



Přehledový článek | Review article

Využití stanovení plazmatických D-dimerů v diagnostice akutní disekce hrudní aorty

(Utility of plasma D-dimer levels in the diagnosis of acute aortic dissection)

Marian Levčík^a, Jiří Kettner^a, Antonín Jabor^b, Josef Kautzner^a^a *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*^b *Pracoviště laboratorních metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 15. 3. 2013

Přepřacován: 26. 4. 2013

Přijat: 28. 4. 2013

Dostupný online: 7. 5. 2013

Klíčová slova:

Akutní disekce aorty

D-dimer

Negativní prediktivní hodnota

SOUHRN

Cíl: Ověření užitečnosti stanovení plazmatických D-dimerů v diagnostice akutní disekce hrudní aorty (ADHA), zejména s ohledem na jejich literárně udávanou vysokou negativní prediktivní hodnotu.

Metodika: Provedli jsme retrospektivní analýzu dokumentace u 76 pacientů přijatých pro akutní bolesti na hrudi nejasné etiologie (z toho 41 pacientů s ADHA a 35 kontrol s neprokázanou ADHA), u kterých byla při vstupním vyšetření stanovena koncentrace D-dimerů v plazmě. Diagnóza ADHA byla stanovena u 41 pacientů a vyloučena u zbylých 35 pacientů, a to pomocí výpočetní tomografie (80 %), jícnové echokardiografie (18 %), aortografie (jeden pacient) nebo na základě nálezů patologicko-anatomické pitvy (jeden pacient).

Výsledky: Nález zvýšené koncentrace D-dimerů ($> 0,5$ mg/l FEU) měl 100% senzitivitu, a tedy 100% negativní prediktivní hodnotu, 37% specifitu, 65% pozitivní prediktivní hodnotu a 71% diagnostickou přesnost pro diagnózu ADHA. Vyšší koncentrace D-dimerů korelovaly pozitivně s rozsáhlejším poškozením aorty, vyjádřeným typem disekce podle De Bakeyho klasifikace (v pořadí: II, III, I; $r = 0,63$; $p < 0,01$). Nebyla nalezena korelace mezi koncentracemi D-dimerů v plazmě a trváním bolesti na hrudi.

Závěr: Stanovení plazmatických D-dimerů se jeví jako užitečný marker pro časnou diagnostiku ADHA. Hodnota plazmatických D-dimerů $< 0,5$ mg/l FEU prakticky vylučuje ADHA.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Aim: To test the utility of plasma D-dimer determination in the diagnosis of acute aortic dissection (AAD), in particular with respect to its high negative predictive value reported in the relevant literature.

Method: We performed a retrospective analysis of the medical records of 76 patients admitted for acute chest pain of unclear etiology (of this number, 41 AAD patients and 35 controls with undocumented AAD) who had their plasma D-dimer levels determined on admission. Using imaging techniques, AAD was documented in the 41 AAD patients by computer tomography (80%), esophageal echocardiography (18%), aortography or based on pathological anatomical autopsy findings (one patient each).

Results: The finding of increased D-dimer levels (> 0.5 mg/l FEU) showed a 100% sensitivity, i.e., a 100% negative predictive value; 37% specificity, 65% positive predictive value, and 71% accuracy in diagnosing AAD. Elevated D-dimer levels correlated with more extensive involvement of the aorta consistent with the type of dissection using De Bakey's classification (II, III, I; $r = 0.63$; $p < 0.01$). No correlation was found between plasma D-dimer levels and chest pain duration.

Conclusion: Determination of plasma D-dimer levels seems to be a useful tool in early diagnosis of AAD. Plasma D-dimer levels < 0.5 mg/l FEU virtually exclude the presence of AAD.

