

Hjärtinfarkt med normala kranskärl vanligt hos kvinnor

MINCA – speciell form av hjärtinfarkt



MIKA SKEPPHOLM, avdelningsläkare, medicinska kliniken, Danderyds sjukhus

STEFAN AGEWALL, docent, överläkare, hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

PETTER LJUNGMAN, avdelningsläkare, hjärtkliniken, Södersjukhuset

MARIA DANIEL, avdelningsläkare, medicinska kliniken, Capio S:t Görans sjukhus

MICHAEL ERIKSSON, biträdande överläkare, hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

CLAES HOFMAN-BANG, med dr, överläkare

KARIN MALMQVIST, med dr, överläkare; de båda sistnämnda medicinska kliniken, Danderyds sjukhus

ULRIKA REISTAM, ST-läkare
BERTIL SVANE, docent, överläkare

PER TORNVALL, docent, överläkare per.tornvall@karolinska.se de tre sistnämnda hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset; samtliga Stockholm

En hjärtinfarkt förorsakas av ruptur av ett ateromatöst plack eller endotelerosion i ett kranskärl. Kärlskadan leder till trombocyttaggregat som helt eller delvis ockluderar kärlet, varvid ischemi uppkommer i den berörda delen av hjärtmuskeln, vilket oftast resulterar i centrala bröstsmärtor.

Diagnosen hjärtinfarkt konfirmeras med förhöjda nivåer av hjärtskademarkörer i form av troponin I eller T i blodet. Det är vanligt med EKG-förändringar, i form av ST-sänkningar eller ST-höjningar, och regionala rörelseavvikelser vid ekokardiografi. Andra symtom än centrala bröstsmärtor kan också tyda på hjärtinfarkt, framför allt arytmier som atrioventrikulärt block eller ventrikeltakykardi/-flimmer, men även kardiogen chock och lungödem.

Vid utredning med kranskärlsröntgen ses vanligen förändringar i form av akuta ocklusioner, förträngningar av olika grad och/eller ateromatösa plack. Kranskärlsröntgen, som ofta utförs under vårdtiden, speglar inte nödvändigtvis förhållandena under utvecklingen av själva hjärtinfarkten. Denna process är ofta dynamisk med varierande grad av flödeshinder beroende på spasm och trombos.

MINCA – hjärtinfarkt med angiografiskt normala kranskärl

Ibland finner man vid kranskärlsröntgen hos patienter som uppfyller kriterier för diagnosen hjärtinfarkt endast lätt ateromatös eller angiografiskt normala kranskärl. I litteraturen kallas detta för MINC eller MINCA (myocardial infarction with normal coronary arteries).

Det är oklart hur pass vanligt detta tillstånd är; uppgifter i lit-

»Kvinnor hade betydligt högre förekomst av angiografiskt normala kranskärl än män (32 procent vs 2 procent, $P < 0,001$).«

teraturen varierar mellan 1 och 12 procent beroende på undersökt patientmaterial och hur man definierat normala kranskärl.

Vid MINCA är yngre patienter överrepresenterade jämfört med vid hjärtinfarkt med kranskärlsförträngningar. Tidigare angina pectoris eller hjärtinfarkt är ovanligt hos dessa patienter, och riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom saknas ofta [1]. Det har rapporterats att MINCA-patienter oftare har feber dagarna före symtomdebut [2], liksom migränbesvär [3], Raynauds fenomen [4, 5] och SLE (systemisk lupus erythematosus) [6]. Prognosen för patienter med MINCA anges vara bättre än för patienter med hjärtinfarkt med angiografiska förändringar [7].

Mekanismerna bakom MINCA är ofullständigt klarlagda och sannolikt komplexa. Det har spekulerats i att trombocyttaggregat och vasospasm utan plackruptur kan vara bidragande orsaker. Trombocyttagregat kan bilda en trombos med kort halveringstid, vilken temporärt ockluderar kärllumen och därmed ger upphov till ischemi [8]. Prevalensen för hyperkoagulativa tillstånd, som APC-resistens (APC = aktiverat protein C), är enligt vissa rapporter ökad hos hjärtinfarktpatienter med angiografiskt normala kranskärl [9, 10].

Det är väl känt att vasospasm kan leda till ischemi som diagnostiseras som övergående ST-höjningar på EKG. I en studie på 130 patienter med angiografiskt normala kranskärl har man visat att en abnorm vasoreaktivitet i kranskärlen, som svar på sympatikusstimulering, är associerad med ökad risk för framtida kardiovaskulära händelser [11].

En i Sverige ovanlig orsak till MINCA är kokainmissbruk, där vasospasm torde spela en avgörande roll [12].

