

L'applicabilità clinica del D-dimero nella diagnosi di embolia polmonare si riduce nei pazienti anziani

Caso clinico

Luca Masotti^{1,5}, Giancarlo Landini¹, Fabio Antonelli², Elio Venturini³, Roberto Cappelli⁴, Paola Rottoli⁵

Abstract

Despite modern algorithms have been proposed for diagnosis of pulmonary embolism (PE), it remains understimed and often missed in clinical practice, especially in elderly patients, resulting in high morbidity and mortality when early and correctly untreated. One of the main controversial issue is represented by the role and applicability of D-dimer in the diagnostic work up of geriatric patients. Most recent guidelines in young-adult patients suggest to perform D-dimer assay by ELISA or immunoturbidimetric methods only in non high pre-test clinical probability (PTP) patients; in these patients negative D-dimer can safely rule out the diagnosis of PE. This strategy is safe also in elderly patients; however the percentage of patients with non high PTP and negative D-dimer reduces progressively with age, making difficult its clinical applicability. The Authors, starting from two case reports, up date the diagnostic management of PE underling the limitations of D-dimer assay in elderly patients.

Keywords: D-dimer, clinical probability, pulmonary embolism, diagnosis, elderly

Clinical applicability of D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism reduces with aging. CMI 2007; 1(4): 153-164

¹ U.O. Medicina Interna, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno

² U.O. Chimica Clinica, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno

³ U.O. Cardiologia, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno

⁴ Dipartimento di Medicina Interna, Cardiovascolare e Geriatrica, Università degli Studi di Siena

⁵ Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Siena

CASO CLINICO 1

Una donna di 77 anni venne ricoverata per riferita sincope preceduta da prodromi lipotimici associata a dolore lombosciaticale sinistro non responsivo a nimesulide. In anamnesi si evidenziava un pregresso episodio di embolia polmonare acuta dopo intervento ortopedico al ginocchio sinistro 4 anni prima e safenectomia bilaterale circa 20 anni prima. La paziente era affetta da coxartrosi sinistra in trattamento con FANS, ipertensione arteriosa in trattamento con sartani e ipercolesterolemia in trattamento con statine. All'ingresso in reparto la donna era vigile, collaborante e non presentava deficit neurologici. Lesame obiettivo generale risultava nella norma per quanto riguarda gli apparati cardiovascolare, respiratorio e digerente. Non si evidenziavano segni clinici di trombosi venosa profonda (TVP) agli arti

Perché descriviamo questi casi?

Per evidenziare le problematiche diagnostiche dell'embolia polmonare (EP) nel paziente anziano. Presentazione clinica, esami strumentali e di laboratorio possono essere ancor meno specifici rispetto al giovane adulto e talora atipici, determinando talvolta ritardi diagnostici o addirittura diagnosi sbagliate e quindi esponendo il paziente a terapie non corrette. In particolare la stima della probabilità clinica e il dosaggio del D-dimero, punti chiave nell'iter diagnostico dell'EP, possono avere una applicabilità clinica ridotta in questa fascia di età, determinando un aumento dei costi (pazienti anziani con bassa o moderata probabilità clinica pre-test hanno D-dimero elevato in maggior percentuale rispetto al giova-

Corresponding author
Dott. Luca Masotti
U.O. Medicina Interna
Ospedale di Cecina
Via Montanara,
Loc. Ladronaia
57023 Cecina (LI)
luca.masotti@tin.it

ne adulto e questo comporta l'esecuzione di indagini strumentali che poi risultano negative) ed esponendo i pazienti a maggiori rischi conseguenti alle indagini diagnostiche

inferiori. I parametri vitali apparivano nella norma (pressione arteriosa = 110/70 mmHg, FC = 80 bpm, FR = 16 atti/minuto). L'ECG mostrava ritmo sinusale normofrequente, PR, QRS e tratto ST nella norma. Gli esami ematici erano nella norma.

Il medico di guardia prescriveva l'infusione di soluzione fisiologica 1.000 cc/die e confermava la terapia in atto da parte della paziente con l'aggiunta di enoxaparina 4.000 UI come profilassi del tromboembolismo venoso (TEV), vista l'anamnesi e la ridotta mobilizzazione della paziente. Il giorno seguente la paziente presentava un improvviso malessere associato a dispnea, lipotimia, tachipnea, tachicardia e ipotensione arteriosa (PA = 100/60 mmHg). L'ECG evidenziava tachicardia sinusale (110 bpm), per il resto nei limiti; l'EGA evidenziava ipossiemia ($paO_2 = 56$ mmHg) con lieve alcalosi respiratoria (pH = 7,47, $paCO_2 = 36$ mmHg). Gli esami evidenziavano un discreto calo dell'Hb (da 12,5 g/dl a 10,7 g/dl). La stima della probabilità clinica pre-test mediante *score* di Wells modificato evidenziava non alta PTP. Il dosaggio del D-dimero mostrava un notevole incremento (5.720 μ g/l). L'ultrasonografia venosa degli arti inferiori non evidenziava TVP.

Veniva eseguita TC polmonare e addome urgente che escludeva la presenza di formazioni trombo-emboliche, ma mostrava emorragia retroperitoneale che veniva oltremodo confermata da un ulteriore calo dell'Hb che risultava 7,7 g/dl. La paziente veniva sottoposta in urgenza a emotrasfusioni di globuli rossi concentrati e veniva portata direttamente in sala operatoria per intervento chirurgico.

CASO CLINICO 2

Una donna di 87 anni fu ricoverata per comparsa improvvisa di dolore epigastrico associato a dispnea a carattere peggiorativo. In anamnesi patologica remota si segnalava pregresso infarto acuto del miocardio con successivo intervento di by-pass aorto coronarico, pregresso impianto di pacemaker

cardiaco artificiale per sindrome bradicardica/tachicardica, diverticolosi del colon e artrite reumatoide in fase di quiescenza.