Keywords:

Acute aortic dissection

D-dimer

Negative predictive value

Úvod

Akutní disekce hrudní aorty (ADHA) je relativně málo častá, nicméně život ohrožující diagnóza. Časná diagnostika a léčba jsou základním předpokladem pro úspěšné zvládnutí tohoto stavu [1]. Správné rozpoznání ADHA spočívá ve zhodnocení vstupního klinického obrazu a následném ověření pomocí zobrazovacích metod [2]. Avšak vzhledem k širokému spektru možné klinické prezentace a různé dostupnosti zobrazovacích metod zůstává ADHA při použití této strategie nezjištěna až ve 30–40 % případů. Proto bývá často prokázána až při patologicko-anatomické pitvě [3]. Z tohoto důvodu se soustředila v posledních letech pozornost na hledání biomarkerů, které by diagnostiku ADHA zpřesnily. Stanovení solubilních fragmentů elastinu [4] nebo těžkých řetězců myosinu [5] má sice pro diagnózu ADHA vysokou senzitivitu a specifitu, ale pro rutinní praxi je v současnosti nepoužitelné. Naopak stanovení plazmatických D-dimerů je rutinně dostupné vyšetření, u kterého byla opakovaně prokázána vysoká senzitivita pro ADHA, která je srovnatelná se senzitivitou D-dimerů pro plicní embolizaci [6]. Toto vyšetření však může být pro detekci ADHA málo specifické, protože koncentrace D-dimerů v plazmě bývá zvýšena i při řadě dalších patologických stavů. Protože jsou publikovaná data týkající se využití D-dimerů v diagnostice ADHA značně heterogenní jak ve smyslu typu a trvání disekce, tak i použitých laboratorních setů a zejména kontrolních skupin pacientů [6], zůstává specifita D-dimerů u optimální hraniční hodnota pro diagnostiku ADHA nejasnou. Cílem této práce bylo porovnat koncentrace D-dimerů u pacientů s prokázanou ADHA a u nemocných, kteří byli pro podezření na ADHA vyšetřeni, ale tato diagnóza byla pomocí zobrazovacích metod vyloučena.

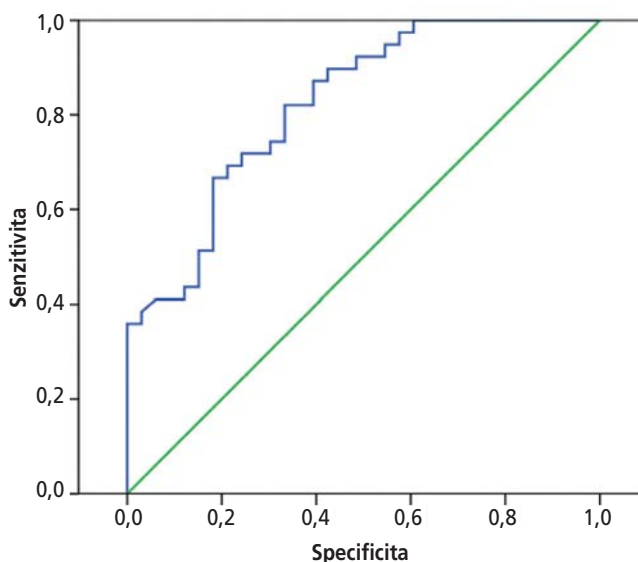
Metodika

Studijní soubor

Provedli jsme retrospektivní analýzu dokumentace 138 konsekutivních pacientů, kteří byli v období od března 2003 do května 2012 vyšetřeni na Oddělení akutní kardiologie Kliniky kardiologie IKEM pro bolest na hrudi a klinické podezření na ADHA. V tomto souboru jsme identifikovali 76 pacientů, u kterých byla při vstupním vyšetření stanovena koncentrace D-dimerů v plazmě. Diagnóza ADHA byla prokázána u 41 pacientů a vyloučena u zbylých 35 pacientů pomocí výpočetní tomografie (80 %), jícnové echokardiografie (18 %), aortografie (jeden pacient) anebo na základě nálezu patologicko-anatomické pitvy (jeden pacient). Disekce byla považována za akutní, pokud trvala méně než 14 dní od začátku prvních příznaků [2]. Typ disekce byl klasifikován podle Stanfordské [7] a De Bakeyho klasifikace [8].

