.63 m. Carga genética para diabetes mellitus por línea materna e hipertensión arterial sistémica por línea paterna. Como factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis destacan: el sexo, tabaquismo durante 5 años a razón de 5 cigarros al día, dislipidemia de 6 meses de detección sin tratamiento farmacológico, obesidad con índice de masa corporal de 31.1, y sedentarismo. Inició con dolor precordial opresivo intensidad 9/10 irradiado a brazo izquierdo de una hora de duración, acompañado de descarga neurovegetativa, acude al hospital a las 3 horas de inicio del cuadro y se diagnostica infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST anterior extenso y lateral alto, se procede a trombolisis con estreptocinasa 1.5 millones de unidades sin

presentar criterios de reperfusión en su hospital de segundo nivel y es referido al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ingresa con presión arterial sistémica de 90/60 mm/Hg, frecuencia cardiaca 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto, saturación arterial de oxígeno 88%, con ingurgitación yugular grado II, ruidos cardíacos rítmicos, con tercer ruido, sin soplos. Pulmones con estertores congestivos en ambas bases. Se le realizó un electrocardiograma (figura 1) que muestran la elevación del segmento ST anterior y lateral; la radiografía de tórax con cardiomegalia grado I e hipertensión venocapilar grado II. La determinación enzimática mostró creatinfosfocinasa de 3085 U/l, fracción MB de 316, troponina I 22.4 ng/ml. La biometría hemática con Hb 12.1 g/dL, plaquetas 156,000 miles/mcL, leucocitos 12,300 miles/mcL, tiempo de protrombina 13 s, tiempo parcial de tromboplastina activado de 29 s, INR 1.1. Se realizó determinación de polimorfismo genético para 4G/5G del PAI-1, PLA1/A2 en gen glicoproteína IIIa y Glu298Asp en el gen de la enzima endotelial del óxido nítrico mediante técnica inmunoenzimática. La genotipificación del polimorfismo 4G/5G en el promotor del PAI-1 se realizó mediante la amplificación con técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), encontrando los siguientes polimorfismos: 4G/5G, PLA1/A2 y Asp/Asp, lo que representa ser portador de dos alelos de riesgo como son 4G y A2, además de ser homocigoto para el alelo de riesgo Asp 298.

La angiografía coronaria, mostró: un tronco coronario izquierdo aneurismático con imagen de trombo en su interior, no se observa arteria descendente anterior, ni circunfleja. La coronaria, derecha es dominante sin lesiones significativas (figuras 2, 3 y 4). Se decidió ante el estado de choque realizar revascularización miocárdica con puentes de arteria mamaria interna izquierda a la descendente anterior y de vena safena reversa a marginal obtusa, con hallazgos de cardiomegalia grado III, dilatación biventricular con tejido isquémico friable en pared anterior y lateral del ventrículo izquierdo, hipocinesia generalizada. Ingresa a la Terapia Posquirúrgica con evolución tórpida y fallecimiento a pesar del tratamiento con inotrópicos y soporte ventricular.

Discusión

La enfermedad arterial coronaria representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. En México se considera un problema de salud pública. El infarto agudo de miocardio representa la máxima complicación aterotrombótica de la enfermedad arterial coronaria. Es el resultado de la combinación entre factores genéticos y ambientales, se presenta en un 10% en individuos jóvenes menores de 45 años de edad y se estima que el componente



Figura 1. Electrocardiograma con ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto, AQRS 0°, lesión y necrosis anterior extensa y lateral alta.

genético contribuye en un alto porcentaje.¹⁸ Recientemente se han descrito algunas variantes alélicas denominadas polimorfismos (cambios en la secuencia de DNA presente en el 1% de la población) asociadas a incremento en el riesgo para la enfermedad aterotrombotica coronaria en diversas poblaciones en todo el mundo.¹⁹ Se han identificado algunos polimorfismos presentes en las proteínas del sistema fibrinolítico como lo es el 4G/5G en el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), el cual es la principal enzima encargada de la disolución del coágulo, y consiste en la inserción / delección de una base guanina en la región promotora en la posición -675 dando como resultado la presencia de los alelos 4G o 5G. Además, se ha demostrado que el polimorfismo contribuye a la regulación de la concentración de PAI-1 plasmático siendo mayor en los individuos homocigotos para el alelo 4G (4G/4G) una concentración menor en los heterocigotos (5G/5G) y una intermedia en los heterocigotos (4G/5G). Lo anterior es debido a que el alelo 4G se une a diferencia de una proteína represora y el 5G carece de esta unión a dicha proteína. Por primera vez en