Quindici giorni prima la paziente era stata ricoverata in altro reparto dell'ospedale per emorragia acuta da gastrite erosiva secondaria all'uso di acido acetilsalicilico che aveva necessitato di 4 unità di globuli rossi concentrati oltre a terapia con inibitori della pompa protonica ev. Da segnalare in terapia l'uso di farmaci beta-bloccanti (bisoprololo 2,5 mg/die).

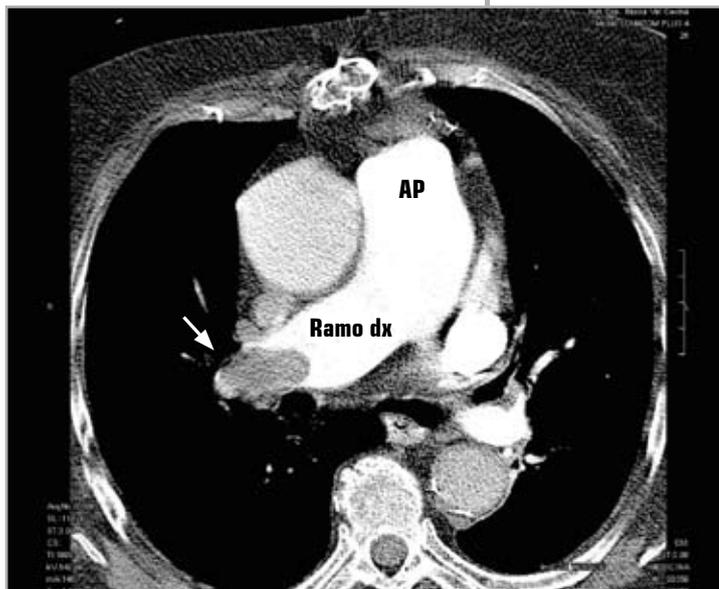
All'ingresso in reparto la paziente presentava tachipnea (22 atti respiratori/minuto), ipotensione arteriosa (90/60 mmHg), normale frequenza cardiaca (78 bpm, probabile effetto del beta-blocco) con tracciato ECG che evidenziava ritmo completamente indotto da PM. L'emogasanalisi mostrava quadro di importante ipossiemia ($paO_2 = 46$ mmHg), ipocapnia ($paCO_2 = 29$ mmHg), pH sostanzialmente nei limiti con tendenza all'acidosi (7,37) che risultava di tipo metabolico dal valore dei bicarbonato ($HCO_3 = 16$ mmol/l).

Dagli esami ematici emergevano anemia microcitica (Hb 9,9 g/dl, MCV = 74), lieve incremento del CPK MB (7,10) e discreto della troponina I (0,30 mg/dl), lieve insufficienza renale (creatinina 1,2 mg/dl, azotemia 67 mg/dl). La radiografia del torace evidenziava modesto impegno interstiziale di tipo edemigeno con minima oblitterazione dei seni costo-frenici bilateralmente come da lieve versamento pleurico bilaterale.

Il sospetto iniziale era quello di scompenso cardiaco in soggetto con sindrome coronarica acuta. Comunque veniva valutata la probabilità clinica pre-test per embolia polmonare secondo *score* di Wells modificato che risultava non alta. Il dosaggio del D-dimero mostrava notevole incremento (4.439 μ g/l). L'ultrasonografia degli arti inferiori non indicava TVP. L'ecocardiogramma mostrava compromissione della cinesi in sede infero-posteriore (già presente in precedente eco), frazione di eiezione moderatamente compromessa (45%) e dilatazione delle sezioni destre (non presente in precedente eco) con pressione arteriosa polmonare stimata, sul rigurgito tricuspide, di circa 50 mmHg. Data anche la comparsa di tachicardia con evidenza di blocco di branca destro completo al monitor ECG, la paziente veniva sottoposta ad angio TC polmonare spirale (Figura 1) che mostrava quadro di completa ostruzione di tipo tromboembolico del ramo destro dell'arteria polmonare principale.

Le domande da porsi di fronte al sospetto di EP nell'anziano

- Che tipo di metodica per il dosaggio del D-dimero è stata usata: ELISA, immunoturbidimetrica, Latex o agglutinazione?
- Che sensibilità, specificità, potere predittivo negativo ha tale metodica?
- Qual è la probabilità clinica pre-test di quel paziente?
- Quali sono le indagini che si sono dimostrate utili per il raggiungimento della diagnosi?
- Quali sono i rischi, in termini di effetti collaterali, delle indagini diagnostiche per quel paziente?



DISCUSSIONE

I due casi clinici descritti evidenziano il processo di esclusione (caso 1) o conferma (caso 2) dell'embolia polmonare (EP) in pazienti anziani. Di seguito vengono espone sinteticamente le linee guida della diagnosi di EP e i particolari aspetti del processo diagnostico di questa patologia nell'anziano, evidenziando il ruolo e l'applicabilità clinica del D-dimero.

Diagnosi di embolia polmonare

La diagnosi di EP in tutti i pazienti, anziani e giovani adulti, richiede un elevato

grado di sospetto clinico; questo deriva dall'integrazione di anamnesi, fattori di rischio per TEV (Tabella I) e risultato degli esami strumentali considerati di primo livello quali elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG), emogasanalisi (EGA) e radiografia del torace, tutti utili per avvalorare il sospetto clinico ma non specifici e non conclusivi, se non in pochi casi [1-6].