Biochemická analýza

Koncentrace D-dimerů v plazmě byla stanovena kvantitativně pomocí jednoho ze čtyř komerčně dostupných testů založených na principu turbidimetrie mikrolatexových částic: INNOVANCE D-Dimer (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Německo) s použitím analyzátoru DadeBehring BCS (DadeBehring, Glasgow, Velká Británie) u 23 % pa-



Obr. 1 – Analýza ROC pro hodnoty D-dimerů pro diagnostiku akutní disekce hrudní aorty

cientů; Liatest D-DI (DiagnosticaStago, New Jersey, USA) s použitím analyzátoru STA-R Evolution (DiagnosticaStago) u 47 % pacientů; Coamatic D-Dimer (Chromogenix) s použitím analyzátoru DadeBehring BCS 23 %; D-Dimer plus (DadeBehring) s použitím analyzátoru DadeBehring BCS 7 %. Horní hranice normy pro oba testy byla 0,5 mg/l FEU (koncentrace D-dimerů nad touto hodnotou byly považovány za pozitivní).

Statistická analýza

Kontinuální proměnné jsou vyjádřeny pomocí deskriptivních ukazatelů a v závislosti na normalitě distribuce byly porovnány pomocí Studentova t-testu nebo Mannova-Whitneyova testu. Kategorické proměnné jsou vyjádřené relativní četností a byly porovnány pomocí χ^2 nebo Fisherova exaktního testu. Spolehlivost vyšetření D-dimerů pro diagnostiku ADHA byla hodnocena pomocí analýzy ROC. Statistické analýzy byly provedeny v programu SPSS 16.0 (SPSS). Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Klinický obraz a nálezy zobrazovacích metod

Klinické charakteristiky studijního souboru jsou uvedeny v tabulce 1. Podle Stanfordské klasifikace mělo 36 pacientů (88 %) disekci typu A a 5 pacientů (12 %) disekci typu B bez rozdílu v palpabilitě femorální arterie. U kontrolní skupiny pacientů byly po vyloučení suspektní ADHA stanoveny tyto diagnózy: bolest na hrudi muskuloskeletální etiologie ($n = 19$), akutní koronární syndrom ($n = 6$), perimyokarditida ($n = 1$), tumor mediastina ($n = 1$) a akutní trombóza aortální mechanické protézy ($n = 1$), pankreatitida ($n = 1$), perforovaný žaludeční vřed ($n = 2$), arteriitida velkých cév ($n = 1$), trauma hrudníku se srdeční tamponádou bez ADHA ($n = 1$), aneurysma koronární tepny ($n = 1$), hrudní bolest nezjištěné etiologie ($n = 1$). Pacienti s ADHA měli oproti kontrolní skupině významně

nižší výskyt anamnézy symptomatického postižení tepen dolních končetin nebo ischemické cévní mozkové příhody (0 vs. 29 %, $p = 0,004$). Skupiny se ale vzájemně nelišily věkem, pohlavím nebo v prevalenci rizikových faktorů pro aterosklerózu (tabulka 1). Nález diastolického šelestu nad prekordiem, nález stranové difference tlaku na horních končetinách (> 20 mm Hg) nebo absence pulsace femorálních tepen byly relativně málo časté, ale vysoce specifické pro ADHA (tabulka 1).

Laboratorní diagnostika

Kvantitativní stanovení koncentrací D-dimerů se ukázalo pro diagnostiku ADHA velmi přínosné. Obrázek 1 ukazuje křivku ROC popisující vztah mezi senzitivitou a specificitou pro daný test, s plochou pod ROC křivkou [95% CI] = 0,82 [0,73–0,92]; $p < 0,001$). Nález zvýšené koncentrace D-dimerů ($> 0,5$ mg/l FEU) měl 100% senzitivitu, a tedy 100% negativní prediktivní hodnotu, 37% specificitu, 65% pozitivní prediktivní hodnotu a 71% diagnostickou přesnost pro diagnózu ADHA. Při použití hranice 1,0 mg/l

FEU byla dosažena 59% specificita, ale za cenu poklesu senzitivity na 83 %. Vyšší koncentrace D-dimerů korelovaly pozitivně s rozsáhlejším postižením aorty, vyjádřeným typem disekce podle De Bakeyho klasifikace (v pořadí: II, III, I; $r = 0,63$; $p < 0,01$; obr. 2). Nebyla přitom nalezena korelace mezi koncentracemi D-dimerů a trváním bolesti na hrudi. Ostatní rutinně vyšetřené laboratorní parametry vyjadřující aktivitu koagulace (fibrinogen), zánětu (CRP, počet leukocytů, fibrinogen) nebo případnou anemizaci (hemoglobin) nebyly v diagnostice ADHA přínosné (tabulka 1).

