

## La sindrome X cardiaca

G.A. LANZA, P. LAMENDOLA, L. MARIANI, P. SANTANGELI  
Roma

**I**l 20% circa dei pazienti sottoposti a coronarografia a causa di dolori anginosi sufficientemente tipici da suggerire una malattia coronarica, presenta arterie coronarie esenti da stenosi significative.

Un gruppo di questi pazienti presenta i criteri per la diagnosi di "Sindrome X cardiaca", che è caratterizzata da (Tab. 1): 1) angina indotta esclusivamente o prevalentemente dallo sforzo, 2) alterazioni indicative di ischemia miocardica in test diagnostici non invasivi (sottoslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma (ECG) da sforzo e/o all'ECG dinamico, difetti di perfusione alla scintigrafia miocardica durante stress test), 3) arterie coronarie normali all'angiografia, in assenza di evidenza (in particolare in pazienti che riferiscono dolore anche a riposo) di spasmo coronarico spontaneo o provocato e di specifiche malattie cardiache (es. valvulopatie o miocardiopatie) (1).

### MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

Sin dai primi studi è stato sospettato che il quadro anginoso della sindrome X sia legato ad una condizione di ischemia miocardica, causata da una disfunzione dei piccoli vasi arteriosi coronarici di resistenza (<500 µ), non visibili, per le loro dimensioni, all'angiografia coronaria, una condizione che può più specificamente essere definita come *angina microvascolare* (2).

#### Tabella 1 - Definizione di Sindrome X cardiaca (Mod. da ref. 1)

Angina indotta esclusivamente o prevalentemente dallo sforzo.

Alterazioni indicative di ischemia miocardica e/o disfunzione microvascolare coronarica in test diagnostici non invasivi.

Arterie coronarie normali (o con minime alterazioni) alla coronarografia.

Assenza di evidenti cardiopatie (es. angina variante, miocardiopatie, vizi valvolari)

*Irregolarità della parete vasale o stenosi <20% nei vasi epicardici alla coronarografia.*

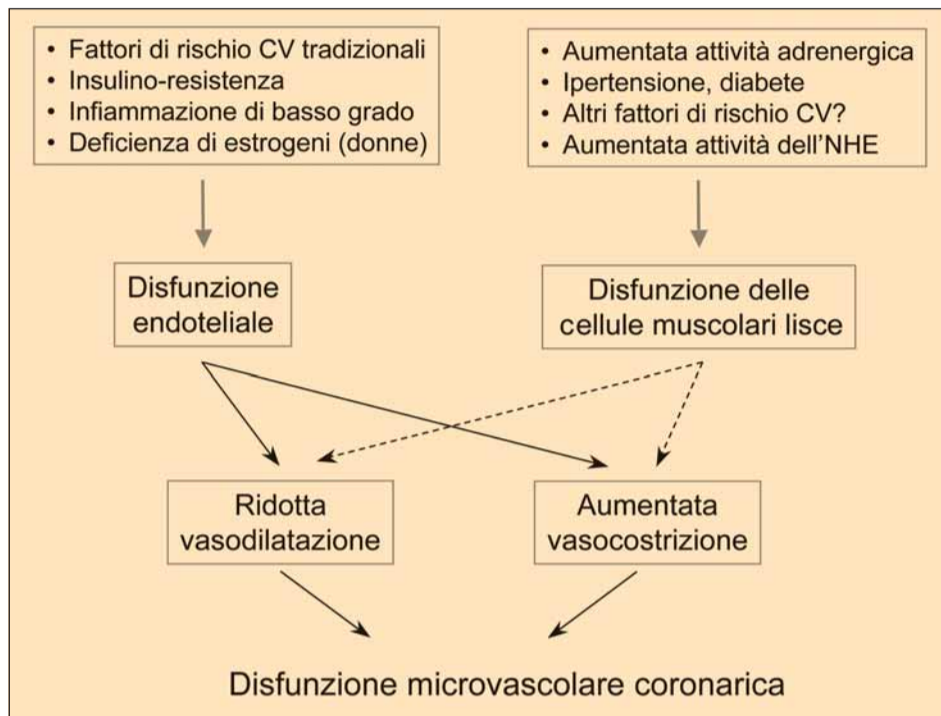


Figura 1 - Potenziali cause e meccanismi della disfunzione microvascolare coronarica nella sindrome X (Modificata dalla ref. 1).