L'iter diagnostico successivo dell'EP prevede la valutazione della probabilità clinica pre-test (PTP) [1-6]: essa quantifica a priori, per mezzo di un punteggio (*score*), classi di pazienti a differente probabilità di avere

Figura 1

Angio TC polmonare spirale. La freccia indica difetto di riempimento del ramo destro da tromboembolia

AP = arteria polmonare

Ramo dx = ramo destro dell'AP

Ipercoagulabilità	Età avanzata Gravidanza/contraccettivi orali Neoplasie Fumo Storia personale e/o familiare di TEV Malattia di Crohn Sindrome nefrosica Anormalità piastriniche/trombofilia congenita o acquisita (deficit di antitrombina III, proteina C, proteina S, iperomocisteinemia, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, ecc)
Stasi venosa	Età avanzata Immobilità/ospedalizzazione/istituzionalizzazione Obesità Scompenso cardiaco Stroke Neoplasie BPCO Lunghi viaggi Insufficienza venosa cronica/vene varicose Sindromi da iperviscosità
Danno della parete vasale	Interventi chirurgici Traumi Fratture

Tabella I

Fattori di rischio per tromboembolismo venoso (TEV) suddivisi in base alla classica triade di Virchow

realmente una EP. I due principali modelli per la stima della PTP sono lo *score* di Wells e quello di Ginevra: entrambi sono stati recentemente modificati [7,8]. Il primo identifica attualmente due classi di pazienti: a non alta e ad alta PTP; il secondo continua a identificare tre classi di pazienti: a bassa, moderata e alta PTP (Tabella II e III).

La stima della PTP dovrebbe fare da guida al dosaggio del D-dimero, prodotto di degradazione della fibrina attivata, l'aumento del quale al di sopra del *cut-off* di 500 µg/l identifica la presenza di fibrinolisi reattiva. Il D-dimero si innalza nelle situazioni di tromboembolismo venoso, ma l'elevazione del D-dimero è estremamente aspecifica. Concentrazioni elevate di D-dimero sono state infatti descritte in molte condizioni fisiologiche e patologiche (Tabella IV); esistono peraltro condizioni in cui il D-dimero non incrementa in maniera anomala a causa di deficit nell'attività fibrinolitica o nel caso di pazienti che hanno iniziato terapia con eparina o sono in terapia anticoagulante orale [9]. Limitazioni dell'applicabilità clinica del D-dimero nei pazienti con sospetto

TEV sono state segnalate in individui anziani (vedi paragrafo successivo), ospedalizzati, sottoposti a interventi chirurgici, donne in gravidanza o *post partum*, in soggetti con alta PTP e infine in soggetti con episodi precedenti di TEV [10].

Esistono in commercio diverse metodiche per il dosaggio del D-dimero, le principali delle quali sono rappresentate dal metodo di agglutinazione al lattice, dal metodo immunoenzimatico ELISA (quantitativo, semiquantitativo rapido e qualitativo rapido), da quello immunoturbidimetrico e dal metodo di agglutinazione su sangue intero. Tali metodiche hanno differenti sensibilità, specificità e potere predittivo negativo. Una recente metanalisi ha concluso che le metodiche ELISA in generale (standard e rapide) offrono vantaggi in termini di sicurezza clinica avendo maggiore sensibilità (95% circa) e alto potere predittivo negativo (85-90% circa), seppur bassa specificità (40-50%) [11]. La Tabella V riassume i dati di questa analisi.

Le evidenze scientifiche attualmente presenti in letteratura indicano che il dosaggio

Tabella II
Score di Wells modificato

	Punti
Sospetta TVP	3,0
Una diagnosi alternativa è meno probabile che l'EP	3,0
Frequenza cardiaca > 100 bpm	1,5
Immobilizzazione o interventi chirurgici nelle 4 settimane precedenti	1,5
Precedenti TVP/EP	1,5
Emottisi	1,0
Neoplasie	1,0
Risultati:	
• ≤ 4 punti ⇒ probabilità non alta	
• > 4 punti ⇒ probabilità alta	

Tabella III
Score di Ginevra modificato

	Punti
Età > 65 anni	1
Precedenti TVP/EP	3
Recenti interventi chirurgici o fratture (entro 1 mese)	2
Frequenza cardiaca ≥ 75 e ≤ 94 bpm	3
Frequenza cardiaca ≥ 95 bpm	5
Emoftoe	2
Neoplasie in fase attiva	2
Dolore unilaterale arti inferiori	3
Dolore unilaterale arti inferiori + edema	4
Risultati:	
• ≤ 3 punti ⇒ probabilità bassa	
• ≥ 4 ≤ 10 punti ⇒ probabilità moderata	
• ≥ 11 punti ⇒ probabilità alta	

del D-dimero nel sospetto di EP è da raccomandare nel soggetto con non alta PTP secondo lo *score* di Wells e bassa/moderata PTP secondo lo *score* di Ginevra. Il dosaggio del D-dimero non è al contrario raccomandato nel paziente con alta PTP [1-6]. Nei soggetti con non alta PTP la negatività del D-dimero dosato con metodica ELISA o immunoturbidimetrica esclude in maniera sufficientemente sicura la diagnosi di EP (eventi tromboembolici venosi a 3 mesi dall'esclusione inferiori al 2%) [1-6,11]. La positività del D-dimero in soggetti con non alta PTP prevede la prosecuzione degli accertamenti diagnostici di conferma/esclusione. Nel soggetto con alta PTP, qualora venga effettuato il dosaggio del D-dimero e risulti negativo (evento possibile, seppur in bassissima percentuale), l'iter diagnostico deve comunque essere proseguito [1-6]. In calce all'articolo viene rappresentato uno dei più recenti algoritmi diagnostici per EP.

La conferma diagnostica di EP avviene mediante indagini strumentali: angio TC polmonare (TC spirale), scintigrafia polmonare perfusionale o ventilatoria/perfusionale, angio-RM polmonare o angiografia polmonare [1-6]. Quest'ultima fino a pochi anni fa era considerata il *gold standard* diagnostico. Attualmente è riservata a una minoranza di casi per la scarsa disponibilità e i potenziali effetti collaterali legati al mezzo di contrasto con in prima istanza l'insufficienza renale acuta e le reazioni allergiche. La TC polmonare è divenuta negli ultimi anni l'esame di prima istanza per l'ampia diffusione, i relativi bassi costi e i tempi di esecuzione piuttosto rapidi [12]. Nelle strumentazioni di ultima generazione (multistrato) l'esame riesce a identificare anche le forme periferiche (limite delle TC di prima generazione); quando una TC polmonare multistrato è negativa, l'iter diagnostico di EP può essere concluso [2].

