

D-DIMERII ÎN DIAGNOSTICUL TROMBEMBOLISMULUI PULMONAR

RALUCA MATEI¹, IOAN MANIȚIU²

¹Doctorand Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, ²Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: D-dimeri, tromboembolism pulmonar, fibrinoliză

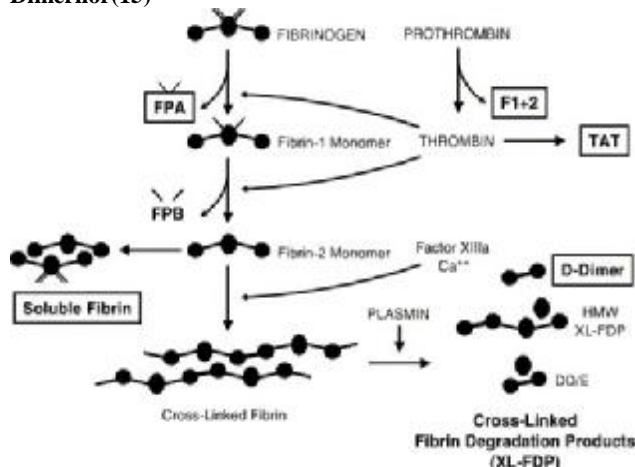
Rezumat: D-dimerii, markeri ai fibrinolizei endogene, reprezintă cel mai determinat test de laborator la ora actuală dintre testele de coagulare și fibrinoliză. Rolul lor în diagnosticul TEP a fost îndelung discutat și analizat; la ora actuală există o literatură impresionantă ce subliniază importanța acestor markeri, și care ne sugerează că indicațiile lor clinice nu au fost total investigate, urmând ca în viitorul apropiat să ne fie sugerate noi utilități ale acestora. Am readus în discuție principalele caracteristici ale D-Dimerilor, aportul lor în practica curentă, limitele lor și perspectivele viitoare, în lumina ultimelor date din literatura de specialitate.

Keywords: D-Dimers, pulmonary thromboembolism, fibrinolysis

Abstract: D-Dimers, endogenous fibrinolysis markers, represent the most determined laboratory test of fibrinolysis and coagulation tests. Their role in the diagnosis of pulmonary embolism was extensively discussed and analysed. Currently, there is an important literature which emphasized these markers and which suggests that their clinical indications have not been fully investigated, new utilities to be indicated in the near future. I brought up the main features of D-Dimers, their contribution in the current practice, their limits and future prospects, in the light of the latest literature data.

D-dimerii plasmatici (DD) sunt produși de degradare ai fibrinei; nivelurile lor plasmatice cresc în prezența unui trombot format acut, consecutiv activării simultane a proceselor de coagulare și fibrinoliză.(5) Sunt unități formate prin acțiunea factorului VIIIa asupra monomerilor și polimerilor de fibrină, atunci când sistemul fibrinolitic endogen acționează cross-linkat asupra fibrinei prezente în organism (figura nr. 1). Anticorpul monoclonal utilizat în testele de cuantificare a DD, identifică și fragmente de degradare crosslinkată a fibrinei, ce nu au fost lizate de plasmină. Deoarece 2-3% din fibrinogenul plasmatic este fiziologic convertit în fibrină și apoi degradat, mici cantități de DD sunt regăsiți în plasma indivizilor sănătoși.(1)

Figura nr. 1. Prezentare schematică a formării D-Dimerilor(15)



DD în practica curentă

DD cresc în toate situațiile ce presupun creșteri ale nivelurilor de fibrină, și ulterior degradarea acestora de către plasmină (1), inclusiv în tulburări nontrombotice: intervenții chirurgicale majore recente, hemoragie, traumă, sarcină, sepsis, neoplazie, inflamații, infecții, necroze, disecție de aortă sau tromboză arterială acută, ceea ce conferă DD o valoare predictivă pozitivă (VPP) scăzută; drept urmare nu pot fi utili în confirmarea diagnosticului de tromboembolism pulmonar (TEP). Mai degrabă, un nivel normal al DD plasmatice reflectă improbabilitatea existenței unei tromboze venoase profunde sau al unei embolii pulmonare, având o importantă valoare predictivă negativă (VPN).(5)

Utilizarea DD în compartimentul de urgență în diagnosticul TEP derivă din specificitatea acestora, caracteristică ce depinde de rânduială de particularitățile fiecărui pacient. S-a demonstrat că nivelurile DD ar crește cu vârsta, și unele studii susțin că D-dimerii nu ar trebui să fie efectuați la pacienții peste 80 de ani.(5)

Metode de cuantificare

Cuantificarea nivelurilor DD a fost posibilă odată cu dezvoltarea anticorpilor monoclonali ce se leagă de epitopii de pe fragmentele DD, aceștia lipsind de pe fragmentele de fibrină non-cross-linkată și de pe fragmentele de fibrinogen.(1)

