

Komentář k diagnostice akutní aortální disekce – role D-dimerů

Vladimír Svitek, Veronika Jankovičová, Filip Pekar

Oddelenie kardiochirurgie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Banská Bystrica, Slovenská republika

Akutní disekce aorty je závažné onemocnění s vysokou mortalitou. Včasné určení diagnózy je velice důležité pro bezodkladné zahájení léčby a také ovlivnění jinak nepříznivé prognózy. Často však bývá z různých důvodů problematické. Periferní zdravotnická zařízení mají většinou omezené možnosti diagnostiky. Zlatým standardem v diagnostice je CT angiografie aorty a/nebo echokardiografie. Již méně je akceptováno vyšetření D-dimerů a jejich role v diferenciální diagnostice bolestí na hrudníku. Vyšetřující lékař by měl využít všechny dostupné, i když častokrát omezené možnosti. Výsledky vyšetření však nelze interpretovat bez znalosti limitů a úskalí jednotlivých vyšetřovacích metod.

Klíčová slova: akutní disekce aorty, počítačová tomografie, D-dimery.

Commentary on diagnosis of acute aortic dissection – role of D-dimers

Acute aortic dissection represents severe condition with high mortality burden. Early diagnosis is essential to initiate treatment immediately and affect its otherwise sinister prognosis. Diagnostic process could be, due to various reasons, troublesome. Rural health-care services usually dispose of limited diagnostic modalities. CT aortic angiography and/or echocardiography is golden standard in aortic dissection diagnostics. D-dimer test and its role in differential diagnostics of chest pain is less accepted. Examining physician should utilize all range of, however frequently limited, diagnostic tools. Test results should not be interpreted without knowledge of limits and pitfalls of each diagnostic method.

Key words: acute aortic dissection, computed tomography, D-dimers.

Úvod

Diagnostika akutní disekce aorty (AD) začíná u pacienta s bolestí na hrudníku u vzniku podezření na tuto diagnózu. Bez suspekce je diagnostický proces protražovaný se všemi důsledky. Během prvních vyšetření po přijetí pacienta do nemocnice bývá korektní diagnóza určena jen u méně než jedné čtvrtiny, a to i u těch pacientů, u kterých na to pomýšlíme (1). Rutinní vyšetření, jako fyzikální vyšetření, rentgen hrudníku nebo elektrokardiografie, jsou častokrát neprůkazné. Transtorakální echokardiografie může AD potvrdit, méně spolehlivě ale vyloučit. Transezofageální echokardiografie (TEE) je i přes své limity (semiinvasivita, přehlednost limitovaného úseku hrudní aorty) značnou pomocí. Ovšem vyšetření je značně závislé na zkušenostech vyšetřující-

ho. Navíc ne vždy je zkušený echokardiografista k dispozici. Časově náročnější, avšak velice kvalitní průkaz pak poskytuje CT angiografické vyšetření aorty (CTAG). Z naší zkušenosti vyplývá, že téměř třetina pacientů přivezených do našeho kardio-centra s AD Stanford A je vyšetřována pro bolesti na hrudníku CT pulmoangiografií, kde se zjistí jako vedlejší nález AD. Takovéto vyšetření diagnózu jako takovou uzavírá. Pro chirurga, který převezme pacienta do péče, je však vyšetření nepostačující. Kromě základních informací téměř vůbec neskýtá další, které jsou zcela zásadní ke zvolení strategie a rozsahu chirurgického řešení a také prognózy pacienta. TEE může většinu informací doplnit. Děje se tak však většinou až během úvodu operace na sále, co již pro volbu strategie chirurgické léčby není optimální. Jak řekl (i když v jiné souvis-

losti) William Grossman: „Operating room is not a good place for surprises.“ A to platí pro operace AD obzvláště, protože se jedná o náročné a většinou rozsáhlé výkony s celou řadou potenciálních komplikací, které mohou zhoršit nejen akutní, ale i dlouhodobé výsledky těchto pacientů.

