

# Area Genetica ANMCO. L'anamnesi familiare nella cardiologia moderna: uno strumento da rivalutare - Parte I

Angela Pisani, Alessandra Repetto, Eloisa Arbustini\*

Dipartimento di Cardiologia, \*Area Trapiantologica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

*Key words:*

Family history;  
Monogenic diseases;  
Multifactorial diseases.

The family history constitutes the first step in the cardiologist's clinical approach to the patient and is highly informative both for monogenic and multifactorial disorders. A detailed interview is a time-consuming activity: in their daily practice, cardiologists may have 10, 20 or more interviews to complete. The patient tends to concentrate his attention on his own clinical history, rather than on that of his family, and explaining the importance of the role of a well analyzed family history in the modern cardiology can be difficult and may further increase the loss of time.

However, the information about a given phenotype revealed by a detailed and non-confounding family history is essential to define the inheritance of monogenic diseases, to calculate the penetrance, even when the disease genes are unknown, or to evaluate "clinically cryptic" risks in multifactorial diseases.

The Genetic Area of the Italian Association of Hospital Cardiologists proposes a novel approach to the family history of the patients: a guide form to be filled in by the patient whilst awaiting for clinical evaluation or immediately after admission to the cardiology department. The proposal will be articulated in three parts: one dedicated to general considerations on the confounding or incomplete evaluation of potentially useful data from the family history, one specifically dedicated to cardiomyopathies, and one containing a model of the form to be eventually adopted by the cardiological scientific societies.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (4): 385-389)

© 2001 CEPI Srl

Progetto di ricerca corrente finalizzata RC 1999-2001 - IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.

Ricevuto il 9 febbraio 2001; accettato il 19 febbraio 2001.

*Per la corrispondenza:*

Prof.ssa Eloisa Arbustini

Sezione di Anatomia Patologica  
Università degli Studi  
IRCCS Policlinico  
San Matteo  
Via Forlanini, 14  
27100 Pavia  
E-mail:  
e.arbustini@smatteo.pv.it

## Introduzione

In tre brevi trattazioni, cercheremo di rivisitare l'anamnesi familiare in cardiologia, dapprima in generale (I parte), quindi in particolare per le cardiomiopatie (II parte) ed infine proponendo una scheda semplice di supporto al percorso di recupero da parte del paziente della sua storia familiare, in particolare cardiologica (III parte). Il paziente potrebbe dare un contributo attivo alla comprensione dei tratti fenotipici della sua malattia ed il cardiologo risparmierebbe tempo con un'intervista mirata ad un paziente preparato. In questo modo potrebbero emergere dati utili non solo per il paziente stesso ma anche per la progressione delle conoscenze sulle malattie cardiologiche.

## L'anamnesi familiare

Interrogare i pazienti in merito alla loro storia familiare fa parte delle attività quotidiane del cardiologo. La primissima fase di approccio al paziente avviene attraverso

un'intervista a tutti noi nota come anamnesi, articolata come ben sappiamo in familiare, patologica remota e patologica prossima. Nella comune pratica clinica la raccolta delle informazioni è particolarmente concentrata sull'anamnesi patologica remota e prossima del paziente. L'anamnesi familiare è in genere la prima ad essere valutata, ma l'attenzione ad essa prestata può apparire, relativamente alla gestione del paziente, meno rilevante sul piano pratico, rispetto a quelle patologica remota e prossima<sup>1</sup>.

Nel rivolgere l'attenzione all'anamnesi familiare è opportuno ricordare brevemente come diversi siano i meccanismi patogenetici delle malattie e diverso sia quindi il peso della familiarità sul rischio e sul fenotipo:

- combinazione di una serie di fattori esogeni sfavorevoli con fattori endogeni predisponenti (le infezioni per esempio: "debolezza fisica, facilità alle infezioni")<sup>2-5</sup>;
- difetto genetico preciso, unico e sufficiente per generare il fenotipo (malattie monogeniche a penetranza elevata)<sup>6</sup>;