La scintigrafia polmonare dovrebbe essere effettuata solo se disponibile *in loco*, se

- Invecchiamento
- Gravidanza
- Fumo di sigaretta
- Razza nera
- Interventi chirurgici
- Traumi/Fratture
- Pre-eclampsia
- Neoplasie
- Infezioni
- Coagulazione intravascolare disseminata (CID)
- TEV
- Fibrillazione atriale
- Sindromi coronariche acute
- Stroke
- Emorragie

la radiografia del torace è negativa e il paziente non è affetto da importante malattia cardiopolmonare pre-esistente (evento difficile nel paziente anziano) e in donne in gravidanza [1].

L'angio-RM polmonare è poco diffusa, costosa e per il momento dovrebbe essere riservata solamente a donne in gravidanza con sospetta EP in alternativa alla scintigrafia polmonare o a pazienti con nota allergia al mezzo di contrasto [1,4,5].

L'uso dell'ecocardiogramma in fase diagnostica è riservato solo al paziente con presentazione di EP massiva, al fine di escludere diagnosi alternative (infarto del miocardio, dissecazione aortica, tamponamento cardiaco, ecc.) [13]. L'ecocardiogramma riveste una fondamentale importanza ai fini della terapia qualora si evidenzia una compromissione ventricolare destra emodinamica, che indirizza all'uso della trombolisi, o non emodinamica, che indirizza alla terapia con eparina non frazionata (sodica) ev. Ha infine valore importante nella stratificazione prognostica [2,13,14].

L'ultrasonografia venosa, con metodica a compressione o color-doppler, dovrebbe essere riservata a pazienti con sospetta TVP o

Tabella IV

Cause di incremento del D-dimero

Metodica	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Potere predittivo negativo (%)
ELISA	95	44	87
ELISA rapido quantitativo	95	39	87
ELISA rapido semiquantitativo	93	36	80
ELISA rapido qualitativo	93	68	89
Latex quantitativo	89	45	76
Latex semiquantitativo	92	45	83
Agglutinazione sangue intero	78	74	69

Tabella V

Specificità, sensibilità e potere predittivo negativo per EP delle metodiche disponibili per il dosaggio del D-dimero (valori medi). Modificata da [11]

in quelle situazioni in cui non è disponibile altra strumentazione, oppure c'è alto rischio di effetti collaterali legati a tale strumentazione oppure si scelga un approccio iniziale meno invasivo [1-6, 15]. Nel paziente con alta PTP la presenza di una TVP impone la sospensione delle indagini diagnostiche e l'inizio della terapia [1-6].

Come è evidente dalla precedente esposizione, uno dei passaggi fondamentali nell'iter diagnostico dell'EP è la valutazione combinata di PTP e D-dimero che permette di escludere direttamente la presenza di EP o proseguire nelle indagini strumentali per confermarla o escluderla.

Diagnosi di embolia polmonare nell'anziano e applicabilità clinica del D-dimero

L'embolia polmonare nel paziente anziano rimane ancora una patologia sottostimata e

sotto-diagnosticata, nonostante incidenza, prevalenza, morbilità e mortalità incrementino esponenzialmente con l'età [16]. L'età superiore ai 75 anni è un fattore prognostico negativo nei pazienti con EP, in termini di sopravvivenza a breve e a lungo termine, ed è stata inserita da Auyesky e coll. tra i parametri clinici valutati all'ingresso in reparto indicativi di alto rischio di eventi avversi insieme con ipotensione arteriosa, tachicardia, tachipnea, iposaturazione arteriosa di ossigeno, delirium e presenza di comorbidità [17]. L'EP rimane ancora oggi negli anziani la causa acuta di morte meno sospettata dai clinici. Il 40% dei casi di EP in pazienti anziani riscontrati al tavolo autoptico non è infatti diagnosticato *ante mortem* [18].

Nel paziente anziano il processo diagnostico dell'EP presenta molti dubbi e poche certezze [19]. Nel paziente anziano la presentazione clinica dell'EP è infatti ancor meno specifica che nel giovane adulto e

Tabella VI

Range di presentazione di fattori di rischio per TEV, sintomatologia, manifestazioni elettrocardiografiche, radiologiche del torace, ecocardiografiche ed emogasanalitiche di pazienti anziani con diagnosi di TEV derivati dalla revisioni dei principali studi clinici presenti in letteratura dal 1986 al 2005. Il range riporta la percentuale più bassa e più alta riscontrata negli studi analizzati. Totale di pazienti analizzati = 650, di cui 246 maschi e 404 femmine. Modificata da [19]

		Range
Fattori di rischio per TEV	Immobilizzazione	15-67%
	TVP	15-50%
	Precedenti TVP/EP	18-41%
	Chirurgia	5-44%
	Scompenso cardiaco	5-33%
	Neoplasie	4-32%
	BPCO	2-27%
	Stroke	3-11%
	IMA	3-11%
Sintomatologia e obiettività clinica	Dispnea	59-91,5%
	Dolore toracico	26-57%
	Sincope	8-62%
	Tosse	12-43%
	Emoftoe	3-14%
	Tachicardia	29-76%
	Tachipnea	46-74%
ECG	Shock	5-31%
	Normale	21-50%
	Tachicardia sinusale	18-62,5%
	F.A.	7-20,5%
	BBdx	4,5-40,5%
	S1Q3T3	4,5-14%
Rx torace	Anomalie ST-T	4-56%
	Anormale	38-96%
	Cardiomegalia	22-64%
	Segni di edema polmonare	13-30,5%
	Versamento pleurico	15,8-57%
	Atelectasie	8,5-71%
Ecocardiogramma	Sovraelevazione emidiaframma	8,5-28%
	Segni di impegno cardiaco destro	50-60%
EGA	paO ₂ media	53,5-61,4 mmHg
	paCO ₂ media	30-42,1 mmHg
	D(A-a)O ₂ medio	44,8-46,6 mmHg

