

Od pozytywnego remodelingu do tętniakowatego poszerzenia tętnic wieńcowych. Czy tętniaki wieńcowe to łagodna forma choroby wieńcowej?

From positive remodelling to coronary artery ectasia. Is coronary artery aneurysm a benign form of coronary disease?

Aleksander Araszkiwicz, Marek Grygier, Maciej Lesiak, Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Kardiologia Pol 2009; 67: 1390-1395

Wstęp

Pierwszy opis tętniaka tętnicy wieńcowej (ang. *coronary artery ectasia*, CAE) został opublikowany przez Malphigiego w 1761 r. [1]. W ciągu ostatnich kilku dekad przeprowadzono wiele badań dotyczących patogenezy oraz przebiegu klinicznego CAE. Nadal istnieją jednak liczne kontrowersje i niejasności dotyczące zarówno etiologii, rokowania, jak i leczenia chorych z tętniakami tętnic wieńcowych. Rozpowszechnienie koronarografii, wielorzędowej tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego zwiększyło wykrywalność tętniaków wieńcowych. Niniejsze opracowanie ma na celu podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat etiologii, patogenezy i postępowania w tej chorobie.

Definicja i epidemiologia

W najbardziej rozpowszechnionej definicji [wg badania *The Coronary Artery Surgery Study (CASS)*] mianem tętniaka tętnicy wieńcowej określa się odcinkowe poszerzenie światła naczynia, którego średnica jest 1,5 razy większa od średnicy najszerszej tętnicy wieńcowej u danego pacjen-

ta [2, 3]. Anomalię tę stwierdza się w 0,15–5,3% wykonanych koronarografii [2–8]. Tętniak występuje jako twór pojedynczy lub mnogi, może mieć charakter wrodzony lub nabyty.

Wyróżniamy następujące typy morfologiczne tętniaków: workowaty – jeżeli wymiar poprzeczny tętniaka jest większy niż podłużny, oraz wrzecionowaty – gdy wymiar podłużny jest większy niż poprzeczny [9]. Markis i wsp. podali klasyfikację tętniaków obejmującą cztery typy (Tabela I) [8]. Tętniaki najczęściej są umiejscowione w proksymalnym i środkowym segmencie prawej tętnicy wieńcowej (40–73%), proksymalnym segmencie tętnicy zstępującej przedniej (10–51%), rzadziej w tętnicy okalającej (4–43%). Sporadycznie (2–9%) pojawiają się w pniu lewej tętnicy wieńcowej [10].

Według Lenihana i wsp. tętniaki tętnic wieńcowych u osób < 33. roku życia są zwykle anomalią wrodzoną, natomiast u większości pacjentów > 33. roku życia oraz u wszystkich > 56. roku życia tętniaki tętnic wieńcowych są wtórne [11]. W populacji krajów europejskich i wśród dorosłych najczęstszą przyczyną tętniaków jest miażdżyca, natomiast wśród dzieci oraz w krajach azjatyckich – choroba Kawasaki. Choroba Kawasaki jest ostrą chorobą gorączkową wieku dziecięcego (najczęściej u dzieci do 5. roku życia) o nieustalonej etiologii, która objawia się powiększeniem węzłów chłonnych, zwłaszcza szyjnych, grudkową wysypką, rumieniem dłoni i podeszw, zaczerwienieniem spojówek oraz przekrwieniem błony śluzowej jamy ustnej i gardła z tzw. językiem malinowym. Po ustąpieniu tych objawów często (15–25%) dochodzi do powstania mnogich tętniaków w naczyniach wieńcowych, które mogą być związane z występowaniem objawów choroby nie-

Tabela I. Klasyfikacja tętniaków wieńcowych wg Markisa

Typ 1	rozlane poszerzenie dwóch lub trzech naczyń
Typ 2	rozlane poszerzenie jednego naczynia i ograniczony tętniak innego naczynia
Typ 3	rozlane poszerzenie pojedynczego naczynia
Typ 4	ograniczone poszerzenie lub tętniak segmentalny