- combinazione di un difetto genetico maggiore con altri fattori genetici e non, predisponenti o modificatori in senso peggiorativo diretto o in senso non protettivo indiretto (malattie monogeniche a penetranza ridotta o tardiva: due fratelli coetanei portano il difetto, ma solo uno esprime il fenotipo)<sup>6</sup>;
- combinazione di fattori ambientali esogeni sfavorevoli associati a fattori personali educativi o contestuali alla propria personalità (sedentarietà, scarsa propensione all'attività fisica, abitudini alimentari, stili di vita: "preferisco leggere un buon libro piuttosto che fare una corsa o una partita a tennis") e a fattori raccolti sotto la generica definizione di "predisposizione" meglio definita oggi come geneticamente determinata (le malattie multifattoriali).

In queste ultime, fattori diversi pesano in modo variabile sull'espressione fenotipica della malattia. Tipico è l'esempio della cardiopatia ischemica. Il cardiologo oggi sa come la predisposizione ad una malattia multifattoriale possa essere il risultato anche di determinati assetti genetici: non un solo gene responsabile, ma più geni combinati in "modo sfavorevole" possono far emergere un rischio inatteso anche in soggetti che non presentino fattori di rischio classici<sup>7-10</sup>. Il cardiologo si attende che sia in prima istanza la moderna genetica molecolare a dover rispondere alle domande sulla predisposizione, ma un ampio contributo può derivare dal suo modo di operare. Anche di fronte, per esempio, ad un'ipertensione "familiare" di solito ci si limita ad inserire l'informazione nel database tra i fattori di rischio. Ma le ipertensioni arteriose sono tutte uguali? Al di là delle forme giovanili da distinguere da quelle ad insorgenza tardiva, spesso non vengono riportate altre osservazioni potenzialmente utili. Insorta quando? di quale entità? rilevabile sempre? asintomatica? reperto occasionale? accompagnata da cefalea? investigata come? associata a? ... Nella maggior parte dei casi la relazione fornisce solo questa informazione: padre o madre iperteso/a. La stessa cosa vale per il diabete mellito: distinte le forme giovanili da quelle (tutte quelle) non giovanili, non si va oltre. Potremmo dire lo stesso per le dislipidemie. Quindi già per i fattori di rischio noti, la raccolta di informazioni è limitata<sup>11,12</sup>. A maggior ragione difficoltoso diventa entrare nel merito di fattori di rischio ancora sconosciuti.

La ricerca di familiarità indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio noti, per esempio per la cardiopatia ischemica, riveste un ruolo importante<sup>13,14</sup>: i pazienti di mezza età di oggi vedono i genitori collocati in un'era cardiologica di buon livello, già impostata sulle moderne conoscenze. Se un paziente oggi racconta: "mio padre/mia madre è morto/a di infarto miocardico", e il cardiologo accerta che il decesso sia avvenuto in ambiente ospedaliero, il racconto del paziente è attendibile. Ma se il decesso è avvenuto a domicilio ed è stato attribuito ad infarto miocardico dal medico di base, in assenza di una valutazione strumentale e/o biochimica, basato solo su un dato soggettivo (dolore toracico), non testimoniato da una descrizione del

medico stesso relativa almeno alle caratteristiche del dolore, allora l'ipotesi diagnostica cade nella regola delle maggiori probabilità: dato che la causa più frequente di dolore toracico seguito da decesso è l'infarto miocardico, allora la causa di morte del genitore è stata l'infarto. Questo appare estremamente logico non solo per il paziente, ma anche per il medico cardiologo. Così le cause forse meno frequenti, ma altrettanto importanti di dolore toracico, come ad esempio l'embolia polmonare, o la dissecazione aortica vengono raramente prese in considerazione<sup>15-17</sup>. Difficile trovare in un'anamnesi familiare raccolta sull'evento non documentato la diagnosi di dissecazione aortica.