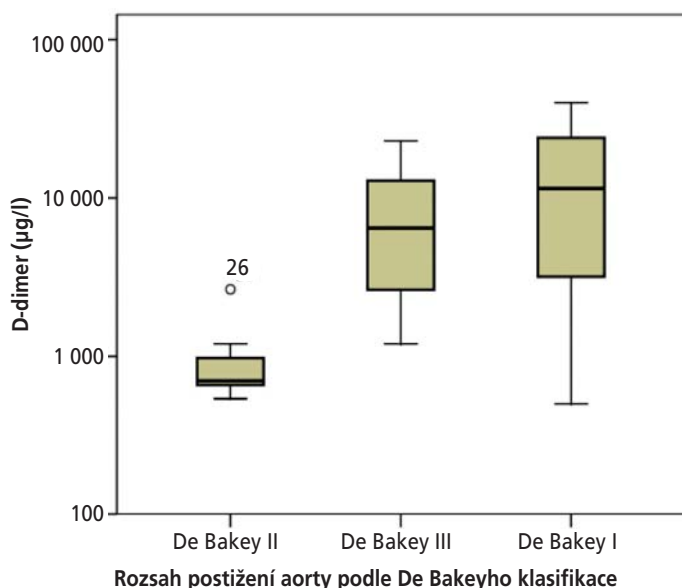
Klinický vývoj

U 29 pacientů s ADHA byla sledována třicetidenní mortalita. Akutní operace, případně implantace stentgraftu do aorty byly provedeny u 23 pacientů s ADHA (79 %). U tří pacientů s disekcí typu B byl primárně indikován konzervativní postup léčby, u dalších tří pacientů s disekcí typu A došlo k rychlému zhoršení klinického stavu a úmrtí ještě před provedením operace. Celkově došlo k úmrtí za hospitalizace v souvislosti s ADHA u šesti pacientů (20 %),

Tabulka 1 – Charakteristiky sledovaného souboru

| Parametr | Akutní disekce (n = 41) | Kontrolní skupina (n = 35) | p |
|---|-------------------------|----------------------------|------------|
| Věk (roky) | 60 + 13 | 61 + 12 | 0,76 |
| Muži (%) | 19 (46) % | 19 (54) % | 0,47 |
| Anamnestické údaje | | | |
| Trvání bolesti na hrudi (h) | 12 (3–24) | 12 (3–45) | 0,51 |
| Arteriální hypertenze | 33 (81) % | 27 (77) % | 0,72 |
| Ischemická choroba srdeční | 6 (15) % | 8 (23) % | 0,36 |
| Extrakardiální ateroskleróza ^a | 0 (0) % | 10 (29) % | 0,006* |
| Léčený diabetes mellitus | 2 (5) % | 8 (23) % | 0,037 |
| Předchozí hrudní operace ^b | 5 (12) % | 4 (11) % | 0,92 |
| Marfanův syndrom | 3 (7) % | 2 (6) % | 1,00 |
| Aktivní kouření | 12 (39) % | 9 (33) % | 0,63 |
| Léčená dyslipidemie | 6 (15) % | 12 (35) % | 0,037 |
| Fyzikální nález | | | |
| Šelest aortální regurgitace | 8 (20) % | 1 (3) % | 0,032* |
| Stranový rozdíl v pulsaci na končetinách ^c | 14 (35) % | 0 (0) % | 0,001** |
| Systolický tlak (mm Hg) | 137 ± 38 | 145 ± 29 | 0,30 |
| Diastolický tlak (mm Hg) | 73 ± 19 | 77 ± 17 | 0,29 |
| Tepová frekvence | 79 ± 22 | 85 ± 30 | 0,29 |
| Laboratorní nález | | | |
| D-dimer (mg/l FEU) | 5,8 (1,2–20,1) | 0,7 (0,3–2,2) | < 0,001*** |
| D-dimer pozitivní ($> 0,5$ mg/l FEU) | 41 (100) % | 22 (63) % | 0,001** |
| Fibrinogen (g/l) | 3,7 ± 1,9 | 4,2 ± 1,3 | 0,19 |
| CRP (mg/l) | 11,7 (2,0–44) | 4,0 (2,0–4,9) | 0,85 |
| Celkový počet leukocytů ($\times 10^9/l$) | 12,4 ± 4,0 | 10,9 ± 5,7 | 0,21 |
| Hemoglobin (g/l) | 130 ± 24 | 137 ± 22 | 0,23 |

* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, *** $p < 0,001$, ^a symptomatické postižení tepen dolních končetin nebo ischemická cévní mozková příhoda v anamnéze, ^b jakákoli operace v mimotělním oběhu s použitím svorky na hrudní aortě, ^c stranový rozdíl > 20 mm Hg na horních končetinách nebo stranový rozdíl v hmatnosti pulsace a. radialis nebo absence hmatnosti pulsace a. femoralis.



Obr. 2 – Vztah hodnot D-dimerů a rozsahu postižení hrudní aorty

všichni zemřelí měli rozsáhlou disekci. Zemřelí pacienti s ADHA měli v porovnání s přeživšími vyšší koncentraci D-dimerů (29,6 [15,9–42,6] vs. 5,2 [1,2–20,8] mg/l FEU; $p = 0,013$) a nižší systolický tlak při vstupním vyšetření (102 ± 25 vs. 150 ± 38 mm Hg; $p = 0,008$). Riziko třicetidenní mortality na ADHA (HR [95% CI]) se zvyšovalo na každých 1 mg/l FEU koncentrace D-dimerů o 1,1 (1–1,1, $p = 0,039$).

Diskuse

Tato studie potvrzuje užitečnost stanovení koncentrací D-dimerů v plazmě pro diagnostiku ADHA v preselektované populaci pacientů, u kterých bylo v rámci diferenciální diagnostiky akutně vzniklé bolesti na hrudi vysloveno podezření na ADHA. Podle výsledků studie spočívá hlavní význam D-dimerů především v jejich vysoké negativní prediktivní hodnotě. Hodnota plazmatických D-dimerů $< 0,5$ mg/l FEU prakticky vylučuje diagnózu ADHA.

Naše výsledky jsou v souladu s předchozí publikovanou literaturou [6]. Předmětem diskuse však zůstává relativně nízká specifita vyšetření plazmatických D-dimerů pro diagnózu ADHA, která je dána především skladbou kontrolní patientské populace. Na jedné straně jsou práce, které porovnávaly hodnoty D-dimerů u pacientů s ADHA s předem definovanými skupinami pacientů s prokázaným infarktem myokardu, plicní embolizací nebo neobjasněnou příčinou bolestí [9,10]. V těchto případech dosahovala specifita pro koncentraci D-dimerů $< 0,5$ mg/l FEU hodnot 69–73 %. Naopak studie vycházející z reálných klinických situací (podobně jako tato) uvádějí pro tuto hranici D-dimerů specifitu v rozmezí 34–47 % [11,12]. Přestože nebyla naše studie dimenzována velikostí souboru na posouzení prognostického významu D-dimerů u ADHA, pozorovali jsme asociaci mezi úmrtím na ADHA a vyššími koncentracemi D-dimerů. Tento nálezn je v souladu s jinou recentní studií na toto téma [13]. Lze jej do jisté míry vysvětlit pozitivní korelací mezi koncentracemi D-dimerů a roz-

sahem disekce nebo kratším trváním (tj. větší akutností) symptomů.

Pro klinickou praxi je důležité zdůraznit, že navzdory početným studiím, které konzistentně prokázaly vysokou senzitivitu D-dimerů v diagnostice ADHA, není postavení tohoto vyšetření stále jasně definované. Například aktuální společná guidelines American Heart Association a dalších odborných společností vyšetření D-dimerů u pacientů s vysokým podezřením na akutní onemocnění aorty vysloveně nedoporučují a poukazují na možné nízké hodnoty D-dimerů zejména u pacientů s intramurálním hematodem [1]. Doporučení Evropské kardiologické společnosti se ke stanovení D-dimerů v diagnostice ADHA nevyjadřují [2]; Česká kardiologická společnost doporučení pro diagnostiku a léčbu ADHA nevydala.