Riferimento	Tipo di TEV	N° di pz analizzati	Metodo D-dimero	Età (anni)	D-dimero neg (%)	Valutazione PTP	Setting	Criteri esclusione	Tipo di studio
Tardy, <i>Throm Haemost</i> 1998	EP	53	Semi-Quant. ELISA	≥ 70	17,8	No	In/Out	Sì	P
Le Blanche, <i>Angiology</i> 1999	TVP	98	Quant. ELISA	≥ 70	3	No	In	Sì	P
Barro, <i>Thromb Res</i> 1999	TVP/EP	27	Quant. Latex	≥ 80	0	No	In/Out	Sì	P
Masotti, <i>Thromb Res</i> 2000	EP	23	Quant. Latex	≥ 65	24	No	In/Out	No	R
Righini, <i>Am J Med</i> 2000	EP	337	Quant. ELISA	≥ 60	27	Sì	Out	Sì	P
Söhne, <i>Thromb Haemost</i> 2005	PE	234	Quant. immuno-turbidimetrico	≥ 65	17	Sì	In/Out	Sì	P
Schutgens, <i>Br J Haematol</i> 2005	TVP	203	Quant. Latex	≥ 73,8	12	Sì	Out	Sì	R*
Aguilar, <i>Br J Haematol</i> 2005	TVP	387	Quant. immuno-turbidimetrico	≥ 61	15	Sì	Out	Sì	P

spesso atipica, rendendo la diagnosi difficile e in molti casi tardiva o addirittura omessa ed effettuata, negli eventi fatali, al tavolo autoptico. Pertanto il sospetto clinico di EP in un paziente anziano può non essere immediato e ciò può contribuire a ritardi o errori diagnostici. Sintomatologia e obiettività clinica, esami strumentali di primo e secondo livello ed esami di laboratorio possono risentire della frequente comorbidità tipica del paziente anziano; il range di possibilità diagnostiche nell'anziano si amplia notevolmente essendo molto frequenti in quest'età patologie da mettere in diagnosi differenziale con l'EP quali scompenso cardiaco, riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva, polmoniti, sindromi coronariche acute, ecc [20]. Non è da trascurare neanche la possibilità che nell'anziano la causa di una insufficienza respiratoria possa essere dovuta alla presenza contemporanea di due o più cause oppure che una patologia da mettere in diagnosi differenziale con l'EP, quale uno scompenso cardiaco, possa essere la causa stessa di una EP favorita dall'allettamento prolungato [21]. Questa frequente comorbidità influenza il punto chiave del processo decisionale diagnostico dell'EP, come detto rappresentato dalla stima della PTP e dal dosaggio conseguente del D-dimero. In Tabella VI vengono esposti i risultati principali di una recente revisione sulla presentazione clinica dell'EP nell'anziano [19].

Due recenti evidenze della letteratura hanno mostrato che la percentuale di pazienti con alta PTP aumenta con l'aumen-

tare dell'età mentre la percentuale di pazienti con l'associazione non alta PTP/D-dimero negativo si riduce progressivamente nelle classi di età più avanzata, raggiungendo percentuali inferiori al 15% sopra i 75 anni [22,23].

Evidenze scientifiche hanno dimostrato che il dosaggio del D-dimero nel paziente anziano con sospetta TEV potrebbe essere di scarsa utilità clinica; infatti la percentuale di pazienti con bassi valori di D-dimero, criterio che permetterebbe di escludere la diagnosi nel caso di non alta PTP, si riduce progressivamente con l'incrementare dell'età, tanto che è stimato che meno del 20-25% dei pazienti anziani ultrasettantacinquenni con sospetta EP abbia valori di D-dimero inferiori a 500 µg/l (Tabella VII) [24].

La Figura 2 mostra i risultati di un recente studio effettuato su pazienti non selezionati con problematiche mediche (erano stati esclusi pazienti con problematiche chirurgiche e/o ortopediche, in cui generalmente il D-dimero risulta superiore al *cut-off*) afferenti presso il Pronto Soccorso o già ricoverati in reparti di Medicina Interna e Cardiologia in cui era stato effettuato il dosaggio del D-dimero con metodica ELISA (VIDAS, Biomerieux, Francia, sensibilità 100%, specificità 32%) in cui il D-dimero era stato dosato per sospetto TEV; nonostante le limitazioni dovute alla retrospettività, l'assenza di valutazione della PTP, della comorbidità e l'assenza di criteri di esclusione, lo studio conferma come la percentuale dei pazienti anziani con D-dimero negativo sia molto

Tabella VII

Percentuale di negatività del D-dimero in pazienti anziani con sospetto TEV, escluso da accertamenti diagnostici, ricavate dai principali studi presenti in letteratura. Modificata da [24]