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksander Araszkiwicz, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 91 46, faks: +48 61 854 90 94, e-mail: aaraszkiewicz@interia.pl

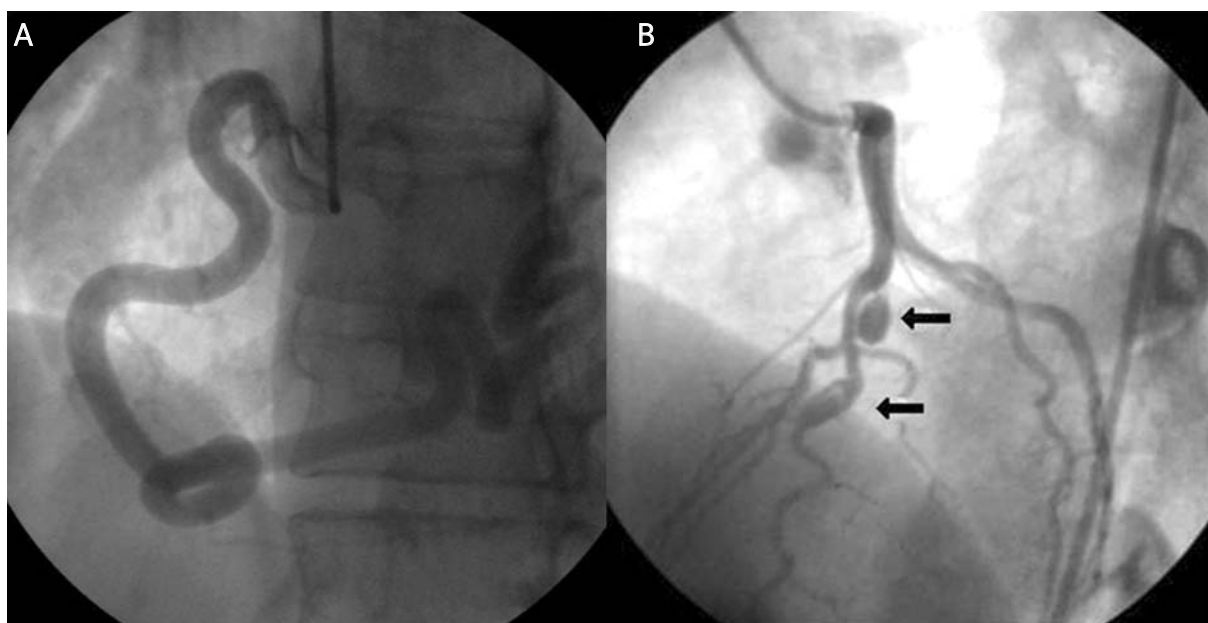
Praca wpłynęła: 13.05.2009. Zaakceptowana do druku: 13.05.2009.

dokrwieńnej serca, zawałem serca, a nawet zgonem [12]. W piśmiennictwie opisywane są również przypadki powstawania tętniaków w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej (np. toczeń układowy), chorób zakaźnych (infekcyjne zapalenie wsierdzia, kiła, borelioza), zapaleń naczyń (m.in. guzkowe zapalenie tętnic, choroba Takayasu) (Rycina 1.), zespołu Marfana i in. (Tabela II) [13–23]. Opisywano także przypadki wytworzenia tętniaków naczyń wieńcowych w następstwie zabiegów angioplastyki wieńcowej [24]. Angioplastyka powoduje pęknięcie błony wewnętrznej tętnicy. Implantowany stent w miejscu dyssekcji utrzymuje drożność światła naczyń, nie pokry-

wa jednak często całej długości rozwarstwienia. Na brzegach stentu możliwe jest zatem powstanie tętniaka. Nowe techniki inwazyjne, takie jak aterektomia, rotabłacja, zabiegi z użyciem lasera oraz brachyterapia wieńcowa, doprowadzają do większego uszkodzenia śródbłonna oraz błony wewnętrznej naczyń, co może sprzyjać rozwojowi CAE (Tabela II) [24, 25].