Distala embolier från endokarditer och aortadissection, som stänger av kranskärlsavgångarna, kan också leda till hjärtinfarkt. I detta sammanhang kan det nämnas att man utifrån kliniska observationer har spekulerat över om det finns ett samband mellan MINCA och paroxysmalt förmaksflimmer [13]. Vid takyarytmier med hög kammarfrekvens blir genomblödningen av hjärtmuskeln försämrad till följd av förkortad diastole. Risken för myokardskada är sannolikt beroende av såväl hjärtfrekvens som förekomst av hypertrofi, och därmed föreligger ofta svårighet att avgöra huruvida takyarytmin är orsak till eller sekundär till myokardskadan.

Även infektiösa agens torde kunna ha betydelse för uppkomst av MINCA. I en studie har man påvisat att prevalensen av antikroppar mot cytomegalovirus, Chlamydia pneumoniae

SAMMANFATTAT

Hjärtinfarkt med angiografiskt normala kranskärl är relativt vanligt hos kvinnor; enligt en Stockholmsstudie drabbas ungefär en tredjedel av kvinnor med förstagsinfarkt av denna speciella form av hjärtinfarkt, även kallad MINCA (myocardial infarction with normal coronary arteries).
Lungemboli och myokardit, som såväl symtomatiskt som

laboriemässigt kan likna hjärtinfarkt, bör aktivt uteslutas vid denna form av hjärtinfarkt.

Prognosen vid hjärtinfarkt med normala kranskärl är god.
Behovet av studier är stort för att på sikt kunna erbjuda denna grupp hjärtinfarktpatienter, som ofta har psykosocial problematik, ett strukturerat omhändertagande.

och *Helicobacter pylori* var högre hos patienter med MINCA än hos matchade friska kontroller [3], något som inte har kunnat verifieras i andra studier.

Psykosociala faktorer spelar sannolikt en roll vid MINCA, även om de inte etiologiskt säkert kunnat kopplas ihop med tillståndet. Trots lugnande besked om god prognos har patienterna ofta fortsatt lidande med återanpassningssvårigheter, med åtföljande hög sjukvårdskonsumtion [14].

En ny undergrupp av MINCA har nyligen identifierats. Detta sk takotsubo-syndrom innebär att kvinnor i stressfyllda situationer insjuknar i hjärtinfarkt med bröstsmärtor; ofta ses ST-förhöjningar på EKG. Uppträcket av denna patientgrupp är sannolikt en följd av att vi idag i större utsträckning utför kranskärlsröntgen akut vid hjärtinfarkt med ST-höjning. Typiskt för takotsubo i det akuta skedet är att vänsterkammarsangiografi visar generellt nedsatt kontraktilitet av vänsterkammarens apikala delar, vilken inte kan förklaras av ischemi från endast ett kranskärl. Patienterna får ofta kraftiga stegringar av hjärtskademarkörerna, men efter en vecka är vänsterkammarsfunktionen normal, mätt med ultraljud [15].

Takotsubo-syndromet är för närvarande mycket uppmärksammat, men det torde vara ovanligt, med en förekomst på mindre än 1 procent av alla hjärtinfarkter.

Eftersom begreppet MINCA i ett etiologiskt perspektiv är heterogent, blir differentialdiagnostiken naturligtvis svår, och det kan t ex ibland vara omöjligt att utan biopsi skilja myokardit från hjärtinfarkt [16]. Den för tillfället gängse diagnostiken där man vid angiografi visuellt bedömer kranskärlen är sannolikt inte tillräcklig. Med förfinad teknik som intravaskulärt ultraljud [17] eller tomografisk röntgenteknik [18] kan man sannolikt påvisa aterosklerotiska förändringar hos flera av de patienter som uppvisar normala fynd vid kranskärlsröntgen.

Lungemboli kan, liksom myokardit, symtomatiskt imitera hjärtinfarkt och också orsaka stegring av hjärtskademarkörer. Detta är sannolikt en följd av ischemi på grund av en hastigt påkommen högerkammerbelastning. Här blir gränsdragningen svår (liksom vid hjärt- och njursvikt, som ibland går med förhöjda hjärtskademarkörer) gentemot hjärtinfarkt med angiografiskt normala kranskärl.

Incidenstudie visade normala kranskärl hos 7 procent

En svensk studie utförd på 1980-talet, då ospecifika hjärtmärkörer användes, visade att 10 procent av alla hjärtinfarktpati-

»Dessbättre är prognosen utmärkt för patienter med hjärtinfarkt och angiografiskt normala kranskärl, och orsaken härtill torde främst kunna härledas till ålder, god vänsterkammarsfunktion och låg förekomst av diabetes mellitus.«

enter i åldersgruppen 40–54 år hade normala kranskärl. I denna studie, där patienterna angiograferades 3 månader efter hjärtinfarkten, fanns en tendens till att MINCA var vanligare hos kvinnor [19].

