

SINDROME X: SI PUÒ FARE ORDINE? MECCANISMI E NUOVE TERAPIE

G. Sgueglia, F. Crea

Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

“La mente ama l’ignoto”.
René Magritte¹

Nel 1973 due ricercatori dell’Università di Montreal, Robert Arbogast e Martial Bourassa, completarono uno studio clinico che confrontava la risposta elettrocardiografica, metabolica e contrattile al pacing atriale in un gruppo di pazienti coronaropatici (lo chiamarono gruppo C) e in un gruppo di pazienti affetti da una condizione allora da poco identificata, l’angina a coronarie normali². In ragione dei risultati ottenuti non riconducibili a un definito meccanismo fisiopatologico, questo gruppo fu pragmaticamente identificato con la lettera X, da secoli il simbolo dell’ignoto nell’ambito del sapere. Nel commento editoriale al lavoro di Arbogast e Bourassa, Harvey Kemp, il ricercatore che per primo descrisse l’angina a coronarie normali, coniò il termine “sindrome X” per sottolineare l’incognita associata a tale condizione clinica³. Egli tuttavia concludeva: “le osservazioni disponibili sono come gli indizi nella prima parte di un romanzo di Agatha Christie, non sono facili da capire, ma possiamo essere certi che siano importanti”. L’invito sagace di Kemp a risolvere l’equazione fu soppiantato dalla potenza dell’incognita: una malattia di cui non si poteva ancora dire pressappoco alcunché diventava una condizione della quale si stava per dire tanto, probabilmente troppo.

Le ragioni della confusione

Molta della confusione che si è venuta a creare intorno alla sindrome X deriva dall’impiego di un nome specifico intrinsecamente indefinito per identificare una condizione imprecisa. La principale conseguenza è l’assenza di una definizione univoca di sindrome X. Negli anni si sono affermate due principali accezioni: la prima, più ampia, raccoglie quei pazienti che presentano dolore toracico e coronarie angiograficamente indenni mentre la seconda, più restrittiva, pone l’accento sulla triade costituita da dolore toracico prevalente-

mente da sforzo, induzione al test da sforzo di sottoslivellamento del tratto ST indicativo di ischemia miocardica, e arterie coronarie angiograficamente indenni. Molte evidenze individuano in un'alterazione del microcircolo coronarico un meccanismo fisiopatologico preponderante nella sindrome X, per cui diversi autori vi si riferiscono anche con il termine di angina microvascolare. Sindrome X è stato inoltre per un certo periodo il primo nome del quadro clinico oggi noto come sindrome metabolica (dove l'esigenza di precisare sindrome X cardiaca). Ancora, vi è una certa variabilità nel considerare affetti da sindrome X i pazienti con malattia aterosclerotica angiograficamente non significativa e quelli con cause note di disfunzione dei piccoli vasi coronarici, come per esempio il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa. La variabilità della nomenclatura si riflette nella diversità delle forme cliniche. L'eterogeneità dei pazienti rispecchia la mancanza di rigore metodologico a sua volta responsabile dell'inconsistenza dei risultati ottenuti in diversi studi clinici. Un'ulteriore fonte di confusione è legata all'impossibilità di una valutazione diretta della struttura e della funzione dei piccoli vasi coronarici. Pertanto gli studi sul microcircolo coronarico nella sindrome X si sono orientati principalmente alla valutazione della risposta del flusso coronarico a diversi stimoli vasoattivi e alla dimostrazione della presenza di ischemia miocardica mediante svariate metodiche, potenzialmente inadeguate a mettere in luce alterazioni ischemiche in presenza di disfunzione microvascolare. Inoltre, in nessuno studio, eccetto uno, sono state applicate tecniche indipendenti per valutarne la concordanza di risultati negli stessi pazienti.

I punti da chiarire

Definizione

È essenziale che la definizione di sindrome X abbracci un gruppo omogeneo di pazienti con meccanismi fisiopatologici comuni. La classica definizione triadica appare la più appropriata per ridurre l'eterogeneità della popolazione. Inoltre, esigendo la dimostrazione di segni di ischemia miocardica al test da sforzo essa si allinea ad un meccanismo fisiopatologico unitario. In tal senso la definizione di sindrome X si applica a una diagnosi di esclusione a conclusione di un rigoroso iter di valutazione del sintomo anginoso.

