Uloga i značaj multidetektorske kompjuterizovane (MDCT-a) pulmoangiografije u dijagnostičkom protokolu kod pacijenata sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju

Danijela Gavrilović

Služba za radiološku dijagnostiku, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac, Srbija /
Department of Radiology, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 18.10.2011.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 01.02.2012.

APSTRAKT

CILJ. Cilj ove studije je bio ispitati da li se pregled MDCT pulmoangiografija koristi kao deo algoritma pregleda kod pacijenata sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju, kao i ispitivanje hipoteze da li signifikantan porast D dimera iznad fabrički propisane vrednosti može i sa kojom sigurnošću ukazati na postojanje plućne embolije. Plućna embolija i dalje predstavlja dijagnostički izazov u kome je samostalna klinička procena nepouzdana i zahteva objektivno ispitivanje. Uvođenje D dimer testova i multidetektorske kompjuterizovane pulmoangiografije je značajno modifikovalo dijagnostički pristup plućnoj emboliji.

METOD. Ova retrospektivna studija obuhvata 43 pacijenta sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju koji su bili pregledani na MDCT-u i dobijeni rezultati su bili upoređivani sa vrednostima kvantitativnog D-dimera i Geneva score-a.

REZULTATI: Od 43 pacijenta, 10 (23,3%) je imalo plućnu emboliju i kod svih je D dimer bio signifikantno povišen. Zaključili smo da postoje statistički značajne razlike ($p=0.003<0.05$) u vrednostima D dimera kod pacijenata sa niskom, odnosno srednjom, odnosno visokom kliničkom verovatnoćom kao i da postoje statistički značajne razlike između populacija pacijenata sa negativnim nalazom i populacije pacijenata obolelih od embolije ($Z=-4.658$, $p=0.000<0.05$).

ZAKLJUČAK. D dimer je signifikantno uvećan kod pacijenta sa akutnom plućnom embolijom i bio bi odličan marker, ali zbog niske specifičnosti se ne može koristiti samostalno već u kombinaciji sa rezultatima Geneva score-a i MDCT-om kao krajnjom tačkom u algoritmu pregleda.

KLJUČNE REČI: pluća; plućna embolija; dijagnoza; tomografija, spiralna kompjuterizovana; fibrin fibrinogen degradacioni produkti.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Danijela Gavrilović, Klinički centar "Kragujevac", Služba za radiološku dijagnostiku, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Srbija, Tel. +381642614034, e-mail: daga.gavrilovic@gmail.com
Danijela Gavrilovic, Clinical Center Kragujevac, Department of Radiology, 30 Zmaj Jovina Street, 34000 Kragujevac, Serbia, Tel. +381642614034, e-mail: daga.gavrilovic@gmail.com

Role and importance of MDCT in diagnostic protocol in patients with suspected acute pulmonary embolism

ABSTRACT

OBJECTIVE. The aim of this study was to examine whether the examination MDCT pulmoangiography uses as a part of algorithm in patients with suspected acute pulmonary embolism, and testing the hypothesis that the significant increase of D dimer above the fabric set value can and with which certainty which indicate the presence of pulmonary embolism. Pulmonary embolism remains a challenging diagnostic problem in which clinical assessment alone is unreliable and objective testing is necessary. The introduction of D-dimer testing and spiral computed tomography scanning has considerably modified the diagnostic approach to pulmonary embolism.

METHOD. This retrospective study includes 43 patients with suspected acute pulmonary embolism were examined on MDCT and the results compared with the values of quantitative D dimer and a Geneva score.

RESULTS. Of 43 patients, 10 (23,3%) had pulmonary embolism and in all of them the D dimer was significantly elevated. We concluded that there are statistically significant differences ($p=0.003<0.05$) in the values of D dimer in the patients with low or moderate or high clinical probability and a statistically significant differences between populations with negative findings and patients with pulmonary embolism ($Z=-4.658$, $p=0.000<0.005$).

CONCLUSION. D dimer was significantly increased in patients with acute pulmonary embolism and it would be an excellent marker, but because of low specificity it can be used separately, but in combination with results of Geneva score and MDCT as end-point in algorithm examinations.

KEYWORDS: lung; pulmonary embolism; diagnosis; tomography, spiral computed; fibrin fibrinogen degradation products.

