

# IMPIEGO DELLA TC CORONARICA AL PRONTO SOCCORSO: LA DIAGNOSI DI NSTEMI DIVENTA PIÙ FACILE?

*M. Tubaro*

UTIC, Unità Operativa Complessa di Cardiologia,  
Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma.

## **Abstract**

*La diagnosi di NSTEMI rappresenta una sfida diagnostica, per l'ampia variabilità di presentazione clinica, le modificazioni ECGrafiche spesso elusive o assenti e la necessità di interpretare convenientemente gli incrementi della troponina. La TC coronarica si aggiunge agli abituali test funzionali (test ergometrico, eco-stress, scintigrafia miocardica, più raramente RM cardiaca e PET) per migliorare l'accuratezza diagnostica del dolore toracico e la capacità di identificare i pazienti con Sindromi Coronariche Acute (SCA). Il miglioramento della strumentazione ha consentito la produzione di immagini sempre migliori, con esposizioni radiologiche sempre più basse. La TC coronarica ha inoltre la capacità di indagare le caratteristiche di instabilità della placca aterosclerotica, come anche di consentire una diagnosi differenziale di tutte le patologie toraciche, incluse quelle polmonari e aortiche. Infine, sono stati sviluppati software di fluidodinamica computazionale che consentono, nell'ambito della TC coronarica, il calcolo non invasivo della "fractional flow reserve", affiancando quindi una valutazione funzionale della stenosi coronarica alla sua identificazione anatomica. Le limitazioni della metodica vanno tenute in considerazione nel necessario processo di integrazione della TC coronarica nel percorso diagnostico-terapeutico del dolore toracico e delle SCA in Pronto Soccorso.*

Mentre la diagnosi di infarto miocardico con sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI) vede nell'ECG il suo esame chiave, la diagnosi di infarto miocardico senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (NSTEMI) è notevolmente più complessa, per svariate ragioni: non solo la presentazione clinica presenta un'ampia variabilità, ma anche il quadro ECGrafico è

caratterizzato spesso da alterazioni non direttamente riconducibili a un'ischemia miocardica acuta. Infine, il dato biochimico dei marcatori di necrosi miocardica, soprattutto il test ad alta sensibilità della troponina cardiaca (hs-cTn) è soggetto a volte ad interpretazioni problematiche e complesse: infatti, tanto la hs-cTn è sensibile e specifica per la necrosi miocardica, tanto la sua specificità per la diagnosi di NSTEMI può essere bassa, visto che l'incremento anche in acuto delle concentrazioni plasmatiche della hs-cTn può essere dovuto a una grande varietà di patologie cardiache e non cardiache, la diagnosi differenziale delle quali non sempre è facile. In questo quadro generale si inserisce questo nuovo esame strumentale, l'angiografia coronarica computerizzata o TC coronarica (CTCA), che si propone come componente importante nel percorso diagnostico-terapeutico del dolore toracico in Pronto Soccorso (PS) e nella diagnosi differenziale delle sospette Sindromi Coronariche Acute (SCA).

### **La diagnosi differenziale del dolore toracico**

Il dolore toracico è uno dei sintomi più comuni di presentazione al PS, rappresentando il 10-15% delle visite annuali. Circa il 2% degli Infarti Miocardici Acuti (IMA) non vengono diagnosticati in questi pazienti e molti degli eventi legati alla malattia coronarica si verificano in soggetti con dolore toracico diagnosticato come "non cardiaco"<sup>1</sup>.