Omezení studie

Jednou z limitací této studie byl relativně malý počet pacientů, což mimo jiné odráží relativně vzácný výskyt této diagnózy a málo časté využívání vyšetření D-dimerů v rutinní diferenciální diagnostice bolesti na hrudi (v našem souboru jen u 55 % pacientů vyšetřených pro podezření na ADHA). Jiným důvodem může být i málo časté pomýšlení na ADHA při určování diferenciální diagnózy bolesti na hrudi v běžné klinické praxi. Jde totiž o retrospektivní analýzu výsledků běžné klinické praxe referenčního kardiologického centra. Část pacientů byla odeslána k vyšetření z jiného pracoviště s již vyjádřeným podezřením na diagnózu ADHA. Indikace k vyšetření pomocí zobrazovacích metod byla ponechána na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, který měl přístup k výsledkům stanovení D-dimerů. Nicméně na základě osobní komunikace můžeme potvrdit, že většina lékařů, kteří u pacientů zařazených do studie stanovili nebo vyloučili diagnózu ADHA, se podle hodnot D-dimerů neřídila.

Závěry

Výsledky této retrospektivní analýzy podporují literární zkušenosti týkající se toho, že by se vyšetření plazmatických D-dimerů mělo stát součástí rutinního vyšetřovacího postupu ve všech případech nejasné akutně vzniklé bolesti na hrudi. Hodnota plazmatických D-dimerů $< 0,5$ mg/l FEU prakticky vylučuje diagnózu ADHA. Naopak vyšší hodnoty D-dimerů korelují pozitivně s rozsáhlejším postižením aorty akutní disekcí.

Literatura

- [1] 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease, *Circulation* 121 (2010) 266–369.
- [2] R. Erbel, F. Alfonso, C. Boileau, et al., Diagnosis and management of aortic dissection, *European Heart Journal* 22 (2001) 1642–1681.
- [3] Y. Von Kodolitsch, A.G. Schwartz, C.A. Nienaber, et al., Clinical prediction of acute aortic dissection, *Archives of Internal Medicine* 160 (2000) 2977–2982.
- [4] T. Shinohara, K. Suzuki, M. Okada, et al., Soluble elastin fragments in serum are elevated in acute aortic dissection, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23 (2003) 1839–1844.

- [5] T. Suzuki, H. Katoh, Y. Tsuchio, et al., Diagnostic implications of elevated levels of smooth-muscle myosin heavy-chain protein in acute aortic dissection. The smooth muscle myosin heavy chain study, *Annals of Internal Medicine* 133 (2000) 537–541.
- [6] A.M. Ranasinghe, R.S. Bonser, M. Loubani, et al., Biomarkers in acute aortic dissection and other aortic syndromes, *Journal of the American College of Cardiology* 56 (2010) 1535–1541.
- [7] P.O. Daily, H.W. Trueblood, E.B. Stinson, et al., Management of acute aortic dissections, *Annals of Thoracic Surgery* 10 (1970) 237–247.
- [8] M.E. DeBaakey, W.S. Henly, D.A. Cooley, et al., Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 49 (1965) 130–149.
- [9] T. Weber, S. Höglér, J. Auer, et al., D-dimer in acute aortic dissection, *Chest* 123 (2003) 1375–1378.
- [10] H. Eggerbrecht, S.A. Mohamed, M. Misfeld, et al., of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection, *Journal of the American College of Cardiology* 44 (2004) 804–809.
- [11] G. Sodeck, H. Domanovits, M. Schillinger, et al., D-dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study, *European Heart Journal* 28 (2007) 3067–3075.
- [12] T. Suzuki, A. Distanté, A. Zizza, et al., Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: The International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience, *Circulation* 119 (2009) 2702–2707.
- [13] P. Ohlmann, A. Faure, O. Morel, et al., Diagnostic and prognostic value of circulating D-dimers in patients with acute aortic dissection, *Critical Care Medicine* 34 (2006) 1358–1364.