UVOD

Plućna embolija (PE) i dalje predstavlja dijagnostički izazov u kome je samostalna klinička procena nepouzdana i zahteva objektivno ispitivanje. Uvođenje D dimer testova i MDCT (multidetektorski CT) pulmoangiografije je značajno modifikovalo dijagnostički pristup PE.^{1,2}

Incidenca od VTE (venska tromboembolija) koja uključuje PE i DV (plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) ostaje relativno konstantna, uključujući pol i starosno doba ona iznosi 119 osoba na 100.000 godišnje. Incidenca VTE oštro raste posle 60-te godine, kod oba pola, pri čemu PE pokazuje značajan porast.³ Smrtnost dostiže 30% kod nelečenih pacijenata i potencijal za smrtonosne komplikacije udružene sa antikoagulantnom terapijom podvlače značaj precizne dijagnoze.⁴

Tokom prošle dekade doprinos MDCT-a u dijagnostici PE je dramatično porasla kao posledica velikog napretka u CT tehnologiji, tako da je MDCT pulmoangiografija postala neinvazivni dijagnostički metod izbora u dijagnozi PE.^{5,6,7}

U studijama kliničke upotrebe MDCT pulmoangiografije u proceni akutne PE, neki istražitelji su predložili da dalja istraživanja budu usmerena na smanjenje prekomerne upotrebe MDCT-a zbog visokog procenta normalnih nalaza. U nekim studijama je ovaj procenat bio veći od 90%. Razlozi za izbegavanje preteranog korišćenja MDCT-a su visoki troškovi zdravstvene zaštite i nepotrebno izlaganje zračenju.⁸

Zato što je MDCT pregled skup, uključuje izloženost X zracima i upotrebu kontrasta, njegovo korišćenje treba iskoristiti kao deo kliničkog algoritma, koji uključuje upotrebu D-dimer testa i kliničke procene mogućnosti postojanja PE.^{4,9}

D-dimer je degradacioni proizvod fibrina i njegovo prisustvo u humanoj plazmi je pokazatelj fibrinolitičke aktivnosti, što je znak akutne tromboembolijske bolesti.¹⁰ D-dimer testovi su veoma osetljivi i imaju nisku stopu lažno pozitivnih rezultata, ali kao samostalni testovi nisu korisni za dijagnostiku PE i VTE zbog niske specifičnosti.¹¹ Klinička procena mogućnosti postojanja PE (clinical probability) se određuje na osnovu predloženih score sistema od strane Evropskog udruženja kardiologa-Geneva i Wells score.¹²

Cilj ove studije je bio ispitati da li se pregled MDCT pulmoangiografija koristi kao deo algoritma pregleda kod pacijenata sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju, kao i ispitivanje hipoteze da li signifikantan porast D dimera iznad fabrički propisane vrednosti može i sa kojom sigurnošću ukazati na postojanje plućne embolije.

BOLESNICI I METOD

U periodu od jula 2010. do januara 2011. godine na odeljenju radiologije KC Kragujevac urađeno je 43 pregleda MDCT pulmonangiografija bolničkih pacijenata sa različitim odeljenja pod sumnjom na akutnu plućnu emboliju. Pregledi MDCT pulmoangiografija rađeni su na 64-slajsnom skeneru (Toshiba), prema protokolu za pulmoangiografiju- (intravenska aplikacija 100 ml nejonskog kontrastnog sredstva (Ultravist, Omnipaque) u bolusu 3,5ml/sec. -i korišćenjem multiplanarnih rekonstrukcija.