CT angiografie aorty a její limity

Helikální CT, dnes již v naprosté většině multidetektorové, je nejrozšířenější metoda dostupná téměř ve všech zařízeních. Se senzitivitou 100% a specifitou 98% dokáže téměř s jistotou vyloučit nebo potvrdit AD (2). Je časově náročnější, ale většinou je možné ho indikovat a bezpečně provést. Další nevýhodou je nutnost podání kontrastu a dnes již relativně malá radiační zátěž. Výsledky vyšetření jsou však nejméně ze všech

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vladimír Svitek, Ph.D., svitek.vladimir@suscch.eu

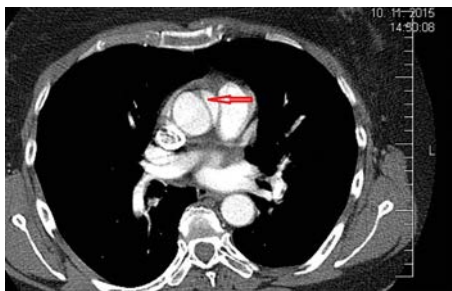
SÚSCCH, a.s., Cesta k nemocnici 1, 974 04 Banská Bystrica, Slovenská republika

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2016; 15(3): 152–154

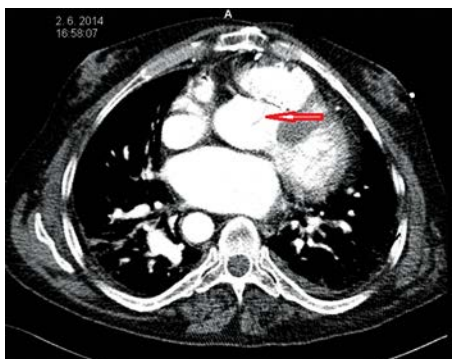
Článek přijat redakcí: 8. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2016

Obr. 1. CTAG aorty – nesprávná diagnóza akutní disekce aorty Stanford A, případ 1. Pohybový artefakt v ascendentní aortě imitující disekční flap (šipka) (snímek z archivu autorů)



Obr. 2. CTAG aorty – nesprávná diagnóza akutní disekce aorty Stanford A, případ 2. Průřez aortálním kořenem při otevřené aortální chlopni byl mylně interpretován jako flap (šipka) v ascendentní aortě (snímek z archivu autorů)



závislé na vyšetřujícím. Indikující (internista, kardiolog, kardiochirurg) a vyšetřující lékař (radiolog) by měli znát nejen možnosti a limity, které jim vyšetření poskytuje, ale i to, co od vyšetření očekává lékař, který bude vykonávat následnou péči (v našem případě kardiochirurg). Esenciální je k operaci mít obrazovou dokumentaci. Při respektování typu onemocnění tak neskončí vyšetření AD DeBakey I při CT-pulmoangiografii nebo zobrazení při CT-aortografii v úrovni bránice. Argument, že je možné pacienta vyšetřit znovu a cíleně v kardiocentru, neobstojí z několika důvodů. Především však pro časovou prodlevu kvůli transportu na kardiokirurgické pracoviště, a/nebo vzniku a eventuální progresi komplikací AD, které mohou vést k úmrtí pacienta.

Již určení nebo vyloučení AD Stanford A může být i na CTAG obtížné. Ze spádových nemocnic jsme přijali již několik pacientů s mylně stanovenou diagnózou AD Stanford A (obr. 1, 2).

Pokud se nejedná o jinou závažnou diagnózu, která si vyžaduje urgentní zákrok (například perkutánní intervenci pro akutní infarkt myokardu), většinou se nejedná o pochybení s vážnými důsledky včetně těch ekonomicko-právních. Stává se však, že takový omyl může vést i k částečnému oddálení