P = prospettico

R = retrospettivo

Quant = quantitativo

* Retrospettivo analisi *post hoc* di uno studio prospettico

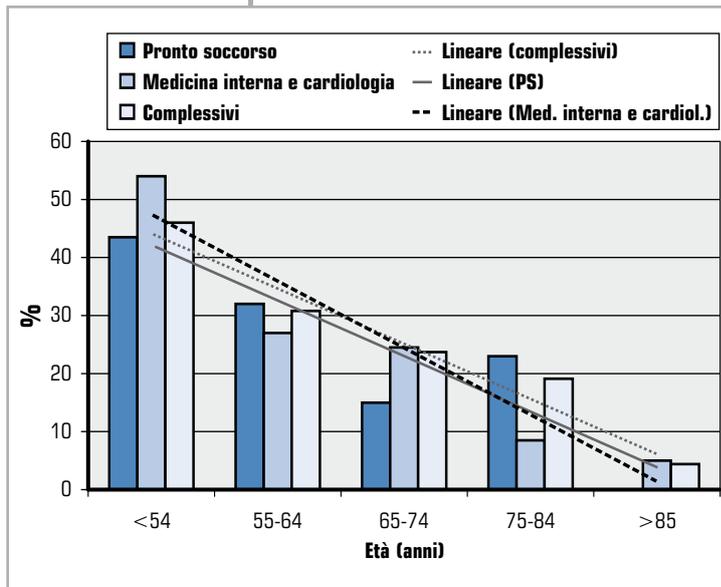


Figura 2
Percentuali di pazienti con D-dimero negativo in base all'età

bassa (23,7%, 19,1% e 4,4% rispettivamente nei pazienti con gruppi di età 65-74, 75-84 e ≥ 85 anni) e quindi la applicabilità clinica del D-dimero negli anziani sia molto ridotta [25]. Questi dati sono stati recentemente confermati da un altro studio di Harper e coll. che hanno evidenziato, utilizzando lo stesso D-dimero con metodica ELISA (VIDAS, Biomerieux, Francia) come la percentuale di soggetti non selezionati, afferenti a Pronto Soccorso, di età compresa tra 60 e 80 anni con D-dimero negativo sia del 26% e diventi del 5% nei soggetti con età maggiore di 80 anni [26]. Lo stesso studio evidenzia come la specificità del D-dimero si riduca progressivamente dai soggetti con meno di 40 anni (specificità del 70,5%) ai soggetti con più di 80 anni (specificità del 4,5%) [26]. Una specificità del 5%, utilizzando sempre lo stesso tipo di D-dimero, è stata osservata da Righini e coll. in pazienti di età superiore a 80 anni con bassa/moderata probabilità per EP, risultando invece del 51% nei soggetti con età inferiore ai 40 anni [10].

Al fine di aumentare la applicabilità clinica e la specificità del D-dimero nel paziente anziano è stato proposto di aumentare il *cut-off* di 500 $\mu\text{g/l}$. Gli studi fino ad ora effettuati hanno condotto a risultati contrastanti; se da un lato infatti potrebbe aumentare la specificità del dosaggio, dall'altro si verifica una pericolosa riduzione di sensibilità che potrebbe determinare la mancata diagnosi di TEV in soggetti ritenuti quindi falsamente negativi [27,28]. Il recente già citato studio di Harper e coll. sembrerebbe comunque smentire queste affermazioni, sostenute in passato da altri Autori [27,28], dimostrand

do che innalzando a 750 $\mu\text{g/l}$ e 1.000 $\mu\text{g/l}$ il *cut-off* si otterrebbe un incremento notevole di specificità (da 25,3% a 43,4 e 55% rispettivamente nei pazienti nel gruppo di età 60-80 anni, da 4,5% a 13,1 e 27,3% rispettivamente nei pazienti con età > 80 anni) senza significativa perdita di sensibilità [26]. Questi dati dovrebbero essere comunque presi con la dovuta cautela, essendo lo studio retrospettivo, e dovrebbero pertanto essere validati prospetticamente mediante l'utilizzo di ben stabiliti algoritmi diagnostici.

Per le limitazioni fin qui esposte sull'applicabilità del D-dimero nel paziente anziano Righini e coll. hanno recentemente proposto un algoritmo diagnostico (riportato a pagina 162), ancora non validato, da attuare nel paziente anziano con sospetta EP in cui è evidente l'assenza di esecuzione routinaria del dosaggio del D-dimero anche in soggetti con non alta PTP, ritenuto di scarsa utilità viste le altissime percentuali di pazienti anziani con D-dimero elevato in assenza di fatti tromboembolici venosi e in molti casi fuorviante e/o responsabile di accertamenti strumentali spesso invasivi e non privi di rischi, eseguiti in conseguenza della sua elevazione e non in base alla clinica [15]. Il dosaggio del D-dimero nell'anziano con sospetta EP sarebbe da effettuare solo in casi o situazioni particolari (mancanza di altre strumentazioni diagnostiche, alto rischio di eventi avversi durante l'esecuzione di procedure diagnostiche strumentali) [15]. Come è possibile notare viene inoltre suggerito un approccio inizialmente non invasivo caratterizzato dall'esecuzione di un ecocolordoppler venoso la cui risposta dovrebbe essere integrata alla valutazione della PTP [15].

L'esecuzione del D-dimero in pazienti anziani con non alta PTP potrebbe quindi essere svantaggiosa in termini di costo/beneficio dato che molti pazienti, avendo D-dimero positivo, dovrebbero comunque essere sottoposti a ulteriori indagini strumentali. Al fine di dimostrare questo rapporto costo/beneficio, lo stesso gruppo di Righini e coll. ha di recente effettuato una analisi su due precedenti coorti di pazienti sottoposti ad accertamenti per sospetto TEV [10]. L'analisi ha dimostrato che, perlomeno fino a 80 anni, la strategia diagnostica comprensiva di dosaggio del D-dimero, sia in associazione all'esecuzione di ultrasonografia venosa che non risulta comunque vantaggiosa, seppur di poco, in termini economici rispetto alla strategia che non prevede il suo dosaggio.

L'algoritmo sopra descritto potrebbe quindi in futuro essere proposto solo per pazienti

con età ≥ 80 anni. Sono necessari futuri studi prospettici e multicentrici per chiarire questa controversia.

Per quanto riguarda, infine, gli esami di conferma diagnostica dell'EP nell'anziano, è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza dell'angiogramma TC polmonare multistrato e dell'ultrasonografia venosa [10, 29, 30], mentre scintigrafia polmonare [31], ecocardiogramma [32] e angiografia polmonare [33] presentano limitazioni dovute rispettivamente alla frequente presenza di radiografie del torace alterate e/o alla presenza di malattie cardiopolmonari pre-esistenti (scintigrafia), comorbidità (ecocardiogramma) e più frequenti eventi avversi secondari all'uso di mezzo di contrasto (angiografia).