Lo stesso dicasi per la morte improvvisa<sup>18,19</sup>: nulla di più confondente per l'anamnesi familiare. "Mio/a padre/madre è morto/a improvvisamente": morte improvvisa aritmica, su base ischemica, su base embolica, su base emorragica, su base riflessogena. Morte improvvisa a riposo, durante uno sforzo, durante un'emozione, durante uno stress, dopo un pasto, dopo una bevuta, al freddo, al caldo; morte improvvisa veramente repentina, subitanea: "è caduto, ha perso conoscenza e non si è più svegliato"; oppure nel giro di pochi minuti: "si è portato la mano al petto o alla testa, o alla gola o alla schiena o all'addome e poi più nulla". "Ha lanciato un grido, non ha fatto un lamento". In assenza di riscontro diagnostico (autopsia), la vera causa di morte può rimanere non diagnosticata.

Inserire una morte improvvisa come tale in un'anamnesi familiare ne comporta quasi un adattamento alle circostanze cliniche del paziente: se il paziente è ischemico, la morte improvvisa di un genitore può diventare un elemento di familiarità; se il paziente è cardiomiopatico, può orientare verso un'ipotesi di malattia familiare addirittura autosomica dominante; se il paziente è un sospetto Marfan la morte improvvisa introduce un elemento di maggior sospetto a favore di questa diagnosi. In quest'ultimo caso, per esempio, bisogna considerare l'ipotesi che il paziente, non a conoscenza dei caratteri che definiscono il fenotipo, non abbia elementi per identificare nel genitore i tratti somatici tipici della malattia. Questo spiega i quadratini (maschi) o i tondini (femmine) grigi o punteggiati (ma non neri) degli alberi genealogici che vediamo nei lavori scientifici: nella simbologia della genetica, si rappresentano con simboli neri pieni i membri della famiglia sicuramente affetti da malattia e con simboli diversificati (grigi o punteggiati, ecc.) quelli sospetti, ma non accertati, come affetti. Importante è che diagnosi sospette non si traducano mai in simboli "neri" indicativi nell'albero genealogico di malattia accertata.

L'età del decesso dei genitori di un paziente può avere un significato importante o nullo: per esempio se il paziente ha oggi 60 anni ed il padre è morto all'età di 49 anni (quando lui ne aveva 20), sarà importante contestualizzare il periodo e la sede del decesso in rapporto alle conoscenze cardiologiche e alle relative potenzialità diagnostiche di 40 anni fa. Il problema della col-

locazione temporale degli eventi è particolarmente importante per i nonni. Se già può essere difficilmente attendibile quanto derivato per i genitori, lo diventa ancora di più per le generazioni precedenti. Se, per esempio, i nonni sono deceduti, spesso l'informazione del paziente si limita all'età del decesso e alla diagnosi sintetica e finale (quando possibile) di cancro, infarto (con le riflessioni di cui sopra), ecc. Se sono ancora viventi, subentra un immediato rassicurante elemento: i nonni sono vivi a 80 o 90 anni, hanno problemi legati all'età. Quindi la loro storia raramente fornirà elementi utili alla comprensione del contributo della familiarità alla malattia. Solo una riflessione su questo punto: esistono malattie geneticamente determinate il cui fenotipo si presenta nelle generazioni successive sempre più precocemente e con gravità maggiore<sup>20</sup>. Tratteremo selettivamente questi disordini in un numero dedicato. Per ora è importante ricordare di non trascurare nulla.

L'anamnesi familiare deve poi rivolgersi ai "sibs" (fratelli e sorelle): quanti, più vecchi, più giovani, sani (non solo per l'apparato cardiovascolare) o non, interventi chirurgici, affetti da ..., viventi, deceduti per ... (vedi sopra). Anche per la loro storia vale quanto detto per quella dei genitori. La differenza maggiore riguarda il fatto che spesso i fratelli e/o le sorelle sono viventi ed in età vicina a quella del paziente. Questo li colloca in un'era cardiologica molto più informativa rispetto a quella dei genitori. Quindi la stessa attenzione, le stesse domande devono contenere un'enfasi maggiore per la ricerca del dato clinico accertato, in caso di riferita malattia.

