



ARTIGO DE REVISÃO

Progressão ultrarrápida de doença coronária ou placa instável não detetada?



Fernando Montenegro Sá*, Catarina Ruivo, Luís Graça Santos,
Alexandre Antunes, Francisco Campos Soares, José Baptista, João Morais

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome coronária aguda;
Adulto jovem;
Doença coronária;
Placa vulnerável

Resumo A doença coronária de natureza aterosclerótica raramente se manifesta nas primeiras décadas de vida, encontrando-se assim esta população muito pouco representada nos estudos de larga escala. Os mecanismos e a história natural da doença coronária nesta população são diferentes da população mais idosa. Estudos recentes sugerem uma mais rápida progressão da doença nos indivíduos jovens, os quais apresentam placas ateroscleróticas com maior instabilidade. A correlação entre ambos os factos permanece por esclarecer. No presente trabalho, descreve-se o caso clínico de um homem que, aos 41 anos, apresenta a primeira manifestação de doença coronária sob a forma de enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, tendo realizado tratamento percutâneo das artérias culpadas (lesão 70-90% em bifurcação da artéria coronária circunflexa com primeira obtusa marginal e lesão suboclusiva de *ramus* intermédio). Registou-se também uma lesão angiograficamente não significativa, estimada em cerca de 30% localizada na artéria descendente anterior. Dez dias após alta, o doente sofreu novo enfarte agudo miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. Repetindo o estudo angiográfico, este revelou uma surpreendente lesão suboclusiva na artéria descendente anterior, a qual não tinha sido intervencionada. A propósito deste caso clínico, os autores fazem uma revisão da literatura relativa à fisiopatologia da progressão rápida de lesões coronárias e à abordagem de lesões não significativas em doentes com síndrome coronária aguda, especialmente na população mais jovem.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Acute coronary syndrome;
Young adult;
Coronary artery disease;
Vulnerable plaque

Ultra-rapid progression of coronary artery disease or undiagnosed unstable plaque? A brief review from a case report

Abstract Coronary artery disease rarely manifests itself in the first decades of life, which explains why this population is underrepresented in clinical studies. The mechanisms and natural history of the disease seem to differ between this population and older patients. Recent

* Autor para correspondência.
Correio eletrónico: fernando.m.sa@gmail.com (F. Montenegro Sá).

studies suggest a more rapid disease progression in youth, presenting more unstable atherosclerotic plaques, although this correlation has yet to be proven. In this paper, we present the case of a 41-year-old man who presented with a non-ST elevation myocardial infarction, with percutaneous coronary intervention of the culprit lesion (70–90% lesion at bifurcation of the circumflex artery with the first marginal obtuse artery and a sub-occlusive lesion of the ramus intermedius). There was also a non-significant lesion (estimated at 30%) located in the left anterior descending coronary artery. Ten days after discharge, the patient suffered another non-ST elevation myocardial infarction. The coronary angiography revealed a surprising sub-occlusive lesion of the left anterior descending coronary artery. Regarding this case, the authors reviewed the literature on the pathophysiology of rapidly progressive coronary artery disease and the approach for non-significant lesions in patients with acute coronary syndrome, especially in the younger population.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Lista de abreviaturas

BNP	Peptídeo natriurético tipo-B
Cx	Artéria coronária Circunflexa
DA	Artéria coronária Descendente Anterior
DC	Doença coronária
ECG	Eletrocardiograma
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EAMCSST	Enfarte Agudo do Miocárdio Com Supradesnívelamento do Segmento ST
EAMSSST	Enfarte Agudo do Miocárdio Sem Supradesnívelamento do Segmento ST
PCR	Proteína c Reativa
OM1	Primeira artéria coronária Obtusa Marginal
TC	Tomografia Computadorizada

Abbreviation list

BNP	B-type natriuretic peptide
Cx	Circunflex coronary artery
DA	Left Anterior Descending coronary artery
DC	Coronary disease
ECG	Eletrocardiogram
EAM	Acute Myocardial Infarction
EAMCSST	ST-segment elevation myocardial infarction
EAMSSST	Non ST-segment elevation myocardial infarction
PCR	C-Reactive protein
OM1	First obtuse marginal branch
TC	Computed tomography