Meccanismi fisiopatologici

Un'ampia mole di dati suggerisce che il quadro clinico che caratterizza la sindrome X derivi dall'interazione di due componenti principali: l'ischemia miocardica dovuta a una disfunzione dei piccoli vasi arteriosi coronarici e un'alterata sensibilità nocicettiva cardiaca. A partire dagli anni ottanta, numerosi studi condotti con una varietà di metodiche hanno dimostrato nei pazienti con sindrome X la ridotta risposta del flusso coronarico a stimoli vasodilatatori endotelio-indipendenti ed endotelio-dipendenti, nonché evidenze metaboliche di ischemia miocardica⁴⁻¹⁰. Altri studi tuttavia non hanno messo in luce nessuna alterazione metabolica¹¹ o funzionale¹², ritenute essere le più dimostrative di ischemia miocardica, mettendo così in discussione l'origine microvascolare della sindrome. L'interpretazione più semplice di questa apparente

contraddizione è che l'ischemia miocardica dovuta alla disfunzione dei piccoli vasi coronarici si manifesti in maniera diversa dall'ischemia causata dalla malattia aterosclerotica delle arterie epicardiche. In particolare è stata ipotizzata una distribuzione parcellare nel miocardio della disfunzione microvascolare coronarica così che le aree ischemiche risultino inframmezzate ad aree di tessuto normale ¹³. Ne deriva che difficilmente una regione miocardica mostrerà nel suo complesso un'alterazione cinetica grossolana; analogamente, gli indicatori metabolici di ischemia saranno fortemente diluiti nel circolo venoso e difficilmente potranno documentare un'ischemia parcellare. Contrariamente a quanto avviene nell'ischemia miocardica causata dalla stenosi di un'arteria coronaria epicardica dove la regione miocardica interessata è diffusamente ischemica, nella disfunzione microvascolare è possibile che l'ischemia miocardica non sia in grado di causare apprezzabili alterazioni, sia cinetiche che metaboliche. Tale ipotesi è stata suffragata da studi condotti con la tomografia a emissione di positroni, che hanno dimostrato una più elevata eterogeneità del flusso miocardico dopo infusione di dipiridamolo nei pazienti con sindrome X ⁷. Inoltre, un ulteriore supporto è stato ottenuto dalla dimostrazione alla risonanza magnetica di una non omogenea vasodilatazione microvascolare coronarica nel subendocardio dei pazienti con sindrome X ⁸. Tale dato trova conferma in un nostro recente studio che tuttavia estende questi risultati dimostrando una correlazione significativa tra i difetti di perfusione documentati dalla risonanza magnetica cardiaca nella parete anteriore durante stress test con dobutamina e la riserva di flusso coronarico nell'arteria discendente anteriore (Fig. 1) ¹⁴.