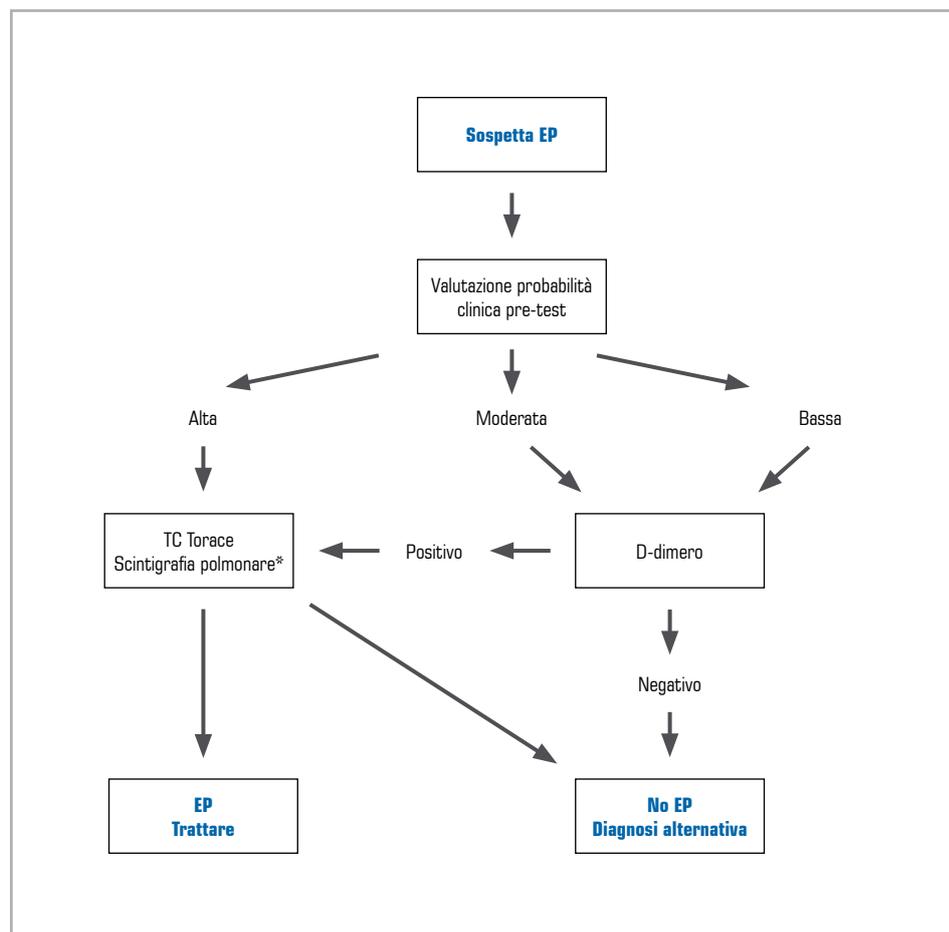
CONCLUSIONI

L'EP dovrebbe essere sempre sospettata, o quantomeno posta in diagnosi differen-

ziale, in un paziente anziano che presenta dispnea o insufficienza respiratoria associata a tachicardia e/o dolore toracico, anche quando l'anamnesi, l'esame obiettivo e i dati strumentali non sono francamente orientativi di questa patologia.

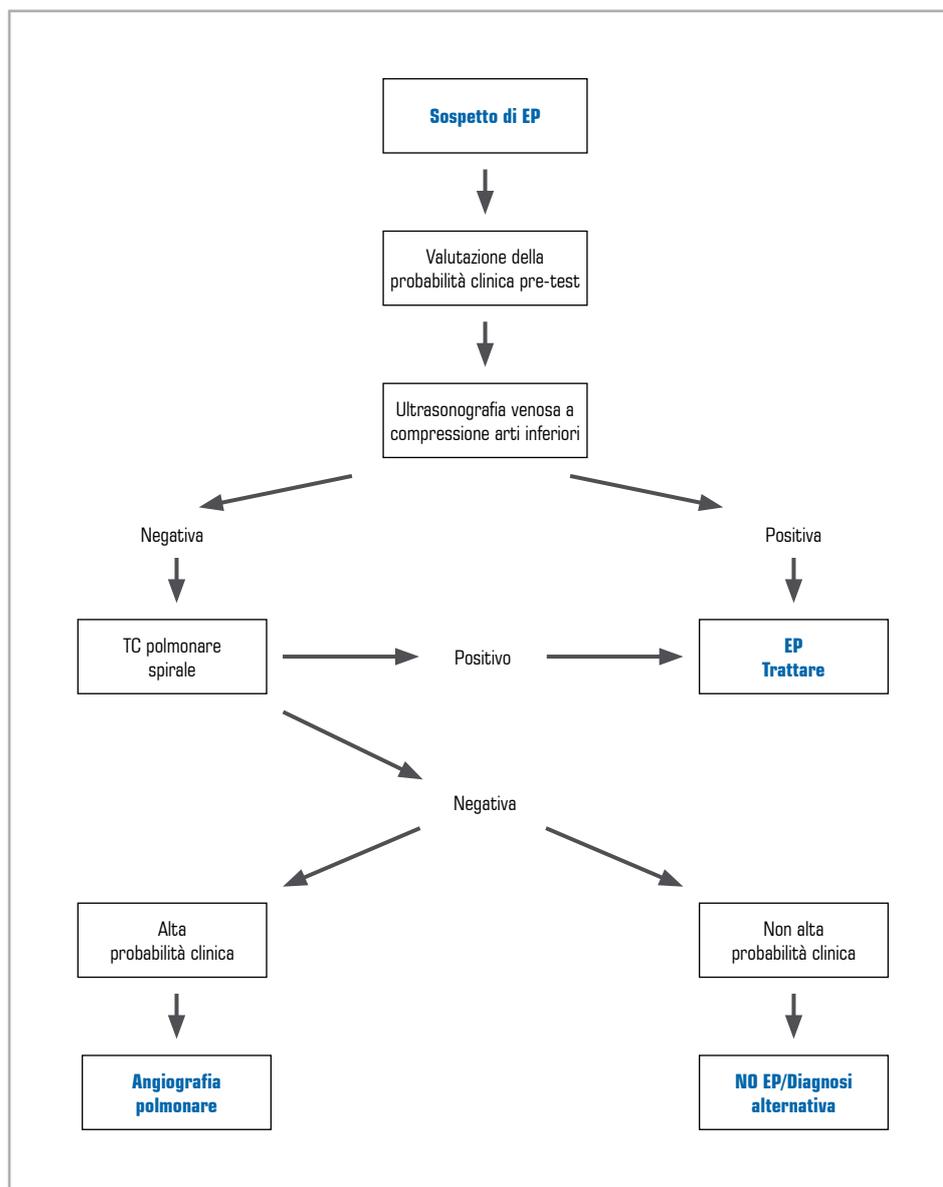
Il punto chiave dell'iter diagnostico dell'EP, **stima della PTP e dosaggio conseguente del D-dimero**, è limitato dalla frequente comorbidità che determina una maggiore percentuale di pazienti anziani con alta PTP e una riduzione dei pazienti con l'associazione non alta PTP/D-dimero negativo, fondamentali per escludere la diagnosi. Per tale motivo, anche per ripercussioni in termini costo/beneficio, dovrebbero essere favoriti nell'anziano, in particolar modo ultra-ottantenne, algoritmi che non utilizzano in maniera standardizzata il dosaggio del D-dimero, privilegiando indagini non invasive come primo step quali l'ultrasonografia venosa degli arti inferiori.

