Dosaggio del D-dimero nel liquido cerebro-spinale in pazienti affetti da flogosi meningoencefalica

Francesco Mongelli, Maria Luisa Laterza, Carmela Mazzone, Carla Leone, Lucio Tauro
Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

Caro Editore,

Il D-dimero è un piccolo frammento proveniente dall'azione di dissoluzione del sistema fibrinolitico sulla fibrina stabilizzata. Di norma, è costantemente presente nel torrente circolatorio, con valori basali che mostrano ampia variabilità biologica interindividuale (1). Il dosaggio del D-dimero plasmatico ha trovato il suo maggiore utilizzo nella diagnostica della trombosi venosa profonda e/o dell'embolia polmonare (2-4). Poiché è noto il legame tra formazione di fibrina e infiammazione, in via preliminare in questo lavoro si è pensato di dosare il D-dimero nel liquido cerebro-spinale (CSF) come indicatore di flogosi meningoencefalica per ricercare, a diagnosi accertata, una correlazione tra questa condizione e la comparsa endoliquorale del D-dimero, avendo constatato che tale analita risulta indosabile nel CSF in condizioni fisiologiche.

Dopo aver ottenuto il consenso informato, abbiamo selezionato, tra soggetti in attesa di sottoporsi ad anestesia spinale per parto o chirurgia minore, un gruppo di controllo di 20 soggetti adulti, esenti da patologia neurologica in atto. Il CSF era raccolto mediante puntura lombare, in quantità di 2 mL in provette sterili in vetro, prima di procedere alla prevista anestesia spinale. Un secondo gruppo di 20 pazienti ricoverati per sospetta meningite era sottoposto alla puntura lombare per fini diagnostici. Ciascun campione di CSF era utilizzato per eseguire i seguenti esami: valutazione macroscopica del colore e dell'aspetto, glicorrachia, protidorrachia, conta delle cellule nucleate, esami colturali e D-dimero. Quest'ultimo dosaggio era eseguito su analizzatore bioMerieux Vidas, che permette determinazioni quantitative utilizzando un metodo immunoenzimatico "sandwich" (ELFA: "enzyme-linked fluorescent assay").

In tutti i soggetti di controllo, il colore e l'aspetto macroscopico del CSF sono risultati in ambito fisiologico, i valori della glicorrachia e della protidorrachia sono pure risultati all'interno dei limiti di riferimento e gli esami colturali hanno dato esito negativo. Il D-dimero endoliquorale è risultato in tutti i soggetti <45 μg/L, valore che costituisce la concentrazione minima rilevabile con la metodica impiegata. Nella Tabella 1 sono riportati la diagnosi e i dati degli accertamenti di laboratorio eseguiti sul CSF dei pazienti con sospetta sindrome meningea. Successivi accertamenti (esami colturali, sierologici, ricerche di biologia molecolare) hanno permesso di confermare la diagnosi di flogosi meningoencefalica in 18 pazienti, che mostravano tutti concentrazioni misurabili di D-dimero nel CSF. Nei due pazienti in cui il sospetto diagnostico di meningite era successivamente escluso, il D-dimero nel CSF risultava indosabile. L'analisi della regressione ha evidenziato una correlazione inversa tra concentrazione del D-dimero nel CSF e glicorrachia (r= -0,58; P=0,007) e una correlazione positiva tra D-dimero e protidorrachia (r=0,63; P=0,003) e D-dimero e cellularità (r=0,68; P=0,001).

Altri Autori hanno evidenziato l'incremento della concentrazione endoliquorale del D-dimero nel corso di patologie di varia etiologia che comportino il coinvolgimento del distretto meningoencefalico (5); ciò accade in corso di emorragia subaracnoidea e anche nei casi di coinvolgimento del distretto meningoencefalico da parte di alcune neoplasie (es. linfomi) (6). Complessivamente, tali evidenze inducono a considerare la comparsa del D-dimero endoliquorale come un indice di patologia distrettuale ad elevata sensibilità, ma poco specifico. In quest'ottica, il D-dimero potrebbe configurarsi come un indicatore sensibile e rapidamente eseguibile da affiancare alla conta leucocitaria nella diagnosi di laboratorio delle meningiti. Tale ipotesi necessita, tuttavia, di ulteriori studi e approfondimenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Stegnar M, Cuderman TV, Bozic M. Evaluation of pre-analytical, demographic, behavioural and metabolic variables on fibrinolysis and haemostasis activation markers utilised to assess hypercoagulability. Clin Chem Lab Med 2007;45:40-6.
2. Manckoundia P, Pfitzenmeyer P. Deep-vein thrombosis despite a low D-dimer level. J Mal Vasc 2007;32:210-1.
3. De Monye W, Sanson B, Gillavry MR, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:345–8.
4. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism. Arch Intern Med 2002;162:1631–5.
5. Weisfelt M, Determann RM, de Gans J, et al. Procoagulant and fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid from adults with bacterial meningitis. J Infect 2007;54:545-50.
6. Eclache V, Vu T, Le Roux G. D-dimer levels in the cerebrospinal fluid: a marker of central nervous system involvement in neoplastic disease. Nouv Rev Fr Hematol 2004;36:321-4.

Tabella 1
Dati clinici e di laboratorio dei pazienti studiati

ID. Paziente	Aspetto/colore CSF	Glicorrachia*, mg/dL	Protidorrachia**, mg/L	D-dimero CSF, μg/L	Leucociti CSF, mm^3	Diagnosi
MM	Limpido/incolore	45	450	606	10	Encefalite virale
EV	Opalescente/giallo chiaro	30	1680	1386	380	Encefalite batterica
PR	Torbido/giallo chiaro	24	1340	9804	300	Meningite batterica
GG	Limpido/incolore	40	780	1246	20	Meningite virale
ST	Limpido/incolore	40	610	840	45	Meningite virale
PM1	Limpido/incolore	40	570	85	35	Meningite virale
DM	Limpido/incolore	45	620	105	7	Meningite virale
IJ	Limpido/incolore	51	480	85	2	Meningite virale
AM	Limpido/incolore	54	890	762	20	Meningite virale
SR1	Limpido/incolore	42	490	135	10	Meningite virale
SR2	Limpido/incolore	57	500	79	20	Meningite virale
CA	Limpido/incolore	55	440	135	15	Meningite virale
SA	Limpido/incolore	60	450	<45	2	No meningite
EV	Limpido/incolore	58	410	<45	3	No meningite
FM	Limpido/incolore	71	520	75	10	Meningite virale
VE	Limpido/incolore	48	450	70	15	Meningite virale
CA	Limpido/incolore	61	600	79	10	Meningite virale
PM2	Limpido/incolore	73	450	50	4	Meningite virale
NA	Limpido/incolore	55	580	65	2	Meningite virale
VG	Limpido/incolore	44	490	55	2	Meningite virale

CSF, liquido cerebro-spinale.
**Valori di riferimento: 40-75 mg/dL.*
***Valori di riferimento: 150-450 mg/L.*