Introdução

A ocorrência de progressão rápida de doença aterosclerótica na árvore coronária, na ausência de lesão vascular que exponha tecido subendotelial ao contacto com os elementos figurados do sangue, é um fenómeno pouco esclarecido, podendo estar associado a fenómenos de vasoespasmos locais, à presença de lesões complexas prévias e/ou ainda a fenómenos inflamatórios¹⁻³. Não há uma definição universal de

progressão rápida da aterosclerose. No entanto, a maioria dos estudos que descrevem o fenómeno utilizam as seguintes definições: (I) redução de diâmetro luminal $\geq 10\%$ de pelo menos uma estenose preexistente de $\geq 50\%$; (II) redução $\geq 30\%$ de diâmetro luminal de uma estenose preexistente classificada como $< 50\%$; e (III) a progressão de uma qualquer lesão para oclusão total em poucos meses⁴. No doente jovem foi descrita uma mais rápida progressão de doença coronária (DC), potencialmente justificada por fenómenos de natureza genética⁵, maior atividade pró-inflamatória e, em certos casos, pela maior presença de placas vulneráveis^{6,7}.

No adulto jovem, a DC tende a manifestar-se de forma aguda, sendo que, de entre os fatores de risco cardiovasculares clássicos, o tabagismo é o mais fortemente associado⁸. A fisiopatologia e a agressividade da doença nesta faixa etária têm particularidades que podem criar preocupações únicas⁹⁻¹¹. A abordagem de placas ateroscleróticas não-culpadas no contexto de uma síndrome coronária aguda (SCA) encontra-se pouco esclarecida pelas recomendações atuais, as quais dão indicações apenas para o contexto do enfarte agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (EAMCSST)^{12,13}. Estudos recentes incluindo doentes com EAM sem supradesnívelamento do segmento ST (EAMSSST) sugerem que a revascularização multivaso destes doentes poderá ser mais segura do que no caso do EAMCSST^{14,15}. As recomendações da *American Heart Association* (AHA) dão uma indicação IIb-B para a revascularização completa do doente com EAMSSST e doença multivaso, salientando que se trata de uma área controversa a necessitar de maior investigação¹⁶. A nível europeu, a identificação de placas consideradas não-culpadas no contexto de angina instável/EAMSSST carece de recomendações claras. Atendendo à mais rápida progressão de DC na população mais jovem, esta questão é ainda mais relevante, já que se trata de uma população que sobrevive mais frequentemente ao episódio agudo¹⁷, mas está mais exposta a um novo evento num futuro próximo¹⁷⁻¹⁹.

De seguida, descrevemos um caso de DC num adulto jovem, manifestada por EAMSSST com recidiva dez dias depois, apesar de terapêutica de revascularização e farmacológica adequada.

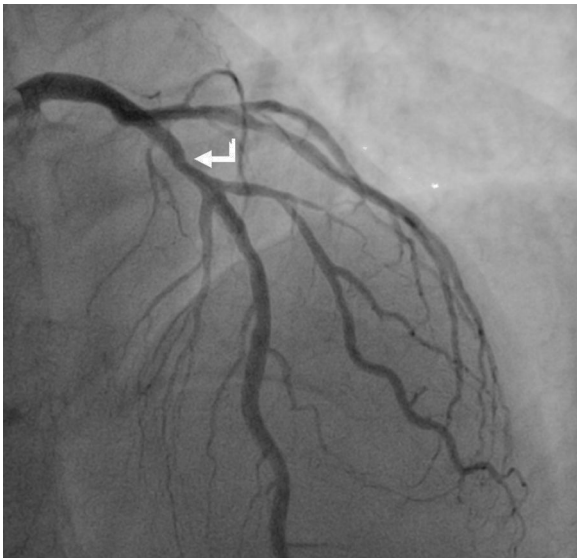


Figura 1 Angiografia coronária com lesão de 30% no segmento médio da DA (seta branca). Observa-se ainda artéria circunflexa (Cx) que apresenta estenose ostial de 50%, lesão de 70-90% na bifurcação para a saída da primeira obtusa marginal (OM1), e ainda lesão de 70-90% num ramo intermediário.