Tuttavia può essere a volte imbarazzante per il paziente, in caso di contesti familiari non armonici o conflittuali, esprimersi nel merito. Non è inusuale sentirsi dire: "non lo vedo da 20 anni, lo sento raramente, vive lontano e ci frequentiamo poco, ecc.". In questi casi, se siamo certi che il paziente abbia compreso l'importanza dell'intervista, la decisione di approfondire sulle domande formulate va lasciata al paziente stesso. È infine importante evitare di esercitare "pressioni interpretative" su pazienti che non siano in possesso degli strumenti idonei allo scopo.

Gli alberi genealogici "grandi", ovvero le grandi famiglie che spesso si presentano con molti deceduti e pochi viventi nelle prime generazioni e con molti viventi di giovane età nelle ultime generazioni, possono essere estremamente informativi per malattie geneticamente determinate dal difetto di un gene singolo, specie se il fenotipo di malattia è tale da presentare elementi "somatici" di facile riconoscimento: si pensi alla distrofia muscolare di Duchenne<sup>21</sup>, che costringe i giovani pazienti alla sedia a rotelle; o all'alta statura nella sindrome di Marfan<sup>22</sup>; o alle sordità<sup>23-25</sup>, o alle cecità<sup>26</sup>, ecc. Ma se il tratto ereditario è fenotipicamente identificabile solo con indagini dedicate, allora può essere difficile sospettare questo tratto dalla storia familiare. Per esempio, nell'ambito delle ipercolesterolemie<sup>27,28</sup>, la forma familiare autosomica dominante da difetto del

recettore per le LDL può essere non rilevata se non viene misurato il colesterolo. Segni macroscopici con effetto guida come gli xantelasmi, o l'anello corneale, compaiono spesso in età adulta. Può essere utile chiedere al paziente se uno dei genitori presentava queste caratteristiche, specie gli xantelasmi. Ma se da un difetto monogenico come quello sopra descritto, passiamo a fattori con rischio potenziale in termini di "contributori" al rischio, come per esempio i livelli circolanti di enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)<sup>29</sup>, nessun altro "segno fenotipico" di facile riconoscimento può aiutarne l'identificazione. È necessario dosare l'ACE oppure, alternativamente, verificare il genotipo del paziente, relativamente ai polimorfismi capaci di influenzare i livelli circolanti dell'enzima. Lo stesso dicasi per i polimorfismi del complesso glicoproteico IIb/IIIa delle piastrine<sup>30</sup>, o del fibrinogeno o dei fattori della coagulazione<sup>31</sup>, oppure per i polimorfismi dei geni che codificano per citochine<sup>32,33</sup>, ecc.

Quindi la maggior parte delle informazioni attendibili derivabili dal paziente sulla storia familiare riguardano o segni fenotipicamente evidenti, o diagnosi clinicamente accertate, o eventi patologicamente provati. Diventa quindi essenziale per il cardiologo portare il paziente ad un racconto dei fatti documentati, o alla descrizione di segni, marker semplici ma tipici e non confondibili.

Un impegno specifico dovrebbe poi essere rivolto all'invito alla ricerca da parte del paziente di documentazione relativa a reperti clinici o patologici di parenti deceduti, altrimenti non più verificabili in modo diretto: diagnosi di dimissione da ospedali, magari anche per problemi extracardiaci, referti di esami strumentali, prescrizioni di farmaci.

L'attenzione infine si deve rivolgere ai discendenti del paziente sia nel caso in cui ve ne siano sia che non vi sia discendenza. La sterilità può essere già un elemento importante: sembrerà strano, ma le recenti scoperte del ruolo delle malattie autoimmuni nella fertilità maschile e femminile ci allertano anche nei confronti di un dato che mai abbiamo pensato di investigare<sup>34</sup>. Solitamente i dati relativi alla salute dei figli sono i più attendibili, per lo meno per quanto riguarda elementi clinicamente rilevabili. Raramente accade tuttavia che dati semplici, come per esempio il rilievo dei valori pressori in un bambino, siano disponibili e vengano riferiti dal paziente.