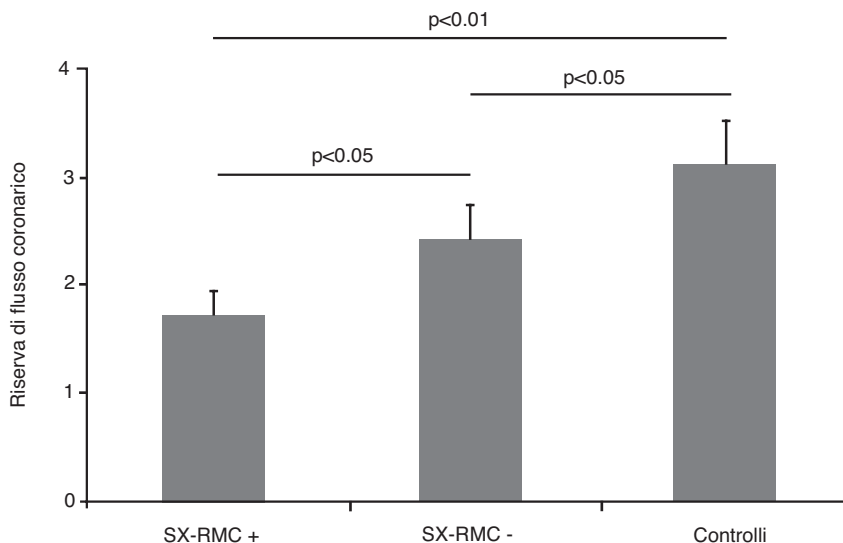


Fig. 1. Valori medi della riserva di flusso coronarica valutata mediante eco-color-Doppler transtoracico sull'arteria discendente anteriore in risposta alla somministrazione sistemica di adenosina in pazienti con sindrome X e soggetti sani. I pazienti con sindrome X sono stati divisi in quelli con (+) e in quelli senza (-) difetti di perfusione osservati nel territorio dell'arteria discendente anteriore alla risonanza magnetica cardiaca (RMC) durante stress test con dobutamina.

Per la prima volta veniva dimostrata mediante due metodiche indipendenti un'associazione tra alterazione della regolazione del flusso coronarico in una regione miocardica e l'inducibilità di reperti indicativi di ischemia miocardica nel medesimo territorio degli stessi pazienti. Questo risultato corrobora con molta forza la nozione di un ruolo determinante della disfunzione del microcircolo coronarico nella fisiopatologia della sindrome X.

I tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, tra cui l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito, contribuiscono alla disfunzione microvascolare nella sindrome X, in particolare attraverso un'alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente. Sono state inoltre descritte altre anomalie in grado di compromettere la funzione endoteliale del microcircolo coronarico nei pazienti con sindrome X. Tra queste ricordiamo l'insulino-resistenza¹⁵, l'infiammazione subclinica¹⁶, il deficit post-menopausale dell'estrogeno¹⁷, alterazioni della funzione adrenergica cardiaca¹⁸ e un aumento dell'attività dello scambiatore di membrana sodio-idrogeno¹⁹ e dell'enzima rho-chinasi²⁰. È assai probabile che i meccanismi della disfunzione microvascolare siano differenti, e possibilmente molteplici, nei vari pazienti e che l'espressione clinica della sindrome X sia il punto di convergenza di diversi meccanismi patogenetici.

Alla fine degli anni ottanta veniva riportata l'osservazione che la mera iniezione di soluzione fisiologica in atrio destro provocava dolore toracico tipico in pazienti anginosi con coronarie normali²¹. Studi successivi hanno confermato un'aumentata percezione dolorifica di svariati stimoli cardiaci e l'induzione di intenso dolore toracico durante la somministrazione di sostanze farmacologiche per via sistemica in apparente assenza di grave sofferenza ischemica²². Questa alterazione della nocicezione cardiaca sembra coinvolgere meccanismi sia centrali che periferici.

L'attivazione della corteccia insulare anteriore destra osservata alla tomografia ad emissione di positroni in pazienti con sindrome X che presentavano sottoslivellamento del tratto ST durante stress test con dobutamina, suggerisce un'origine corticale dell'anomalia nocicettiva²³. Tuttavia, altri dati concorrono a supportare un coinvolgimento delle terminazioni nervose afferenti nella determinazione dell'aumentata sensibilità nocicettiva cardiaca e comprendono: il rilievo clinico dell'angina ricorrente come unica forma di dolore cronico in questi pazienti, il confinamento al cuore dell'alterata sensibilità nocicettiva, e la dimostrazione di un'alterata funzione adrenergica cardiaca¹⁸.

D'altro canto, il nostro gruppo di ricerca ha recentemente dimostrato che i pazienti con sindrome X sono caratterizzati dall'assenza di "assuefazione" neurofisiologica agli stimoli dolorosi praticati in un'area di proiezione del dolore anginoso, plausibilmente in grado di contribuire alle caratteristiche cliniche degli episodi anginosi in questa patologia (Fig. 2)²⁴. Tale dato trova conferma nell'osservazione di una ripristinata "assuefazione" agli stessi stimoli algogeni in corso di neurostimolazione spinale, una forma innovativa di trattamento per la sindrome X refrattaria alla terapia farmacologica²⁵.

