

## I TANTI FALSI POSITIVI DEI TEST DI ISCHEMIA: CAUSE E SIGNIFICATO CLINICO

*E. Vassallo, G. Savarese, C. D'Amore, M. Cecere, F. Musella, L. Casaretti,  
S. Mosca, G. Mattiello, E. Pirozzi, F. Gambardella, G. Della Ratta,  
M. Cavallo, S. Paolillo, P. Perrone Filardi*

**Dipartimento di Medicina Clinica,  
Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche,  
Università degli Studi "Federico II", Napoli.**

Il ruolo delle tecniche di imaging non invasivo nell'iter diagnostico della cardiopatia ischemica risulta essere quello di stabilire, con una determinata assunzione di precisione, la probabilità di un paziente di essere affetto o meno da cardiopatia ischemica (CAD) e, dunque, indirizzare nella maniera più idonea il successivo iter diagnostico-terapeutico. Le più recenti linee guida sulla cardiopatia ischemica sottolineano sempre più l'importanza dei test di ischemia non invasivi nell'iter decisionale dei pazienti con sospetta CAD<sup>1</sup>. Tale "consensus" nei confronti delle tecniche di diagnostica non invasiva nasce soprattutto dal notevole sviluppo scientifico-tecnologico che ha caratterizzato la diagnostica per immagini negli ultimi anni. Difatti, grazie a sempre più nuove acquisizioni tecnologiche, la diagnostica non invasiva della CAD ha raggiunto, con modiche differenze per le specifiche tecniche di indagine utilizzate, livelli di sensibilità e specificità tali da ridurre al minimo il numero di interventi invasivi non necessari. Ciò nonostante, l'esame coronarografico rimane il gold standard diagnostico nei pazienti con CAD nota e/o sospetta, sia per le caratteristiche peculiari in termini di sensibilità e specificità diagnostica, sia per la possibilità di intervento terapeutico. L'esame coronarografico, per contro, resta comunque un test invasivo, pertanto non scevro da rischi, tale da indirizzare il clinico ad un'attenta e necessaria valutazione del rapporto rischi/benefici di tale metodica<sup>2</sup>. Valutare la possibilità di sottoporre o meno un paziente a studio coronarografico rimane pertanto obiettivo cardine in un corretto iter decisionale. A tale scopo sono stati ideati algoritmi diagnostici che si avvalgono di differenti test, i quali, a seconda della probabilità pre-test di un paziente di essere affetto da CAD e del risultato del test stesso, stabiliscono una probabilità post-test in grado di stabilire l'eventuale adeguatezza del test coronarografico. La probabilità pre-test di CAD è data da alcune variabili epidemiologiche proprie del soggetto in esame, quali età, sesso, fattori di rischio cardiovascolare (fumo, dislipidemia, diabete mellito, ipertensione arteriosa, familiarità per

CAD, BMI, iperomocisteinemia, aumentati livelli di proteina C reattiva), e l'insorgenza o meno di sintomatologia tipica o atipica (fig. 1). Questa risulta importante nell'influenzare la possibilità di ottenere un risultato falso positivo in quanto, se la probabilità pre-test di malattia è molto bassa, un test positivo probabilmente è un risultato falso positivo (tab. I)<sup>3,4</sup>.

La probabilità post-test è data dai valori di sensibilità e specificità delle singole tecniche utilizzate, nonché dai risultati del test stesso. In merito alle singole metodiche maggiormente utilizzate come test di ischemia, le soglie di sensibilità e specificità rispettivamente risultano essere del 68% e 77% per il test da sforzo, dell'83% e 85% per l'ecocardiografia da stress fisico (40-100% e 62-100% se stress farmacologico con dobutamina), e dell'85% e 90% per la SPECT da sforzo (83-94% e 64-90% per la SPECT al dipiridamolo) (tab. II)<sup>1</sup>.

In particolar modo, i valori di specificità sopracitati di ciascuna delle tecniche riportate, rendono ragione dell'esistenza di range entro i quali tali tecniche possono dare riscontro di positività anche in pazienti non affetti da cardiopatia ischemica al successivo controllo coronarografico. I test di ischemia, pertanto, possono anche dar vita a "falsi positivi" che, per quanto presenti già in minima percentuale e ridotti dalla idonea selezione del paziente (bias di selezione) e dalla tecnica diagnostica più adeguata al soggetto in esame, portano comunque all'esecuzione di un considerevole numero di interventi (coronarografici) non necessari<sup>5</sup>.