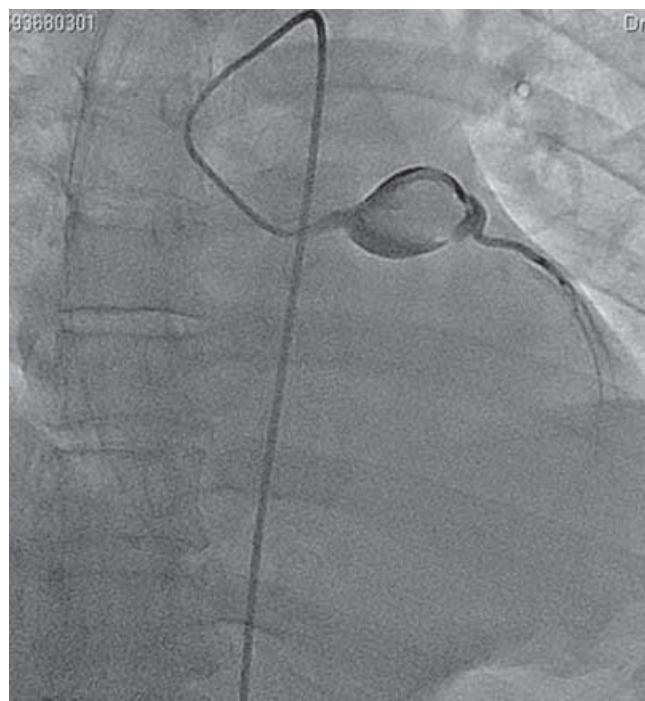


Figura 2. Proyección oblicua anterior derecha con craneal que muestra el tronco coronario izquierdo aneurismático.

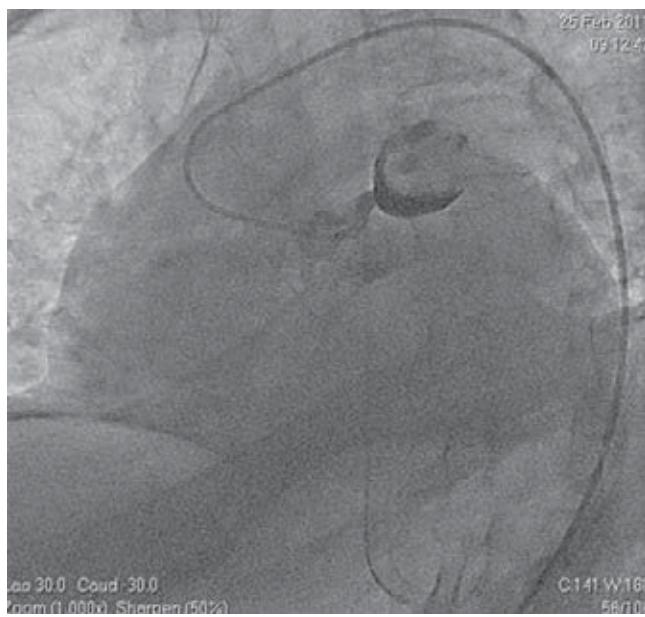


Figura 3. Proyección oblicua anterior izquierda con caudal mostrando el tronco coronario izquierdo aneurismático con trombo en su interior.

Méjico reportamos que el alelo 4G representa un riesgo independiente para infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (CEST) en sujetos ≤ 45 años y el alelo 4G

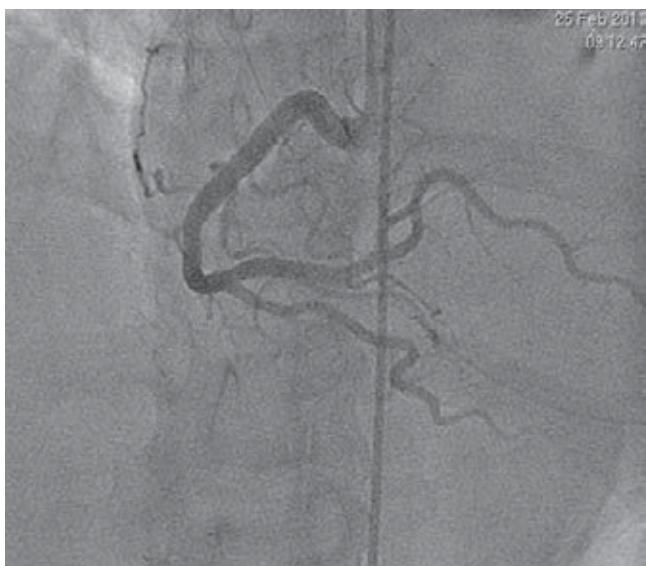


Figura 4. Proyección anteroposterior donde se muestra la arteria coronaria derecha que es dominante y sin lesiones significativas.

se asoció a mayor concentración de PAI-1 circulante.^{20,21} Lo anterior nos muestra que los sujetos portadores del alelo 4G tienen un estado pro trombótico a expensas de una disminución de la fibrinólisis.