## Il tempo da dedicare all'anamnesi familiare

Il cardiologo che quotidianamente accoglie i pazienti nel suo reparto o li "vede" negli ambulatori per la prima volta, si trova di fronte a persone con una loro storia da scoprire. Queste persone nella maggior parte dei casi non sono preparate a rispondere ad un'intervista capillare e dettagliata. Dal canto suo il cardiologo può dover espletare, nell'arco di una giornata, non una

ma decine di prime visite o dover accogliere in reparto non un solo nuovo paziente, ma 5 o 10 o più nuovi casi. Il tempo pertanto diventa il primo nemico di un'anamnesi familiare veramente informativa, potenziale capitale sia per il paziente che per le conoscenze, e per ogni tipo di ricerca che si programmi su una data patologia. Non si può pertanto pensare di introdurre una fase di incremento del tempo speso nell'intervista (sarebbe una strategia poco aziendale, e purtroppo non possiamo più esimerci da queste considerazioni). Allora non esiste rimedio?

Forse un modo semplice c'è: formulare un questionario scritto (le Società Scientifiche potrebbero operare in questo senso) che contenga un percorso guidato di analisi della storia "medica" della propria famiglia da consegnare al paziente, o quando accede all'ambulatorio ed attende il suo turno, o quando entra in reparto e aspetta di essere intervistato e visitato dal cardiologo. Il personale infermieristico potrebbe in questa fase svolgere un ruolo importante: accogliere il paziente, consegnargli il questionario, invitarlo a fare una riflessione mirata sulle domande formulate, tranquillizzarlo relativamente a ciò che non sarà in grado di ricordare. Il paziente si presenterà così al medico come protagonista della storia medica della sua famiglia, avrà cominciato a capire l'importanza del "far mente locale", potrà eventualmente confrontarsi con altri familiari che lo accompagnano e consegnerà al medico al momento dell'intervista il risultato di una riflessione mirata e tranquilla, condotta senza la pressione o l'ansia, a volte inevitabili, al primo approccio con il cardiologo.

Un modello schematico sarà pertanto suggerito dall'Area Genetica e costituirà la terza parte di questa rassegna.

Il ruolo successivo del cardiologo sarà quello di intervenire con una guida più mirata al "percorso di memorizzazione" del paziente ed eventualmente invitare a portare, per il controllo successivo, la documentazione clinica recuperata nell'ambito dei "dossier" medici che tutti tendiamo a conservare per anni.

Questa proposta contiene quindi un suggerimento per un approccio nuovo alla storia familiare cardiologica e medica in generale. I cardiologi avrebbero la possibilità di rivalutare questa fase del loro lavoro clinico, assegnandole un ruolo che potrebbe diventare fondamentale, non solo per il paziente, ma anche per la ricerca e i suoi sviluppi futuri.

## Riassunto

L'anamnesi familiare, in genere la prima ad essere analizzata dal cardiologo nella sua intervista al paziente, è uno strumento estremamente informativo sia per le malattie monogeniche che per quelle multifattoriali. Esistono però due problemi: 1) il medico dispone di tempo limitato per una valutazione dettagliata, veramente utile e non confondente, 2) il paziente non è pre-

parato all'intervista relativa alla famiglia ed è più propenso a parlare dettagliatamente della sua personale storia clinica. Se tuttavia fosse possibile indurre una riflessione serena del paziente stesso sulla storia medica e cardiologica della sua famiglia, si potrebbero ottenere informazioni utilissime sulla modalità di trasmissione dei caratteri clinici e soprattutto evitare di introdurre elementi confondenti, almeno quando sia essenziale essere certi delle modalità di trasmissione di una malattia monogenica, o calcolare la penetranza di un difetto. Un modo semplice per ottenere il massimo delle informazioni con il minimo dispendio di tempo potrebbe essere quello di disporre di schede guida da consegnare al paziente prima della visita o al momento del ricovero.

In questa trattazione, divisa in tre parti, l'Area Genetica ANMCO propone una riflessione al cardiologo clinico: la prima in generale sull'anamnesi familiare, la seconda dedicata alle cardiomiopatie, la terza dedicata all'illustrazione di una proposta pratica di scheda anamnestica per il paziente.