Tuttavia, in diversi pazienti un'aumentata sensibilità nocicettiva cardiaca contribuisce in modo rilevante a determinare il quadro clinico.

#### Disfunzione microvascolare

In assenza di lesioni coronariche ostruttive, l'origine cardiaca ischemica microvascolare è suggerita, per esclusione, dall'occorrenza di alterazioni tipiche (sottoslivellamento) del tratto ST all'elettrocardiogramma durante episodi di dolore anginoso, spontaneo o provocato con stress test (sforzo o farmacologico) e/o dall'evidenza di difetti reversibili di perfusione miocardica documentati agli stress test scintigrafici.

Inoltre, alterazioni ritenute più indicative di ischemia miocardica durante stress test, come la produzione miocardica di lattato, una desaturazione di ossigeno o una riduzione del pH nel seno coronarico e, ancora, una deplezione miocardica di fosfati ad alta energia alla risonanza magnetica, sono state riportate in almeno il 20% dei pazienti con angina e coronarie normali. Un'elevata produzione di prodotti di ossidazione durante pacing atriale è stata documentata, inoltre, in molti pazienti con sindrome X (1).

Una maggiore evidenza che una disfunzione microvascolare sia responsabile della sindrome X deriva da studi che hanno valutato la risposta del flusso coronarico a stimoli vasoattivi. Questi studi hanno evidenziato sia una riduzione dell'incremento del flusso coronarico in risposta a stimoli vasodilatatori, sia una riduzione del flusso in

risposta a stimoli vasocostrittori (ad esempio, ergonovina, *cold pressor test*, iperventilazione, e anche acetilcolina) (3).

La compromissione della risposta vasodilatatrice, inoltre, può riguardare sia la risposta a stimoli endotelio-indipendenti (adenosina, dipiridamolo, papaverina), che suggerisce un ruolo importante di alterazioni primarie delle cellule muscolari lisce, sia la risposta a stimoli endotelio-dipendenti (pacing, acetilcolina), causata probabilmente da un alterato rilascio e/o degradazione dell'ossido nitrico (NO) da parte dell'endotelio (4).

Peraltro, la disfunzione endoteliale nella sindrome X non sembra comportare solo una compromissione della risposta vasodilatatrice coronarica, ma anche un aumento dell'attività vasocostrittrice dell'endotelio. Diversi studi hanno infatti riscontrato un aumento della concentrazione ematica di endotelina-1 (ET-1), evidenziando anche una correlazione dei livelli di ET-1 con la riduzione della riserva coronarica ed un aumento della concentrazione di ET-1 nel circolo coronarico dopo pacing atriale. Uno schema dei potenziali meccanismi responsabili della disfunzione microvascolare nella sindrome X è riportato nella Figura 1.

Sebbene l'evidenza di una disfunzione microvascolare sia ben documentata, alcuni Autori hanno messo in dubbio l'origine ischemica dei sintomi per la difficoltà di evidenziare in questi pazienti anomalie della funzione ventricolare sinistra regionale durante angina e modificazioni ST, ritenute più

specifiche e dimostrative di ischemia miocardica.

Tuttavia, la difficoltà di evidenziare tali alterazioni si può spiegare con una distribuzione parcellare nel miocardio, con aree ischemiche inframmezzate ad aree di tessuto normale o anche ipercontrattile (Fig. 2), oppure la limitazione della disfunzione microvascolare coronarica agli strati subendocardici più interni (<20-25% della parete). In queste condizioni, infatti, difficilmente una regione miocardica mostrerà nel suo complesso un'alterazione cinetica grossolana, tale da poter essere rilevata con le comuni tecniche diagnostiche (in particolare con l'ecocardiografia).

