

\*Grzegorz Madycki, Walerian Staszkiwicz, Zbigniew Kwietniak, Piotr Słowiński

## Różnicowanie zaostrzenia PNŻ od nawrotowej zakrzepicy żyłnej, u chorych po przebytej zakrzepicy żył głębokich: czy badanie ultrasonograficzne nadal może być nazywane „złotym standardem”

### Differentiating exacerbation of chronic venous insufficiency from DVT among patients with history of past DVT: is the ultrasound still a “golden standard”

Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego,  
Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Walerian Staszkiwicz

#### Streszczenie

**Cel pracy.** Celem pracy była ponowna ocena stopnia zmienności wyników badania ultrasonograficznego, zależnie od badającego, u chorych z podejrzeniem nawrotowej zakrzepicy żył głębokich, przy wykorzystaniu aparatu USG najnowszej generacji oraz uwzględnieniu dużego doświadczenia osób wykonujących badanie ultrasonograficzne.

**Materiał i metody.** Retrospektywnie, przeanalizowano grupę 35 chorych (15 kobiet i 20 mężczyzn) z przebytą zakrzepicą żył głębokich, leczonych w Klinice Chirurgii Naczyniowej i Angiologii CMKP. Rozpoznanie pierwotnego epizodu zakrzepicy i jej nawrotu było stawiane na podstawie badania klinicznego i USG, potwierdzonego oceną poziomu stężenia D-dimerów. Porównywano wyniki dwóch niezależnych badań USG względem negatywnej wartości predykcyjnej poziomu D-dimerów (> 99%). Analizowano następujące aspekty: zgodność pomiędzy badającymi w ocenie zmian zakrzepowych pierwszego epizodu DVT widzianych w badaniu ultrasonograficznym, zgodność wykrywania nawrotowej DVT w badaniu ultrasonograficznym porównaną z poziomem stężenia D-dimerów i zgodność pomiędzy badającymi (badanie USG) w wykrywaniu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i ocenie lokalizacji zmian. W analizie statystycznej zastosowano test korelacji  $\kappa$  oraz analizę negatywnej wartości predykcyjnej.

**Wyniki.** Uogólniony wskaźnik korelacji rozpoznawania pierwszego epizodu zakrzepicy pomiędzy badającymi był bardzo wysoki; wartości średnie –  $\kappa=0,81$  (0,67-0,86). Wyniki analizy zgodności pomiędzy osobami wykonującymi badanie oraz dodatniej wartości predykcyjnej badania USG w nawrotowej zakrzepicy żył głębokich wykazały bardzo słabą zgodność ( $\kappa = 0,2$ ). Analiza korelacji  $\kappa$  zgodności pomiędzy badaniem USG a rozpoznaniem nawrotowej zakrzepicy żył głębokich wśród chorych z dodatnim poziomem D-dimerów (> 450  $\mu\text{g/ml}$ ) wykazała całkowity brak zgodności na wszystkich poziomach pomiaru USG w kończynie (wartości  $\kappa$  w granicach 0).

**Wnioski.** Ultrasonografia dopplerowska z kolorowym obrazowaniem przepływu pozostaje badaniem niezwykle specyficznym w rozpoznawaniu pierwszego epizodu zakrzepicy żył głębokich, lecz jej wartość w diagnostyce różnicowej nawrotowej zakrzepicy żył głębokich jest bardzo ograniczona. Testy D-dimerów, pomimo niskiej specyficzności, stanowią niezwykle przydatne narzędzie przy wykluczaniu obecności nawrotowej zakrzepicy żył głębokich.

Słowa kluczowe: D-dimery, ultrasonografia, USG, zakrzepica żył głębokich

#### Summary

**Aim.** The aim of the study was to evaluate and compare operator dependency in the diagnosis of recurrent DVT by means of colour coded ultrasonography, as compared to D-dimer levels.

**Material and methods.** The study was designed as a prospective, randomized, interobserver one. Thirty one patients with suspected recurrent DVT were evaluated. All were diagnosed and treated in the Department of Vascular Surgery. Strict exclusion criteria for D-dimer tests were applied. The US examinations were performed independently by two experienced ultrasonographers, who were blinded from the result of D-dimer test results.

**Results.** The overall interobserver agreement for all thrombotic changes (diagnosis of the first episode of DVT) seen on US was very high reaching av.  $\kappa$  value of 0.81. The statistical analysis (diagnosis of recurrent DVT) for  $\kappa$  agreement and for nega-

tive predictive value of US versus D-dimer test revealed, that the diagnosis of recurrence of DVT remains very poor among the two ultrasonographers. Moreover, interobserver variation of the US results in those cases is unacceptably high. The  $\kappa$  analysis for the agreement of US results suggesting recurrent DVT among patients with positive D-dimer result ( $> 450 \mu\text{g/ml}$ ) revealed complete lack of agreement at all measured levels ( $\kappa$  values around 0 level).