Există mai multe metode de determinare a DD ce au caracteristici diferite. În general, testele calitative oferă avantajul că acestea sunt simple de efectuat, au un timp de răspuns rapid și sunt ieftine. Fiabilitatea interobservatori a fost pusă la îndoială în cel puțin trei studii, deși un al patrulea a găsit aceasta ca fiind excelentă. Oricum, se recomandă ca numai observatori instruiți să efectueze și să interpreteze aceste teste.(2)

Primele teste utilizate au fost cele cu aglutinare latex: testul de D-dimeri (Diagnostica Stago), Dimertest și Dimertest II (Agen biomedicale), Minutex ® (Biopool), Nephelotex

¹Autor corespondent: Raluca Matei, Bd. C. Coposu 2-4, Sibiu, România, E-mail: dr.mateiraluca@yahoo.com, Tel: +40749 223411
 Articol intrat în redacție în 12.08.2013 și acceptat spre publicare în 17.10.2013
 ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2013;2(4):75-77

(Biopool) și Accuclot™ (Sigma diagnosticare). Într-un studiu de 600 de pacienți, Accuclot a avut o sensibilitate de 90% și specificitate de 72%. Cu toate acestea, deși sensibilitatea testelor de aglutinare latex a fost într-adevăr crescută, specificitatea lor este mult mai mică, în jur de 45%.(2)

Al doilea tip de teste calitative sunt testele de seroaglutinare sânge (SimpliRED™, biomedicale Agen). SimpliRED este testul calitativ cu cele mai multe studii bazate pe date clinice. Sensibilitatea și specificitatea SimpliRED în studiile clinice a fost similară cu cea a altor teste cu inspecție vizuală, sensibilitatea variind de la 78 la 83% și specificitatea de la 64 la 74%.(2)

Generația a doua de teste latex sunt cantitative (IL-test, Tinaquant®, Liatest) și sunt în general de sensibilitate mai mare, în mod constant în jur de 90% și specificitatea în jur de 40%, fiind frecvent încadrate ca metode moderat sensibile de determinare.

Metoda cantitativă ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay) - testele ELISA cum ar fi VIDAS Biomérieux au demonstrat sensibilitate mai mare, la o medie de 97-98% și o specificitate de cca 40%, aceste metode putând fi utilizate pentru a exclude TEP la pacienții cu probabilitate pre-test scăzută/ moderată. În departamentul de urgență, un rezultat negativ la testul DD ELISA, poate exclude TEP la cca 30% dintre pacienți fără a impune efectuarea unor teste adiționale. Siguranța excluderii TEP nu a fost însă validată în cazul pacienților ce asociază probabilitate clinică pre-test moderată dacă încadrarea s-a realizat folosind o schemă de probabilitate structurată pe trei nivele. Dacă însă a fost utilizată regula Wells dihotomizată, ce clasifică pacienții în categorii cu TEP improbabil sau probabil, metodele de determinare cu sensibilitate moderată sunt apreciate ca sigure pentru excluderea TEP la categoria de pacienți cu TEP improbabil (de exemplu, un scor = 4 puncte). Aprecierea necesității efectuării unei determinări a valorii DD într-o situație dată, rămâne o problemă de raționament clinic.(5)

Progresele recente în gestionarea pacienților cu suspiciune de TEP au îmbunătățit precizia în diagnostic, iar algoritmi de gestionare le-a făcut mai sigure și mai accesibile. Studiile clinice în curs de desfășurare cu privire la evaluarea acestor procese diagnostice, le poate face chiar mai simple și mai puțin costisitoare. Pacienții cu risc scăzut de TEP, cu un test DD negativ poate evita testele imagistice; cei cu risc moderat cu un test DD cantitativ negativ, poate avea diagnosticul exclus fără a fi nevoie de teste imagistice.

Limite și noi perspective

Rămân în discuție, toate situațiile în care testele DD sunt pozitive și în care nu putem exclude tromboza venoasă profundă (TVP) sau TEP, cum sunt cazurile post-chirurgicale, în timpul sarcinii și în perioada postpartum, la pacienții cu TEP sau TVP în antecedente, în cazul neoplaziilor, în cazul vârstnicilor.

Într-un studiu efectuat pe o populație spitalizată, pacienți din secții chirurgicale și medicale, la pacienții cu suspiciune de TEP, testul DD prin metoda ELISA s-a dovedit a fi negativ doar în 5% din cazuri (5 pacienți din 73).(6)

Righini et al. a analizat valoarea DD într-o populație de 1028 pacienți, împărțiți în 6 clase de vârstă și a demonstrat inutilitatea aplicării testului la pacienții peste 80 ani; testul a exclus TEP la 2/3 din pacienții până în 70 ani, dar numai la 5% dintre cei cu vârsta peste 80ani.(7) Alți autori au încercat să crească limita, cut-off-ul, de la 500 la 600 sau 700μg/L. Studiul efectuat de Linghini *et al.* a arătat că nivelul cut-off, pentru a crește specificitatea testului la întreaga cohortă ar trebui să fie de 900μg/l, valoare la care sensibilitatea este de 95%, dar, și numărul cazurilor fals negative crește rapid, ceea ce face ca această strategie să fie nesigură și riscantă.(8)