Le cause della disfunzione microvascolare nella sindrome X non sono ancora del tutto note. Mentre alterazioni strutturali sembrano nel complesso abbastanza rare, sono state descritte numerose alterazioni funzionali in grado di causare aumento della reattività vasale o di compromettere la funzione dilatatrice delle piccole arterie coronarie. È probabile, quindi, che i meccanismi responsabili della disfunzione microvascolare siano differenti, e possibilmente molteplici, nei vari pazienti. Un aumento dell'attività adrenergica è stata suggerita, come possibile causa della disfunzione microvascolare, da diversi studi. In particolare, i pazienti con sindrome X presentano una marcata riduzione della captazione di metaiodo-benzil-guanidina (MIBG), un analogo della noradrenalina, a livello cardiaco (5), suggerendo un ruolo importante della disfunzione adrenergica nei meccanismi della sindrome.

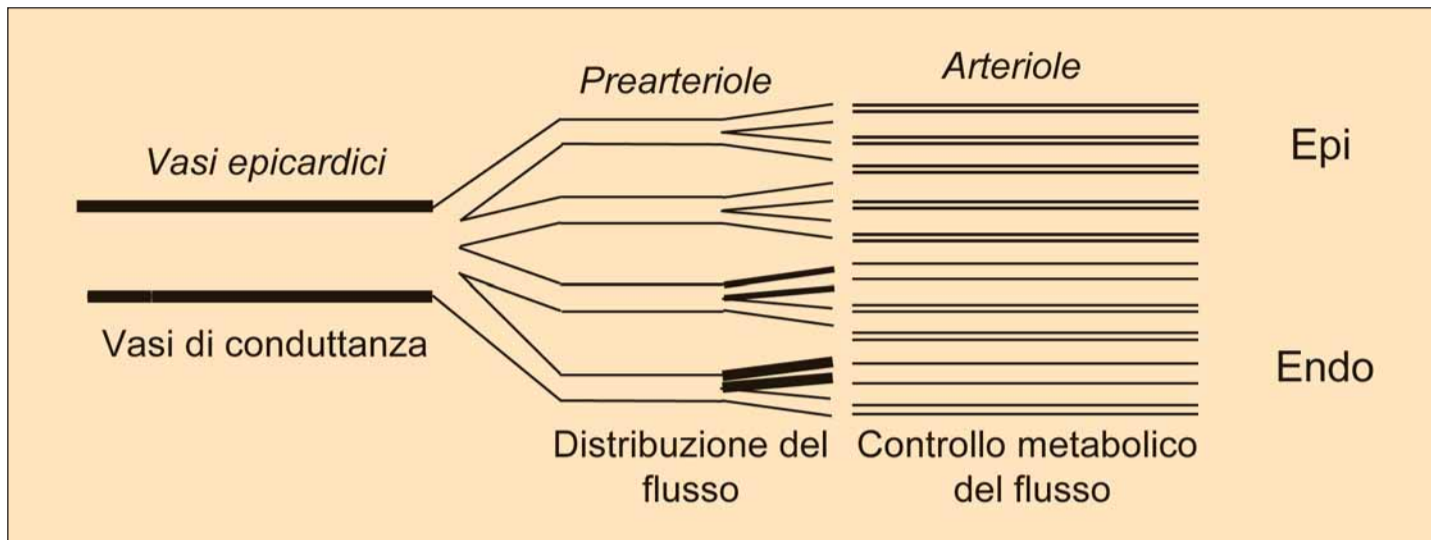
Un'aumentata insulino-resistenza è stata osservata in diversi studi. Più di recente un aumentato stato infiammatorio subclinico è stato osservato in alcuni studi, suggerendo un possibile ruolo dell'infiammazione nella disfunzione microvascolare (Fig. 3) (6). Nelle donne, un ruolo della carenza di estrogeni è stato suggerito sulla base dell'osservazione che molti dei pazienti con sindrome X sono di sesso femminile ed in età peri o post-menopausale (7).

In diversi casi, tuttavia, la disfunzione microvascolare potrebbe essere connessa ad un effetto di comuni fattori di rischio, come, in particolare, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, che notoriamente si associano a disfunzione endoteliale.