ALGORITMO DIAGNOSTICO PER EP PROPOSTO DALLA BRITISH THORACIC SOCIETY



* Effettuabile come alternativa alla TC polmonare se disponibile in loco, Rx torace negativo e non anamnesi di malattia cardiopolmonare cronica

ALGORITMO DIAGNOSTICO PER EP NEL PAZIENTE ANZIANO PROPOSTO DA RIGHINI E COLL. [30]



BIBLIOGRAFIA

1. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-83
2. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-9
3. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med* 2006; 119: 1048-55
4. Zonzin P, Agnelli G, Casazza F, Favretto G, Giuntini C, Morpurgo, M et al. Commento alle linee guida della Task Force sull'embolia polmonare della Società Europea di Cardiologia. *Ital Heart J Supp* 2001; 2: 1342-56
5. ESC Task Force. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36

6. ACEP. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 257-70
7. Carrier M, Wells PS, Rodger MA. Excluding pulmonary embolism at the bedside with low pre-test probability and D-dimer: Safety and clinical utility of 4 methods to assign pre-test probability. *Thromb Res* 2006; 117: 469-74
8. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-71
9. Siragusa S. D-Dimer testing: advantages and limitations in emergency medicine for managing acute venous thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2006; 1: 59-66
10. Righini M, Nendaz M, Le Gal G, Bounameaux H, Perrier A et al. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1869-77
11. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. A systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602
12. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004; 230: 329-37
13. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700
14. Masotti L, Antonelli F, Venturini E, Landini GC. Cardiac troponin I and plasma D-Dimer are related to proximal and bilateral extension of clots and right cardiac dysfunction in patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007; 262: 588-9
15. Righini M, Le Gal G, Terrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age in commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1039
16. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 4-8
17. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007; 261: 597-604
18. Leibovitz A, Blumenfeld O, Baumoehl Y, Segal R, Habor B. Postmortem examinations in patients of a geriatric hospital. *Aging Clin Exp Res* 2001; 13: 406-9
19. Masotti L, Landini GC, Cappelli R, Rottoli P. Doubts and certainties in diagnosis of pulmonary embolism in the elderly. *Int J Cardiol* 2006; 112: 375-7
20. Rogers RL. Venous thromboembolic disease in the elderly patients: atypical, subtle, and enigmatic. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 413-23
21. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, Becquemin MH, Beigelman C, Isnard R et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 2006; 10: R82
22. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. Effect of age on the assessment of clinical probability of pulmonary embolism by prediction rules. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1206-8
23. Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Buller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 206-10
24. Antonelli F, Villani L, Masotti L, Landini G. Ruling out the diagnosis of venous thromboembolism in the elderly: is it time to revise the role of D-dimer? *Am J Emerg Med*. 2007; 25: 727-8
25. Masotti L, Antonelli F, Villani L, Landini GC. Applicabilità clinica del D-dimero nell'escludere la diagnosi di tromboembolismo venoso nel paziente anziano internistico. Atti del XII Congresso Nazionale FADOI, Roma 16-19 Maggio 2007
26. Harper PL, Theakstone E, Ahmed J, Ockelford P. D-Dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-Dimer assay in the elderly. *Intern Med J* 2007; 37: 607-13
27. Righini M, de Moerloose P, Reber G, Perrin A, Bounameaux H. Should the D-Dimer cut off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism? *Thromb Haemost* 2001; 85: 744
28. Aguilar C, Martinez A, Martinez A, Del Rio C, Vazquez M. Diagnosis of deep vein thrombosis in the elderly: a higher D-Dimer cut-off value is better? *Haematologica* 2001; 86: E28
29. Stein PD, Beemath A, Quinn DA, Olson RE, Goodman LR, Gottshalk A et al. Usefulness of multidetector spiral computed tomography according to age and gender for diagnosis of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1303-5

30. Righini M, Bounemeaux H, Perrier A. Effect of age on the performance of single detector helical computer tomography in suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 296-9
31. Calvo-Romero JM, Lima-Rodriguez BM; Bureo-Dacal P, Perez-Miranda M. Predictors of an intermediate ventilation/perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 2005; 12: 129-31
32. Chung T, Emmett L, Khoury V et al. Atrial and ventricular echocardiographic correlates of the extent of pulmonary embolism in the elderly. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 347-53
33. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1452-7