Svim pacijentima koji su bili upućeni na pregled bio je određen nivo kvantitativnog D-dimera, koji je kod svih pacijenata bio iznad dozvoljene fabrički preporučene vrednosti 250 ng/ml. Određivanje D dimera u našem kliničkom centru se vrši brzim i jednostavnim kvantitavnim testom HemosIL (Instrumentation Laboratory Company-Bedford (USA) i dobijeni rezultati u konjukciji sa kliničkom verovatnoćom treba da isključe postojanje PE i DVT. Određivanje D dimera je potpuno automatizovano imunoturbidimetrijsko testiranje, gde se rezultati dobijaju za manje od 7 minuta i kod koga su brojne multicentrične studije pokazale 100% NPV (negativna prediktivna vrednost) sa „cut off“ vrednošću od 230ng/ml D-DU na IL koagulacionim sistemima. D dimer kao produkt endogene fibrinolize nije specifičan marker tromboze, ali služi kao pomoćni test u dijagnostičkom protokolu za isključivanje DVT i PE, jer ima veliku negativnu prediktivnu vrednost. Njegovo prisustvo u plazmi je pokazatelj fibrinolitičke aktivnosti, što je znak tromboembolijske bolesti, visoko je osetljiv i ima nisku stopu lažno negativnih rezultata. Može biti povišen i u brojnim drugim stanjima kao što su infekcija, trauma, malignitet, trudnoća (postpartalno u 1. nedelji), kod starijih osoba (preko 80 .god) sepsa, hemoragija....

Dijagnoza plućne embolije se bazirala na MDCT nalazu i nalazi su upoređivani sa vrednostima D dimera i Revised Geneva skora (tabela1).

Tabela 1. Revised Geneva score

predisponirajući faktori	bodovi
godine >65	+1
preth.PE ili DVT	+3
operacija ili fraktura u poslednjih mesec dana	+2
aktivni malignitet	+2
simptomi	
jednostrani bol u nozi	+3
hemoptizije	+2
klinički znaci	
frekvencija srca	
75-94	+3
>95/min	+5
bol pri palpaciji duboke vene i jednostrani otok	+4
klinička verovatnoća	
niska	0-3
srednja	4-10
visoka	>=11

Rezultati MDCT pulmonografije interpretirani su kao pozitivni i negativni. Pozitivni podrazumevaju postojanje plućne embolije odnosno prisustvo intraarterijskog defekta u punjenju kontrastnim sredstvom koji potpuno ili delimično okludira glavni, lobarni ili segmentni krvni sud i mogu biti udruženi sa njihovim povećanim prečnikom. Negativni rezultati su označavali normalan nalaz - dijametar krvnih sudova normalnih vrednosti, bez postojanja defekta u njima i nalaze mikroembolizacije koji su označavali defekte na subsegmentnom nivou, u šestom redu grananja plućnog stabla, koji su submiliminarske veličine tako da su bili označeni kao nalazi bez većeg kliničkog značaja.

Pošto većina pacijenta nije imala određen Geneva score, kao test kliničke procene mogućnosti postojanja plućne embolije isti su naknadno određivani na osnovu podataka iz istorije bolesti. Revidirani Geneva score je rezultat kliničkog rizika, koji uključuje predisponirajuće faktore, simptome i kliničke znake i na osnovu kojeg se pacijenti stratifikuju u one sa niskim rizikom (1-3 poena), sa srednjim (4-10 poena) i sa visokim kliničkim rizikom za PE (>11 poena).

Prikupljeni podaci su korišćeni za statističke analize metodama - deskriptivna statistika, standardna devijacija, Chi Square test, Mann Whitney test, Kruskal-Wallis test.

REZULTATI

Ukupno je u studiji učestvovalo 43 pacijenta prosečne starosti 63,77(+/-13,813), sa rasponom godina od 36-85 godina, muškaraca je bilo 20(46,5%), a žena 23(53,4%). Od 43 pacijenta 10 (23,3%) je imalo plućnu emboliju, ostali pacijenti 33 (76,7%) su imali negativan nalaz koji je uključivao 9 (20,9%) pacijenata sa mikroembolizacijom bez većeg kliničkog značaja, 8 (18,6%) pacijenata sa hroničnom mikroembolizacijom i 16 (37,2%) pacijenata sa normalnim nalazom.

D-dimer se kretao od najniže vrednosti 407 ng/ml do najviše 41 822 ng/ml, a kod pacijenata sa plućnom embolijom se kretao u rasponu od 5179-41822 ng/ml. Analizom korelacije vrednosti D dimera i nalaza na MDCT-u (slika 1), a na osnovu sprovedenog Mann-Whitney testa, zaključeno je da postoje statistički značajne razlike između populacija pacijenata sa negativnim nalazom i populacije pacijenata obolelih od embolije ($Z=-4,658$, $p=0.000<0.05$). Medijana grupe pacijenata sa negativnim nalazom je 3019 ng/ml, dok je medijana grupe obolelih 12876 ng/ml. Specijalno minimalni D dimer kod obolelih od embolije je 5179 ng/ml, a svi koji imaju D dimer preko 11987 ng/ml su imali plućnu emboliju.