La glicoproteína plaquetaria transmembranal IIb/IIIa es un receptor plaquetario y miembro de la familia de las moléculas de adhesión denominadas integrinas que se unen al fibrinógeno y al factor de von Willebrand (FvW), lo cual promueve la agregación plaquetaria y la trombosis. El gen que codifica para esta glicoproteína se encuentra en el exón 2. Existe un polimorfismo en esta proteína el cual consiste en un cambio del aminoácido leucina (PIA1) por uno de prolina (PIA2) en la posición 33 de la molécula. La forma más común de la proteína contiene la secuencia de leucina (85%), mientras que la prolina se encuentra en un 15%. Estudios han demostrado que la presencia del polimorfismo en esta proteína produce incremento en su unión con el fibrinógeno lo que favorece el desarrollo de trombosis arterial y con ello la aparición de eventos trombóticos en territorio coronario o cerebral vascular.^{9,22} Nuestro grupo ha demostrado por primera vez en México que el alelo PIA2 se asocia con incremento en el riesgo para infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (infarto agudo de miocardio CEST) en jóvenes ≤ 45 año.²⁰ Es decir, los pacientes portadores del alelo de riesgo PIA2 presentan incremento de la agregabilidad plaquetaria, lo cual favorece el desarrollo y permanencia del trombo.

Diversos estudios han demostrado que la presencia de polimorfismo en el gen de la enzima endotelial NOS producida por el cambio de una base de guanina por una de

timina G894T, por una substitución de Glu por Asp en la posición 298 Glu298Asp en la molécula de dicha proteína. Esta sustitución promueve el rompimiento de la función de eNOS; dicho polimorfismo está asociado con disfunción endotelial en pacientes con enfermedad arterial coronaria.^{20,23} Hemos demostrado que el alelo 298Asp del polimorfismo Glu298Asp en el gen de la enzima del óxido nítrico endotelial se asocia de manera independiente para infarto agudo de miocardio CEST en sujetos jóvenes Mexicanos ≤ 45 años.⁹ El polimorfismo C677T localizado en el gen de la enzima 5,10 metilenetetrahidrofolato reductasa representa un factor protector para el desarrollo de infarto agudo de miocardio en sujetos jóvenes.^{20,22}

Debido a lo anterior se analizaron estos 4 genotipos en el paciente y mostramos un caso con la combinación de factores de riesgo tradicionales para enfermedad arterial coronaria, como hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y la combinación con factores genéticos expresado en los polimorfismos referidos, muestran un efecto sinérgico entre ellos como en este caso, que a su vez favorece un estado protrombótico, además de una disfunción endotelial inicial, incremento en la formación de trombos plaquetarios y disminución del proceso fibrinolítico; por lo que documentamos el primer caso con infarto agudo de miocardio en presencia de aneurisma del tronco coronario izquierdo complicado con trombosis. Con ambos factores de riesgo: tradicionales y genéticos, que se presentaron en un caso muy grave complicado, con pocas posibilidades de tratamiento, y por ello con mal pronóstico. Por lo tanto es importante que ante el hallazgo de aneurismas del tronco coronario izquierdo en pacientes jóvenes asintomáticos o con síntomas menores se busquen también la presencia de factores genéticos que le predispongan a fenómenos trombóticos o hipofibrinolítico, en donde es de gran importancia su detección para dar tratamiento a los pacientes con anticoagulación formal, y atención integral más invasiva para estos pacientes.

Conclusiones

Por primera vez identificamos un caso poco frecuente, de un paciente joven con trombosis de aneurisma del tronco coronario izquierdo, asociado a una interacción entre factores tradicionales y genéticos, con variantes localizadas en proteínas que favorecen un estado de hipofibrinolisis, como lo es debido a polimorfismo 4G/5G en PAI-1, incremento de la actividad plaquetaria por polimorfismo PLA2/A2 en el gen glicoproteína IIIa y disfunción endotelial por la presencia del Glu298Asp en el gen de la enzima endotelial del óxido nítrico, con desenlace fatal a pesar de todas las

estrategias de revascularización. Cuando el diagnóstico es un hallazgo, la búsqueda de factores genéticos relacionados a hipofibrinolisis, incremento en la agregación plaquetaria y disminución en la producción del óxido nítrico, podría guiar el tratamiento con anticoagulación; intervencionista con colocación de Stent, reconstrucción, exclusión o revascularización con puentes aortocoronarios para incrementar la posibilidad de reducir eventos catastróficos como el caso presentado.