Etiologia i patogeneza

Choć uważa się, że tętniakowatość tętnic wieńcowych jest w większości wypadków odmianą miażdżycy „zawężającej”, jej dokładna patogeneza nie jest dobrze pozna-



Rycina 1. Niemiażdżycowe przyczyny tętniaków tętnic wieńcowych. **A** – tętniakowate poszerzenie prawej tętnicy wieńcowej u 47-letniej chorej z kilkuletnim wywiadem toczenia rumieniowatego; **B** – tętniaki tętnicy zstępującej przedniej u 23-letniej kobiety z chorobą Takayasu

Tabela II. Etiologia tętniaków tętnic wieńcowych

Przyczyny tętniaków tętnic wieńcowych	Przybliżona częstość
Miażdżycy	50%
Choroba Kawasaki	17%
Infekcje: infekcyjne zapalenie wsierdzia (zatory septyczne – tętniaki mykocytczne), kiła, borelioza	11%
Choroby tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy i in.)	10%
Zapalenia naczyń: guzkowe zapalenie tętnic, choroba Takayasu	10%
Zespół Marfana	rzadko, < 1%
Zespół Ehlersa-Danlosa	rzadko, < 1%
Zespół Rendu-Oslera-Webera	rzadko, < 1%
Nerwiakowłóknikowatość typu 1	rzadko, < 1%
Wrodzone	rzadko, < 1%
Nowotwory (w tym pierwotny chłoniak serca)	bardzo rzadko, < 1%
Urazy klatki piersiowej	bardzo rzadko, < 1%
Jatrogenne, np.: PCI, DES, aterektomia, rotabłacja, ablacja laserowa, brachyterapia wieńcowa	rzadko, < 1%

na [5]. W 1987 r. Glagov opisał zjawisko wyrównawczego poszerzenia światła tętnicy w miejscu wczesnych zmian miażdżycowych, kompensującego narastającą blaszkę miażdżycową [26]. Zjawisko to nazwano pozytywną przebudową (remodelingiem) tętnicy. Stwierdzono ponadto, że w miejscach poszerzenia wzrasta aktywność procesu zapalnego, która zwiększa ryzyko pęknięcia blaszki [27]. Nie u wszystkich chorych ze zmianami miażdżycowymi dochodzi jednak do wytworzenia miejscowego poszerzenia tętnic wieńcowych oraz degradacji ściany naczynia prowadzącej do powstania CAE. Wyodrębniono kilka czynników klinicznych i patofizjologicznych, które prawdopodobnie mają wpływ na ścieńczenie ściany i tworzenie się tętniaków. Należą do nich: nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, płęć męska, hiperhomocysteinemia, przyspieszenie procesów miażdżycowych przez infekcję wirusem Epsteina-Barr, czynniki genetyczne, takie jak występowanie alleli HLA-DR B1813, DR16, DQ2 i DQ5; występowanie allele 5A genu *MMP-3* oraz polimorfizm delecyjno-insercyjny genu *ACE* (genotyp ACE DD) [2, 9, 28–31]. Stwierdzono, że występowanie tętniaków wieńcowych jest związane z nasilonym procesem zapalnym obejmującym wszystkie warstwy naczynia. Wykazano, że u chorych z izolowanymi tętniakami wieńcowymi występują wyższe stężenia białka C-reaktywnego oraz interleukiny 6 w porównaniu z chorymi z „zawężającą” chorobą niedokrwienną serca oraz bez choroby niedokrwiennej serca [32, 33]. Wrazem nasilonego procesu zapalnego są również podwyższone stężenia rozpuszczalnych molekuł adhezyjnych, takich jak VCAM-1, ICAM-1 oraz E-selektyny, w osoczu chorych z CAE, a także zwiększenie aktywności metaloproteinaz macierzy (MMP) [9, 33, 34]. Metaloproteinazy macierzy są enzymami, które uczestniczą w rozkładzie białek strukturalnych tkanki łącznej (macierzy). Degradacja macierzy pozakomórkowej osłabia tkankę sprężystą i mięśniową w *lamina elastica*, prowadząc do osłabienia ściany naczynia i jej ścieńczenia. W następstwie działania sił mechanicznych na ścieńczałą, osłabioną ścianę dochodzi do jej wypuklenia, czyli tworzenia tętniaka. Regulacja ekspresji genów MMP na poziomie transkrypcji odbywa się poprzez mechanizm zależny od prostaglandyny E2-cAMP. Aktywność transkrypcji może być regulowana przez szereg cytokin zapalnych, hormonów i czynników wzrostu. Aktywność samych MMP jest regulowana przez tkankowo specyficzne inhibitory metaloproteinaz (TIMP-1, -2, -3, -4), które wydzielane są przez miocyty oraz makrofagi. Aktywność tych komórek jest zwiększana przez czynniki wzrostu, a zmniejszana przez różne interleukiny. W ścianie naczyniowej tętniaków wieńcowych wykazano podwyższone aktywności MMP-2, MMP-3, MMP-9 oraz MMP-12 i obniżone stężenia TIMP [35]. Stwierdzono również, że plazmina silnie stymuluje konwersję pro-MMP do formy aktywnej. U chorych z CAE znacznie zmniejszona jest aktywność aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), co pośrednio zwiększa aktywność MMP [36]. Wydaje się zatem, że bezpośrednią