För att uppskatta incidensen av hjärtinfarkt med angiografiskt normala kranskärl med modern diagnostik registrerades konsekutivt alla patienter under 70 år med troponinstegring och symtom tydande på hjärtinfarkt under en 3-månadersperiod (mars–maj 2003) på hjärtintensivvårdsavdelningarna på Danderyds sjukhus, Huddinge sjukhus, Karolinska sjukhuset, Catio S:t Görans sjukhus och Södersjukhuset i Stockholm. Patienter med anamnes på tidigare hjärtinfarkt exkluderades.

Diagnosen hjärtinfarkt baserades på biokemiska markörer med stöd av symtom på hjärtinfarkt, i enlighet med nationella riktlinjer. Under den aktuella tidsperioden registrerades 166 konsekutiva patienter (21 procent kvinnor) med akut hjärtinfarkt för första gången.

Kranskärlsröntgen utfördes under vårdtiden på 92 procent av patienterna (77 procent av kvinnorna och 95 procent av männen, $P < 0,001$). Av dessa hade 93 procent förträngningar; 7 procent hade angiografiskt normala kranskärl (varav 4 procent med tecken till minimal ateroskleros). Av dessa hade 36 procent normalt EKG.

Åldern för patienterna med hjärtinfarkt och angiografiskt normala kranskärl var 59 ± 8 år jämfört med 57 ± 8 år för övriga hjärtinfarktpatienter. Kvinnor hade betydligt högre förekomst av angiografiskt normala kranskärl än män (32 procent vs 2 procent, $P < 0,001$).

Ekokardiografisk undersökning utfördes på 89 procent av patienterna (74 procent av kvinnorna och 92 procent av männen, $P < 0,001$).

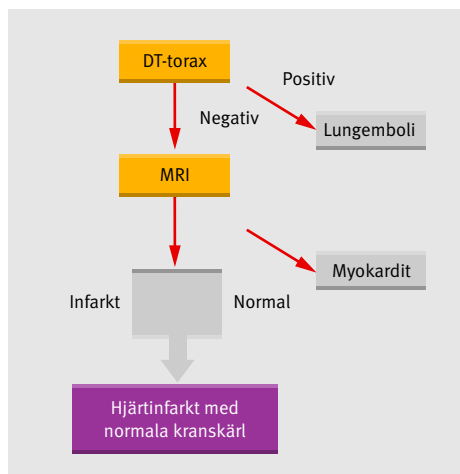
För att bekräfta frekvensen angiografiskt normala kranskärl har registerdata från Karolinska Universitetssjukhuset Solna analyserats (<http://www.ucr.uu.se/scaar>; år 2000–2005 förekom angiografiskt normala kranskärl i 8 procent av alla fall med hjärtinfarkt med ST-förhöjning, vilket stämmer bra överens med ovanstående resultat.

Studie planeras för att kunna erbjuda strukturerad vård

Även om MINCA får betecknas som ovanligt, är tillståndet inte betydelselöst med tanke på att cirka 25 000 personer årligen drabbas av hjärtinfarkt i Sverige.

Patienter med hjärtinfarkt och angiografiskt normala kranskärl kan behöva utvidgad utredning för att utesluta såväl lungemboli som myokardit. Datortomografi av torax torde vara etablerad standard för att utesluta lungembolier. I diagnostiken av myokardit har man hittills varit hänvisad till myokardbiopsi, som är en invasiv undersökning förknippad med en liten men inte obetydlig risk. Vid biopsi löper man dessutom risk att missa fläckvisa inflammationshärddar, trots flera tagställen. Nyligen har möjligheten att diagnostisera myokardit med MRI-teknik beskrivits [20], vilket innebär en möjlighet till förenkla och förfinad diagnostik.

Vidare kan MINCA-patienterna behöva ett särskilt omhändertagande, inte minst med tanke på att denna grupp sannolikt har omfattande psykosocial problematik [14]. Dessbättre är prognosen utmärkt för patienter med hjärtinfarkt och angio-



Figur 1. Handläggning av patient med hjärtinfarkt med angiografiskt normala kranskärl.

»En sådan strukturerad utredning kommer att leda till att vi får en något mindre, men »äkta«, grupp MINCA-patienter, där inflammation/autoimmunitet, tromboemboliska tillstånd och endotel-dysfunktion har etiologisk betydelse.«

grafiskt normala kranskärl, och orsaken här till torde främst kunna härledas till ålder, god vänsterkammerfunktion och låg förekomst av diabetes mellitus.