Slika 1. Korelacija vrednosti D dimera i nalaza na MDCT-u

Izradom ROC krive (slika 2) određivana je specifičnost i senzitivnost različitih cut off vrednosti D dimera uz analizu bezbednosti i kliničke koristi. Za cut-off 2486, 50 senzitivnost je 100%, a specifičnost 39,4%, dok je za cut off 3477 ng/ml senzitivnost 100%, a specifičnost 75,8%.

Slika 2. Senzitivnost i specifičnost različitih cut –off vrednosti D dimera.

Pokazano je da je D dimer odličan marker za emboliju (area = 0.991, $p = 0.000 < 0.05$) ali za liberalniji cut-off 4970,50 ng/ml od fabrički preporučenog od 250 ng/ml. Za taj cut-off senzitivnost je 100 %, a specifičnost 93,9 %.

Svi pacijenti su na osnovu Geneva score-a podeljeni u tri grupe sa niskom kliničkom verovatnoćom-21 (48,8%) pacijent, sa srednjom kliničkom verovatnoćom 18 (41,9%) i sa visokom 4 (9,3%) pacijenta. U grupi sa niskom kliničkom verovatnoćom jedan pacijent je imao plućnu emboliju, u grupi sa srednjom 6 pacijenta i u grupi sa visokom 4 pacijenta.

Analizom odnosa između kliničke verovatnoće i vrednosti D dimera, a na osnovu sprovedenog Kruskal-Wallis testa, $\chi^2(2, n=43)=11,712, p=0.003 < 0.05$ zaključeno je da postoji statistički značajne razlike u vrednostima D dimera kod pacijenata sa niskom, odnosno srednjom, odnosno visokom kliničkom verovatnoćom (slika 3). Medijana grupe sa niskom kliničkom verovatnoćom je 2989,00 ng/ml, medijana grupe sa srednjom je 3957,50 ng/ml, dok je medijana grupe sa visokom 10406,00 ng/ml.

Minimalni Geneva score obolelih je 5, svi koji imaju Geneva score preko 10 su oboleli. Dokazano je da Geneva score može biti dobar marker za emboliju (area = 0.936, $p = 0.000 < 0.05$). Odličan cut off bi bio 4,50. Za taj cut-off senzitivnost je 100 %, a specifičnost 63,6 %.

Slika 3. Analiza vrednosti D dimera i kliničke verovatnoće

DISKUSIJA

Pitanje prekomerne upotrebe MDCT-a u dijagnostici plućne embolije je proučavanou mnogim institucijama.^{13,14} Prekomerna upotreba povećava troškove zdravstvene zaštite i nepotrebno izlaganje pacijenta zračenju.¹⁵ Mnoga od rešenja u vezi sa korišćenjem MDCT pulmonografije u dijagnostici akutne PE su napravljena u vezi sa dijagnostičkim kliničkim modelima za PE ili jednostavno na osnovu anamneze i kliničkog nalaza.^{13, 16}

Pošto su anamneza i klinički nalaz nepouzdan, zbog različitih interpretacija VTE, mnogi istraživači su proučavali osetljivost i NPV D –dimera u proceni akutne PE.^{16,17} Tipično D–dimer se koristi da isključi akutnu PE kod pacijenata sa niskom kliničkom verovatnoćom za PE. Tako da je u ovoj studiji, kod pacijenata sa niskom kliničkom verovatnoćom i vrednošću D dimera ispod 250 ng/ml, zbog visoke NPV, bila isključena plućna embolija, bez pregleda na MDCT-u.

Ostali pacijenti sa vrednostima D dimera većim od 250 ng/ml su bili podvrgnuti MDCT pulmoangiografiji, i od njih 43 kod 10 (23,3%) je dijagnostikovana plućna embolija, i to kod 5 pacijenata iz grupe sa srednjim i 4 pacijenta iz grupe sa visokim rizikom i jednog pacijenta sa niskom kliničkom verovatnoćom. Kod ovih pacijenata vrednosti D dimera su bile signifikantno uvećane pri čemu je najniža vrednost D dimera bila 5179 ng/ml.