Vi è quindi una necessità clinica di una migliore diagnosi nel dolore toracico, in particolare nei pazienti a basso rischio. La stima del rischio cardiovascolare, infatti, rappresenta il primo passo nel percorso diagnostico e lo schema di valutazione di Diamond e Forrester<sup>2</sup> continua ad essere utilizzato anche dopo svariati anni. La stratificazione del rischio viene migliorata dai numerosi test non invasivi utilizzati per incrementare l'accuratezza diagnostica. La performance di questi test (i più utilizzati sono test ergometrico, stress-eco e scintigrafia miocardica) è tuttavia fortemente influenzata dalla probabilità pre-test di malattia coronarica (CAD) del singolo paziente. Le linee guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Regno Unito suggeriscono di utilizzare l'età, il sesso, la probabilità di malattia e le caratteristiche del dolore toracico per stimare la probabilità che il paziente abbia una CAD<sup>3</sup>. I diversi test funzionali, volti ad indagare la riserva coronarica e l'ischemia miocardica inducibile, vengono raccomandati in maniera non uniforme nelle diverse linee guida: uno schema riassuntivo di queste raccomandazioni è illustrato nella tabella I. In un recente ampio registro, i risultati dei test non invasivi (il più utilizzato è la SPECT) hanno evidenziato solo una debole correlazione con la probabilità di CAD. Una metanalisi degli studi che valutano l'accuratezza diagnostica dei test di imaging dimostrava, rispettivamente per SPECT ed eco-stress, una sensibilità del 76 e 69% ed una specificità del 69 e 84%<sup>4</sup>. Nello stesso lavoro, la performance della CMR e della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) era migliore, rispetto agli altri test di imaging; in un altro lavoro la Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR) confermava un valore predittivo negativo più elevato (91%), rispetto alla SPECT (79%). In generale, mentre uno stress negativo è correlato ad una prognosi favorevole, la relazione di un test positivo con l'outcome del paziente è più debole. La sensibilità e la specificità dei diversi test, valutate dalla metanalisi di Takx e coll.<sup>5</sup>, sono illustrate nella tabella II.

Tabella I - Raccomandazioni delle linee guida per i test diagnostici nei pazienti con dolore toracico.

Linee Guida	Probabilità stimata	Test diagnostico suggerito
ESC	<15%	nessun test
	15-65%	stress imaging >ECG da sforzo
	66-85%	test funzionale non invasivo
	>85%	terapia ottimale
NICE	<10%	considerare altre cause
	10-29%	“score” del calcio con la TC
	30-60%	imaging funzionale
	61-90%	coronarografia
AHA/ACC	bassa	ECG da sforzo/ecostress farmacologico
	intermedia	ECG da sforzo/imaging* da stress farmacologico/CTCA
	alta	imaging* da stress farmacologico/ CTCA

\* ecocardiografia, scintigrafia miocardica, Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR).

Tabella II - Accuratezza diagnostica dei test funzionali e della CTCA.

Test	Sensibilità (%)	Specificità (%)
stress-eco	69	84
SPECT	74	79
CMR	89	87
PET	84	87
CTCA	88	80

Nonostante l'impiego raccomandato dei test non invasivi per la diagnosi e la stratificazione prognostica dei pazienti con possibile CAD, un'ampia porzione di pazienti presenta coronarie normali alla coronarografia (il 39% in un grande registro di quasi 400.000 pazienti in 663 ospedali negli USA) <sup>6</sup>.

La CTCA ha dimostrato in numerosi studi un'accuratezza diagnostica paragonabile a quella della coronarografia. I suoi vantaggi principali sono la natura non invasiva, la possibilità di diagnosticare anche altre patologie legate al dolore toracico, la riduzione della degenza e dei costi in PS. Tra le limitazioni: l'uso di mezzo di contrasto (mdc) e di radiazioni, la necessità dell'impiego di ulteriore mdc dopo il riscontro di lesioni coronariche, l'incremento di successive rivascolarizzazioni, le difficoltà tecniche in caso di frequenza cardiaca elevata, aritmie, obesità <sup>7</sup>. Peraltro, le nuove tecnologie di CTCA e le tecniche di acquisizione più sofisticate (“model-based iterative reconstruction”) hanno consentito di ridurre l'esposizione radiologica a livelli bassi (3-5 mSv) o anche molto bassi (<1 mSv) <sup>8</sup>.

Il documento sull'appropriatezza dell'uso della CTCA delle società scientifiche USA indica come appropriati i seguenti casi: probabilità pre-test intermedia di CAD, assenza di modificazioni dell'ECG e dei marcatori di necrosi miocardica, ECG non interpretabile o incapacità ad effettuare uno sforzo <sup>9</sup>.

