

A proposito di scintigrafia polmonare nella diagnosi di embolia polmonare

Giuseppe Favretto, a nome della Commissione ANMCO-SIC per le Linee Guida per Profilassi, Diagnosi e Terapia della Tromboembolia Polmonare

Commissione ANMCO-SIC per le Linee Guida per Profilassi, Diagnosi e Terapia della Tromboembolia Polmonare

Pietro Zonzin (Coordinatore), Giancarlo Agnelli, Franco Casazza, Giuseppe Favretto, Carlo Giuntini, Mario Morpurgo, Carmine Dario Vizza

Key words:

**Pulmonary embolism;
Perfusion lung scan;
Ventilation/perfusion
lung scan.**

Pulmonary scintigraphy constitutes an important step in the non invasive diagnosis of pulmonary embolism (PE). This technique may be employed for the evaluation of the pulmonary perfusion alone, as in Italy and in the PISA-PED study, or else even for the evaluation of the pulmonary ventilation (as in Anglo-Saxon countries and in the PIOPED study).

In the present study, the reasons which have prompted the ANMCO-SIC Commission for the Guidelines for The Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Pulmonary Thromboembolism to propose, for the diagnostic work-up of the patient with clinically suspected PE, the use of perfusion scintigraphy alone and of the classification criteria employed in the PISA-PED study instead of the more commonly utilized ventilatory-perfusion scintigraphy and of the criteria included in the PIOPED article, are discussed.

Besides, the Commission's decision to consider PE as being present in case of agreement between the scintigraphic and clinical pictures, and to exclude this condition when the scintigraphic outcome is normal/almost normal regardless of the clinical probabilities, is also motivated.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (1): 95-99)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 19 novembre 2001; accettato il 19 dicembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Favretto

*U.O. di Cardiologia
Ospedale Regionale
Ca' Foncello
Piazza Ospedale
31100 Treviso
E-mail:
giuseppe.favretto1@tin.it*

La scintigrafia polmonare costituisce l'esame strumentale da più lungo tempo utilizzato nella diagnosi di embolia polmonare (EP) acuta nonostante sia un metodo diagnostico indiretto, non in grado di evidenziare direttamente gli emboli presenti nella circolazione polmonare, ma solo di rilevarne le conseguenze in termini di alterazione della perfusione.

Gli studi PIOPED¹ e PISA-PED² hanno avuto come obiettivo principale quello di stabilire il valore della scintigrafia polmonare (di ventilazione e perfusione nello studio PIOPED, di perfusione soltanto nello studio PISA-PED) nella diagnosi non invasiva di EP.

Nell'analizzare i risultati di questi due studi, condotti su casistiche di ampie dimensioni, la Commissione ANMCO-SIC si è soffermata in particolare su due aspetti. Il primo riguarda il valore diagnostico della scintigrafia di perfusione, più estesamente utilizzata nel nostro paese, nei confronti della classica scintigrafia di ventilazione e perfusione diffusa nei paesi anglosassoni.

Il secondo aspetto si riferisce all'accuratezza predittiva derivante dall'integrazio-

ne tra probabilità clinica di EP e risultati scintigrafici nell'escludere l'EP in caso di scintigrafia normale o nell'affermarne la presenza in caso di esame "ad alta probabilità" (PIOPED) o "anormale compatibile con EP" (PISA-PED).

Scintigrafia polmonare di ventilazione e perfusione o solo scintigrafia di perfusione?

Nello studio PIOPED 933 soggetti, selezionati da una popolazione complessiva di 1493 pazienti tutti con sospetto clinico di EP, eseguirono scintigrafia polmonare di ventilazione e perfusione. Di questi pazienti, 755 (81%) eseguirono anche angiografia polmonare (APG): 251 (33%) risultarono avere EP, 480 risultarono non avere EP e in 24 casi la diagnosi angiografica non fu certa. In 887 pazienti la diagnosi definitiva di presenza o assenza di EP fu posta in base a criteri angiografici o ai dati del follow-up clinico.