adekvátní péče. Většina diagnostických omylů v případě CTAG je způsobena kombinací malé zkušenosti vyšetřujícího a artefaktů. I přes podstatně rychlejší akvizici objemu dat u 64 detektorových přístrojů se stále setkáváme s misdiagnózou AD v důsledku pohybových artefaktů simulujících flap v ascendentní aortě (obr. 1). Kořen aorty a přilehlá část proximální ascendentní aorty se pohybuje s levou komorou v rámci srdečního cyklu. Tento pohyb je největší během systoly (3). Prevalence nálezů takových pohybových artefaktů na CTAG je dokonce větší než 50% (4). Disekční flap může ale imitovat třeba i perikardiální reesus, murální trombus ve fusiformním aneurysmatu, periaortální fibróza, mediastinální tumory nebo cévní struktury jako aortální sinus, levá brachiocefalická žíla nebo levá horní interkostální žíla (5). Asymetrický průřez aortálním kořenem s otevřenou aortální chlopní může být mylně interpretován jako flap s disekcí aortálního kořene (obr. 2). Přes falešně pozitivní nálezy můžeme na druhé straně očekávat i nálezy falešně negativní. Byla publikovaná kazuistika, kde byl CTAG nález limitované disekce aortálního kořene mylně vyhodnocen jako aortální chlopeč (6). Zdá se tedy, že senzitivita CTAG vyšetření nemusí být stoprocentní, jak je uváděno v literatuře. Zvyšuje se technickými možnostmi a zkušenostmi radiologa, který nález vyhodnocuje. Pro korektní zobrazení především proximální AD (poškození proximální části ascendentní aorty) je nutné zobrazení pomocí EKG-gated nebo triggered CT skenů. Touto metodou je možno „zmrazit“ pulzace a pohyby aortální stěny a tak efektivně eliminovat pohybové artefakty především v oblasti aortální chlopně a koronárních tepen (7). Tato modalita ovšem není v současných podmínkách dostupná v každé nemocnici. Proto při přetrvávajícím klinickém podezření je nutno zvolit doplňující zobrazovací vyšetření, zpravidla TEE, a nebo, pokud je to možné, CT vyšetření opakovat za optimálních podmínek s EKG-gatingem na jiném pracovišti. Při malé klinické pravděpodobnosti může být jinou alternativou i laboratorní vyšetření, které může přispět ke správné diagnóze zcela zásadním způsobem.

Úloha D-dimerů v diagnostice akutní aortální disekce

V současnosti jsou laboratorní testy při AD jenom doplňující vyšetření většinou za účelem vyloučení jiných akutních stavů a nebo pro diagnostiku komplikací AD. U pacientů s AD dochází k signifikantnímu zvýšení sérových hodnot D-dimerů

(DD). V důsledku kontaktu tkáňového faktoru s poškozenou cévní stěnou resp. s falešným lumen, kde dochází ke vzniku trombu, dochází k aktivaci extrinsické cesty koagulační kaskády a tedy i endogenní fibrinolýzy. Weber a spol. popsal poprvé klinický význam elevovaných hodnot DD u AD na malé skupině pacientů v roce 2003. Hodnota DD byla signifikantně zvýšena u všech pacientů ze souboru, a to bez ohledu na typ disekce (Stanford A nebo B) nebo dobu vyšetření od vzniku symptomatologie v rozsahu 1–120 hodin. V kontrolní skupině pacientů prezentujících se bolestí na hrudníku byla hodnota DD zvýšena jen ve 30% případů (8). Od té doby bylo publikováno několik prací na toto téma – menší retrospektivní studie, větší multicentrická studie a nejméně čtyři metaanalýzy (9–13). Současná evropská doporučení pro onemocnění aorty již vyšetření DD doporučují, ale striktně s ohledem na pretestovou klinickou pravděpodobnost AD (14). I přes doporučení a slibná data studií je podle našich zkušeností toto vyšetření u bolestí na hrudníku a suspekci na AD opomíjeno. Ne všichni pacienti s bolestí na hrudníku mají typické symptomy pro AD. Nesprávná diagnóza má u AD typu Stanford A za následek značnou morbiditu a téměř jistě úmrtí pacienta. Jednoduché, běžně dostupné a finančně nenáročné vyšetření sérových hodnot DD může vést k vyšší suspekci nebo spíš vyloučení AD.

Senzitivita jakéhokoli laboratorního testu do značné míry závisí na nejnižší hodnotě vyšetřovaného parametru, kterou jsme schopni detekovat. U studií hodnotících takovou metodu pak jde o metodiku měření, tedy citlivost používaného setu nebo zvoleného „cut off“ měřené hodnoty. Čím jsou tyto hodnoty nižší, tím je i senzitivita testu vyšší. V zásadě ale platí, že s rostoucí citlivostí testu klesá jeho specifita, co je jisté i případ DD. K elevaci DD vede množství stavů, jako jsou zánět, trauma, těhotenství, malignita nebo operace. Proto je jak u tromboembolizmu, tak i u AD podstatná negativní prediktivní hodnota vyšetření DD. Jeho použití jako pozitivního markeru je limitováno.

