

## Kardiologiczny zespół X – istotny i ciągle tajemniczy problem kliniczny

lek. med. Stanisław M. Piłkowski, dr hab. med. Artur Mamcarz

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Akademia Medyczna, Warszawa



Termin kardiologiczny zespół X (ang. *cardiac syndrome X*, CSX) po raz pierwszy wprowadził Kemp w 1973 r., określając nim pacjentów z objawami charakterystycznymi dla choroby wieńcowej oraz z dodatnim wynikiem testu wysiłkowego, ale bez zmian w tętnicach wieńcowych obserwowanych w badaniu angiograficznym [1]. Mimo wielu badań i hipotez patomechanizm CSX nadal nie jest ostatecznie wyjaśniony. W 1985 r. Cannon i Epstein wprowadzili termin *microvascular angina*, wysuwając hipotezę, że kluczowym patofizjologicznym mechanizmem CSX są zaburzenia mikrokrążenia w obrębie małych, śród-

mięśniowych tętniczek oraz arterioli naczyń oporowych, zbyt małych do uwidocznienia w koronarografii [2]. Hipotezę tę podtrzymuje Buffon, wykazując znamienne wzrost poziomu dwóch markerów stresu niedokrwiennego i następczej reperfuzji (nadtlenków lipidowych i skoniugowanych dienów) u pacjentów z CSX poddawanych szybkiej stymulacji serca [3].

Zaburzenia w mikrokrążeniu wieńcowym mogą być związane z dysfunkcją śródbłonna – co udowodnił Desideri w pracy opublikowanej w 2000 r. w *Circulation* [4]. Stwierdzono mianowicie, że podwyższone poziomy endoteliny-1, będącej wykładnikiem dysfunkcji śródbłonna naczyniowego u chorych z CSX, mogą być indukowane przez sytuacje stresowe. Maseri i wsp. wysunęli koncepcję zakładającą występowanie u osób z CSX nierównomiernego, zróżnicowanego skurczu prearterioli wieńcowych, powodującego ograniczenie rezerwy wieńcowej i w następstwie kompensacyjne, lokalne uwalnianie rozszerzającej arteriole adenozyne, pobudzającej jednocześnie receptory bólowe [5]. Potwierdzeniem tej koncepcji jest praca Ericssona i wsp. badająca wpływ aminofiliny i adenozyne na występowanie dolegliwości bólowych u pacjentów z CSX [6]. Z kolei inne badania sugerują, że przyczyną dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego jest najprawdopodobniej nadmierna aktywność układu sympatycznego, hiperinsulinemia

oraz niedobór estrogenów u kobiet (poprzez stymulację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu) [7–9].

Nadmierna stymulacja adrenergiczna może być powodem insulinooporności i wtórnej hiperinsulinemii, co może zaburzać mikrokrążenie i powodować dysfunkcję śródbłonna. Na podstawie tego rozumowania powstała teoria, wg której *microvascular angina* stanowi wczesny etap miażdżycy naczyń wieńcowych. Potwierdzeniem tej hipotezy są wyniki badań Senena i wsp. [10].

Pomimo niejasnej patogenezy rokowanie w CSX jest zdecydowanie korzystniejsze, a leczenie odmienne niż u pacjentów z typową miażdżycową chorobą wieńcową (CAD), dlatego tak istotne jest postawienie pewnego rozpoznania.

Autorzy pracy podjęli się trudnej próby retrospektywnego porównania wyników nieinwazyjnych badań kardiologicznych (testów wysiłkowych, holterowskiego EKG i echokardiograficznego serca) dwóch grup pacjentów: z CAD i CSX. Rozpoznanie w obu grupach stawiano na podstawie wcześniej wykonanej koronarografii. Trudność jest tym większa, że badane populacje pacjentów różnią się w znaczący sposób wiekiem, a także współistniejącymi chorobami (nadciśnienie tętnicze i cukrzyca były kryterium wyłączenia tylko w grupie CSX). Uwagę zwraca też zdecydowana przewaga mężczyzn w grupie CAD – 84% w porównaniu z 34,9% w grupie SCX. Poza tym – jak przyznają sami Autorzy – zbyt krótki czas (24 godz.) od odstawienia leków do wykonania testu wysiłkowego może wpłynąć na wynik badania w wypadku stosowania leków o przedłużonym działaniu. Niejednorodność w doborze badanych grup jest czynnikiem utrudniającym porównanie wyników testów wysiłkowych i wyłączenie wiążących wniosków.

Podstawowe badania kardiologii nieinwazyjnej (test wysiłkowy, holterowskie EKG, echokardiograficzne serca) są ciągle niewystarczające dla odróżnienia CAD od CSX. Potwierdza to badanie Zouridakisa i wsp. przeprowadzone na 33 pacjentach z CSX, u których wykonano badanie holterowskie EKG, echokardiografię obciążeniową z użyciem dobutaminy oraz tomografię emisyjną z użyciem talu [11]. Pomimo obecności zaburzeń perfuzji w badaniach scyntygraficznych, bólu w klatce piersiowej oraz obniżenia odcinka ST, nie zdołano wyindukować zaburzeń kurczliwości w trakcie badania echokardiograficznego

wysiłkowego (*stress echo*), co można tłumaczyć zbyt małą czułością badania echokardiograficznego do wykrycia *microvascular angina*. Koronarografia jest w dalszym ciągu na pierwszym planie, jeśli chodzi o różnicowanie CAD pochodzenia miażdżycowego z CSX. Wydaje się, że jedyną istotną konkurencją może mieć ze strony badań obrazowych – angio-NMR czy CT wysokiej rozdzielczości. Jak wspomniano, wynik badania koronarograficznego u pacjentów z kardiologicznym zespołem X jest prawidłowy, jednakże badanie to dostarcza informacji jedynie o świetle tętnicy, bez danych o stanie jej ściany oraz obecności wczesnych zmian miażdżycowych. Ultrasonografia śródnaczyniowa (IntraVascular UltraSound, IVUS) umożliwia ocenę wczesnych zmian w postaci zgrubienia błony wewnętrznej naczynia lub zmian miażdżycowych u prawie 90% chorych z prawidłowym wynikiem badania koronarograficznego. Być może badanie to powinno uzupełniać diagnostykę pacjentów z CSX.

Różnicowanie CSX i typowej (miażdżycowej) CAD to wciąż jeden z istotnych problemów klinicznych – wymagający użycia całego arsenału badań, w tym najczęściej koronarografii. Komentowana praca może stanowić interesujący materiał do dyskusji w tym ważnym, trudnym i ciągle tajemniczym obszarze praktyki klinicznej.

#### Piśmiennictwo

1. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-6.
2. Cannon RO 3<sup>rd</sup>, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883-92.
3. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2627-33.
4. Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, et al. Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. *Circulation* 2000; 102: 2359-64.
5. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
6. Eriksson BE, Sadigh B, Svedenhag J, et al. Analgesic effects of adenosine in syndrome X are counteracted by theophylline: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Sci* 2000; 98: 15-20.
7. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, et al. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 87: 513-9.
8. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004; 109: 568-72.
9. Lanza GA, Crea F. The complex link between brain and heart in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 88: 328-30.
10. Senen K, Ileri M, Alper A, et al. Increased levels of soluble adhesion molecules E-selectin and P-selectin in patients with cardiac syndrome X. *Angiology* 2005; 56: 273-7.
11. Zouridakis EG, Cox ID, Garcia-Moll X, et al. Negative stress echocardiographic responses in normotensive and hypertensive patients with angina pectoris, positive exercise stress testing, and normal coronary arteriograms. *Heart* 2000; 83: 141-6.