Categorie scintigrafiche e criteri classificativi della scintigrafia polmonare di ventilazione e perfusione sono riportati nella tabella I¹.

Tabella I. Categorie e criteri per l'interpretazione della scintigrafia nello studio PIOPED¹.

Alta probabilità

- ≥ 2 ampi difetti segmentali di perfusione (> 75% di un segmento) senza corrispondenti anomalie ventilatorie o radiografiche o sostanzialmente più marcati delle anomalie presenti contemporaneamente a carico della ventilazione o del radiogramma del torace.
- ≥ 2 moderati difetti segmentali di perfusione (≥ 25% e ≤ 75% di un segmento) senza corrispondenti anomalie accoppiate a carico della ventilazione o del radiogramma del torace e un ampio difetto segmentale malaccoppiato.
- ≥ 4 moderati difetti segmentali di perfusione senza anomalie ventilatorie o radiografiche.

Probabilità intermedia (indeterminata)

Non rientra nelle categorie normale, molto bassa, bassa o alta probabilità.

Alta "borderline" o bassa "borderline".

Difficile da classificare nelle categorie bassa o alta.

Bassa probabilità

Difetti non segmentali di perfusione (piccolo versamento che determina l'ottusità dell'angolo costo-frenico, cardiomegalia, ingrandimento dell'aorta, dell'ilo e del mediastino e sollevamento del diaframma).

Moderato e unico difetto segmentale di perfusione malaccoppiato associato ad un quadro radiografico normale del torace. Qualsiasi difetto di perfusione associato a più ampie anomalie radiografiche del torace.

Grandi o moderati difetti segmentali di perfusione che interessano non oltre 4 segmenti in un polmone e non oltre 3 segmenti in una zona di un polmone con difetti ventilatori accoppiati di uguali o maggiori dimensioni e con quadro radiografico del torace o normale o con anomalie più piccole rispetto ai difetti di perfusione.

> 3 piccoli difetti segmentali di perfusione (< 25% di un segmento) con normale radiografia del torace.

Probabilità molto bassa

≤ 3 piccoli difetti segmentali di perfusione con normale radiografia del torace.

Normale

Nessun difetto di perfusione.

La perfusione delinea esattamente la forma del polmone che appare alla radiografia del torace (si possono vedere le impressioni dell'ilo e dell'arco aortico, il radiogramma del torace e/o la ventilazione possono essere anomali).

Se consideriamo non essere affetti da EP i pazienti con scintigrafia normale o quasi normale (probabilità molto bassa) ed essere affetti da EP i pazienti con scintigrafia a bassa, intermedia o alta probabilità, nei 755 pazienti che eseguirono anche APG (in realtà 731, in quanto 24 con APG non diagnostica) si ottengono i seguenti risultati: tra i 251 pazienti con EP all'APG solo 5 hanno scintigrafia normale/quasi normale, ma tra i 480 pazienti senza EP ben 430 hanno una scintigrafia patologica. Ne deriva che la sensibilità è del 98%, ma la specificità è del 10%.

Se si considera invece essere affetti da EP solo i pazienti con scintigrafia ad alta probabilità e non essere affetti da EP tutte le altre categorie scintigrafiche (scintigrafia normale/quasi normale, bassa, intermedia probabilità), in questi stessi 755 pazienti (in realtà sempre

731) si ottengono i seguenti risultati: tra i 480 pazienti senza EP all'APG solo 14 hanno scintigrafia ad alta probabilità, ma tra i 251 pazienti con EP all'APG solo 102 hanno scintigrafia ad alta probabilità. Ne deriva che la specificità è del 97%, ma la sensibilità è del 41% soltanto.