*Parole chiave:* Anamnesi familiare; Malattie monogeniche; Malattie multifattoriali.

## Bibliografia

1. Braunwald E. Examination of the patient. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1-14.
2. Madoff LC, Kasper DL. Introduzione alle malattie infettive: interazioni ospite-parassita. In: Harrison. Principi di medicina interna. 1ª edizione italiana della 14ª edizione originale. New York, NY: McGraw-Hill, 1999: 863-8.
3. Fong IW. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. Can Med Assoc J 2000; 163: 49-56.
4. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary artery disease. Med Clin North Am 2000; 84: 123-48.
5. Kusters JG, Kuipers EJ. Helicobacter and atherosclerosis. Am Heart J 1999; 138: S523-S527.
6. Pyeritz RE. Genetics and cardiovascular disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1650-86.
7. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. AHA/ACC scientific statement: assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1348-59.
8. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet 2000; 355: 675-87.
9. Higgins M. Epidemiology and prevention of coronary heart disease in families. Am J Med 2000; 108: 387-95.
10. Leinonen M. Chlamydia pneumoniae and other risk factors for atherosclerosis. J Infect Dis 2000; 181 (Suppl 3): S414-S416.
11. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 dia-

- betes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001; 103: 102-7.
12. Modena MG, Barbieri A. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: pathophysiological peculiarities and therapeutic implications. *Cardiologia* 1999; 44: 865-77.
  13. Younger J. Family history is important in estimating coronary risk. (letter) *BMJ* 2000; 321: 448.
  14. Lauer RM. Role of family history and family testing in cardiovascular risk assessment. *Am J Med* 1999; 107: 14S-15S.
  15. Manganelli D, Palla A, Donnataria V, et al. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest* 1995; 107: 25S-32S.
  16. Schena S, Agnino A, Schinosa LL. Role of chest pain in aortic dissection: is it enough for a predictive diagnosis? *Chest* 1999; 115: 605-6.
  17. Wu EB, Chambers JB. Chest pain: is the history useful? (editorial) *Int J Clin Pract* 2000; 54: 74.
  18. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
  19. Libberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 1039-44.
  20. Korneluk RG, Narang M. Anticipating anticipation. *Nat Genet* 1997; 15: 119-20.
  21. Zalaudek I, Bonelli RM, Koltringer P, Reisecker F, Wagner K. Early diagnosis in Duchenne muscular dystrophy. (letter) *Lancet* 1999; 353: 1975.
  22. Maron BJ, Moller GH, Seidman CE, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular disease: hypertrophic cardiomyopathy, long QT syndrome, and Marfan syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1460-71.
  23. Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, et al. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998; 21: 421-38.
  24. Simon DK, Johns DR. Mitochondrial disorders: clinical and genetic features. *Annu Rev Med* 1999; 50: 111-27.
  25. Schwartz PJ. The long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22: 297-351.
  26. Watts RA. Wegener's granulomatosis: unusual presentations. *Hosp Med* 2000; 61: 250-3.
  27. Gagne C, Moorjani S, Torres AL, Brun D, Lupien PJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia. (letter) *Lancet* 1994; 343: 177.
  28. Ose L. An update on familial hypercholesterolaemia. *Ann Med* 1999; 31 (Suppl 1): 13-8.
  29. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system: genes to bedside. *Am Heart J* 1997; 134: 514-26.
  30. Green FR, Watkins H. Genetic associations studies in coronary disease: the cause of GP IIb/IIIa polymorphisms. *Eur Heart J* 1999; 20: 706-8.
  31. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54-9.
  32. Biasucci LM, Liuzzo G, Angiolillo DJ, Sperti G, Maseri A. Inflammation and acute coronary syndromes. *Herz* 2000; 25: 108-12.
  33. De Caterina R. Polymorphism related to inflammation in the interleukin-1 system genes: a step forward in the search for predisposing conditions to ischemic heart disease. *Cardiologia* 1999; 44: 831-4.
  34. Geva E, Amit A, Lemer-Geva L, Lessing JB. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril* 1997; 67: 599-611.