Lo studio CT-STAT confrontava la CTCA con la scintigrafia miocardica, dimostrando a favore della prima una riduzione del 54% del tempo alla diagnosi e del 38% dei costi al PS. Lo studio ROMI-CAT II confrontava l'uso della CTCA vs. la strategia standard, in pazienti con sospetta SCA ma senza alterazioni ischemiche dell'ECG o positività della troponina. La CTCA riduceva la durata della degenza (- 7.6 h) e aumentava la percentuale di pazienti dimessi direttamente al PS (47% vs. 12%), a fronte di un incremento di successivi test diagnostici. Sia l'outcome dei pazienti sia i costi globali non erano significativamente differenti<sup>10</sup>.

Più recentemente, due ampi studi randomizzati hanno valutato l'applicazione clinica della CTCA e il suo ruolo nella stratificazione prognostica e nel trattamento dei pazienti con sospetta CAD. Lo studio PROMISE<sup>11</sup> ha arruolato più di 10.000 pazienti con sospetta CAD (probabilità pre-test 53%) alla strategia con CTCA o ad una strategia di test funzionali. La CTCA ha dimostrato di incrementare il numero di esami coronarici successivi, ma anche il numero di angioplastiche coronariche (PCI) a 90 giorni (6.2% vs. 3.2%,  $p < 0.001$ ). L'endpoint clinico primario non è risultato differente fra i due gruppi, ma il rischio di morte o infarto a 12 mesi era più basso nel gruppo CTCA (HR 0.66, 95% CI 0.44-1.00,  $p = 0.049$ ).

Lo studio SCOT-HEART<sup>12</sup> ha fornito risultati non dissimili, in una popolazione analoga di pazienti, randomizzati a CTCA in aggiunta alla strategia usuale vs. la sola strategia usuale. Con la CTCA si osservava un incremento del numero di coronarografie, ma con la maggioranza di queste che evidenziava una CAD ostruttiva e con un conseguente notevole ricorso alla rivascolarizzazione per CAD ad alto rischio. La CTCA aumentava la certezza nella diagnosi di CAD (RR 2.56) e di angina pectoris dovuta a CAD (RR 1.79), con un'eliminazione sostanziale di altri accertamenti non necessari e con una modifica delle terapie nel 25% dei casi. La percentuale di coronarie normali all'esame coronarografico veniva più che dimezzata con la CTCA, con un trend di incremento della rivascolarizzazione (HR 1.20).

Una recente metanalisi di confronto fra CTCA e strategia convenzionale evidenziava un incremento delle coronarografie (OR 1.33) e delle rivascolarizzazioni coronariche (OR 1.77) con la CTCA, a fronte di una riduzione degli IMA (OR 0.69) e di una mortalità invariata (OR 0.96).

In aggiunta al rilevamento di stenosi critiche, la CTCA si è dimostrata in grado di identificare le placche coronariche vulnerabili, attraverso alcuni segni identificativi: il rimodellamento coronarico verso l'esterno (effetto Glagov), la bassa attenuazione ( $< 30$  HU), le microcalcificazioni, il segno del "napkin ring" e il carico aterosclerotico totale. Queste caratteristiche di placca evidenziate dalla CTCA possono predire gli eventi avversi in misura indipendente dalla percentuale delle stenosi.

Contestuale all'impiego della CTCA, vi è la possibilità di escludere, con un singolo esame TC, patologie non solo coronariche, ma anche polmonari (embolia polmonare, pneumotorace) o aortiche (dissezione). Questo protocollo di "triple rule-out" non è comunque raccomandato per l'uso routinario, per l'elevato impiego di radiazioni e di mdc<sup>13</sup>.

## La diagnosi di NSTEMI

L'uso delle troponine cardiache come marcatori di necrosi miocardica ha rivoluzionato la diagnosi e la stratificazione prognostica delle SCA. Nel documento di definizione di IMA il test ad alta sensibilità della hs-cTn(s) viene collocato al centro della strategia diagnostica, diventando il "gate-keeper" della diagnosi di IMA. Queste hs-cTn(s) presentano un'elevata precisione a livelli plasmatici molto bassi, che rappresentano il cut-off decisionale per questi marcatori (99° percentile della distribuzione nella popolazione normale), con un coefficiente di variazione <10% e una capacità di misurare livelli plasmatici della hs-cTn(s) in una percentuale variabile dal 50% al 95% dei soggetti sani.