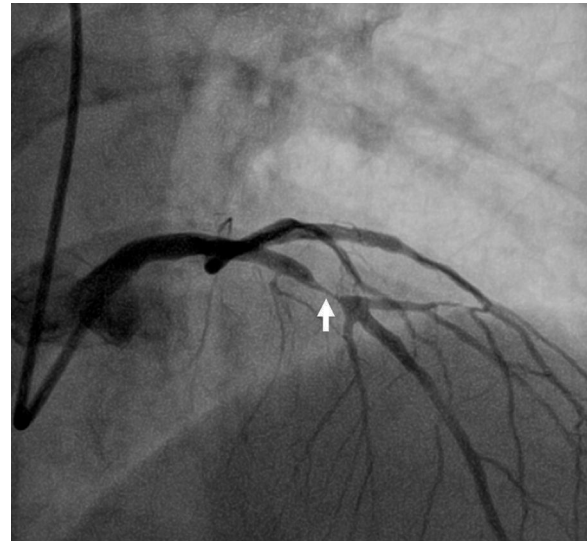


Figura 2 Angiografia coronária revelando estenose suboclusiva da DA (seta).

Caso clínico

Trata-se de um indivíduo do sexo masculino de 41 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, tabagismo (20 unidades maço ano) e dislipidemia (análises prévias com LDL 107 mg/dL), sem história familiar de DC, que apresentou como primeira manifestação de DC um EAMSSST a 4 de março de 2016. Realizou cateterismo cardíaco cerca de 12 h após admissão, no qual se revelou a presença de DC envolvendo, de forma extensa, vários segmentos do território da artéria circunflexa (Cx), com estenose ostial de 50% a que se associa uma lesão de 70-90% na bifurcação para a saída da primeira obtusa marginal (OM1), e ainda uma lesão de 70-90% num ramo intermediário. No território da artéria descendente anterior (DA) era visível uma lesão discreta, com redução do lúmen inferior a 30% (**Figura 1**). No mesmo procedimento, foram realizadas angioplastias das lesões da Cx/OM1 e de ramo intermediário com colocação de um *stent* com fármaco em cada uma das lesões, com bom resultado angiográfico e sem complicações. Durante o internamento não se registaram novos eventos de natureza isquémica. O doente teve alta três dias após o procedimento, com troponina I máxima de 0,88 ng/mL (valor normal < 0,04) e proteína C-reativa (PCR) máxima de 4,3 mg/L (valor normal < 5,0). Foi medicado para ambulatório com ácido acetilsalicílico 100 mg id, perindopril 5 mg/amlodipina 5 mg id, carvedilol 6,25 mg 2 id e atorvastatina 20 mg id. Foi ainda recomendada medicação com ticagrelor 90 mg bid, que o doente referiu não ter possibilidades económicas de cumprir, pelo que foi medicado com clopidogrel 75 mg id. O ecocardiograma transtorácico apenas revelou de significativo a presença de hipocinesia do segmento distal da parede inferolateral, com preservação da função sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção calculada em 55-60%).

A 12 de março de 2016 foi novamente admitido por episódio de EAMSSST, tendo realizado novo cateterismo cerca de 12 h após admissão, que mostrou normal permeabilidade dos vasos previamente tratados, não apresentando sinais de reestenose nos *stents* previamente implantados, assinalando-se de novo uma lesão grave suboclusiva com abundante material trombótico a nível da DA, no mesmo segmento em que se identificara uma lesão com uma redução do lúmen de cerca de 30% (**Figura 2**). A presença de vasoespasmos foi excluída por administração de nitrato intracoronário. No mesmo procedimento, foi realizada angioplastia desta nova lesão com implantação de *stent* medicalizado e foi usado abciximab como terapêutica anti-trombótica complementar. Nas horas seguintes, registou-se um valor máximo de troponina de 0,30 pg/mL (valor normal < 0,04 pg/mL), um BNP máximo 59 mg/mL e um valor de PCR máximo de 18,6 mg/L (valor normal < 5,0). A função tiroideia era normal e o estudo de trombofilias foi negativo. O doente permaneceu elétrica e hemodinamicamente estável, mantendo-se sempre em ritmo sinusal. Teve alta três dias depois, com indicação para aumentar dose de atorvastatina para 80 mg e mantendo restante medicação de ambulatório. O ecocardiograma realizado antes da alta apresentava-se sobreponível, sem novas alterações de motilidade e sem deterioração da função ventricular.