Lo studio e la conoscenza dei tanti falsi positivi dei singoli test di ischemia risulta fondamentale proprio per ridurre la frequenza di tali interventi.

*Tabella I* - La probabilità pre-test influenza la sensibilità e la specificità di una determinata tecnica diagnostica.

<i>Probabilità pre-test</i>	<i>Sensibilità 0.90 Specificità 0.90</i>	<i>Sensibilità 0.95 Specificità 0.95</i>	<i>Sensibilità 0.99 Specificità 0.99</i>
0.001	0.009	0.019	0.09
0.01	0.08	0.16	0.50
0.02	0.15	0.28	0.67
0.05	0.32	0.50	0.84
0.50	0.90	0.95	0.99

Da Mulley AG: the selection and interpretation of diagnostic tests. In: Goroll AH, May L, Mulley AG eds: Primary Care Medicine. Philadelphia, Lippincott; 1987, p7

*Tabella II* - Valori di sensibilità e specificità delle tecniche più comunemente utilizzate nell'iter diagnostico della cardiopatia ischemica.

	<i>Diagnosis of CAD</i>	
	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>
Exercise ECG	68	77
Exercise echo	80-85	84-86
Exercise myocardial perfusion	85-90	70-75
Dobutamine stress echo	40-100	62-100
Vasodilator stress echo	56-92	87-100
Vasodilator stress myocardial perfusion	83-94	64-90

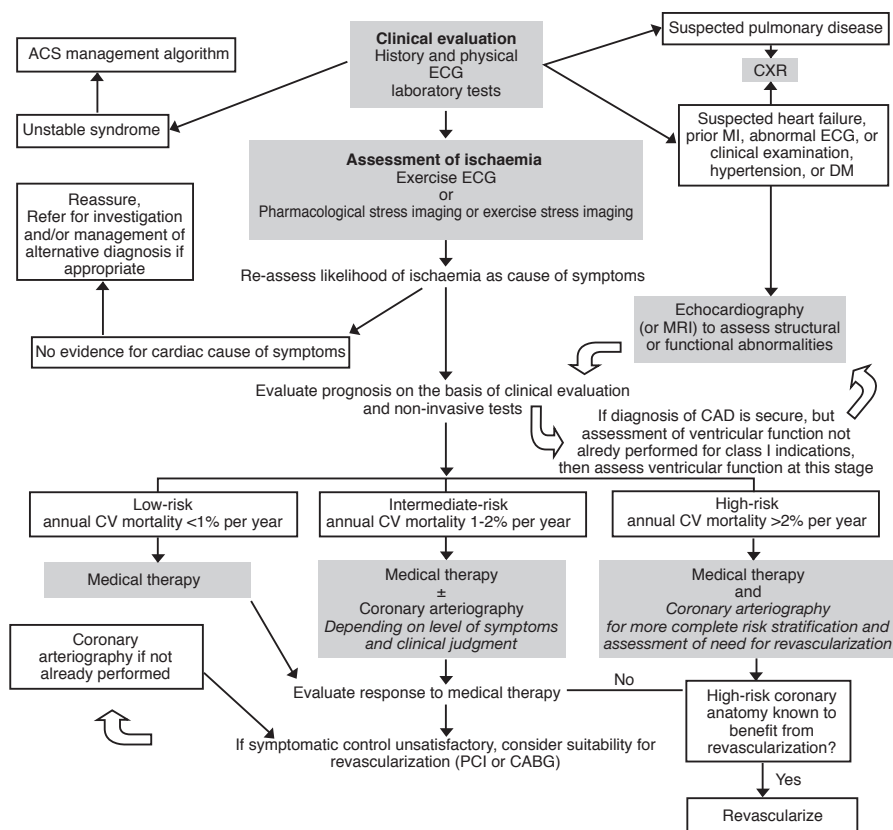


Fig. 1. Algoritmo diagnostico della cardiopatia ischemica.

## Test da sforzo

Il test da sforzo è un esame diagnostico standard per l'individuazione della malattia coronarica (CAD). Le alterazioni all'ECG da sforzo, in particolare depressione del segmento ST, sono un criterio positivo per ischemia miocardica e sono indicative di CAD<sup>1</sup>.