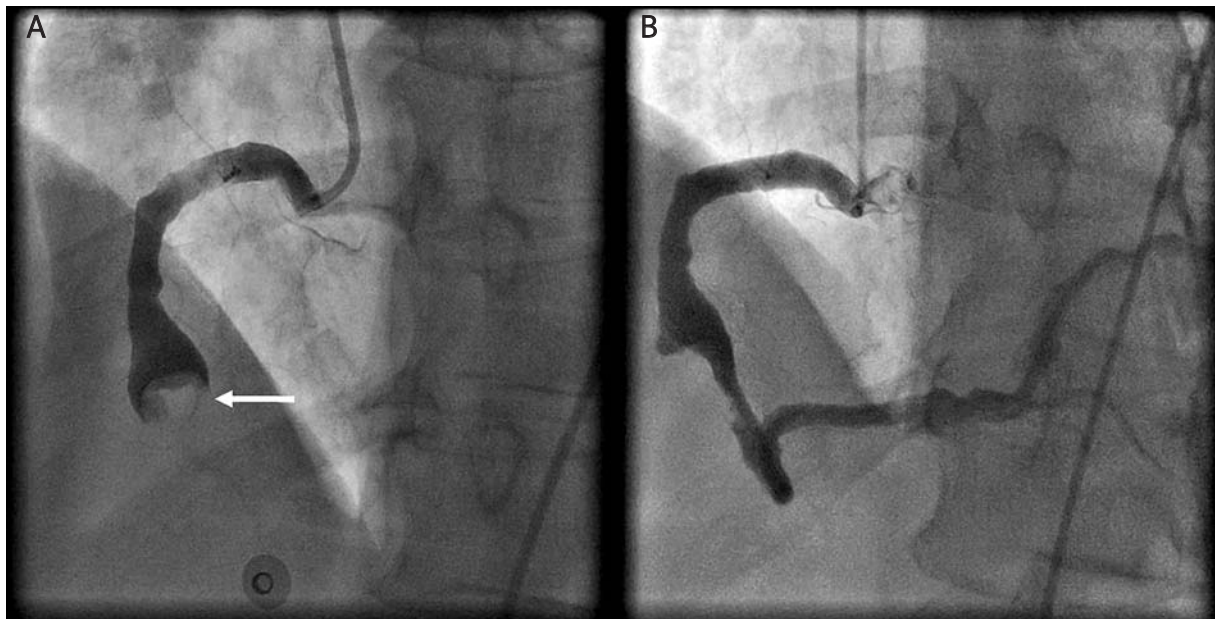
przyczyną powstawania tętniaków jest zaburzenie równowagi w ścianie naczynia, a zwłaszcza w błonie sprężystej, pomiędzy enzymami proteolitycznymi oraz ich inhibitorami powstającymi na skutek nasilonego procesu zapalnego [9, 35]. Istotną rolę procesu zapalnego oraz aktywacji MMP zaobserwowano również u chorych z niemiażdżycowymi przyczynami tętniaków, w tym w chorobie Kawasaki [37]. Ważną rolę w patogenezie powikłań tętniaków odgrywa również skłonność do powstawania zakrzepów w ich świetle. Wydaje się, że obok zwolnienia przepływu krwi oraz niestabilności blaszki miażdżycowej w obrębie tętniaka (nasilenie miejscowego procesu zapalnego) istotne znaczenie ma również nadaktywność płytek [38]. W badaniu histologicznym tętniaków naczyń wieńcowych obserwuje się w ich obrębie hialinizację, odkładanie lipidów, rozerwanie błony wewnętrznej, zwapnienia oraz lokalne włóknienie i krwawienie śródnaczyniowe.

