

Il D-dimero nella diagnostica di laboratorio

G. Palareti

U.O. di Angiologia, Azienda Ospedaliera di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

I D-dimeri (DD) costituiscono il prodotto finale della degradazione della fibrina stabilizzata, cioè della fibrina che è stata resa stabile grazie ai legami covalenti effettuati ad opera del fattore XIII attivato dalla trombina circolante. La presenza di DD nel sangue è quindi espressione di una serie di reazioni biologiche che consistono nella attivazione della coagulazione, comparsa di trombina circolante o localizzata, formazione di fibrina, sua stabilizzazione per opera del fattore XIII attivato e finale proteolisi da parte del sistema fibrinolitico (1). I DD rappresentano quindi il risultato finale di un'attivazione della coagulazione, mentre i prodotti di degradazione del fibrinogeno/fibrina non stabilizzata esprimono un'attivazione primitiva della fibrinolisi. I DD, che hanno un peso molecolare di circa 180000 dalton, sono presenti e misurabili, seppur in bassa concentrazione anche in soggetti sani in quanto, in condizioni fisiologiche, costituiscono il risultato di un continuo equilibrio (cosiddetta bilancia emostatica) tra attivazione della coagulazione con conseguente formazione di fibrina da una parte e inibizione della trombina circolante e lisi della fibrina stabilizzata dall'altra, con l'effetto finale della loro velocità di clearance (tempo di emivita di circa 4-6 ore) (2). Tuttavia in alcune condizioni fisiologiche, quali ad esempio l'età neonatale, la gravidanza (espressione dell'ipercoagulabilità propria di questa condizione) e nell'età avanzata (presumibilmente in rapporto alla frequente presenza di alterazioni aterosclerotiche) e, soprattutto, in numerose condizioni patologiche il livello dei DD può aumentare anche considerevolmente (Tab. I).

Numerosi sono i metodi di misurazione dei DD oggi disponibili, basati su principi anche molto diversi (3). Il test di dosaggio dei DD è largamente effettuato nei laboratori di chimica-clinica. Tuttavia, l'impiego clinico del risultato del loro dosaggio appare attualmente ben consolidato e di grande valore solo nell'ambito delle strategie diagnostiche delle tromboembolie venose, mentre risulta più limitato e/o ancora da definire in altre condizioni cliniche, nelle quali il test risulta spesso alterato, ma tale informa-

zione risulta in genere difficilmente utilizzabile nelle decisioni cliniche relative al singolo paziente.

L'impiego dei DD per la diagnosi delle tromboembolie venose (TEV)

Come già detto, l'uso clinico attualmente più consolidato del test è quello di consentire di escludere la presenza di un evento trombotico venoso acuto in soggetti con sospetta trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP). Va detto infatti che i segni e i sintomi di tali patologie non sono affatto specifici e pertanto il loro sospetto su base clinica deve essere sempre confermato da risultati di test diagnostici oggettivi. Occorre considerare, inoltre, che i soggetti che presentano sintomi e segni compatibili con una TVP sono molto numerosi (4-5 per ogni 1000 abitanti), ma solo uno di costoro ha effettivamente una TVP mentre tutti gli altri sono af-

Tabella I. Condizioni associate ad un aumento dei D-dimeri (DD).

| |
|--|
| <i>Condizioni fisiologiche</i> |
| Età avanzata |
| Periodo neonatale |
| Gravidanza (e puerperio) fisiologica |
| <i>Condizioni patologiche</i> |
| Tumori |
| Post-intervento chirurgico |
| Traumi |
| CID |
| Tromboembolismo venoso |
| Cardiopatia ischemica |
| Stroke |
| Infezioni |
| Arteriopatia periferica |
| Scompenso cardiaco congestizio |
| Crisi emolitiche nell'anemia falciforme |
| Emorragie subaracnoidee ed ematomi sottodurali |
| Ustioni estese |
| ARDS |
| Malattie epatiche |
| Malattie renali |
| <i>Terapie</i> |
| Terapia trombolitica |

fetti da alterazioni muscolo-scheletriche o cutanee i cui sintomi sono simili a quelli della TVP. Ciò crea un evidente problema di diagnosi accurata, al fine di trattare appropriatamente con anticoagulanti solo quelli che hanno effettivamente la trombosi. Per questi motivi è indispensabile adottare una procedura diagnostica standardizzata, che utilizzi metodi obiettivi e sensibili, e che consenta di confermare o escludere la presenza di TVP (4).

Nell'ambito delle strategie diagnostiche delle TEV, il risultato della misurazione del DD è utilizzato a secondo se esso sia superiore o inferiore ad un valore di cut-off, specificatamente determinato per ciascun metodo impiegato in modo che i risultati della quasi totalità dei soggetti indenni da tale patologia si distribuiscano al di sotto del cut-off. Si badi bene che si tratta di considerare il risultato rispetto ad un valore di cut-off specifico per ciascun metodo e non rispetto ad un range di normalità, in quanto per questo quesito clinico non interessa sapere se un valore rientra nell'ambito del range normale, ma solo se consente di escludere o no la presenza di una TEV. Occorre precisare poi, che il riscontro di valori fortemente elevati non può in nessun modo far ritenere che sia più probabile la presenza di una TEV; semplicemente, con un tale risultato non è possibile escludere una TEV e quindi vi è un'indicazione a proseguire gli accertamenti diagnostici.