**Conclusions.** Colour coded ultrasonography continues to prove being extremely specific in the diagnosis of primary DVT, but has important limitations in the differential diagnosis of recurrent DVT. D-dimer test although highly nonspecific, may provide an extremely important adjunct for the differentiation of recurrent DVT from an episode of exacerbated CVI.

D-dimer tests should be considered as a first line diagnostic tool (along with the US) in the diagnosis of recurrent DVT.

Key words: D-dimer, DVT, ultrasonography, chronic venous insufficiency

## WPROWADZENIE

Ultrasonografia dopplerowska z kolorowym obrazowaniem przepływu uważana jest za „złoty standard” w diagnostyce patologii żyłnej (1). Pomimo rozwoju nowych technik obrazowych, chorzy z podejrzeniem nawrotowej DVT rutynowo kierowani są na badanie USG, celem potwierdzenia lub wykluczenia obecności nowych zmian zakrzepowych. Pomimo nowej generacji aparatów USG oraz poprawy techniki i doświadczenia w obrazowaniu żył brakuje doniesień potwierdzających znakomitą czułość i specyficzność tej techniki w diagnostyce różnicowej nawrotowej zakrzepicy żyłnej.

## CEL PRACY

Celem pracy była ponowna ocena stopnia zmienności wyników badania ultrasonograficznego, zależnie od badającego, u chorych z podejrzeniem nawrotowej zakrzepicy żył głębokich, przy wykorzystaniu aparatu USG najnowszej generacji oraz uwzględnieniu dużego doświadczenia osób wykonujących badanie ultrasonograficzne.

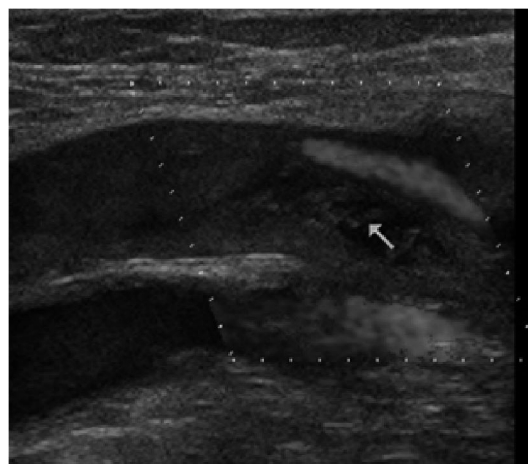
## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto grupę 35 chorych (15 kobiet i 20 mężczyzn) z przebytą w przeszłości zakrzepicą żył głębokich (rozpoznanie na podstawie USG).

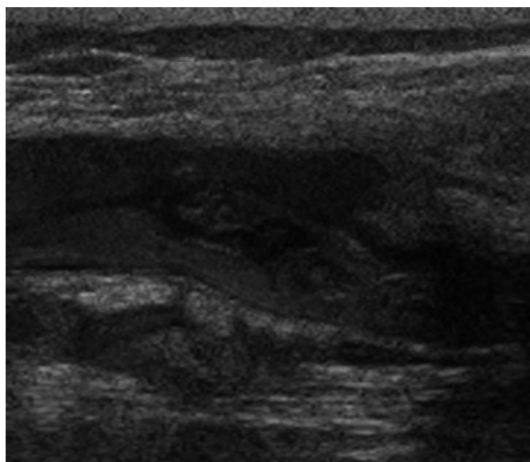
Kryteriami kwalifikacji były: kliniczne podejrzenie nawrotu zakrzepicy, przebyta w przeszłości zakrzepi-

ca żył głębokich (potwierdzona badaniem ultrasonograficznym (ryc. 1-4), oznaczenie poziomu stężenia D-dimerów. Do czynników wykluczających kwalifikację do grupy badanej zaliczono m.in.: przebyte ostatnio zabiegi chirurgiczne, uraz, niedawny epizod zakrzepicy żyłnej (każda postać) lub inne przyczyny mogące podwyższyć stężenie D-dimerów w surowicy krwi.