Con l'impiego della hs-cTn(s) al posto delle troponine convenzionali, fino ad un terzo dei pazienti con angina pectoris vengono riclassificati a NSTEMI. Nello studio ADAPT, l'utilizzo combinato di hs-cTn(s) e della valutazione clinica del rischio con il TIMI Risk Score raggiungeva una sensibilità e un valore predittivo negativo (NPV) del 99.7% (100% con TIMI Risk Score = 0).

L'uso combinato della CTCA insieme alle hs-cTn(s) conferisce la possibilità di analizzare convenientemente e stratificare la maggior parte dei soggetti con sospetta SCA. La CTCA trova la sua migliore applicazione nei pazienti con livelli plasmatici intermedi di hs-cTn(s) (superiori al limite di rilevamento ma inferiori al 99° percentile): in questi pazienti, la CTCA può riclassificare in misura rilevante i pazienti per quanto attiene la loro probabilità di SCA<sup>14</sup>. Inoltre, la CTCA trova un'altra importante applicazione nel definire la genesi coronarica dell'incremento delle hs-cTn(s), consentendo una diagnosi di esclusione delle numerose patologie cardiovascolari e non cardiovascolari che provocano incrementi dei livelli plasmatici delle hs-cTn(s).

Un nuovo capitolo nell'impiego clinico della CTCA si è aperto con la possibilità di ottenere anche un imaging funzionale. Una prima metodica è rappresentata dalla CT Perfusione (CTP), che ha dimostrato un'elevata sensibilità (83-91%) e specificità (72-98%), in confronto ad altre metodiche di imaging funzionale. Sono necessarie due acquisizioni TC separate, una per l'immagine di perfusione da stress e l'altra per l'imaging di perfusione a riposo e la CTCA. Nello studio CORE 320, l'area sotto la curva ROC con la CTCA [0.82 (0.78-0.85)] aumentava lievemente a 0.87 (0.84-0.89) con la CTP.

La seconda e più interessante metodica è la valutazione della "Fractional Flow Reserve" con la CTCA (CT-FFR). La FFR calcolata in corso di coronarografia invasiva (I-FFR) trova un impiego progressivamente crescente nella pratica clinica, come anche un'indicazione sempre più forte nelle linee guida. Per valori di FFR <0.75-0.80 la probabilità che la stenosi coronarica generi ischemia miocardica è molto elevata, anche se la FFR andrebbe sempre valutata come una variabile continua di probabilità di stenosi coronarica funzionalmente critica, senza uno specifico valore di cut-off.

La fattibilità tecnica della CT-FFR è notevolmente migliorata con l'uso di rilevatori più sofisticati (fino a 640 slice) e di unità "dual source", con l'acquisizione in pochi secondi e risoluzioni spaziali non così distanti da quelle della coronarografia. La sensibilità mediana per stenosi coronariche significative è del 98%, con una specificità del 90%<sup>15</sup>. Le tre assunzioni di base necessarie al calcolo della CT-FFR sono: 1. a riposo il volume coronarico totale è proporzionale alle richieste di ossigeno della massa miocardica; 2. la resi-

stenza del microcircolo coronarico è inversamente proporzionale al diametro del vaso tributario; 3. il microcircolo coronarico ha una risposta prevedibile ai vasodilatatori. Di conseguenza, la condizione di iperemia miocardica massimale può essere simulata con tecniche di fluidodinamica computazionale, utilizzando le equazioni di Navier-Stokes e un'adeguata capacità di calcolo. Il computer calcola la pressione e la velocità di flusso in condizioni di iperemia per tutti i punti del dominio vascolare e per ciascun istante del ciclo cardiaco e genera un'immagine a codice di colore.