Superando questa valutazione puramente dicotomica (scintigrafia normale o patologica, ma comunque diagnostica), e cercando di "sfruttare" al meglio le conclusioni del PIOPED, possiamo classificare le categorie scintigrafiche nel modo seguente: scintigrafia normale/quasi normale: *assenza di EP*; scintigrafia a bassa probabilità e a intermedia probabilità: *non conclusiva*; scintigrafia ad alta probabilità: *presenza di EP*, ottenendo così i seguenti risultati:

- sensibilità (assenza EP se scintigrafia normale/quasi normale) 95%;

- specificità (presenza EP se scintigrafia ad alta probabilità) 78%;

- valore predittivo negativo (VPN) 91%;

- valore predittivo positivo (VPP) 88%.

Su 55 pazienti con scintigrafia normale/quasi normale 50 non avevano EP all'APG e su 116 pazienti con scintigrafia ad alta probabilità 102 avevano EP all'APG.

Il problema pratico nasce però proprio dal fatto che in questi 755 pazienti solo il 7.3% aveva scintigrafia normale/quasi normale e solo il 15.3% aveva scintigrafia ad alta probabilità. Ben il 77.3% (584 pazienti su 755) aveva scintigrafia non diagnostica, non conclusiva; e il 26.4% di questi pazienti (154 su 584) aveva EP all'APG. Inoltre anche associando alla valutazione scintigrafica la valutazione clinica non si otteneva un significativo miglioramento dell'accuratezza predittiva che non superava comunque il 25% (solo 1 paziente su 4 correttamente diagnosticato).

Nello studio PISA-PED furono prospetticamente valutati 890 pazienti con sospetto clinico di EP. Categorie scintigrafiche e criteri interpretativi sono riportati in tabella II². Duecentoventi pazienti risultarono ave-

Tabella II. Criteri classificativi della scintigrafia da perfusione utilizzati nello studio prospettico PISA-PED².

Normale: assenza di difetti di perfusione.

Quasi normale: difetti di perfusione più piccoli o uguali in dimensione e forma alle seguenti anomalie radiografiche: ingrandimento del cuore, dell'aorta, degli ili, del mediastino; innalzamento degli emidiaframi; oblitterazione dei seni costofrenici; ispessimento della pleura; versamento intrascissurale.

Anormale compatibile con embolia polmonare: difetti di perfusione cuneiformi singoli o multipli con o senza corrispondenti alterazioni radiografiche parenchimali. Presenza di aree cuneiformi di perfusione forzata.

Anormale non compatibile con embolia polmonare: difetti di perfusione non cuneiformi con o senza corrispondenti alterazioni radiografiche parenchimali. Assenza di aree cuneiformi di perfusione forzata.

re scintigrafia normale/quasi normale; nessuno di loro fu sottoposto, in ossequio al protocollo, ad APG. Dei 670 pazienti che ebbero scintigrafia anormale, 413 (62%) eseguirono APG che risultò interpretabile in 386 casi. Quattro pazienti morirono subito prima di essere sottoposti all'APG e in questi la diagnosi fu accertata mediante autopsia. La prevalenza di EP, stabilita sulla base dei risultati angiografici (in 386 pazienti), dei riscontri autoptici (in 4 pazienti), e del follow-up clinico-scintigrafico (in 173 pazienti), risultò del 39%.

In tabella III è riportato il confronto tra dati scintigrafici e angiografici/autoptici nei 390 pazienti considerati. Inoltre, la combinazione di probabilità clinica e reperti scintigrafici permetteva di classificare in modo corretto il 75.8% della popolazione totale valutata in questo modo (427 pazienti su 563) (Tab. IV).

I due studi differiscono tra loro per molti aspetti, alcuni dei quali sono già stati evidenziati. Diversità particolarmente importante è quella riguardante la percentuale di popolazione con scintigrafia normale/quasi normale presente nei due studi.

Questa risultava come già detto, del 7.3% nei 755 pazienti PIOPED in cui la diagnosi definitiva di presenza o assenza di EP era fatta con l'APG, del 14.4% negli 887 pazienti PIOPED in cui la diagnosi definitiva fu ottenuta per mezzo dell'APG e dei dati del follow-up clinico, e risultò del 24.7% negli 890 pazienti PISA-PED.