I DD e le strategie per la diagnosi delle TVP (5)

La diagnosi non invasiva di TVP si basa sull'uso integrato di tre strumenti diagnostici: a) la ecotomografia per compressione (CUS), che è estremamente sensibile per la diagnosi della TVP prossimale (dalla vena poplitea al cavo del ginocchio in su); b) il grado di probabilità clinica che categorizza l'entità del rischio che sia comunque presente una TVP (specie se distale – al di sotto della vena poplitea); e c) la determinazione del livello di DD plasmatici, che se normale consente di escludere la presenza di un processo trombotico (fatte salve alcune importanti condizioni di cui si parlerà in seguito). Il dosaggio dei DD, integrato dalla valutazione della probabilità clinica, ha lo scopo principale di selezionare i casi che vanno esaminati con CUS o che vanno ricontrollati qualche giorno dopo una prima indagine CUS negativa (di solito dopo 5-7 giorni) in modo da diagnosticare tempestivamente la possibile prossimalizzazione di una TVP distale.

La determinazione dei DD trova diverse collocazioni a secondo dell'iter diagnostico adottato e a secondo del suo ruolo, determinante nell'escludere l'evento trombotico, diventa di fondamentale importanza la sensibilità e l'affidabilità del metodo da impiegare. Numerosi lavori hanno infatti dimostrato che i diversi metodi disponibili attualmente, di tipo quantitativo, semiquantitativo o solo qualitativo (risultato normale o alterato), hanno sensibilità, specificità e

valore predittivo negativo (VPN) per l'esclusione di TVP o EP anche molto diversi.

Iniziale determinazione dei DD per escludere TVP (o EP). Questa strategia è basata sull'esecuzione iniziale del dosaggio dei DD per poi sottoporre alla CUS (o a test per la diagnosi di EP, se del caso) solo quei casi che risultano con DD alterato, mentre sono esclusi da ulteriori accertamenti e dall'anticoagulazione quelli con test negativo. Per l'impiego di questa strategia, recentemente adottata in un ampio studio prospettico di management di pazienti con sospetta TEV (6), è indispensabile che siano adottati metodi altamente sensibili in modo da ridurre al minimo il rischio di casi falsi negativi. Salvo recenti eccezioni, i metodi qualitativi, spesso impiegati perché rapidi, hanno una sensibilità e un VPN che variano fortemente (dal 66% al 96%); tali valori non appaiono sufficienti perché questi metodi siano impiegati come primo e conclusivo approccio a pazienti con sospetta TEV.

Determinazione dei DD dopo una CUS negativa. Questa strategia diagnostica è stata dimostrata essere valida da numerosi studi clinici di management di pazienti con sospetta TVP (7). Il riscontro di DD normali in soggetti nei quali la CUS sia già risultata negativa consente di escludere la presenza di un focolaio trombotico non scoperto dalla CUS (specie in sede distale), senza bisogno di ricontrollare la CUS dopo 5-7 giorni. Questa strategia è stata raccomandata da società scientifiche (8) ed è attualmente largamente impiegata spesso in congiunzione con la determinazione della probabilità clinica.

Determinazione dei DD integrata con la valutazione della probabilità clinica e conseguente CUS (se indicata) o accertamenti specifici per EP. In questo caso il risultato dei DD è valutato diversamente a secondo della classe di probabilità clinica (stimata secondo uno score quale quello proposto e validato da Wells et al., 9) alla quale è attribuibile il singolo paziente esaminato. La presenza di trombosi (o EP) può essere esclusa in caso di risultato negativo dei DD solo se la probabilità clinica è bassa, ma non in caso di alta o media probabilità. Specie in caso di alta probabilità clinica non deve essere esclusa la possibilità che il risultato dei DD sia falsamente negativo.

Possibili cause di risultati falsi negativi dei DD nella diagnosi di TEV

Risultati falsamente negativi dei DD possono essere sostenuti da differenti motivi. Innanzitutto, come già detto, ciò può essere dovuto all'impiego di metodi scarsamente sensibili oppure, il che è equivalente, ad un'erronea o mancata determinazione del valore idoneo di cut-off per il quesito specifico di diagnosi di TEV. Anche le dimensioni del trombo possono in-

fluenzare il risultato, nel senso che più piccolo è un trombo e minore è la quantità di fibrina e la conseguente sua lisi. Altre possibili cause sono rappresentate da un trattamento anticoagulante (in genere eparina o suoi derivati) nei giorni precedenti all'osservazione, o ad un lungo intervallo di tempo (più di 7-10 giorni) tra l'inizio dei sintomi e il momento dell'osservazione. In entrambi questi casi il livello ematico dei DD può scendere e essere letto come valore negativo.