Discussão

No presente artigo apresenta-se o caso de um indivíduo com fatores de risco cardiovascular *major* e primeira manifestação de DC em idade jovem, apresentando-se com um episódio de EAM e lesões coronárias várias. Após tratamento percutâneo das lesões aparentemente responsáveis pelo episódio agudo e da instituição de terapêutica farmacológica, um novo episódio agudo ocorre poucos dias depois e o segundo estudo angiográfico mostrou uma rápida modificação num vaso não manipulado, ocorrência muito pouco habitual e que por isso nos mereceu particular destaque. Não há, no nosso conhecimento, casos relatados de

reenfarte tão precoce não associado a falência terapêutica ou a complicações da mesma.

É atualmente considerado que a maioria das manifestações de DC em idades jovens (<45-55 anos) resulta do aceleração do mesmo processo evolutivo de doença aterosclerótica que ocorre em idades mais avançadas¹¹. Outras causas, como trombofilias, vasoespasmo ou doenças autoimunes, apesar de mais frequentes do que no idoso, não são a principal causa de DC no adulto jovem^{20,21}. Estudos com ultrassonografia intracoronária realizados em jovens dadores de coração revelaram a existência de placas ateroscleróticas coronárias em um em cada seis adolescentes entre os 13-19 anos²², o que demonstra a existência de doença subclínica desde idades muito jovens. O indivíduo que sofre uma SCA em idade jovem tem também maior probabilidade de progressão de lesões coronárias não-culpadas, o que pode ser explicado por polimorfismos genéticos que estarão na base da manifestação precoce de DC^{6,23}. Os fatores de risco cardiovascular clássicos explicam 90% do risco populacional atribuível a nível global, sendo ainda mais determinantes no doente jovem²⁴. O tabagismo e a dislipidemia, considerados dos mais relevantes fatores de risco no jovem⁵⁻²⁶, e a hipertensão arterial – com especial importância para o jovem adulto fumador²⁷ – terão um papel fulcral para o desenvolvimento precoce de um EAM. Mesmo no período imediato pós-cessação de tabagismo, mantém-se um perfil metabólico que favorece a mais rápida progressão de doença²⁸. No entanto, os fatores de risco não convencionais desempenham também um importante papel na atribuição do risco de progressão de cada doente. Valores mais elevados de homocisteína têm sido identificados nas populações de doentes com doenças cardiovasculares²⁹, mas o seu papel como fator de risco independente é ainda questionável^{30,31}. As trombofilias e a atividade inflamatória parecem ter um papel relevante, especialmente na população mais jovem^{32,33}, e deverão ser foco de mais estudos de larga escala^{3,5}. Vários estudos estão a decorrer, especialmente na área das doenças inflamatórias crónicas, de forma a esclarecer a eventual utilidade dos efeitos anti-inflamatórios no risco cardiovascular destes doentes^{5,34}. Os efeitos da dislipidemia como moduladora da atividade inflamatória e alteração da produção de monócitos, e a sua associação à instabilização de DC, tem também sido recentemente proposta³³.

A utilização de fármacos que estabilizem as placas de aterosclerose é ainda mais essencial no jovem adulto com DC, independentemente dos valores lipídicos se encontrarem ou não dentro dos alvos terapêuticos. Neste caso, a utilização inicial de doses submáximas de estatina poderá não ter permitido uma adequada estabilização da DC. Para além da conhecida eficácia das estatinas, de futuro, os inibidores de PCSK9 poderão também aqui desempenhar um papel relevante, tendo em conta a marcada redução de colesterol conseguida, podendo, de acordo com os resultados que se aguardam de alguns estudos clínicos, vir a contribuir para uma mudança radical da nossa prática³⁵⁻³⁷. O estudo *Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound* (GLAGOV) recentemente apresentado demonstra, em doentes com lesões coronárias angiograficamente descritas, uma

regressão no volume das placas de ateroma após a utilização de evolocumab durante 76 semanas, em combinação com estatinas³⁷.