Przebieg i znaczenie kliniczne

Tętniaki tętnic wieńcowych mogą nie wywoływać objawów klinicznych [9], zwykle jednak u chorych występują klasyczne objawy dławicy piersiowej. Są one związane z niedokrwieniem mięśnia sercowego spowodowanym: 1) mikrozatorami powstającymi w świetle tętniaka i zamykającymi światło dystalnych segmentów naczyń oraz mikrokrążenia wieńcowego, 2) zaburzeniami przepływu krwi, 3) skurczem naczyniowym [10]. Papadakis i wsp. stwierdzili, że obecność CAE była związana z wyższymi wartościami TIMI *Frame Count* wskazującymi na istotne zwolnienie przepływu w tętnicach nasierdziowych [39]. Wykazano również, że występowanie CEA wiąże się z pogorszeniem zakontrastowania miokardium (*myocardial blush grade*), a także obniżeniem rezerwy przepływu wieńcowego [40, 41]. Należy jednak pamiętać o bardzo częstym (> 50%) współistnieniu tętniaków z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych, kiedy niemożliwe jest odróżnienie mechanizmu niedokrwienia powodowanego przez CAE od niedokrwienia wywołanego przez krytycznie zwężające światło tętnicy blaszki miażdżycowe. Inny objaw, który może towarzyszyć tętniakom, to dysfagia, która jest następstwem ucisku na przełyk przez powiększone serce [42]. Mogą wystąpić również objawy zastoinowej prawokomorowej niewydolności krążenia spowodowane uciskiem i utrudnieniem napływu krwi do prawego przedsionka [43].

Powikłania i rokowanie

Powikłaniem CAE może być ostry zawał serca wywołany zatorom, skurcz naczynia, złośliwe arytmie, samoistna dysekcja naczynia, a także pęknięcie tętniaka i tamponada osierdzia lub wytworzenie przetoki z którąś z jam serca, aortą lub tętnicą płucną [9, 10] (Rycina 2.). Z tego powodu, choć podejście do każdego chorego z CAE powinno zależeć od ciężkości objawów, struktury anatomicznej, wielkości i położenia tętniaka, CAE nie może być traktowany jako potencjalnie łagodna jednostka chorobowa.



Rycina 2. Angiogram prawej tętnicy wieńcowej (RCA) u chorego z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST spowodowanym zakrzepicą w tętniaku, nieskutecznie leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową. **A** – angiogram wyjściowy, widoczna skrzeplina w świetle tętniaka (strzałka); **B** – po 10 dniach leczenia przeciwzakrzepowego (wlew dożylny heparyny niefrakcjonowanej, poprzedzony 24-godzinny wlewem abciksimabu)

Pęknięcie tętniaków zdarza się stosunkowo rzadko, często przez wiele lat pozostają one stabilne pomimo znacznych rozmiarów [18]. Pęknięcie tętniaka, jak się sugeruje, jest związane z zastąpieniem występującej w błonie środkowej i przydancie elastyny przez tkankę włóknistą.