Ett intressant bifynd vid registreringen av MINCA-patienter i Stockholm är att kvinnor utreddes i lägre grad med kranskärlsröntgen och ultraljud, vilket är förvånande med tanke på det fokus på kvinnor med kranskärlssjukdom som har funnits i Sverige. Även om det finns oklarheter i hur vi ska behandla kvinnor med kranskärlssjukdom, finns det utrymme för att förbättra utredningen av kvinnor med hjärtinfarkt.

Sannolikt är MINCA en heterogen grupp av patienter, och troligen får en del av dem fel diagnos. Vi föreslår därför att dessa patienter ska utredas systematiskt enligt flödesschemat i Figur 1. En sådan strukturerad utredning kommer att leda till att

vi får en något mindre, men »äkta«, grupp MINCA-patienter, där inflammation/autoimmunitet, tromboemboliska tillstånd och endotel-dysfunktion kan ha etiologisk betydelse.

Det vore därför av stort intresse att studera ett större antal MINCA-patienter, som utretts på ett systematiskt sätt med avseende på trombocyt- och koagulationsfaktorer, inflammatoriska faktorer, endotelfunktion samt med intravaskulärt ultraljud alternativt röntgentomografisk teknik, och att jämföra denna patientgrupp med patienter med kranskärlsförträngningar respektive friska försökspersoner.

Vi planerar därför i Stockholmsregionen en studie, som inte bara innefattar provtagning och undersökningar i forsknings-syfte, utan även ett strukturerat omhändertagande av dessa patienter. En sådan studie är inte minst angelägen i ett genusperspektiv, eftersom MINCA drabbar framför allt kvinnor.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Kardasz I, De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med.* 2007;261:330-48.
- Khan IA, Ansari AW. Myocardial infarction in pre-menopausal women with angiographically normal coronary arteries. *Postgrad Med J.* 1998;74:671-2.
- Ammann P, Marschall S, Kraus M, Schmid L, Angehrn W, Krapf R, et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest.* 2000;117:333-8.
- Vincent GM, Andersson JL, Marchall HW. Coronary spasm producing thrombosis and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983;309:220-3.
- Miller D, Waters DD, Warnica W, Szlachcic J, Kreeft J, Theroux P. Is variant angina the manifestation of generalized vasospastic disorder? *N Engl J Med.* 1981;304:763-6.
- Rangel A, Lavalle C, Chavez E, Jimenez M, Acosta JL, Badui E, et al. Myocardial infarction in patients with systemic lupus erythematosus with normal findings from coronary arteriography and without coronary vasculitis – case reports. *Angiology.* 1999;50:245-53.
- Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML; for the APPROACH Investigators. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2005;95:261-3.
- Haerem JW. Sudden coronary death: the occurrence of platelet aggregation in the epicardial arteries of man. *Atherosclerosis.* 1971;14:417.
- Mansourati J, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost.* 2000;83:822-5.
- Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:717-22.
- Schindler TH, Hornig B, Buser PT, Olschewski M, Magosaki N, Pfisterer M, et al. Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients with normal coronary angiograms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:495-501.
- Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med.* 2001;345:351-8.
- Shen W, Feng Y, Gong L. Atrial fibrillation and coronary artery disease. *Chin Med Sci J.* 1993;8:177-9.
- Potts SG, Bass CM. Psychosocial outcome and use of medical resources in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries: a long-term follow-up study. *QJM.* 1993;86:583-93.
- Wittstein IL, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352:539-48.
- Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart.* 2000;84:245-50.
- al-Khalili F, Svane B, Di Mario C, Prati F, Mallus MT, Ryden L, et al. Intracoronary ultrasound measurements in women with myocardial infarction without significant coronary lesions. *Coron Artery Dis.* 2000;11:579-84.
- Caussin C, Ohanessian A, Lancelin B, Rahal S, Hennequin R, Dambrin G, et al. Coronary plaque burden detected by multislice computed tomography after acute myocardial infarction with near-normal coronary arteries by angiography. *Am J Cardiol.* 2003;92:849-52.
- Johansson S, Bergstrand R, Schlossman D, Selin K, Vedin A, Wilhelmsson C. Sex differences in cardioangiographic findings after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1984;5:374-81.
- Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ, Juliard JM, Schouman-Claeys E, Steg PG, et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. *Radiology.* 2005;237:75-82.

Nytt på vår webbplats Läsarkommentar

Gå in på www.lakartidningen.se och ge dina kommentarer i direkt anslutning till våra artiklar.

Utmanande saklig **Läkartidningen**