L'aumentata sensibilità nocicettiva cardiaca determina una maggiore suscettibilità alla comparsa di angina in presenza di gradi anche modesti di ischemia miocardica, spiegando così la talora notevole sproporzione tra la limitata entità delle alterazioni ischemiche e la gravità della sintomatologia anginosa che si riscontra in diversi pazienti con sindrome X. In particolare, l'adenosina rilasciata dai miociti ischemici interviene nella nocicezione cardiaca

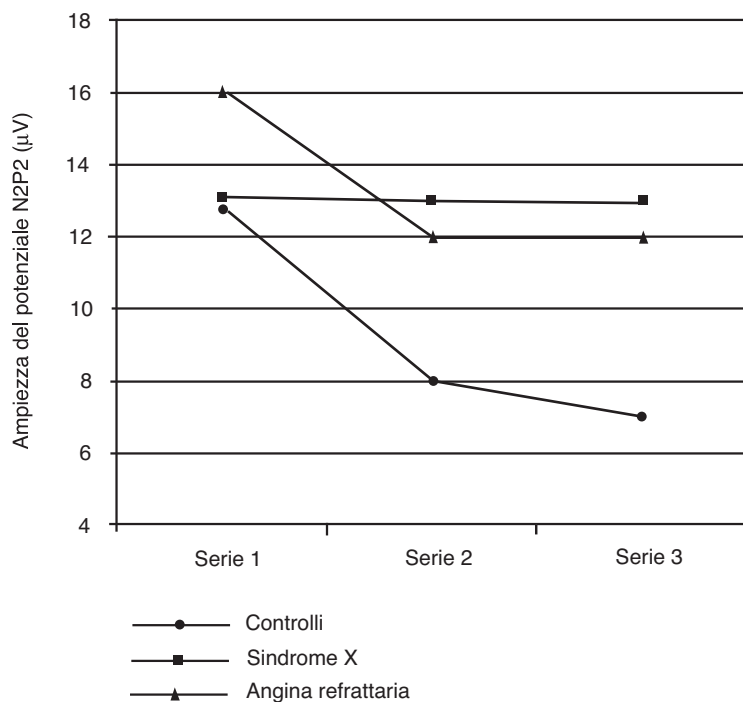


Fig. 2. Ampiezza del complesso corticale N2P2 dei potenziali evocati laser durante tre serie di stimoli dolorosi applicati sulla cute del torace di pazienti con sindrome X, soggetti sani (controlli) e pazienti con aterosclerosi coronarica e angina refrattaria. I pazienti con sindrome X mostrano l'assenza di una "assuefazione" neurofisiologica agli stimoli dolorosi ($p=0.04$).

(interazione con i recettori A1 neuronali), nell'induzione di alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico (interazione con i recettori A1 miofibrillari) e nell'esacerbazione dell'ischemia miocardica parcellare attraverso meccanismi di redistribuzione del flusso coronarico (interazione con i recettori A2 sulle cellule muscolari lisce delle arteriole coronariche) ²⁶. Il ruolo chiave dell'adenosina è completato dal suo contributo alla paradossale riduzione dell'aggregazione piastrinica indotta dallo sforzo nei pazienti con sindrome X (interazione con i recettori A2 piastrinici) ²⁷. Quest'ultimo meccanismo contribuisce con probabilità all'eccellente prognosi dei pazienti con sindrome X.

Quadro clinico

La presentazione clinica della sindrome X è spesso indistinguibile da quella dell'angina cronica stabile, essendo il dolore toracico da sforzo il sintomo dominante in entrambe le condizioni. Tuttavia alcune caratteristiche dell'angina, quali la persistenza di un vago fastidio toracico dopo la risoluzione dell'episodio anginoso indotto dallo sforzo e la lenta o incostante risposta ai nitrati sub-linguali, sono fortemente indicativi di sindrome X ²⁶.

Le caratteristiche generali dei pazienti con sindrome X sono simili a quelle dei pazienti con malattia coronarica epicardica, anche se nella sindrome X il fumo di sigaretta è meno frequente e i pazienti sono più spesso di sesso femminile e in età post-menopausale. Il test da sforzo e/o la scintigrafia miocardica non permettono la discriminazione tra le due categorie di pazienti, ma l'induzione di dolore toracico tipico e di sottoslivellamento del tratto ST durante stress test farmacologici (dipiridamolo o dobutamina), in assenza di anomalie contrattili del ventricolo sinistro, è fortemente indicativo di sindrome X²⁶. La documentazione di un'alterazione della perfusione miocardica alla risonanza magnetica cardiaca durante stress test con dobutamina e/o una ridotta (<2) riserva di flusso coronarico valutata mediante eco-color-Doppler transtoracico sull'arteria discendente anteriore in risposta alla somministrazione sistemica di adenosina rappresentano un'ulteriore conferma della diagnosi di sindrome X.