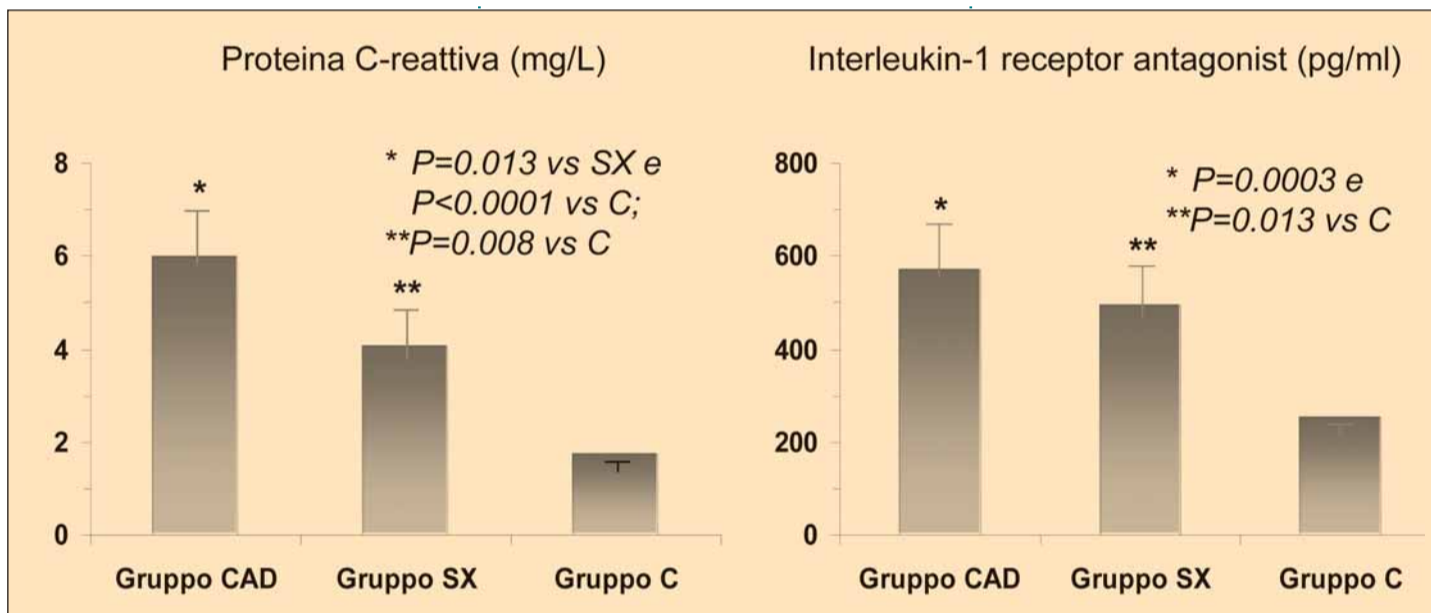
Un'ulteriore potenziale causa della disfunzione microvascolare nella sindrome X è rappresentata, infine, da un aumento dell'attività dello scambiatore Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> di membrana, rilevato sia in

## La sindrome X cardiaca

segue da pag. 13



**Figura 2** - Ipotesi della distribuzione della disfunzione microvascolare nella sindrome X. L'alterazione, localizzata primariamente a livello delle prearteriole, può essere distribuita in modo parcellare nel miocardio, rendendo difficile il rilievo di anomalie della cinetica ventricolare sinistra con le comuni tecniche diagnostiche (Modificata da ref. 3).



**Figura 3** - Livelli di proteina C reattiva e IL-1Ra in pazienti con sindrome X (SX), malattia coronarica ostruttiva stabile (CAD) e controlli (C). (Mod. da ref. 6)

globuli rossi che in piastrine di questi pazienti. È stato suggerito, infatti, che, inducendo alcalinizzazione cellulare, la probabile aumentata funzione dell'NHE nelle cellule muscolari lisce vasali le possa rendere più suscettibili agli stimoli vasocostrittori.

### Alterata nocicezione cardiaca

In contrasto con la limitata evidenza oggettiva di ischemia miocardica, un discreto numero di pazienti con sindrome X presenta sintomi anginosi frequenti e invalidanti. Diversi studi hanno mostrato come in questi pazienti la presenza di un'alterata funzione nocicettiva cardiaca abbia un ruolo importante nella determinazione del quadro clinico.