Izradom ROC krive dokazano je da D dimer ima visoku senzitivnost, ali nisku specifičnost, zbog čega je njegova uloga uglavnom ograničena na isključenje VTE.¹⁸ Zbog niske specifičnosti testa pozitivne vrednosti korišćene kao samostalni test ne pomažu postavljanju dijagnoze. U tom slučaju ako se izvodi kod pacijenata kod kojih je samo povišen D imer bez kliničkih razloga za postojanje PE može dovesti do nepotrebnog korišćenja raznih dijagnostičkih pregleda.

Za vrednost cut off-a 10 puta veću od fabrički dozvoljne specifičnost je tek 39,4%, a dok je za cut-off 3477ng/ml senzitivnost 100%, a specifičnost 75,8%, tek za vrednost od 4970,50 ng/ml on pokazuje visoku specifičnost od 93,5%, kada bi bio idealan kao samostalan marker .

Koliko je danas poznato takav idelan test ne postoji, ali kada se vrednosti D dimera koriste u kombinaciji sa niskom ili srednjom kliničkom verovatnoćom potreba za MDCT-om bi se mogla smanjiti za oko 30%.^{6, 9, 19}

Studija ima neka ograničenja – ne postoji standardizacija među komercijalno dostupnim D dimer testovima koji imaju različitu osetljivost i specifičnost i izražavaju se u različitim jedinicama.²⁰ Određivanje Geneva score je bilo naknadno iz medicinske dokumentacije, pošto vrlo malo kliničara u našem kliničkom centru koristi ovu vrstu kliničke procene istudija se odnosi samo na pacijente sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju, dok pacijenti sahroničnom plućnom embolijom mogu imati niže vrednosti D - dimera zbog stabilizacije tromba, tako da su oni svrstavani u grupu negativnih rezultata.

Najvažniji korak kako bi se redukovao broj nepotrebnih pregleda, a samim tim prekomerno zračenje kod pregleda na MDCT-u je implementacija algoritama pregleda gde MDCT treba da predstavlja krajnju tačku progresije od kliničkog ispitivanja-određivanje kliničke verovatnoće za PE, preko neinvazivnih testova -vrednosti D dimera, kako bi se ova metoda iskoristila samo kod pacijenta kod kojih PE predstavlja realnu mogućnost.

LITERATURA

1. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247–56.
2. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, Foley WD, Lipchik RJ, Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247–56.
3. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21: 23–29.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population- based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585 –593
5. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiér AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116: 291–9.
6. Dalen JE. New PLOPED recommendations for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 2006; 119:1001–1002
7. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760–8.
8. Peter W. Abcarian, Jason D. Sweet, John T. Watabe and Hyo-Chun Yoon Role of a Quantitative D-Dimer Assay in Determining the Need for CT Angiography of Acute Pulmonary Embolism *AJR* June 2004 vol. 182 no. 6 1377–1381
9. Goldhaber SZ. Multislice computed tomography for pulmonary embolism-technological marvel. *N Engl J Med*. 2005;352:1812–4.
10. Budzynski AZ, Marder VJ, Parker ME, Shames P, Brizuela BS, Olexa SA. Antigenic markers on fragment DD, a unique plasma derivative of human crosslinked fibrin *Blood* 1979;54 : 794–804
11. Whitaker, A., E. Rowe, P. Masci, and P. Gaffney. 1980. Identification of D dimer-E complex in disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Res*. 18: 453–459
12. ESC Guidelines for Acute Pulmonary Embolism ;2010
13. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1475 –1478
14. Gosselin RC, Owings JT, Utter GH, Jacoby RC, Larkin EC. A new method for measuring D-dimer using immunoturbidimetry: a study of 255 patients with suspected pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11 : 715–721
15. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005;293 2012 –2017
16. Hargett CW, Tapson VF. Clinical probability and d-dimer testing: how should we use them in clinical practice? *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:15–24
17. Knecht ME, Heinrich F. Clinical evaluation of an immunoturbidimetric d-dimer assay in the diagnostic procedure of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Res* 1997; 88:413–417
18. Anderson DR, Wells PS. D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 296–301.
19. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–9.
20. van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GW, van Uum SH. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing: comparison of 13 D- dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000 ;83:191 –198
21. Bates SM, Kearon C, Crowther M et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2003;138:787–794.