To, že spolehlivost DD je značně limitovaná, není jen problémem nízké specifity. I přes to, že některé především starší studie i metaanalýzy uvádějí 100% senzitivitu DD pro vyloučení AD, nemusí to být vždy pravda. Sodeck a spol. ve svojí metaanalýze z roku 2007 zaznamenal 100% senzitivitu, pokud byl zvolený cut off hodnot DD 100 µg/l. Při hranici 500 µg/l, což je hodnota běžných

testů používaných k vyloučení tromboembolie, byla dosažena negativní prediktivní hodnota stále ještě 99%. I přesto bylo v souboru 15 pacientů s falešně negativním výsledkem hodnot DD (tzn. negativní výsledek DD a současně potvrzená AD). Vysvětlením je fakt, že do metaanalýzy byly zahrnuty studie, které použily různé typy vyšetřovacích setů s rozdílnou hranicí detekovatelných hodnot (od 100 do 900 µg/l) (10). Rovněž v jiné menší práci čítající 25 pacientů byly vzorky u třech pacientů falešně negativní, přičemž cut off hodnota byla 500 µg/l (15). Je proto velice důležité vyhodnocovat sílu vyšetření ve vztahu k možnému vyloučení AD s ohledem na použitý typ vyšetřovacího setu v konkrétní laboratoři. Hraníční hodnoty, které se pro jednotlivé sety liší, výrazně ovlivňují výslednou senzitivitu a tedy i negativní prediktivní hodnotu testu. Novější metaanalýzy studií uvádějí senzitivitu DD k vyloučení AD kolem 94% a specifitu 40–100% (11, 12). Recentní metaanalýza z letošního roku uvádí senzitivitu 94,5% (95% konfidenční interval (CI) 78,1–98,8%, $P < 0.001$) a specifitu 69,1% (95% CI 43,7–86,5%, $P = 0.136$). Plocha pod křivkou ROC (Receiver Operating Characteristic) pro DD byla 0,916 (95% CI 0,863–0,970, $P < 0.001$) (13). Při hodnocení prací je třeba rovněž upozornit na to, že např. poslední metaanalýza analyzovala specifitu a senzitivitu jen na pacientech s potvrzenou AD (Stanford A nebo B). Oproti tomu uváděná multicentrická studie zahrnuje všechny pacienty přijaté do nemocnice s bolestí na hrudníku s podezřením na AD, tedy i ty, u kterých se nakonec tato diagnóza vyloučila. V této studii byla senzitivita 96,6% (95% CI, 90,3–99,3), specifita 46,6% (95% CI, 37,9–55,5) a negativní prediktivní hodnota testu byla nad 90% (9).

LITERATURA

1. Hansen MS, Nogareda GJ, Hutchison SJ. Frequency of and inappropriate treatment of misdiagnosis of acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2007; 99: 852–856.
2. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1350–1356.
3. Duvernoy O, Coulehan R, Ytterberg C. Aortic motion: a potential pitfall in CT imaging of dissection in the ascending aorta. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 569–572.
4. Ko SF, Hsieh MJ, Chen MC, et al. Effects of heart rate on motion artifacts of the aorta on non-ECG-assisted 0.5-sec thoracic MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1225–1230.
5. McMahon MA, Squirrell CA. Multidetector CT of Aortic Dissection: A Pictorial Review. *RadioGraphics* 2010; 30: 445–460.
6. Nagra K, Coulehan R, McMurtry MS. A type A aortic dissection missed by non-cardiac gated contrast-enhanced com-

Negativní hodnotu DD vyšetřenou v prvních 24 hodinách od vzniku symptomů možno tedy celkem spolehlivě použít k vyloučení AD. Platí to ale pouze u pacientů s nízkou klinickou pravděpodobností této diagnózy. Rozhodně není správné používat paušálně k vyloučení AD vyšetření sérových hodnot DD a spoléhat pouze na toto vyšetření. I negativní výsledky senzitivního testu, pokud je aplikovaný u pacienta s vysokou pravděpodobností výskytu daného onemocnění, mohou být falešně negativní. Proto v případě, že je klinická pravděpodobnost středního stupně, je nutno hodnotu DD potvrdit zobrazovacím vyšetřením. U klinicky velmi pravděpodobné AD se vyšetření DD nedoporučuje vůbec, nebo je zcela zbytečné, protože je vždy indikováno zobrazovací vyšetření. To i tehdy, je-li hodnota DD negativní (14).