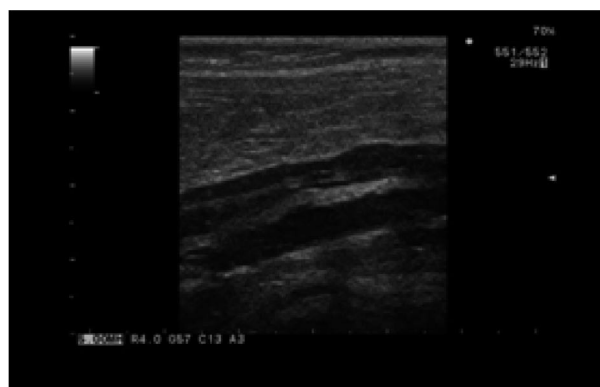
Badania ultrasonograficzne były wykonywane niezależnie przez dwóch doświadczonych badających, nie znających wyników oznaczeń D-dimerów. Wszystkie badania wykonywano za pomocą tego samego aparatu USG najnowszej generacji (Aloka alfa-10, rok prod. 2010). Analizowano pięć standartowych poziomów kończyny dolnej.



Ryc. 2. Ta sama skrzeplina w żyłę podkolanowej w opcji obrazowania „e-flow”; strzałką zaznaczono skrzeplinę.



Ryc. 1. Balotująca skrzeplina w żyłę podkolanowej, u chorego leczonego z powodu DVT żył udowych (w badaniu sprzed 7 dni nie było opisywanej skrzepliny). Nawrót potwierdzony wzrostem poziomu d-dimerów.



Ryc. 3. Częściowo zrekanalizowana skrzeplina w żyłę podkolanowej, stan po przebytej DVT. Poziom D-dimerów w normie. Oraz USG skrzepliny raczej sugeruje zmiany „stare”.



mów stężenia D-dimerów mogą odegrać istotną rolę nie tylko w aspekcie diagnostyki, ale także w monitorowaniu efektów leczenia (6-10). Istotnym problemem jest współwystępowanie zespołu pozakrzepowego u chorych z przebytą zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych. Diagnostyka różnicowa zaostrzenia przewlekłej niewydolności żylniej od tzw. „dorzutu”, a więc wystąpienia nawrotu zakrzepicy żył głębokich, może sprawić dużo trudności. Ocenia się, że u około 20% chorych z przebytą zakrzepicą żył głębokich może dojść do nawrotowej zakrzepicy (11). Ryzyko ponownej zakrzepicy jest jednak zmienne i zależy od szeregu czynników sprzyjających (1). Niemniej, istotnym jest, że w końcowym rozrachunku niezwykle często spotykamy się z problemem: czy u chorego doszło do nowej (nawrotowej) zakrzepicy układu żylnego, czy też jest to po prostu zaostrzenie przewlekłej niewydolności żylniej (po przebytej zakrzepicy w przeszłości).

Znaczenie ultrasonografii jest dobrze udokumentowane niestety tylko w odniesieniu do pierwszego epizodu DVT: w tych przypadkach jest ona niezwykle wysoka – swoistość zmian proksymalnych osiąga wartość 97%, zmian dystalnych (żyły podudzia) wynosi około 73% (12). Uogólniony wskaźnik swoistości rozpoznawania zmian zakrzepowych w układzie żył głębokich kończyn dolnych sięga 89% (12). Wyniki te odnoszą się do ultrasonograficznej oceny pierwszego epizodu zakrzepicy żył głębokich – jest to o tyle znaczące, że brakuje doniesień oceniających znaczenie USG w rozpoznawaniu nawrotowych zakrzepic żył kończyn dolnych (13).

Istotnym jest słaby wynik analizy korelacji wyników badań USG pomiędzy dwoma badającymi: zmienność w różnicowaniu starych od świeżych skrzeplin jest tak duża, że podważa wartość ultrasonografii w diagnostyce tego problemu. Obaj albo rozpoznają zbyt dużą ilość fałszywie dodatnich zmian (chorzy naddiagnostowani), albo korelacja pomiędzy ich wynikami jest czysto losowa (wartość  $\kappa < 0$ ). Biorąc pod uwagę, że częstość ultrasonograficznie nierozpoznanych zakrzepic żył głębokich podudzia (pierwszy epizod zakrzepicy) może sięgać 27%, wartość badania USG w rozpoznawaniu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich podudzia musi być uznana za mało wiarygodną (12).

Wprowadzenie oznaczania ilościowego poziomu stężenia D-dimerów w diagnostyce zakrzepicy żył głębokich stanowi istotny przyczynek do omawianego problemu (14). Lateksowe oznaczenia jakościowe (półilościowe) poziomów D-dimerów nie zyskały powszechnego uznania ze względu na ich niską czułość i negatywną wartość predykcyjną, ocenianą na 66-96% (15). Nie można było też przyjąć niskiej specyficzności tych testów. Ilościowe testy D-dimerów, aktualnie stosowane, cechują się właściwą czułością i negatywnymi wartościami predykcyjnymi sięgającymi 100% (4). Testy te umożliwiły również ustalenie odpowiednich wartości granicznych, właściwych dla indywidualnego testu. W naszej pracowni stosowana jest metoda turbidymetryczna z granicznym poziomem negatywnej wartości predykcyjnej 450  $\mu\text{g/ml}$ .