Quattro sono i principali fattori limitanti della metodica: 1. la qualità delle immagini della CTCA; 2. l'inaccuratezza del modello in pazienti con patologie del microcircolo; 3. l'applicabilità delle assunzioni fisiologiche all'ampia varietà dei pazienti; 4. la mancanza di dati sull'accuratezza della CT-FFR nei pazienti con SCA. Ciò nonostante, nei tre principali studi sulla CT-FFR (DISCOVERY FLOW, DEFACTO e NXT) la CT-FFR ha costantemente dimostrato una migliore accuratezza diagnostica nei confronti sia della sola CCTA sia della coronarografia invasiva. La metanalisi di Secchi et al., su 5 studi con 706 pazienti e 1.165 vasi o lesioni, evidenzia una sensibilità del 90%, una specificità del 72%, con un LR+ = 3.70 e un LR- = 0.15. Le aree sottese dalla curva ROC erano 0.94 (per paziente) e 0.91 (per lesione). La riproducibilità della CT-FFR si è dimostrata simile a quella della I-FFR.

## Conclusioni

La CTCA consente di confermare o escludere, in maniera non invasiva, una malattia coronarica critica in pazienti con dolore toracico. La CTCA offre, quindi, una nuova strategia diagnostica per una gestione migliore dei pazienti con dolore toracico al PS, affiancandosi ai test funzionali tradizionali. Con la CTCA si accorciano i tempi di degenza e in alcuni casi si assiste ad un miglioramento dell'outcome dei pazienti, a fronte di un maggiore ricorso alla rivascolarizzazione miocardica. L'esposizione radiologica può essere molto bassa, con le apparecchiature di nuova generazione, anche se le limitazioni della metodica devono essere prese in considerazione.

Nell'era delle hs-cTn(s), la principale utilità della CTCA è nei pazienti con ECG senza alterazioni significative e con valori di hs-cTn(s) nella norma o solo lievemente elevati, come anche nella diagnostica differenziale degli incrementi significativi delle hs-cTn(s). Sarà compito dei clinici integrare convenientemente la CTCA nel percorso diagnostico-terapeutico del dolore toracico e delle SCA.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Sekhri N, Feder GS, Junghans C, Hemingway H, Timmis AD.* How effective are rapid access pain clinics? Prognosis of incident angina and non-cardiac chest pain in 8762 consecutive patients. *Heart* 2007; 93:458-463
- 2) *Diamond GA, Forrester JS.* Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350-58
- 3) *Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, Adams PC, Timmis A; Chest Pain Develop-*

- ment Group*. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart* 2010; 96:974-8
- 4) *Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al.* Prevalence and predictors of nonobstructive coronary heart disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J* 2014; 167:846-852
  - 5) *Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H et al.* Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8:e002666
  - 6) *Patel MR, Peterson ED, Dai D et al.* Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362:886-895
  - 7) *Doris MK, Newby DE.* How should CR coronary angiography be integrated into the management of patients with chest pain and how does this affect outcomes? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016; 2:72-80
  - 8) *Fuchs TA, Stehli J, Bull S et al.* Coronary computed tomography angiography with model-based iterative reconstruction using a radiation exposure similar to chest X-ray examination. *Eur Heart J* 2014; 35:1131-36
  - 9) *Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M.* ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1475-97
  - 10) *Hoffman U, Truong QA, Schoenfeld DA et al. ROMICAT II investigators.* Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012; 367:299-308
  - 11) *Douglas PS, Hoffman U, Patel MR et al.; PROMISE Investigators.* Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1291-1300
  - 12) *SCOT-HEART Investigators.* CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicenter trial. *Lancet* 2015; 385:2383-91
  - 13) *Cheezem MK, Blankstein R.* Coronary computed tomographic angiography. Its role in emergency department triage. *Circulation* 2014; 130:2052-56
  - 14) *Ferencik M, Hoffmann U, Bamberg F, Januzzi JL.* Highly sensitive troponin and coronary computed tomography angiography in the evaluation of suspected acute coronary syndrome in the emergency department. *Eur Heart J* 2016; 37:2397-405
  - 15) *Secchi F, Ali M, Faggiano E et al.* Fractional flow reserve based on computed tomography: an overview. *Eur Heart J* 2016; 18(suppl E):E49-E56