Dalším limitem vyšetření DD je fakt, že při negativní hodnotě nelze vyloučit jiné příčiny akutního aortálního syndromu, jako je intramurální hematom nebo penetrující aortální ulkus (16). Stejně tak mohou být naměřeny falešně negativní hodnoty u disekce s trombózou falešného lumen (i během 14denní akutní fáze AD). Proto jak multicentrická studie (9), tak současná doporučení (14) uvádějí, že negativní predikce je spolehlivá, pokud je vyšetření DD uděláno do 24 hodin od začátku symptomatologie.

Závěr

Diagnostika AD je z objektivních příčin často svízelná. U odborné veřejnosti pořád přetrvává nesprávný názor, že se jedná o raritní onemocnění. Častokrát jsou postiženi mladí pacienti a symptomatologie je značně různorodá a zavádějící. Doposud neexistují žádná jednoduchá, levná, rychlá a dostupná vyšetření k vyloučení AD. Určení

pravděpodobnosti klinické diagnózy a některá pomocná vyšetření mohou celý diagnostický proces zjednodušit, zrychlit a zpřehlednit. A to především v zařízeních, kde není běžně dostupné TEE nebo CTAG. Vyšetření hodnot DD je nápomocné pro stratifikaci rizika u klinicky málo pravděpodobné diagnózy AD. Pomůže racionálně indikovat zobrazovací vyšetření. Na straně druhé může minimalizovat opomenutí zobrazovacího vyšetření u pacientů s AD s předtím nízkou klinickou suspekci u atypické symptomatologie. Je třeba mít na paměti, že vyšetření není určeno pro rutinní použití, ale jen pro pacienty, u kterých je diagnóza před testem málo pravděpodobná. Jedná se totiž o relativně senzitivní test a relevantní je negativní prediktivní hodnota. Senzitivita je do značné míry závislá na používaném setu a při vyšší minimální detekovatelné hodnotě může citlivost výrazně klesat. Pak už musíme počítat s falešně negativním výsledkem. Efektivita a bezpečnost této strategie zatím nebyla ve větší míře testována a současná doporučení jsou proto ve třídě IIa, úroveň znalostí B. Jisté ale je, že toto vyšetření není určeno pro rizikové pacienty s vysokým stupněm suspekce pro AD. Do současné doby bylo identifikováno několik biomarkerů, které jsou potenciálně vhodné ke stanovení diagnózy AD. Jsou to molekuly jako kalponin, tenascin C, matrixové metaloproteinázy nebo solubilní fragmenty elastinu. Žádné z nich nejsou doposud zkoumány ve vztahu k AD ve větších studiích a už vůbec nejsou běžně dostupné. Vyšetření DD je v současnosti jedinou všeobecně dostupnou možností pro biochemický průkaz AD. S vědomím všech limitů je možné ho racionálně, efektivně a relativně bezpečně použít v diferenciálně diagnostickém procesu u pacientů s bolestí na hrudníku.

- puted tomography due to an aortic root dissection flap masquerading as an aortic valve apparatus: a case report. *J Med Case Reports* 2013; 7: 285. <http://www.jmedicalcasereports.com/content/7/1/285>.
7. Roos JE, Willmann JK, Weishaupt D, et al. Thoracic Aorta: Motion Artifact Reduction with Retrospective and Prospective Electrocardiography-assisted Multi-Detector Row CT. *Radiology* 2002; 222: 271–277.
8. Weber T, Hogler S, Auer J, et al. D-dimer in acute aortic dissection. *Chest* 2003; 123: 1375–1378.
9. Suzuki T, Distant A, Zizza A, et al, for the IRAD-Bio Investigators. Diagnosis of Acute Aortic Dissection by D-Dimer The International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) Experience. *Circulation* 2009; 119: 2702–2707.
10. Sodeck G, Domanovits M, Ehrlich MP, et al. D-dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 3067–3075. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm484.

11. Marill KA. Serum D-dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection: a pooled meta-analysis. *J Emerg Med* 2008; 34: 367–375.
12. Shimony A, Filion KB, Mottillo S, et al. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1227–1234.
13. Cui J, Jing Z, Zhuang S, et al. D-dimer as a Biomarker for Acute Aortic Dissection A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine* 2015; 94(4): e471. Doi: 10.1097/MD.0000000000000471.
14. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014; 35: 2873–2926.
15. Wiegand J, Koller M, Bingisser R. Does a negative D-dimer test rule out aortic dissection? *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 462.
16. Ohlmann P, Faure A, Morel O, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating D-dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit Care Med* 2006; 34: 1358–1364.