L'aumentata nocicettività cardiaca espone ad una maggiore facilità di comparsa del dolore anginoso in presenza di gradi anche modesti di ischemia, contribuendo a spiegare la notevole sproporzione tra la limitata entità delle alterazioni ischemiche e la gravità della sintomatologia anginosa che

si riscontra in diversi pazienti con sindrome X.

Sebbene non sia ancora completamente chiaro se questa alterazione sia limitata agli stimoli originati dal cuore o se sia piuttosto generalizzata, diversi dati sono a supporto della prima ipotesi.

Anche la sede dell'alterazione nervosa resta da chiarire, potendo essere sia a livello periferico che centrale. Tuttavia, noi abbiamo documentato con la scintigrafia miocardica con MIBG, una compromissione della funzione delle fibre efferenti adrenergiche nel 75% dei pazienti con sindrome X (5) ed abbiamo ipotizzato che un'alterazione altrettanto significativa possa interessare le fibre nervose afferenti, in modo da determinare un'abnorme sensibilità dolorifica. Sebbene la causa dell'alterazione nervosa sia da dimostrare, è possibile ipotizzare una relazione tra disfunzione microvascolare ed alterazione nervosa, ritenendo quest'ultima secondaria ad una compromissione cronica del flusso miocardico (8) (Fig. 4). Ciò è suggerito dall'aggra-

vamento progressivo nel tempo dei sintomi nel 20-25% dei pazienti con sindrome X.

### DIAGNOSI

Nonostante la coronarografia sia necessaria per escludere con sicurezza una malattia coronarica ostruttiva, alcuni indizi clinici e i risultati di test strumentali non invasivi possono indurre a sospettare fortemente, in pazienti con angina, la diagnosi di sindrome X.

La storia clinica spesso non offre indizi rilevanti a tale proposito. Il profilo dei fattori di rischio cardiovascolari è simile nei pazienti con sindrome X e in quelli con malattia coronarica ostruttiva, compresa, come visto, un'aumentata prevalenza di infiammazione e disfunzione endoteliale. Sebbene i pazienti con sindrome X siano più frequentemente donne in menopausa (spontanea o chirurgica), la

menopausa aumenta anche significativamente l'incidenza di malattia coronarica.

Anche i sintomi anginosi presentano spesso caratteristiche indistinguibili nei due gruppi di pazienti. Tuttavia, in circa la metà dei casi di sindrome X, l'angina è più prolungata (>10-15 minuti) e poco o affatto responsiva ai nitrati ad azione rapida (7).

Piuttosto indicativo di una causa microvascolare dei sintomi anginosi è il riscontro, durante stress test ecocardiografico con dipiridamolo o dobutamina, di una normale contrattilità del ventricolo sinistro, a dispetto dell'induzione di angina, spesso anche grave, e di sottoslivellamento del segmento ST all'ECG.

Un altro forte indizio di angina microvascolare, infine, è il paradossale peggioramento delle alterazioni ECG al test da sforzo ripetuto dopo somministrazione di nitrati sublinguali in alcuni pazienti con sindrome X, in contrasto con l'abituale miglioramento osservato nei pazienti con malattia coronarica ostruttiva (9).

### PROGNOSI

Tutti gli studi hanno concordemente dimostrato un decorso clinico eccellente dei pazienti con sindrome X, che non mostrano alcun aumento del rischio di eventi cardiaci maggiori (morte, infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca) rispetto alla popolazione generale (7).

Nonostante ciò, questi pazienti possono presentare una significativa compromissione della loro qualità di vita. Infatti con il tempo, si assiste ad un miglioramento dei sintomi solo in circa un terzo dei casi, mentre nel 20-25% circa dei pazienti i sintomi anginosi peggiorano progressivamente, diventando meno responsivi o refrattari alla terapia farmacologica, con conseguente aumento delle ospedalizzazioni, della ripetizione di esami diagnostici, compresa la coronarografia, e quindi dei costi sanitari.