Rokowanie w CAE jest niejasne. W badaniu CASS nie obserwowano różnic w 5-letnim przeżyciu pomiędzy chorymi, u których wykryto tętniaki, a chorymi bez tętniaków, jedynie ze zwężeniami tętnic wieńcowych, dlatego autorzy zasugerowali, aby anomalię tę traktować jak formę miażdżycy tętnic wieńcowych [2]. Baman i wsp. stwierdzili jednak, że 5-letnie przeżycie chorych z tętniakami wynosiło zaledwie 71% i w związku z tym zalecili agresywne postępowanie u pacjentów z tą chorobą [44].

Leczenie

Ze względu na niepewne rokowanie należy starannie rozważyć sposoby leczenia, aby uniknąć możliwych (często fatalnych) powikłań tętniaków, a z drugiej strony nie narażać niepotrzebnie chorego na ryzyko interwencji lub zabiegu chirurgicznego. Wydaje się, że mniejsze tętniaki bez towarzyszących zwężeń w tętnicach wieńcowych mogą być leczone zachowawczo [9, 10]. W leczeniu należy przede wszystkim uwzględnić leki przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy i/lub klopidogrel) oraz leki przeciwzakrzepowe. Proponuje się również podawanie niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych w celu uniknięcia skurczu. Ze względu na postulowaną rolę związku polimorfizmu genu *ACE* z występowaniem CAE uzasadnione wydaje się rów-

nież podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, ale ich zastosowanie wymaga dowodów klinicznych. Przydatne mogą okazać się także niektóre statyny, ze względu na hamowanie przez nie aktywności MMP-3 oraz interleukiny 4. Podawanie nitratów może pogarszać przepływ w naczyniach wieńcowych u chorych z tętniakami i dlatego nie należy ich stosować. Proponowane leczenie farmakologiczne u chorych z CAE przedstawiono w Tabeli III [10].

U osób z chorobą Kawasaki wykazano, że podanie dożylnych immunoglobulin (IVIg) w ciągu 10 dni od początku objawów zmniejsza częstość występowania tętniaków wieńcowych z 23 do 5%, a tętniaków dużych z 5 do 1% [9].

W piśmiennictwie dostępne są liczne opisy skutecznego leczenia inwazyjnego CAE za pomocą implantacji stentów oraz stentgraftów [45, 46]. Pomimo potwierdzonej skuteczności takiego leczenia należy pamiętać o możliwych jego konsekwencjach, zwłaszcza o ryzyku restenozy oraz zakrzepicy (dłuższa epitelializacja w obrębie stentgraftu). Zdaniem autorów ogranicza to zastosowanie stentgraftów do leczenia chorych z towarzyszącymi istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych, bardzo dużymi tętniakami oraz do leczenia powikłań CAE, np. ostrych zespołów wieńcowych wywołanych dysekcją naczynia. Stenty samorozprężalne pokryte tetrafluoroetylenem (PTFE) mogą być użyte w tętniakach o dużych rozmiarach w naczyniach z licznymi krętościami, ale dane na ten temat są ograniczone [47, 48]. Obecnie nie ma precyzyjnych i jednoznacznych zaleceń dotyczących postępowania inwazyjnego w CAE, wydaje się jednak, że dla wielu chorych leczenie to jest dobrą alternatywą dla leczenia chirurgicznego.