Referencias

1. Ozkan M, Yildiz M, Koker I. Giant left main coronary artery aneurysm. *Can J Cardiol* 2007;23(9):743.
2. Topaz O, DiSciascio G, Cowley MJ, Goudreau E, Soffer A, Nath A, et al. Angiographic features of the left main coronary artery aneurysms. *AM J Cardiol* 1991;67(13):1139-1142.
3. Lenihan DJ, Zeman MH, Collins MGJ. Left main coronary artery aneurysm in association with severe atherosclerosis: A case report and review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23(1):28-31.
4. Syed M, Lesch M. Coronary artery aneurysm: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40(1):77-84.
5. Park SH, Kim SE, Ryu SK. Left main coronary artery aneurysm with chronic total occlusion of both left coronary arteries in a young athlete. *Heart* 2001;85(1):e1. (<http://www.heartjnl.com/cgi/content/full/85/1/e1>)
6. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26(1):74-84.
7. Gunduz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Uyan C. Spontaneous Rupture of a Coronary Artery Aneurysm. A Case Report and Review of the Literature. *Jpn Heart J* 2004;45(2):331-336.
8. Thompson AR, Drenos F, Hafez H, Humphries SE. Candidate Gene Association Studies in Abdominal Aortic Aneurysm Disease: A Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(1):19-30.
9. Isordia-Salas I, Mendoza-Valdez AL, Almeida-Gutiérrez E, Borrayo-Sánchez G. Genetic factors of the hemostatic system in young patients with myocardial infarction. *Cir Ciruj* 2010;78(1):87-91.
10. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic Determinants of Arterial Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(2):216-229.
11. Huerta-Robles B. Epidemiología de los síndromes coronarios agudos (SICA). *Arch Card Mex* 2007;77(4):214-218.
12. Sokmen G, Tuncer C, Sokmen A, Suner A. Clinical and angiographic features of large left main coronary artery aneurysms. *Int J Cardiol* 2008;123(2):79-83.
13. Pinheiro BB, Fagundes WV, Gusmão CA, Lima AM, Santos LH, Vieira GB. Surgical management of a giant left main coronary artery aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:751-752.
14. Bruhin R, Stock UA, Breuer M, Whalers Th. Successful in situ repair of a symptomatic left main coronary artery aneurysm by a saphenous vein graft. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2004;3(3):434-436.
15. Unic D, Mihaljevic T, Leacche M, Gasparovic H, Albert MA, Byrne JG. Surgical Treatment of a Large Left-Main Coronary Artery Aneurysm. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52(4):230-231.
16. Lima B, Varma SK, Lowe JE. Nonsurgical Management of Left Main Coronary Artery Aneurysms: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Tex Heart Inst J* 2006;33(3):376-379.
17. Erol MK, Bozkurt E, Arslan S. Percutaneous sealing of coronary aneurysm by grafted stent implantation. *Heart* 2004;90(11):1309-1311.
18. Garg N, Moorthy N. Left main coronary artery aneurysm: an uncommon aetiology for myocardial infarction in the Young. *Cardiol Young* 2010;20(5):584-586.
19. Roberts R, Stewart AF, Wells GA, Williams KA, Kavaslar N, McPherson R. Identifying genes for coronary artery disease: An idea whose time has come. *Can J Cardiol* 2007;23(Suppl A):7A-15A.
20. Isordia-Salas I, Leaños-Miranda A, Sainz IM, Reyes-Maldonado E, Borrayo-Sánchez G. Asociación entre el polimorfismo 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y el infarto agudo de miocardio con elevación del ST en pacientes jóvenes. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(4):365-372.
21. Isordia-Salas I, Leaños-Miranda A, Borrayo-Sánchez G. The Glu298ASP polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature ST elevation myocardial infarction in Mexican population. *Clin Chim Acta* 2010;411(7-8):553-557.
22. Isordia-Salas I, Trejo-Aguilar A, Valadés-Mejía MG, Santiago-Germán D, Leaños-Miranda A, Mendoza-Valdés L, et al. C677T Polymorphism of the 5,10 MTHFR Gene in Young Mexican Subjects with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Arch Med Res* 2010;41(4):246-250.
23. Rossaak JI, Van Rij AM, Jones GT, Harris EL. Association of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of plasminogen activator inhibitor-1 with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000;31(5):1026-1032.