La prognosi dei pazienti con sindrome X è sempre stata riconosciuta essere eccellente, con tassi di mortalità e di eventi cardiaci maggiori non significativamente diversi da quelli osservati nella popolazione generale²⁸. Questa nozione è stata recentemente messa in discussione dall'osservazione in pazienti con angina a coronarie normali di un'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori superiore a quanto fin allora riportato²⁹. Tuttavia tali pazienti erano affetti da sindrome coronarica acuta, un quadro clinico che li rende significativamente diversi da quelli con sindrome X. In una nostra casistica di 155 pazienti con un follow-up medio di 11 anni non è stato registrato nessun evento cardiovascolare maggiore³⁰. In contrasto con l'ottima prognosi, i pazienti con sindrome X possono presentare una compromissione della loro qualità di vita. Nel 10-20% dei casi i sintomi anginosi peggiorano progressivamente durante il follow-up, diventando più frequenti e prolungati, subentrando a carichi di lavoro più bassi o insorgendo anche a riposo e diventando meno sensibili o anche refrattari alla terapia farmacologica²⁶. La frequenza e l'intensità degli episodi anginosi obbligano a frequenti visite mediche, ricoveri ospedalieri, assenze dal lavoro, determinando un elevato costo sociale della malattia.

Terapia

In considerazione dell'eccellente prognosi *quod vitam*, il principale obiettivo terapeutico nel trattamento della sindrome X consiste nel controllo della sintomatologia anginosa. Pertanto, l'importanza degli interventi terapeutici che hanno dimostrato in studi appropriati di avere effetti favorevoli sul dolore toracico e sulla qualità di vita è superiore a quelli testati su obiettivi surrogati, quali le modificazioni del tratto ST e del flusso coronarico in risposta a stimoli vasoattivi. Non potendone prevedere il successo, l'approccio terapeutico alla sindrome X è necessariamente empirico e richiede una forte collaborazione tra medico e paziente.

I beta-bloccanti sono i farmaci di prima scelta mentre i calcio-antagonisti non diidropiridinici rappresentano una valida alternativa. In seconda istanza possono essere utilizzati i calcioantagonisti diidropiridinici o i nitrati a lunga durata d'azione. Inoltre, diversi altri agenti farmacologici sono stati impiegati con risultati variabili nel trattamento della sindrome X e possono essere variamente aggiunti alla terapia anti-ischemica tradizionale²⁶.

In particolare, effetti positivi sono stati ottenuti con i derivati xantinici, come la bamifillina, che attraverso un'azione antagonista sui recettori dell'a-

denosina, possiedono un effetto anti-algogeno e anti-ischemico; l'imipramina, che inibisce la trasmissione del dolore viscerale, e farmaci noti per migliorare la funzione endoteliale quali le statine, gli ACE inibitori e gli estrogeni nelle donne in post-menopausa ²⁶. La tabella I sintetizza i principali farmaci che hanno dimostrato un effetto favorevole nel trattamento di pazienti con sindrome X.

Nei pazienti con angina refrattaria alla terapia farmacologia massimale un ruolo importante riveste la neurostimolazione spinale, una tecnica antalgica per il controllo del dolore cronico intrattabile attuata mediante la stimolazione elettrica del midollo spinale. Il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato l'efficacia di tale tecnica in uno studio controllato randomizzato che ha documentato sia la riduzione degli episodi di angina sia la riduzione degli episodi di ischemia miocardica (spontanei e indotti durante stress test con dobutamina) nei pazienti con sindrome X refrattaria ³¹. Per la sua applicazione un elettrodo quadripolare inserito nello spazio epidurale in corrispondenza del primo segmento toracico viene collegato a un generatore di impulsi posizionato in una tasca sottocutanea addominale o sovraglutea mentre i parametri di stimolazione vengono programmati per assicurare un piacevole lieve formicolio (parestesia) in corrispondenza della regione toracica in cui il paziente avverte il dolore anginoso. La neurostimolazione spinale estrinseca i suoi effetti favorevoli essenzialmente mediante un miglioramento della funzione microvascolare coronarica e una modulazione appropriata del dolore cardiaco attraverso l'induzione di una sensazione parestesica nell'area di riferimento del dolore toracico con ripristino di una fisiologica nocicezione.