Tabela III. Proponowane leczenie farmakologiczne u chorych z tętniakami tętnic wieńcowych

Lek	Dawka	Sposób działania
Kwas acetylosalicylowy	75–360 mg	hamowanie agregacji płytek
Warfaryna	INR 2,0–2,5	hamowanie tworzenia zakrzepów
Diltiazem	różne	zmniejszenie ryzyka skurczu
Inhibitory ACE lipofilne (np. ramipril, perindopril)	różne	zmniejszenie zapalenia, hamowanie tkankowego układu RAA
Statyny	różne	hamowanie MMP-3

Leczenie operacyjne należy rozważyć u chorych z mnogimi tętniakami, z towarzyszącymi istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych oraz w przypadku dużych tętniaków pnia lewej tętnicy wieńcowej, tętniaków powodujących objawy uciskowe, przetok oraz innych zagrażających życiu powikłań [9, 10]. Niektórzy autorzy uważają, że ze względu na bardzo wysokie ryzyko powikłań bezwzględny wskazaniem do interwencji chirurgicznej jest tętniak o średnicy przekraczającej 3–4 razy średnicę światła zdrowego naczynia [9]. Obecnie operacja polega na wyodrębnieniu, podwiązaniu oraz resekcji tętniaka z następczą rekonstrukcją naczynia, ewentualnie z wykonaniem niezbędnego pomostu [49, 50].

Piśmiennictwo

- Ilia R, Goldfarb B, Gilutz H, et al. Aneurysm of the left main coronary artery: progression of dilatation with concomitant deterioration of coronary stenoses. *Int J Cardiol* 1994; 45: 135-7.
- Swaye PS, Fisher LD, Litwon P, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67: 134-8.
- Robertson T, Fisher L. Prognostic significance of coronary artery aneurysm and ectasia in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250: 325-9.
- Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54: 392-5.
- Swanton RH, Thomas MC, Coltart DJ, et al. Coronary artery ectasia – a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 1978; 40: 393-400.
- Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78: 136-41.
- Syed M, Lesch M. Coronary artery aneurysm: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 77-84.
- Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, et al. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37: 217-22.
- Pahlavan PS, Niroomand F. Coronary artery aneurysm: a review. *Clin Cardiol* 2006; 29: 439-43.
- Ramappa P, Kottman A, Kuivaniemi H, Thatai D. Coronary artery ectasia – is it time for reappraisal? *Clin Cardiol* 2007; 30: 214-7.
- Lenihan DJ, Zeman HS, Collins GJ. Left main coronary artery aneurysm in association with severe atherosclerosis: a case report and review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 28-31.
- Burns JC, Shike H, Gordon JB, et al. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 253-7.
- Uchida T, Inoue T, Kamishiro H, et al. Unusual coronary artery aneurysm and acute myocardial infarction in a middle-aged man with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2001; 322: 163-5.
- Virmani R, Robinowitz M, Atkinson JB, et al. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol* 1986; 17: 575-83.
- Reece IJ, al Tareif H, Tolia J, et al. Mycotic aneurysm of the left anterior descending coronary artery after aortic endocarditis. A case report and brief review of the literature. *Tex Heart Inst J* 1994; 21: 231-5.
- Gasser R, Watzinger N, Eber B, et al. Coronary artery aneurysm in two patients with long-standing Lyme borreliosis. Borreliosis Study Group. *Lancet* 1994; 344: 1300-1.
- Okinaka T, Isaka N, Nakano T. Coexistence of giant aneurysm of sinus of Valsalva and coronary artery aneurysm associated with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Heart* 2000; 84: E7.
- Suzuki H, Daida H, Tanaka M, et al. Giant aneurysm of the left main coronary artery in Takayasu aortitis. *Heart* 1999; 81: 214-7.
- Araszkiwicz A, Prech M, Hrycaj P, et al. Acute myocardial infarction and rapid development of coronary aneurysms in a young woman – unusual presentation of Takayasu arteritis? *Can J Cardiol* 2007; 23: 61-3.
- Tsuiki K, Tamada Y, Yasui S. Coronary artery aneurysm without stenosis in association with Osler-Weber-Rendu disease – a case report. *Angiology* 1991; 42: 55-8.
- Onoda K, Tanaka K, Yuasa U, et al. Coronary artery aneurysm in a patient with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1374-7.
- Tins B, Greaves M, Bowling T. Neurofibromatosis associated with a coronary artery aneurysm. *Br J Radiol* 2000; 73: 1219-20.
- Fernandes ED, Kadivar H, Hallman GL, et al. Congenital malformations of the coronary arteries: the Texas Heart Institute experience. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 732-40.
- Yamaguchi H, Yamauchi H, Yamada T, et al. Surgical repair of coronary artery aneurysm after percutaneous coronary intervention. *Jpn Circ J* 2001; 65: 52-5.
- Kidawa M, Peruga JZ, Kasprzak J, et al. Tętniak gałęzi zstępującej lewej tętnicy wieńcowej u chorego z dwunaczyniową chorobą niedokrwienną serca – opis przypadku. *Pol Przegl Kardiol* 2000; 2: 81-4.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CH, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 31: 1371-5.
- Schoenhagen P, Nissen SE, Murat Tuzsco E. Coronary artery remodeling: from bench to bedside. *Curr Atherosclerosis Rep* 2003; 5: 150-4.
- Sorell VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996; 347: 136-7.
- Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms. *J Pediatr* 1993; 123: 90-2.