Per inciso, questa importante differenza percentuale tra le due popolazioni PIOPED con scintigrafia normale/quasi normale non fu rilevata nei pazienti con

scintigrafia ad alta probabilità: 15.3% nei 755 pazienti e 13.3% negli 887 pazienti.

Tenendo presenti le differenze tra i due studi, i ricercatori dello studio PISA-PED, per confrontare in termini di accuratezza predittiva i loro risultati con quelli dello studio PIOPED, nei 390 pazienti nei quali la diagnosi definitiva era stata fatta con l'APG o l'autopsia, hanno applicato ai valori di sensibilità e specificità effettivamente osservati, una correzione per mezzo di una formulazione alternativa del teorema di Bayes.

Questa correzione permette di: a) ovviare all'eventualità di una sovrastima della sensibilità e di una sottostima della specificità derivanti da una selezione aprioristica dei pazienti rispetto al test diagnostico di riferimento (il protocollo nel PISA-PED non prevedeva un'APG per i pazienti con scintigrafia normale/quasi normale); b) di ottenere una valutazione del test in esame (scintigrafia polmonare) pari a quella che si sarebbe ottenuta se il test di riferimento (APG) fosse stato eseguito in tutti i pazienti.

Così corretti, i valori di sensibilità e specificità risultarono 86 e 93% invece che 92 e 87% rispettivamente.

I pazienti PIOPED con scintigrafia normale/quasi normale, che eseguivano per protocollo l'APG, risultarono avere EP all'APG nel 9% dei casi. Se si applica questa elevata percentuale di EP ai pazienti PISA-PED con scintigrafia normale/quasi normale, che non facevano per protocollo l'APG, l'EP sarebbe stata diagnosticata in 20 pazienti dei 220 con questa categoria scintigrafica. Ciò ridurrebbe la sensibilità della scintigrafia nello studio PISA-PED dal 92 all'85%, valore che è sostanzialmente sovrapponibile a quello stimato applicando la correzione predetta (86%).

Tuttavia, vi sono almeno tre lavori in letteratura che hanno affrontato il problema della validità di una scintigrafia normale nell'escludere EP³⁻⁵. Dall'insieme dei dati riportati nei tre lavori appare che la prevalenza di EP in pazienti con scintigrafia normale è < 1%.

La discrepanza tra i dati della letteratura e quelli dello studio PIOPED è attribuibile alla diversa definizione di scintigrafia normale o quasi normale. La scintigrafia normale o quasi normale come recita il testo originale del PIOPED include: "... readings of very low by one reader and low probability by the

Tabella III. Confronto tra reperti scintigrafici da perfusione ed angiografia polmonare*.

Categoria scintigrafica	EP presente	EP assente	Totale
EP+	217	20	237
EP-	19	134	153
Totale	236	154	390

EP = embolia polmonare; EP+ = scintigrafia da perfusione anormale compatibile con EP; EP- = scintigrafia da perfusione anormale non compatibile con EP. * = in 4 pazienti la presenza o l'assenza di EP è stata accertata mediante autopsia; sensibilità 92%; specificità 87%; valore predittivo negativo 88%; valore predittivo positivo 92%.

Tabella IV. Combinazione di probabilità clinica *a priori* e reperti scintigrafici da perfusione.