Badanie to potwierdza wysoką czułość i specyficzność ultrasonografii dopplerowskiej w rozpoznawaniu pierwotnej zakrzepicy żył głębokich. Niemniej, ogólne wyniki badań wskazują na istotne ograniczenia tej metody w diagnostyce nawrotowej zakrzepicy. Pomimo, że wykazała ona dość dobrą negatywną wartość predykcyjną (ale nie tak dobrą, jak uznane powszechnie testy ilościowe D-dimerów), nie można jej jednak polecać jako badania podstawowego i jedyne w diagnostyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich. Związane jest to z wysokim wskaźnikiem zróżnicowania pomiędzy badaczami i niskim wskaźnikiem dodatniej wartości predykcyjnej. Wspomniane ograniczenia obecnie praktycznie eliminują USG jako „złoty standard” w diagnostyce różnicowej pomiędzy nawrotem zakrzepicy żylniej a zaostrzeniem przewlekłej niewydolności żylniej.

## WNIOSKI

1. Ultrasonografia dopplerowska z kolorowym obrazowaniem przepływu pozostaje badaniem niezwykle specyficznym w rozpoznawaniu pierwszego epizodu zakrzepicy żył głębokich, ale jej wartość w diagnostyce różnicowej nawrotowej zakrzepicy żył głębokich jest bardzo ograniczona.
2. Testy D-dimerów, pomimo niskiej specyficzności, stanowią niezwykle przydatne narzędzie przy wykluczaniu obecności nawrotowej zakrzepicy żył głębokich.

## PIŚMIENNICTWO

1. Walsh K, Kelaher N, Long K, Cervi P: An algorithm for investigation and management of patients with suspected deep venous thrombosis at a district general hospital. *Postgrad Med J* 2002; 926, 78: 742-745.
2. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al.: Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 9148, 353: 190-195.
3. Piovella F, Crippa L, Barone M et al.: Normalisation rates of compression ultrasonography in patients with first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs association with the

recurrence and a new thrombosis. *Haematologica* 2002; 5, 87: 515-522.

4. Michiels JJ, Kasbergen H, Oudega R et al.: Exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis in outpatients by sequential non-invasive tools. *Int Angiol* 2000; 1, 21: 9-19.
5. Zierler BK: Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 12, 109(suppl. 1): I9-I14.
6. Anderson DR, Wells PS: D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 5, 7: 296-301.
7. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C et al.: D-dimer levels and

- risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 8, 290: 1071-1074.
8. Frost SD, Brotman DJ, Michota F: Rational use of D-dimer measurement to exclude acute venous thromboembolic disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 11, 78: 1385-1391.
  9. Philbrick JT, Heim S: The d-dimer test for deep venous thrombosis: gold standards and bias in negative predictive value. *Clin Chem* 2003; 4, 49: 570-574.
  10. Wolde M, Kraajenhagen RA, Prins MH, Buller HR: The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2004; 16, 162: 1880-1884.
  11. Kyrle PA, Eichinger S: The risk of recurrent venous thromboembolism. *Vasa* 2002; 3, 31: 163-166.
  12. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS: Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Ann Intern Med* 1998; 8, 128: 663-677, erratum in: *Ann Intern Med* 5; 129: 425.
  13. LeBlanche AF, Siguret V, Settegrana C et al.: Ruling out acute deep vein thrombosis by ELISA plasma d-dimer assay versus ultrasound in inpatients more than 70 years old. *Angiology* 1998; 11, 50: 873-880.
  14. Kuruvilla J, Wells PS, Morow B, MacKinnon K et al.: Prospective assessment of the natural history of positive D-dimer results in persons with acute venous thromboembolism (DVT or PE). *Thromb Haemost* 2003; 2, 89: 284-287.
  15. Janssen MC, Wollersheim H, Verbruggen B, Novakova IR: Rapid D-dimer assays to exclude deep venous thrombosis and pulmonary embolism: current status and new developments. *Semin Thromb Hemost* 2004, 4; 24: 393-400.

otrzymano/received: 14.05.2012  
zaakceptowano/accepted: 11.06.2012

Adres/address:  
\*Grzegorz Madycki  
Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii CMKP  
Szpital Bielański im. ks. J. Popiełuszki  
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa  
tel.: +48 (22) 569-02-85  
e-mail: g.madycki@interia.pl