È stato di recente suggerito che la paradossale discordanza tra gravità della sintomatologia e la buona prognosi dei pazienti con sindrome X potrebbe essere dovuta alla presenza di fattori protettivi in grado di prevenire l'aterosclerosi e le complicanze trombotiche coronariche, ma non la disfunzione del microcircolo. Questa possibilità è stata suggerita da studi che hanno evidenziato una riduzione della reattività piastrinica dopo stress fisici o mentali nei pazienti con sindrome X, in contrasto con l'aumento della reattività piastrinica osservato nei pazienti coronaropatici (10).

segue a pag. 15



## La sindrome X cardiaca

segue da pag. 14

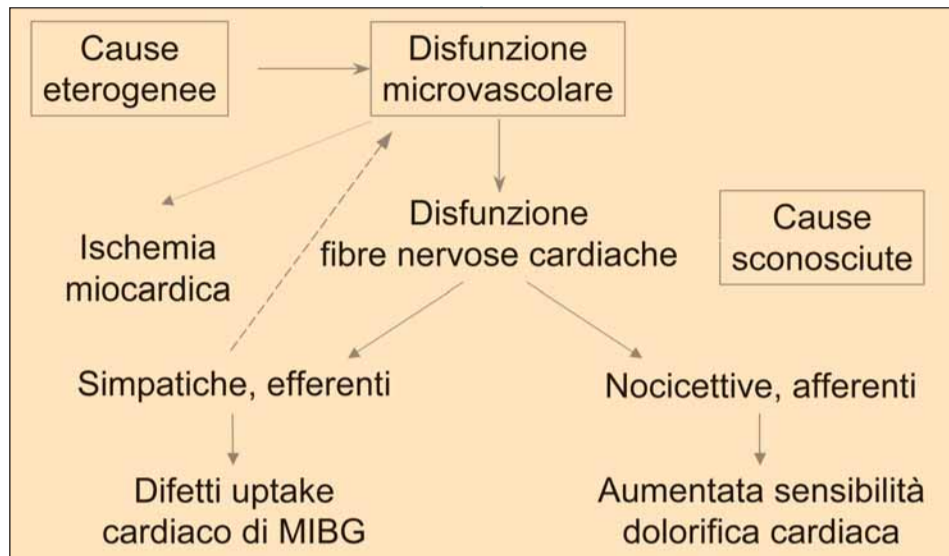


Figura 4 - Possibile interrelazione tra disfunzione microvascolare e compromissione della funzione delle terminazioni nervose cardiache efferenti ed afferenti nella sindrome X (Mod. da ref. 8).

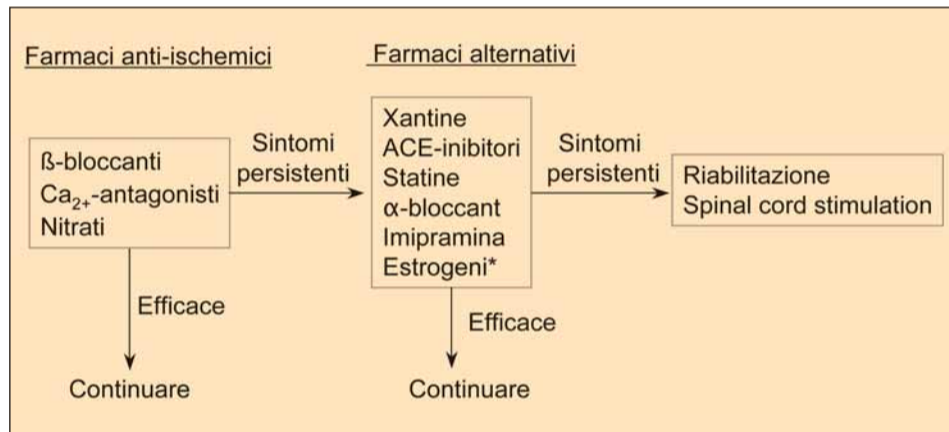


Figura 5 - Approccio terapeutico progressivo ai pazienti con sindrome X. \*Nelle donne.

### TERAPIA

Considerando l'ottima prognosi di questi pazienti, l'obiettivo terapeutico prioritario è il controllo dei sintomi. Sulla base delle principali ipotesi patogenetiche, la terapia farmacologica dei pazienti con sindrome X è principalmente diretta a migliorare la funzione del microcircolo coronarico e/o a diminuire l'abnorme nocicezione cardiaca.