Molto probabilmente la neurostimolazione spinale si accompagna a un significativo effetto placebo. Tuttavia è noto che questo meccanismo tende a dissiparsi con il tempo, apparendo trascurabile dopo alcuni mesi, mentre gli effetti della neurostimolazione persistono a lungo termine, come dimostrato in un nostro recente studio di follow-up in cui dopo una media 3 anni non si os-

Tabella I - Principali agenti farmacologici impiegati nel trattamento della sindrome X cardiaca.

<i>Farmaco</i>	<i>Dose</i>	<i>Riferimento</i>
Atenololo	100 mg/di	Fragasso et al. ³⁵ , Lanza et al. ³⁶
Propranololo	120-160 mg/di	Bugiardini et al. ³⁷
Diltiazem	360 mg/di	Ferrini et al. ³⁸
Verapamil	40-320 mg/di	Cannon et al. ³⁹
Nifedipina	10-40 mg/di	Cannon et al. ³⁹
Amlodipina	10 mg/di	Lanza et al. ³⁶
Nisoldipina	10 mg/di	Ozcelik et al. ⁴⁰
Isosorbide mononitrato	50 mg/di	Lanza et al. ³⁶
Aminofillina	225-350 mg x2/di	Elliott et al. ⁴¹
Bamifillina	300 mg/di	Lanza et al. ⁴²
Imipramina	50 mg/di	Cannon et al. ⁴³ , Cox et al. ⁴⁴
Atorvastatin	40 mg/di	Pizzi et al. ⁴⁵
Pravastatin	40 mg/di	Kayikcioglu et al. ⁴⁶
Enalapril	10 mg/di	Kaski et al. ⁴⁷
Ramipril	2.5-10 mg/di	Pizzi et al. ⁴⁵ , Ozcelik et al. ⁴⁰
17-beta-estradiolo	50-100 mg/di	Rosano et al. ⁴⁸ , Albertsson et al. ⁴⁹

servava nessuna modificazione significativa dei miglioramenti osservati a breve termine (Fig. 3) ³².

Del tutto recentemente è stato documentato un effetto favorevole della contropulsazione esterna nel trattamento dei pazienti con sindrome X ³³. Tale metodica consiste nella compressione e decompressione ciclica del sistema vascolare degli arti inferiori tramite tre coppie di fasce pressurizzate, avvolgenti i polpacci, le cosce e la parte inferiore dei glutei. Le cuffie sono gonfiate sequenzialmente in diastole aumentando la pressione arteriosa e il ritorno venoso mentre la loro rapida decompressione in sistole riduce il post-carico. Si ritiene che questi effetti migliorino la funzione endoteliale, aumentino la pressione di perfusione coronarica in diastole e riducano il lavoro ventricolare sinistro, con una ripercussione favorevole sul consumo miocardico di ossigeno. Tipicamente la contro-pulsazione esterna richiede un ciclo di terapia con sedute di un'ora ciascuna, per 5 giorni la settimana, per 7-8 settimane complessive. La contropulsazione esterna ha dimostrato un significativo miglioramento