30. Akdemir R, Ozhan H, Gunduz H, et al. HLA-DR B1 and DQ B1 polymorphism in patients with coronary artery ectasia. *Acta Cardiol* 2004; 59: 499-502.
31. Gülec S, Aras O, Atmaca Y, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia. *Heart* 2003; 89: 213-4.
32. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. 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.
33. Tokogozglu L, Ergene O, Kinay O, et al. Plasma interleukin-6 levels are increased in coronary artery ectasia. *Acta Cardiol* 2004; 59: 515-9.
34. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular 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.
35. Finkelstein A, Michowitz Y, Abashidze A, et al. Temporal association between circulating proteolytic, inflammatory and neurohormonal markers in patients with isolated coronary artery ectasia. *Atherosclerosis* 2005; 179: 353-9.
36. Ercan E, Tangiz I, Duman C, et al. Decreased plasminogen activator inhibitor-1 levels in coronary artery aneurysmatic patients. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 207-11.
37. Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: role of matrix metalloproteinases. *Arch Dis Child* 2006; 91: 847-51.
38. Yasar AS, Erbay AR, Ayaz S, et al. Increased platelet activity in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 451-4.
39. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI Frame Count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1030-2.
40. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, et al. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 996-9.
41. Akyurek O, Berkalp B, Sayin T, et al. Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *Am Heart J* 2003; 145: 66-72.
42. Mignosa C, Agati S, Di Stefano S, et al. Dysphagia: an unusual presentation of giant aneurysm of the right coronary artery and supra-avalvular aortic stenosis in Williams syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 946-8.
43. Pyszel A, Skoczyńska A, Derkacz A, et al. Znacznych rozmiarów tętniak naczynia wieńcowego skutecznie leczony kardiologicznie. Opis przypadku wraz z omówieniem etiologii, diagnostyki i leczenia. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 54-7.
44. Baman TS, Cole JH, Devireddy CM, Sperling LS. Risk factors and outcomes in patients with coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1549-51.
45. Gruberg L, Grenadier E, Beyar R. Percutaneous closure of coronary artery aneurysm with a bare stent. *J Invasive Cardiol* 1999; 11: 141-3.
46. Janion M, Gutowski W, Sadowski M, et al. Wszczepienie stentgraftu jako metoda leczenia tętniaka tętnicy wieńcowej u chorego z ostrym zespołem wieńcowym. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 558-61.
47. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Percutaneous treatment of a large coronary artery aneurysm using self-expandable Symbiot PTFE-covered stent. *Chest* 2004; 90: 1430.
48. Briguori C, Sarais C, Sivieri G, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 19: 59-61.
49. Harandi S, Johnston SB, Wood RE, Roberts WC. Operative therapy of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1290-3.
50. Ercan E, Tangiz I, Yakut N, Gurbuz A. Large atherosclerotic left main coronary artery aneurysm: a case report and review of literature. *Int J Cardiol* 2003; 88: 95-8.