Tuttavia, la terapia dell'angina microvascolare è spesso inefficace e, talora, frustrante per il cardiologo.

Le ragioni di questo frequente insuccesso sono da ricercarsi verosimilmente in molteplici fattori, tra cui la limitata conoscenza dei meccanismi patogenetici, la variabilità di questi meccanismi nei vari pazienti e gli effetti diversi sul microcircolo dei farmaci comunemente usati per la malattia coronarica ostruttiva, come suggerito dall'effetto paradossale che i nitrati sublinguali hanno in alcuni pazienti, riducendo il flusso coronarico o peggiorando i risultati del test da sforzo.

Poiché la risposta al trattamento è imprevedibile, la gestione di questa malattia non può che essere empirica e richiede un'ottima interazione tra

medico e paziente. Uno schema dell'approccio terapeutico ai pazienti con sindrome X è illustrato nella Figura 5.

I farmaci anti-ischemici rimangono quelli di prima scelta per il trattamento iniziale della sindrome. Noi preferiamo iniziare con un beta-bloccante (atenololo, metoprololo) o, in caso di controindicazioni con un calcio-antagonista non diidropiridinico (verapamil, diltiazem).

In seconda battuta si può aggiungere un calcio antagonista diidropiridinico e/o un nitrato a lunga durata d'azione.

Diversi altri farmaci sono stati provati, con risultati variabili, e possono essere aggiunti in vario modo ed in vari tempi ai classici farmaci antischemici, nei pazienti con sintomi persistenti.

Tra questi, quelli che hanno dato risultati più incoraggianti sono i derivati xantini (con possibile effetto anti-anginogeno, per il diretto coinvolgimento dell'adenosina nella genesi del dolore, e un effetto anti-ischemico, dovuto alla favorevole redistribuzione del flusso ematico coronarico), gli ACE-inibitori (nell'ipotesi che il sistema renina-angiotensina possa svolgere un ruolo nel causare la disfunzione microvascolare), gli alfa-bloccanti (che possono ridurre la vasocostrizione alfa-mediata), l'imipramina (per la sua attività analgesica intrinseca), le statine e, nel-

le donne in post-menopausa, gli estrogeni (entrambi in grado di determinare un aumento della vasodilatazione coronarica endotelio-mediata).

Nei pazienti non responsivi ad una terapia farmacologica ottimale, risultati soddisfacenti sono stati ottenuti con la neurostimolazione elettrica del midollo spinale, che può avere sia un diretto effetto anti-anginogeno sia un effetto anti-ischemico per modulazione delle efferenze nervose simpatiche. Anche programmi di riabilitazione, mirati a migliorare la tolleranza per l'esercizio, possono contribuire al controllo dei sintomi in alcuni pazienti.

G.A. Lanza, P. Lamendola, L. Mariani, P. Santangeli  
Istituto di Cardiologia  
Università Cattolica del Sacro Cuore,  
Roma

### BIBLIOGRAFIA

1. Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspective. Heart 2006; pubbl. on-line gennaio 2006.
2. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1988; 61: 1338-43.
3. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al.

Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 499-506.

4. Chauhan A, Mullins PA, Taylor M, et al. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. Eur Heart J 1997; 18: 60-8.

5. Lanza GA, Giordano AG, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [<sup>123</sup>I] metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. Circulation 1997; 96: 821-6.

6. Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. Am J Cardiol 2004; 94: 40-4.

7. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long term follow up study. J Am Coll Cardiol 1995 Mar 15; 25 (4): 807-14.

8. Lanza GA, Crea F. The complex link between brain and heart in syndrome X. Heart 2002; 88: 328.

9. Lanza GA, Manzoli A, Bia E, et al. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. Circulation 1994; 90: 2695-700.

10. Lanza GA, Sestito A, Iacovella S, et al. Relation between platelet response to exercise and coronary angiographic findings in patients with effort angina. Circulation 2003; 107: 1378-82.

H. Ebert

## ECG FACILE Interpretazione e diagnosi differenziale

I Edizione italiana

Volume brossurato  
di 152 pagine, f.to cm 17x24  
€ 35,00

per acquistare on line  
www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali

