

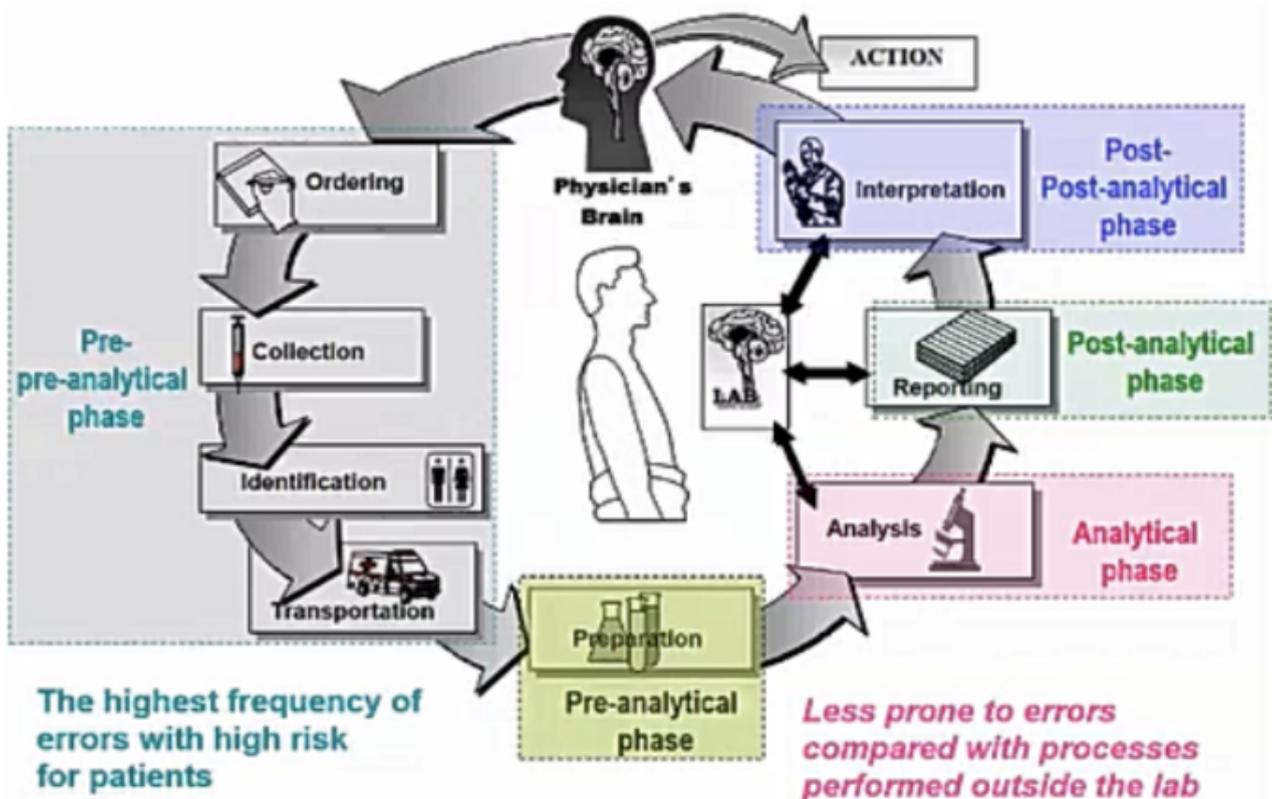
INDICE

Introduzione alla medicina di laboratorio	1
Diagnostica ematologica	9
Diagnostica cardiovascolare	33
Diabete	41
Diagnostica pancreatica esocrina	53
Diagnostica epatica	57
Diagnostica renale	63
Diagnostica delle patologie ossee	82
Diagnostica endocrinologica	89
Gravidanza	106
Marcatori tumorali sierici	118
Sepsi	122
Diagnostica allergoimmunologica	127
Diagnostica delle malattie genetiche	137
Introduzione alla microbiologia clinica	148
Microbiologia clinica - Batteriologia	154
Microbiologia clinica - Virologia	176
Microbiologia clinica - Micologia	193

INTRODUZIONE ALLA MEDICINA DI LABORATORIO

La medicina di laboratorio è una disciplina clinica che si occupa dello studio dei campioni biologici allo scopo di ottenere informazioni utili al *management* del paziente previa loro corretta interpretazione clinica. Il cardine della medicina di laboratorio è il cosiddetto **brain to brain loop**, il quale è schematicamente suddivisibile in **tre fasi**:

1. **Fase pre-analitica.** La fase pre-analitica si articola a sua volta in varie **sub-phases**, ossia la **richiesta dell'indagine** (il clinico, dopo aver formulato una diagnosi di sospetto, chiede al laboratorio di svolgere determinate indagini), il **campionamento** (varia da un semplice prelievo di sangue ad un campionamento un po' più invasivo, come la rachicentesi in caso di sospetta meningite), l'**identificazione del campione** (il campione prelevato è associato al paziente: molto importante, soprattutto se si considerano le implicazioni di un errore nell'associazione) e la **fase di trasporto del campione in laboratorio**.
2. **Fase analitica.** La fase analitica consiste nella vera e propria analisi del campione da parte del laboratorio.
3. **Fase post-analitica.** La fase post-analitica consiste nel *reporting*, ossia nel **refertare le indagini effettuate** e nel **far arrivare tale referto al clinico**, il quale andrà ad interpretare il risultato ottenuto (fase post-post-analitica).



Dopo la fase post-analitica è possibile identificare una **quarta fase**, l'**interpretazione del risultato ottenuto**: questa fase è di competenza del clinico e non del laboratorio, e parliamo di interpretazione in quanto è sempre necessario riportare il risultato ottenuto alle caratteristiche del paziente. Per capire il perché è necessaria la fase di interpretazione si pensi alla Fosfatasi Alcalina (**ALP**, **Alkaline Phosphatase**): ALP è sia un marcatore di colestasi che di deposizione ossea, quindi i suoi livelli sierici aumenteranno sia in caso di colestasi che di aumentata deposizione ossea, come durante lo sviluppo. Se si dovesse riscontrare un aumento dei livelli sierici di ALP, il clinico deve interpretare il risultato e riportarlo all'età del paziente al fine di capire se c'è effettivamente colestasi oppure se l'aumento di ALP è fisiologico e non patologico.

CONCETTO DI APPROPRIATEZZA E DECRETO APPROPRIATEZZA DEL 2016

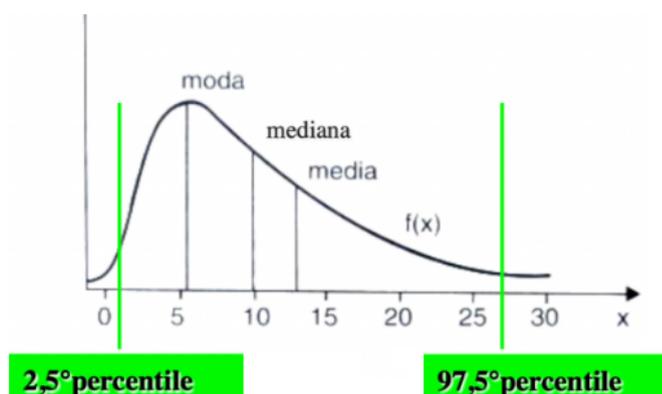
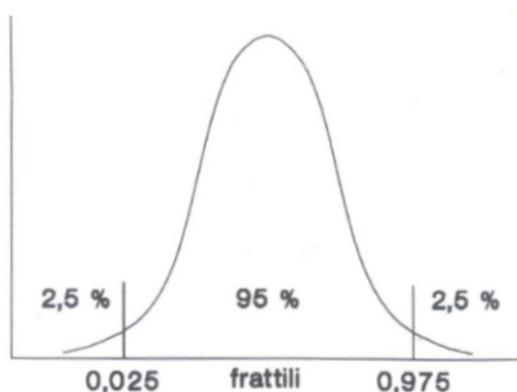
La richiesta, da parte del clinico, di svolgere di determinate analisi deve avere un qualche fondamento: se sono analisi utili al *management* clinico del paziente e non rappresentano uno spreco di risorse, allora è appropriato richiederle. **L'appropriatezza di un test di laboratorio corrisponde al suo grado di efficacia, al suo essere chiaramente indicativo, al suo non essere eccessivo e al suo fornire al clinico informazioni utili circa il management clinico del paziente.**

Il decreto appropriatezza del 2016 definisce le condizioni di erogabilità dell'indagine e le indicazioni di appropriatezza prescrittiva. Le condizioni di erogabilità dell'indagine definiscono, tra le tante cose, la rimborsabilità da parte del SSN, mentre le indicazioni di appropriatezza prescrittiva si occupano di regolamentare quali e quante analisi vanno effettuate in quali pazienti e quali parametri vanno integrati nel pannello al fine di ottenere la migliore valutazione possibile.

- **Quali e quante analisi vanno effettuate in quali pazienti.** Per capire le motivazioni dietro questa limitazione si prende come esempio il dosaggio del Colesterolo e dei Trigliceridi, parametri i cui livelli, qualora fossero troppo alti, rappresentano un fattore di rischio cardiovascolare. Il Colesterolo può essere valutato sia come Colesterolo totale (C_{TOT}) che nelle sue diverse frazioni (**HDL, High Density Lipoprotein, LDL, Low Density Lipoprotein, VLDL, Very Low Density Lipoprotein...**), ma la valutazione delle diverse frazioni del Colesterolo è riservata ai pazienti già affetti da patologie di natura cardiovascolare (**CVD, CardioVascular Disease**) e/o caratterizzati da fattori di rischio che giustificano tale valutazione. Se non ci sono i presupposti per valutare il Colesterolo nelle sue varie frazioni, secondo il decreto appropriatezza sarà possibile valutare solo il Colesterolo totale.
- **Quali parametri vanno integrati tra loro al fine di ottenere la migliore valutazione possibile.** Ci sono alcuni parametri che presi singolarmente non sono in grado di dare al clinico la migliore visione d'insieme possibile, ma che quando integrati tra loro danno al clinico un quadro facilmente interpretabile. Ad esempio, il dosaggio della sideremia andrebbe sempre accompagnato dal dosaggio della Ferritina, in quanto questi due parametri sono tra loro complementari e, insieme, danno al clinico un quadro molto più chiaro sul bilancio del Ferro.