Studiile efectuate în cazul pacienților cu neoplazii și suspiciune de TEP, deși puține, au arătat nonsensul evaluării DD la acești pacienți. Righini et al. a studiat un lot de 1721 pacienți, cu și fără neoplazie confirmată, care aveau suspiciunea de TEP. Rezultatele DD au fost sub 500ng/ml în 494 (32%) din cei 1554 pacienți fără antecedente de neoplazie, comparativ cu doar 18 (11%) din cei 164 pacienți cunoscuți cu patologie malignă, ceea ce ilustrează slaba specificitate a testului în caz de patologie malignă.(9)

De aici, concluzionăm faptul că, testele de evaluare a DD sunt utile în departamentul de urgență pentru a exclude TEP la pacienții cu neoplazii, deși utilitatea lor este scăzută prin faptul că aproximativ 1 pacient cu cancer din 10 va avea rezultatul testului DD în limite normale.

O altă provocare o constituie diagnosticarea TVP/TEP recurent; studiile au arătat că în cazul pacienților cu risc de recurență, valorile DD plasmatici se mențin de asemenea crescute. Utilitatea testului se găsește de asemenea ca și test de excludere a unei tromboze venoase, dar, ca și în cazul neoplaziilor, numărul pacienților cu recurențe și teste negative este foarte mic.

Strategiile de diagnosticare trebuie să includă probabilitatea clinică pretest, evaluarea DD și teste imagistice noninvasive.(10,11)

Se știe că nivelele DD cresc în sarcină, odată cu evoluția acesteia, ceea ce determină scăderea specificității testelor și le limitează utilitatea. Un studiu care a analizat evoluția markerilor de fibrinoliză în sarcină, a arătat că 39% dintre femeile însărcinate au prezentat valori ale DD în limite normale, înainte de 30 săptămâni de gestație, și 25% au menținut teste negative până în săptămâna 42. Neexistând studii care să arate că deși specificitatea testelor este scăzută, sensibilitatea este și ea influențată, în cazul gravidelor, probabil că este mai sigur să nu tratăm o suspiciune de TVP/TEP dacă valorile DD sunt în limite normale.(1,12)

Există studii ce au analizat utilitatea valorii DD, ca și factor de prognostic în TEP, alături de markerii de disfuncție cardiacă dreaptă, și factorii de prognostic clinic. S-a demonstrat că pacienții care au decedat, au avut nivele DD înalte comparativ cu cei care au supraviețuit. De aici, se consideră că pacienții cu TEP confirmat și valori DD <1500ng/ml, prezintă risc de mortalitate scăzut.(13)

S-a căutat utilizarea DD în identificarea pacienților aflați în clasa de risc înalt de TEP recurent, care necesită terapie anticoagulantă pe termen lung, fără a se ajunge la un rezultat concret. Pacienții cu valori înalte ale DD, la o lună după întreruperea tratamentului anticoagulant, prezintă incidența înaltă de recurență, care poate fi scăzută prin continuarea terapiei; în cazul pacienților cu valori normale ale DD nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu anticoagulant.(14)

În urma acestor studii, putem concluziona faptul că, prin sensibilitatea înaltă pe care o dețin, testele de evaluare a DD sunt o modalitate bună de excludere a TEP/TVP; pe de altă parte, specificitatea lor scăzută face ca acestea să nu poată confirma diagnosticul de TEP. Deoarece majoritatea pacienților cu suspiciune de TEP, în final nu au această patologie, este rezonabil să utilizăm DD ca și teste de prima linie, după evaluarea probabilității clinice. În departamentul de urgență, testul DD dictează managementul ulterior la 1 din 3 pacienți cu suspiciune de TEP.(2)

REFERINȚE

1. Van Beek EJR, Buller HR, Oudkerk M. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism, John Wiley & Sons; 2009.

2. Konstantinides SV, Goldhaber SH. Management of Acute Pulmonary Embolism, Humana Press Inc; 2007.
3. Yuan JX, Garcia GN, Hales CA, Rich S, Archer SL, John B. Textbook of Pulmonary Vascular Disease, West, Springer Science +Business Media, LLC ISBN; 2011.
4. Greer JP, Foerster J, Lukens JN. Wintrobe's Clinical Hematology, 11th Edition, Lippincott Williams&Wilkins Publishers; 2004.
5. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2008;29:2276-2315.
6. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:1365-70.
7. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-61.
8. Linkins LA, Bates SM, Ginsberg JS, et al. Use of different D-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability. *J Thromb Haemost* 2004;2:1256-60.
9. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:715-9.
10. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
11. Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med* 2004; 141:839-45.
12. Boehlen F, Epiney M, Boulvain M, et al. [Changes in D-dimer levels during pregnancy and the postpartum period: results of two studies]. *Rev Med Suisse* 2005;1:296-8.
13. Aujesky D, Roy PM, Guy M, et al. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;96:478-82.
14. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.
15. van der Putten RF, Glatz JF, Hermens WT. Plasma markers of activated hemostasis in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta* Volume 371, Issues 1-2 2006 37 - 54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.005>.