Probabilità clinica	Categoria scintigrafica	Diagnosi di EP/n. pazienti (n = 563)*	VPP (%)	VPN (%)
Alta/intermedia	EP+	292/300	97	-
Bassa	EP-	4/127	-	97
Alta/intermedia	EP-	23/92	-	75
Bassa	EP+	29/44	64	-

VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo. Altre abbreviazioni come in tabella III. * = la presenza o l'assenza di embolia polmonare è stata accertata mediante angiografia in 386 pazienti, mediante autopsia in 4, mediante follow-up clinico e scintigrafici in 173.

other, very low probability by both, very low probability by one reader and normal by the other, and normal by both". Dei 131 pazienti attribuibili alla categoria scintigrafica normale o quasi normale come sopra definita, soltanto 21 avevano la scintigrafia perfettamente normale. Di questi solo 3 hanno effettuato esame angiografico (negativo per EP). Dei rimanenti 18 pazienti, nessuno ha sviluppato sintomi riferibili ad EP durante il periodo di follow-up. È chiaro, quindi, che la prevalenza di EP nella categoria normale/quasi normale dello studio PIOPED si riferisce ai casi in cui la scintigrafia presentava alterazioni perfusorie seppur modeste (vedi definizione di "bassa e molto bassa probabilità" in tabella I).

I ricercatori del PISA-PED hanno inoltre tenuto conto anche del fatto che, a parità di sensibilità e specificità, il VPN e il VPP dipendono dalla prevalenza di malattia (il VPN diminuisce e il VPP cresce con l'aumentare della prevalenza di malattia nella popolazione in esame).

Considerando quindi una prevalenza del 33% come registrato nello studio PIOPED e come valori di sensibilità e specificità quelli corretti per mezzo del teorema di Bayes (86 e 93% rispettivamente), il VPN e il VPP passerebbero dai reali valori rilevati del 92 e 88%, all'86 e 92% rispettivamente.

Si può quindi ritenere che in ogni caso le differenze presenti nei due studi per quanto riguarda prevalenza di EP, indicazioni ad APG e numero di APG eseguite, non possono avere influenzato in modo significativo i risultati ottenuti in termini di accuratezza predittiva.

Se quindi, per concludere, confrontiamo il VPN e il VPP della scintigrafia polmonare nei due studi in questione, intendendo per VPN la probabilità che il paziente ha di non avere EP avendo una scintigrafia normale/quasi normale, e per VPP la probabilità che il paziente ha di avere EP avendo una scintigrafia ad alta probabilità (paziente PIOPED) o anormale compatibile con EP (paziente PISA-PED), si ottengono i dati riportati in tabella V.

In base a tutte queste considerazioni, la Commissione ANMCO-SIC per le Linee Guida per Profilassi, Diagnosi e Terapia della Tromboembolia Polmonare ha proposto di usare, nell'iter diagnostico del paziente con sospetto clinico di EP, la sola scintigrafia di perfusione e di adottare i criteri classificativi della scintigrafia di perfusione utilizzati dallo studio PISA-PED.

Tabella V. Valore predittivo negativo (VPN) e valore predittivo positivo (VPP) della scintigrafia polmonare negli studi PIOPED e PISA-PED.

	VPN (%)	VPP (%)
PIOPED	91	88
PISA-PED reale	88	92
PISA-PED corretto	92	86.

Probabilità clinica e risultati scintigrafici

Nei 755 pazienti PIOPED in cui la diagnosi definitiva di presenza o assenza di EP fu fatta con l'APG, la categoria scintigrafica ad alta probabilità risultò avere un VPP dell'88%. L'accuratezza predittiva della scintigrafia risultò sostanzialmente analoga (VPP 87%) anche negli 887 pazienti in cui la diagnosi definitiva fu fatta con l'APG e con il follow-up clinico. Interessante in questi 887 pazienti è la notevole diversità del VPP tra i pazienti senza progressa EP (91%) e con progressa EP (74%). Ma se in questi 887 pazienti si valuta la presenza di EP in base alla diversa probabilità clinica attribuita *a priori* (bassa, intermedia o alta) si ottengono i dati riportati nella tabella VI.

Nei pazienti dello studio PISA-PED la categoria scintigrafica "anormale compatibile con EP" risultò avere un VPP reale del 92% e VPP corretto dell'86%. Se però vediamo anche in questi pazienti come si distribuisce la presenza di EP in funzione della probabilità clinica otteniamo i risultati riportati in tabella VI.