A DC é uma doença panvascular com alta prevalência de lesões instáveis, mesmo em artérias com lesões aparentemente pouco significativas, não-culpadas⁹. Neste caso, a raridade da muito rápida evolução entre os dois eventos é um sinal de que a DC subjacente apresenta um elevado grau de instabilidade. A elevação de PCR no segundo evento sugere ainda que a fisiopatologia subjacente possa ter um componente associado a fenómenos inflamatórios, mais frequentemente manifestados nos jovens, e que facilita a instabilidade da placa. Vários estudos sugerem que o estado pró-inflamatório, avaliado por meio de marcadores inflamatórios circulantes como a endotelina² ou a proteína C-reativa³⁸, é preditor de instabilização e rápida evolução da DC subjacente^{33,39}. Nestes estudos, não houve diferença de prevalência quanto aos fatores de risco cardiovasculares clássicos entre a população que apresentou progressão rápida e a que evoluiu, a curto prazo, sem intercorrências^{2,3}. Esta mesma fisiopatologia parece correlacionar a rápida progressão de doença com o aumento de instabilidade de placas ateroscleróticas no doente jovem². No entanto, estudos direcionados para esclarecer esta questão ainda não foram realizados¹¹.

A raridade de eventos associados a artérias com estenoses angiograficamente pouco significativas (<50%) faz com que não haja indicações claras sobre a abordagem a ter perante as mesmas, quando identificadas durante um evento coronário agudo. A avaliação por reserva de fluxo fracionada (FFR) neste contexto tem sido estudada, mas sempre em placas condicionando estenoses com redução de lúmen superior a 50%^{40,41}. O recentemente publicado estudo *Compare-Acute* já favorece a utilização de FFR no contexto do EAMCSST do doente com doença multivascular⁴². Estudos com avaliação por imagem intravascular revelaram que os doentes que sofreram uma SCA apresentam placas ateroscleróticas em coronárias não-culpadas com maiores índices de instabilidade do que aqueles sem antecedentes de eventos agudos⁴³. A avaliação imagiológica intravascular completa da árvore coronária destes doentes revelou múltiplas roturas e fissuras em placas não-obstrutivas de artérias não culpadas^{44,45}. A importância da angio TC-coronária para avaliação da carga total de cálcio poderá, também, ter um papel relevante na previsão de instabilidade da DC existente^{7,46,47}.

O conceito de placa vulnerável única há muito foi questionado e, de alguma forma, abandonado, tendo evoluído no sentido de nos focarmos em «doentes vulneráveis»⁴⁸⁻⁵⁰. Toda a árvore coronária, independentemente da estrutura histopatológica das lesões, apresenta maior ou menor atividade inflamatória e pró-trombótica, que se traduzem em maior ou menor vulnerabilidade à ocorrência de eventos agudos^{49,51}. Estudos prospetivos revelaram que mesmo placas de cápsulas finas e de elevado conteúdo lipídico, classicamente definidas como vulneráveis, poderão não ser de facto instáveis, não sendo assim um bom marcador de risco⁵². A identificação de DC vulnerável poderá ter implicações terapêuticas, implicando uma abordagem mais agressiva, com vigilância mais rigorosa e maior controlo de todos os fatores de risco do doente⁵³. O trabalho recentemente publicado

por Arbab-Zadeh e Fuster sugere que a identificação de DC vulnerável poderá permitir a criação de um subgrupo de doentes de maior risco que seja indicado para novas terapêuticas mais agressivas⁵⁰, o que poderá ter relevância para futuras investigações clínicas^{50,51,53}. Cerca de 70-80% dos doentes com SCA apresentam roturas de placas em vasos que não o vaso culpado, justificando o conceito de doença *multiculprit*, criando alguma evidência para ponderar a revascularização completa desses casos⁴⁴. A utilização de FFR no contexto do EAMCSST do doente com doença multivaso⁴² e a sua integração com a caracterização tecidular por imagem intravascular poderá ser uma forma de, no futuro, se identificarem os casos de maior risco, prevenindo eventos semelhantes ao que aqui foi apresentado⁵⁴.