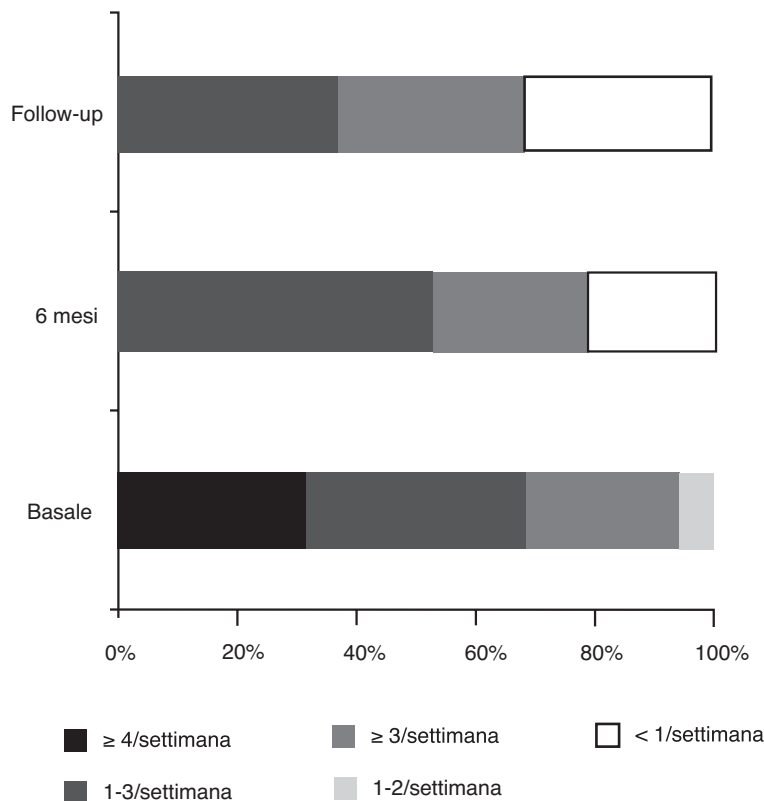


Fig. 3. Proporzione di pazienti con sindrome X sottoposti a neurostimolazione spinale per il trattamento dell'angina refrattaria alla terapia medica massimale nelle diverse classi di frequenza degli episodi anginosi valutati prima della neurostimolazione (basale), dopo 6 mesi di neurostimolazione e al termine del follow-up (durata media di 36 mesi). I colori più scuri rappresentano una maggiore frequenza di episodi anginosi ($p < 0.01$).

della perfusione miocardica valutata mediante risonanza magnetica in singoli pazienti con sindrome X ³⁴.

Conclusioni

Nel 1973, l'anno in cui Kemp coniava il termine sindrome X, i Pink Floyd pubblicavano quello che, a giudizio di molti, è il loro album migliore, uno dei dischi più belli della musica moderna: *The Dark Side of the Moon*. Sulla copertina nera l'immagine affascinante, per la sua essenziale bellezza, di un prisma colpito da un raggio di luce bianca che si scompone nello spettro dei colori dell'iride. La metafora visiva di quasi 40 anni di ricerca avvincente.

Oggi, per risolvere l'enigma della sindrome X si rende necessario uno sforzo di ricomposizione dei dati fondamentali, come lo spettro nella luce che illumina la sua faccia ancora oscura.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Suzi GM*. Thames & Hudson, London, UK, 1970
- 2) *Arbogast R, Bourassa MG*. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. Comparison with patients having significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1973; 32:257-63
- 3) *Kemp HG, Jr*. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32:375-6
- 4) *Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Durr C, Gravert B, Mehmel HC, Schwarz F, Kubler W*. Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63:817-25
- 5) *Cannon RO, 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE*. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:1359-73
- 6) *Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A*. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328:1659-64
- 7) *Galassi AR, Crea F, Araujo LI, Lammertsma AA, Pupita G, Yamamoto Y, Rechia E, Jones T, Kaski JC, Maseri A*. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72:134-9
- 8) *Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ*. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346:1948-53
- 9) *Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, Maseri A*. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Heart Circ Physiol* 2000; 279:H2627-33
- 10) *Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichel N, Sharaf BL, Reis S, Kelsey SF, Pohost GM*. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342:829-35
- 11) *Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, Buzzigoli G, Pecori N, Perissinotto A, Ferrannini E, L'Abbate A, Marzilli M*. Coronary hemodynamics and myocardial

- metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1461-70
- 12) *Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A.* Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1463-70
 - 13) *Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T.* Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:499-506
 - 14) *Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA, Galiuto L, Infusino F, Mariani L, Centola A, Crea F.* Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:466-72
 - 15) *Conti E, Andreotti F, Sestito A, Riccardi P, Menini E, Crea F, Maseri A, Lanza GA.* Reduced levels of insulin-like growth factor-1 in patients with angina pectoris, positive exercise stress test, and angiographically normal epicardial coronary arteries. *Am J Cardiol* 2002; 89:973-5
 - 16) *Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, Grillo RL, Vecile E, Cianci R, Speciale D, Dobrina A, Maseri A, Crea F.* Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2004; 94:40-4
 - 17) *Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA.* Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J* 1995; 16:610-4
 - 18) *Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, Calcagni ML, Meduri G, Trani C, Franceschini R, Crea F, Troncone L, Maseri A.* Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [¹²³I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997; 96:821-6
 - 19) *Gaspardone A, Ferri C, Crea F, Versaci F, Tomai F, Santucci A, Chiariello L, Gioffre PA.* Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:2031-4
 - 20) *Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A.* Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:15-9
 - 21) *Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA.* Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during cardiac catheterisation. *Br Med J* 1988; 296:170-1
 - 22) *Cannon RO, 3rd, Quyyumi AA, Schenke WH, Fananapazir L, Tucker EE, Gaughan AM, Gracely RH, Cattau EL, Jr., Epstein SE.* Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1359-66
 - 23) *Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, Camici PG.* Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 87:513-9
 - 24) *Valeriani M, Sestito A, Le Pera D, De Armas L, Infusino F, Maiese T, Sgueglia GA, Tonali PA, Crea F, Restuccia D, Lanza GA.* Abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005; 26:975-82
 - 25) *Sestito A, Lanza GA, Le Pera D, De Armas L, Sgueglia GA, Infusino F, Miliucci R, Tonali PA, Crea F, Valeriani M.* Spinal cord stimulation normalizes abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. *Pain* 2008; 139:82-9
 - 26) *Crea F, Lanza GA.* Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004; 90:457-63
 - 27) *Aurigemma C, Scalone G, Fattorossi A, Sestito A, Lanza GA, Crea F.* Adenosine inhibition of adenosine diphosphate and thrombin-induced monocyte-platelet aggregates in cardiac syndrome X. *Thromb Res* 2009; 124:116-20
 - 28) *Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA.* Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function.

- Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:807-14
- 29) Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293:477-84
 - 30) Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, Sgueglia GA, Di Monaco A, Barone L, Sestito A, Crea F. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 2008
 - 31) Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Papacci F, Visocchi M, Ierardi C, Meglio M, Bellocchi F, Crea F. Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and 'ischemia-like' ST-segment depression in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005; 26:983-9
 - 32) Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, Cioni B, Infusino F, Papacci F, Bellocchi F, Meglio M, Crea F, Lanza GA. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart* 2007; 93:591-7
 - 33) Kronhaus KD, Lawson WE. Enhanced external counterpulsation is an effective treatment for Syndrome X. *Int J Cardiol* 2009; 135:256-7
 - 34) Pennell DJ. Perfusion abnormality, normal coronaries, and chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:473-5
 - 35) Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, Rossetti E, Carlino M, Gerosa S, Carandente O, Fedele A, Cattaneo N. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart* 1997; 77:32-9
 - 36) Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 84:854-6
 - 37) Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 63:286-90
 - 38) Ferrini D, Bugiardini R, Galvani M, Gridelli C, Tollemeto D, Puddu P, Lenzi S. Opposing effects of propranolol and diltiazem on the angina threshold during an exercise test in patients with syndrome X. *G Ital Cardiol* 1986; 16:224-31
 - 39) Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985; 56:242-6
 - 40) Ozcelik F, Altun A, Ozbay G. Antianginal and anti-ischemic effects of nisoldipine and ramipril in patients with syndrome X. *Clin Cardiol* 1999; 22:361-5
 - 41) Elliott PM, Krzyzowska-Dickinson K, Calvino R, Hann C, Kaski JC. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart* 1997; 77:523-6
 - 42) Lanza GA, Gaspardone A, Pasceri V, Perino M, Colonna G, Tomai F, Crea F, Gioffre PA, Maseri A. Effects of bamiphylline on exercise testing in patients with syndrome X. *G Ital Cardiol* 1997; 27:50-4
 - 43) Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MA, Maher K, Benjamin SB. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330:1411-7
 - 44) Cox ID, Hann CM, Kaski JC. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1998; 19:250-4
 - 45) Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004; 109:53-8
 - 46) Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J* 2003; 24:1999-2005
 - 47) Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in pa-

- tients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:652-7
- 48) *Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, Lindsay DC, Sarrel PM, Collins P, Poole-Wilson PA*. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1500-5
- 49) *Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I*. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol* 1996; 54:13-20