Condizioni in cui la determinazione dei DD trova una minore utilità clinica

Come già detto, in alcune condizioni fisiologiche (età anziana, gravidanza) e in numerose condizioni cliniche patologiche (tumore, post-chirurgia, traumi, ecc.) il livello dei DD è spesso già di base alterato. In questi casi il test può essere di scarsa utilità clinica in quanto è infrequente trovare risultati negativi, tali quindi da poter essere impiegati per escludere eventi trombotici associati.

L'impiego dei DD per altre indicazioni cliniche

È noto che nella coagulazione intravascolare disseminata (CID) si riscontrano pressoché regolarmente valori elevati di DD associati a prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP), e la misurazione separata o combinata di tali prodotti nel plasma, mediante metodi recenti, ha una sensibilità per la CID intorno al 100% (10). Va detto tuttavia che la determinazione dei DD in tale condizione clinica, peraltro sempre alterati, non appare tradursi in utili indicazioni individuali circa il trattamento più opportuno o per un orientamento prognostico.

In gravidanza si registra fisiologicamente un aumento progressivo dei DD in quanto espressione dello stato di ipercoagulabilità tipico di tale condizione. Al terzo trimestre sono stati registrati livelli fino a 5 volte superiori rispetto a quelli pregestazionali, livelli alterati si riscontrano spesso anche alcune settimane dopo il parto. Livelli particolarmente elevati sono frequentemente presenti in casi di patologia gravidica, quali i ritardi di crescita, le gestosi ipertensive e la preeclampsia. Anche in questo caso, tuttavia, l'impiego di tali risultati al fine di orientare la diagnosi o il trattamento di tali complicanze nei singoli soggetti è del tutto problematico e non codificato.

Già da diversi anni sono disponibili dati clinici che indicano un'associazione fra i livelli plasmatici di D-dimero e il rischio di successive manifestazioni cliniche di malattie cardiovascolari. Innanzitutto, studi retrospettivi hanno in passato dimostrato una positiva correlazione tra livelli di DD ed eventi vascolari in pazienti con pregresso infarto o ischemia

acuta miocardica. Negli ultimi anni poi, sono stati pubblicati risultati di studi prospettici che hanno documentato il valore dei DD come marker di rischio aterotrombotico. *Il Physicians' Health Study* (studio prospettico caso-controllo condotto su medici americani sani al momento dell'inserimento nello studio) ha dimostrato infatti che quelli con livelli elevati di DD (> 95° percentile) avevano un rischio di infarto miocardico successivo doppio (RR 2.02), entro 5 anni, rispetto a quelli con livelli più bassi. *L'Edinburgh Artery Study* ha esaminato oltre 600 pazienti con *claudicatio intermittens* riscontrando che i livelli di DD erano predittivi della progressione della malattia vascolare ed anche di futuri eventi coronarici (RR a un anno 4.4 fra il quintile superiore e quello inferiore).

A commento di questi dati possiamo concludere che il ruolo dei DD come marker di rischio aterotrombotico è sicuro sebbene ancora manchi il criterio conclusivo in quanto non è ancora stato dimostrato che la normalizzazione dei livelli di DD si associ ad una riduzione del rischio stesso. Inoltre le marcate differenze tra i metodi di misurazione commerciali attualmente disponibili, la mancanza di standardizzazione tra i metodi, e l'ampia sovrapposizione dei risultati ottenuti nei pazienti e nei controlli fanno sì che i risultati delle misurazioni dei DD nella pratica clinica siano difficilmente utilizzabili come criterio prognostico e/o di applicazione di specifiche misure preventive o terapeutiche nel singolo paziente. In conclusione, al momento attuale la misurazione dei DD in pazienti cardiologici e/o con malattia aterotrombotica a fini diagnostici (esclusa la diagnostica del tromboembolismo venoso), prognostici o terapeutici non è raccomandata.

Bibliografia

1. Prisco D, Conti AA, Giurlani L, Falciani M. Clinical application of fibrinolysis laboratory tests: a review. *Ann Ital Med Int* 1998;13:81-7.
2. Eisenberg PR, Herman LA, Perez J, Jaffe AS. Relationship between elevated plasma levels of cross-linked fibrin degradation products (XL-FDP) and the clinical presentation of patients with myocardial infarction. *Thromb Res* 1987;46:109-20.
3. Legnani C, Pancani C, Palareti G, et al. Comparison of new rapid methods for d-dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinol* 1997;8:296-302.
4. Franco JA. Diagnosis of deep vein thrombosis on the basis of clinical findings. *Am J Med* 1990; 89:396-7.
5. Michiels JJ, Freyburger G, vanderGraaf F, Janssen M, Oortwijn W, vanBeek EJ. Strategies for the safe and effective exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by the sequential use of clinical score, D-dimer testing, and compression ultrasonography. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:657-67.
6. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive

- diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
7. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:663-77.
 8. Palareti G. Linee-guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda. Gruppo di lavoro della SIAPAV, Siset, SIDV-GIUV, CIF coordinato da G. Palareti. *Minerva Cardioangiol* 2000;48:201-73.
 9. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
 10. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000;28:1777-80.