Conclusões

O presente caso reforça a mensagem de que a SCA deve ser entendida como uma doença panvascular, em que a vulnerabilidade global da DC poderá ser mais relevante do que as características específicas de cada placa, especialmente no caso da placa não-obstrutiva. O adulto jovem, tipicamente associado a melhor prognóstico, tem características que favorecem uma mais rápida progressão, cuja fisiopatologia poderá também explicar a maior instabilidade de DC nesta população. O melhor prognóstico verificado a curto prazo não se verifica para tempos de seguimento superiores¹⁸, com taxas de mortalidade a cinco anos de cerca de 8,5% e a 15 anos de 30%^{17,20}. Assim, o controlo agressivo de todos os fatores de risco modificáveis é fulcral para a diminuição de eventos a médio-longo prazo, enquanto para curto prazo, a abordagem de lesões não-culpadas carece de recomendações claras – a terapêutica estabilizadora de doença aterosclerótica assume assim um papel essencial. Identificar a carga aterosclerótica total e correlacioná-la com fatores sistêmicos que alterem a evolução da doença, como alterações inflamatórias ou de coagulação, será fulcral para determinar a real vulnerabilidade de DC⁵⁰. A falta de evidência científica neste domínio é o problema principal, sendo indispensável uma investigação clínica adequada.

Relativamente ao caso clínico apresentado, os autores consideram que o segundo evento coronário se deverá provavelmente a um quadro de doença panvascular agressiva e instável. Assim, e embora a primeira manifestação de DC tenha sido um EAMSSST com presença de placas claramente culpadas na circulação da Cx, a avaliação da restante DC não foi direcionada para esclarecer o seu grau de instabilidade, pelo que o segundo evento se explicará pela eventual ocorrência de rotura de placa com desencadeamento dos fenómenos trombóticos tradicionalmente associados.

Bibliografia

- Sakamoto I, Mohri M, Yamamoto H. Images in cardiovascular medicine. Rapid progression of coronary atherosclerosis by coronary artery spasm leading to acute coronary syndrome. *Circulation*. 2009;119:2233–4.
- Zouridakis EG, Schwartzman R, Garcia-Moll X, et al. Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression. *Eur Heart J*. 2001;22:1578–84.
- Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;110:1747–53.
- Shah P, Bajaj S, Virk H, et al. Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review. *Thrombosis*. 2015, 2015, 634983.
- Barua UK, Aditya GP, Roy GC, et al. Mass Screening of Apolipoprotein B May Detect Young People at Risk of Acute Coronary Syndrome. *Mymensingh Med J*. 2016;25:55–60.
- Li J, Han Y, Jing J, et al. Non-culprit coronary lesions in young patients have higher rates of atherosclerotic progression. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;3:889–97.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664–72.
- Teixeira M, Sá I, Mendes JS, et al. Acute coronary syndrome in young adults. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:947–55.
- Tang J, Wang Z, Zhang D, et al. Rapid progression of nonculprit coronary lesions six weeks after successful primary PCI in culprit artery: a case report. *J Biomed Res*. 2014;28:146–50.
- Yildirim N, Arat N, Dogan MS, et al. Comparison of traditional risk factors, natural history and angiographic findings between coronary heart disease patients with age < 40 and > or = 40 years old. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;7:124–7.
- Klein LW, Nathan S. Coronary artery disease in young adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:529–31.
- Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–619.
- Bates ER, Tamis-Holland JE, Bittl JA, et al. PCI Strategies in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1066–81.
- Wang TY, McCoy LA, Bhatt DL, et al. Multivessel vs culprit-only percutaneous coronary intervention among patients 65 years or older with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016;172:9–18.
- Lee HJ, Song YB, Hahn JY, et al. Multivessel vs single-vessel revascularization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multivessel disease in the drug-eluting stent era. *Clin Cardiol*. 2011;34:160–5.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139–228.
- Cole JH, Miller JI 3rd, Sperling LS, et al. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:521–8.
- Soeiro Ade M, Fernandes FL, Soeiro MC, et al. Clinical characteristics and long-term progression of young patients with acute coronary syndrome in Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13:370–5.
- Puricel S, Lehner C, Oberhansli M, et al. Acute coronary syndrome in patients younger than 30 years-aetiologies, baseline characteristics and long-term clinical outcome. *Swiss Med Wkly*. 2013;143, w13816.
- Maroszynska-Dmoch EM, Wozakowska-Kaplon B. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults: a single centre study. *Kardiol Pol*. 2016;74:314–21.
- Rubin JB, Borden WB. Coronary heart disease in young adults. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:140–9.
- Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young

- adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705–10.
23. Roberts R, Stewart AF. Genes and coronary artery disease: where are we? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1715–21.
 24. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
 25. Teo KK, Ôunpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368:647–58.
 26. Alkhwam H, Sogomonian R, El-Hunjul M, et al. Risk factors for coronary artery disease and acute coronary syndrome in patients ≤ 40 years old. *Future Cardiol*. 2016;12:545–52.
 27. Aggarwal A, Aggarwal S, Sarkar PG, et al. Predisposing factors to premature coronary artery disease in young (age $< / = 45$ years) smokers: a single center retrospective case control study from India. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6:15–9.
 28. Wenzlaff P, Amende I. Progression of coronary sclerosis after smoking cessation. *Z Kardiol*. 1994;83:703–10.
 29. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14:6.
 30. Leal AA, Palmeira AC, Castro GM, et al. Homocysteine: cardiovascular risk factor in children and adolescents? *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013;59:622–8.
 31. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017;6, 2048004016687211.
 32. Maor E, Fefer P, Varon D, et al. Thrombophilic state in young patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:474–80.
 33. Rahman MS, Murphy AJ, Woollard KJ. Effects of dyslipidaemia on monocyte production and function in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:387–400.
 34. Lacson JCA, Barnes RP, Bahrami H. Coronary Artery Disease in HIV-Infected Patients: Downside of Living Longer. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:18.
 35. Ylä-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *Eur Heart J*. 2013.
 36. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809–19.
 37. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373–84.
 38. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, et al. C-reactive protein and rapidly progressive coronary artery disease – is there any relation? *Clin Cardiol*. 2003;26:85–90.
 39. Matusik P, Guzik B, Weber C, et al. Do we know enough about the immune pathogenesis of acute coronary syndromes to improve clinical practice? *Thromb Haemost*. 2012;108:443–56.
 40. Lopez-Palop R, Carrillo P, Torres F, et al. Results of fractional flow reserve measurement to evaluate nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:164–70.
 41. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1274–81.
 42. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234–44.
 43. Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, et al. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:433–40.
 44. Rioufol G, Finet G, Andre-Fouet X, et al. Multiple ruptures of atherosclerotic plaques in acute coronary syndrome. Endocoronary ultrasonography study of three arteries. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2002;95:157–65.
 45. Sinclair H, Veerasamy M, Bourantas C, et al. The Role of Virtual Histology Intravascular Ultrasound in the Identification of Coronary Artery Plaque Vulnerability in Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Rev*. 2016;24:303–9.
 46. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108:1772–8.
 47. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, et al. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1703–14.
 48. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Inflammation in acute coronary syndromes: mechanisms and clinical implications. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:433–46.
 49. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the ‘vulnerable plaque’. *Eur Heart J*. 2015;36:2984–7.
 50. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the ‘‘vulnerable plaque’’: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:846–55.
 51. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, et al. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart*. 2003;89:1009–13.
 52. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226–35.
 53. Madjid M, Zarrabi A, Litovsky S, et al. Finding vulnerable atherosclerotic plaques: is it worth the effort? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1775–82.
 54. Picano E, Paterni M. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci*. 2015;16:33–10121.