Sulla base di questi dati la Commissione ritiene che si possa considerare "certa" la presenza di EP solo nel caso vi sia concordanza tra probabilità clinica e categoria scintigrafica. In pratica quindi si ritiene corretta la sospensione dell'iter diagnostico solo se alla scintigrafia di perfusione anormale compatibile con EP si associa una probabilità clinica di EP intermedia o alta.

Non è necessaria invece questa concordanza nel caso di scintigrafia normale/quasi normale. I dati dello studio PIOPED infatti mostrano elevati VPN (91% nei 731 pazienti con diagnosi definitiva angiografica e 96% negli 887 pazienti con diagnosi definitiva angiografico-clinica), che rimangono tali indipendentemente dalla probabilità clinica *a priori* (Tab. VII).

Tabella VI. Presenza di embolia polmonare (EP) in funzione della probabilità clinica negli studi PIOPED e PISA-PED.

Probabilità clinica	Presenza di EP
Studio PIOPED	
Bassa (< 20%)	56%
Intermedia (20-79%)	88%
Alta (> 80%)	96%
Studio PISA-PED	
Bassa (10%, EP improbabile)	55%
Intermedia (50%, EP possibile)	92%
Alta (90%, EP veramente probabile)	99%

Tabella VII. Presenza di embolia polmonare in funzione della probabilità clinica nei pazienti PIOPED con scintigrafia polmonare normale/quasi normale.

Probabilità clinica	Scintigrafia normale/quasi normale
Bassa (< 20%)	2%
Intermedia (20-79%)	6%
Alta (> 80%)	0%

I 220 pazienti PISA-PED con scintigrafia normale/quasi normale, per i quali il protocollo non prevedeva APG, ebbero, senza terapia anticoagulante, solo lo 0.5% di eventi tromboembolici (1 paziente su 220) nel follow-up clinico a 12 mesi.

Per questi motivi la Commissione ritiene corretto escludere la presenza di EP e sospendere l'iter diagnostico in caso di scintigrafia di perfusione normale/quasi normale, indipendentemente dalla probabilità clinica attribuita al paziente.

Riassunto

La scintigrafia polmonare costituisce un importante esame strumentale nella diagnosi non invasiva di embolia polmonare (EP) acuta. La scintigrafia può essere eseguita valutando la sola perfusione polmonare, come viene fatto generalmente in Italia e come è stato fatto nello studio PISA-PED, oppure associando lo studio della ventilazione (la classica scintigrafia ventiloperfusione particolarmente diffusa nei paesi anglosassoni e utilizzata nello studio PIOPED).

Nel presente articolo vengono discussi i motivi che hanno indotto la Commissione ANMCO-SIC per le Linee Guida per Profilassi, Diagnosi e Terapia della Tromboembolia Polmonare a proporre, nell'iter diagnostico del soggetto con sospetto clinico di EP, l'uso della sola scintigrafia di perfusione e dei criteri classificativi scintigrafici utilizzati nello studio PISA-PED al posto della più usata scintigrafia ventiloperfusione e dei

criteri classificativi scintigrafici adottati nello studio PIOPED.

Viene inoltre motivata la decisione della Commissione di considerare la presenza di EP in caso di concordanza tra categoria scintigrafica e probabilità clinica e di escludere la presenza di EP se vi è scintigrafia di perfusione normale/quasi normale, indipendentemente dalla probabilità clinica di EP.

Parole chiave: Embolia polmonare; Scintigrafia polmonare di perfusione; Scintigrafia polmonare ventiloperfusione.

Bibliografia

1. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
2. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387-93.
3. Kipper MS, Moser KM, Kartman KE, Ashburn WL. Long-term follow-up of patients with suspected pulmonary embolism and a normal lung scan. *Chest* 1982; 82: 411-5.
4. Hull RD, Raskob GE, Coates G. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
5. Van Beek EJR, Kuyper PMM, Schenk BE, et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1995; 108: 170-3.