Tra le cause di risultati falsamente positivi all'ECG da stress vi sono innanzitutto le anomalie riscontrate in pre-test all'ECG basale. Tra queste annoveriamo squilibri elettrolitici quali l'ipokaliemia, l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), il prolasso della valvola mitrale, il blocco di branca destra, anomalie della conduzione quali il Wolf-Parkinson-White, e particolari tipologie di popolazioni (sesso femminile, anziani)<sup>11,6</sup>. In merito a quest'ultimo aspetto, Bokhari S et al<sup>7</sup> hanno dimostrato la tendenza delle donne ad un maggior rilascio delle catecolamine durante l'esercizio, che può potenziare la vasocostrizione coronarica ed aumentare l'incidenza di risultati patologici all'ECG da sforzo, ponendo l'accento su una più alta percentuale di falsi positivi durante il periodo mestruale, pre-ovulatorio, post-menopausale o in terapia estrogenica isolata. Inoltre, Goraya et al.<sup>8</sup> hanno dimostrato che ad una maggiore sensibi-

lità dell'ECG da sforzo nei soggetti anziani, corrisponde una leggera riduzione della specificità, con conseguente aumento dei falsi positivi. Da uno studio sull'accuratezza della prova da sforzo in pazienti diabetici è risultato che il 26% dei pazienti arruolati mostrava uno stress test positivo nonostante l'assenza di lesioni significative al controllo coronarografico<sup>9</sup>. In tali pazienti, la malattia del microcircolo e la disfunzione endoteliale secondaria al diabete potrebbero essere le cause dell'ipossia miocardica, probabilmente responsabile delle alterazioni allo stress-test. Altra causa di risultato falsamente positivo è stato dimostrato essere un eccessivo incremento pressorio durante esercizio fisico massimale<sup>10</sup>.

### **Ecocardiografia da stress fisico o farmacologico**

L'ecocardiografia da stress è un esame ecocardiografico con cui si effettua un monitoraggio ecocardiografico bidimensionale prima, durante e dopo lo stress cardiovascolare. Si è dimostrato un mezzo efficace dal punto di vista economico, per valutare i pazienti che si presentano con dolore toracico<sup>11</sup>.

L'accuratezza della metodica può essere ridotta nei pazienti con blocco di branca sinistro, in quanto presentano anomalia della cinesi settale indotta dal disturbo di conduzione<sup>12</sup>.

Data l'ampia operatore-dipendenza di questa metodica, risulta più difficile definire la sua sensibilità e la specificità.

### **SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)**

Introdotta negli anni '70 a seguito degli studi pionieristici di Gould e coll.<sup>13</sup>, la SPECT è diventata rapidamente una metodica non invasiva di uso consolidato in cardiologia e di crescente applicazione clinica. Attualmente la SPECT è nella maggioranza dei casi un esame di valutazione di perfusione e funzione sistolica regionale e globale del ventricolo sinistro, che consente una visualizzazione in movimento del ventricolo sinistro, ricostruibile in varie proiezioni in maniera da esplorare tutte le pareti miocardiche. Sul piano clinico, da metodica di esclusivo impiego diagnostico, la miocardioscintigrafia si è negli ultimi vent'anni andata affermando come tecnica di stratificazione prognostica per la predittività a breve termine di eventi coronarici maggiori (morte ed infarto miocardico) in una larga platea di pazienti con sospetta o nota malattia coronarica, rappresentando in tale campo la metodica di immagine più largamente validata.

Tra le cause di falsi positivi alla SPECT, rileviamo: sesso, obesità, blocco di branca sinistro, cardiomiopatia ipertrofica e dilatativa, periodo post-rivascolarizzazione miocardica<sup>14</sup>.

Perrone Filardi et al<sup>14</sup> riportano il sesso maschile come causa di falsa positività alla SPECT per l'influenza dell'interposizione del diaframma sulla parete inferiore miocardica, mentre il sesso femminile per l'interposizione del tessuto mammario sulla parete anterolaterale miocardica; in entrambi i sessi la presenza di obesità determinerebbe l'insorgenza di falsi positivi (fig. 2).

Nei pazienti con blocco di branca sinistra si possono osservare difetti di perfusione reversibili nella parete settale in assenza di stenosi della coronaria

discendente anteriore: ciò è causa di riduzione della specificità e quindi dell'insorgenza di falsi positivi alla metodica<sup>3,15</sup>.

Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, l'ipertrofia simmetrica del setto può determinare la comparsa di una captazione maggiore nel setto ipertrofico rispetto alla parete laterale, dando l'impressione di un difetto perfusionale lieve della parete laterale. Pertanto, nella cardiomiopatia ipertrofica, difetti perfusionali rappresentano ischemia miocardica inducibile causata, probabilmente, da alterazioni micro-vascolari che, in quanto tali, hanno una bassa specificità per cardiomiopatia ischemica in questa categoria di pazienti<sup>16,17</sup>.

Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa sono frequenti alterazioni della perfusione miocardica, nonostante le coronarie epicardiche normali, determinando quindi falsi positivi alla SPECT<sup>18</sup>.

Un'indicazione crescente della miocardioscintigrafia è rappresentata dalla valutazione dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea o chirurgica. Vi è generale consenso riguardo al fatto che in assenza di sintomi, qualunque test di ischemia inducibile non dovrebbe essere effettuato a meno di 4-6 mesi dalla rivascolarizzazione, al fine di ridurre il numero di falsi positivi, che risulta essere elevato nei primi mesi dopo la procedura<sup>14</sup>.

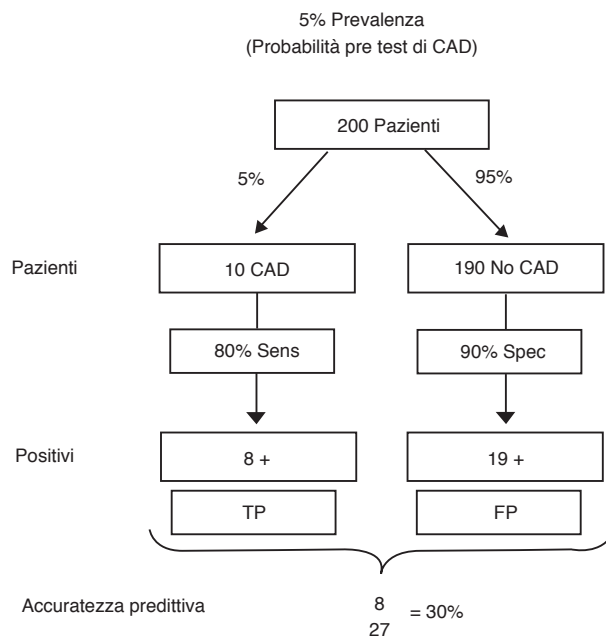


Fig. 2. Esempio di accuratezza predittiva.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Authors/Task Force Members*. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Europ Heart J* 2006; 10:1093
- 2) *Beller GA et al*. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101:1465
- 3) *Klocke FJ et al*. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the clinical use of cardiac radio nucleotide imagine: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Praticce Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to revise the 1995 guidelines for the clinical use of radionucleotide imaging). JACC 2003 website
- 4) *Rozanski A et al*. The declining specificity of exercercise radionuclide ventricula-graphy. *N Engl J Med* 1983; 309:518
- 5) *Mulley AG*. The selection and interpretation of diagnostic tests. In: Goroll AH, May L, Mulley AG (EDS): Primary care medicine. Philadelphia, Lippincott, 1987, p7
- 6) *Shanah PP et al*. False-positive exercise stress electrocardiogram due to accessory pathway in the absence of manifest preexcitation. *Pacing Còin Electrophysio* 2000; 23:1051
- 7) *Bokhari S et al*. The effect of estrogen compared to estrogen plus progesterone on the exercise electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1092
- 8) *Goraya TY et al*. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med* 2000; 132:862
- 9) *Bacci S et al*. Screening for silent myocardial ischaemia in Type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Europ J of Endocrinol* 2002; 147:649-654
- 10) *Allison Tg et al*. Prognostic significante of exercise-induced sistemic hypertension in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1999; 83:371
- 11) *Crouse LJ et al*. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1991; 67:1213
- 12) *Marwick TH et al*. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:74
- 13) *Gould KL*. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. Physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol* 1978; 2:267-78
- 14) *Perrone Filardi P et al*. The role of myocardial scintigraphy in the assessment of coronary artery disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 68:213-218
- 15) *American Society of Nuclear Cardiology*. Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 1. *J Nucl Cardiol* 2001; 8:G5
- 16) *Dilsizian V et al*. Miocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:796
- 17) *Cecchi F et al*. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349:1027
- 18) *Yamaguchi S et al*. Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: Hemodynamic characteristics and comparison with thallium 201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1987; 113:1123