COSA BISOGNA SAPERE PRIMA DI RICHIEDERE UN TEST DI LABORATORIO

- **Fisiologia dell'analita e meccanismi fisiopatologici che possono farne variare i livelli.** Il clinico deve conoscere varie caratteristiche dell'analita al fine di richiedere un test di laboratorio con un solido rationale sottostante. Le principali caratteristiche da conoscere sono la **struttura dell'analita** (per esempio, la Bilirubina può esistere in forma idrosolubile e non idrosolubile, ed è importante da sapere in quanto le due forme si distribuiscono in maniera diversa all'interno dei diversi compartimenti), la **sorgente dell'analita** (bisogna da quali e quanti tessuti viene prodotto, e se più tessuti diversi sono in grado di produrlo), la **modalità di eliminazione dell'analita** (se un analita è eliminato per via renale e se ne ritrovano livelli sierici aumentati, è plausibile che ci siano problemi nella sua eliminazione e, quindi, patologie renali varie ed eventuali), l'**emivita dell'analita** (se in seguito ad un danno tissutale aumentano i livelli sierici di un determinato analita, conoscerne l'emivita ci aiuta a predire in quanto tempo i suoi livelli sierici rientrano) e le **cause di variazioni dei livelli dell'analita** (sia fisiologiche, come ad esempio età e gravidanza, che patologiche).
- **Intervalli di riferimento dell'analita.** Un intervallo di riferimento è un intervallo di valori corrispondente al 95% dei valori riscontrati in una popolazione di riferimento. Viene calcolato in modo da lasciare due "code" del 2,5% a destra e a sinistra. **La rappresentazione grafica di un intervallo di riferimento può essere una curva standard** (anche chiamata normale o parametrica) **o una curva non standard** (anche chiamata non normale): la curva standard è costruita a partire dalla media \pm la deviazione standard (**SD, Standard Deviation**), mentre la curva non standard è costruita a partire dai percentili, in particolare a partire dal 2,5esimo e dal 97,5esimo.



- **Eventuali interferenze di dosaggio.** L'interferenza può essere *in vivo*, ad esempio nel caso di un trattamento farmacologico che attivamente modifica i livelli sierici dell'analita, oppure può essere *in vitro*: in quest'ultimo caso un esempio è rappresentato da un'elevata trigliceridemia, che determina opacità del siero e che altera in modo attivo il dosaggio dell'Amilasi effettuato su quel campione.

PERCHÉ RICHIEDERE UN TEST DI LABORATORIO

- **Screening.** Lo *screening* è una procedura effettuata su pazienti asintomatici, e tendenzialmente sani, ma che si caratterizzano per essere stati (o essere attualmente) esposti a fattori di rischio, per presentare familiarità per una patologia o per una neoplasia... e si pone come obiettivo quello di operare una *early detection* della patologia o della neoplasia al fine di intervenire in maniera preventiva o, in caso di neoplasia, quando questa si trova ancora in un *early stage* tale che l'eradicazione è molto più semplice e meno traumatica per il paziente. Nell'ambito dello *screening* rientrano lo **screening prenatale** (obbligatorio in Italia per tre patologie: fibrosi cistica, ipotiroidismo congenito e fenilchetonuria), lo **screening in corso di gravidanza per *Toxoplasma Gondii*** (contrarre la toxoplasmosi in gravidanza può esitare in malformazioni fetali o addirittura nell'aborto per morte fetale intrauterina), lo **screening per Sars CoV-2** e le varie metodiche di **screening oncologico**, importanti nei pazienti affetti da sindromi tumorali familiari o caratterizzati da un certo *degree* di familiarità per una neoplasia.
- **Diagnosi.** I test di laboratorio possono essere richiesti per confermare una diagnosi di sospetto. In questo caso bisogna però ricordare che **alcune indagini possono essere richieste in urgenza a causa della tempestività con cui deve essere instaurata la terapia** (come la valutazione della glicemia, in quanto in caso di ipoglicemia grave il paziente deve essere sottoposto ad una flebo di glucosata il prima possibile onde evitare lo *shock* e nei casi più gravi l'*exitus*, oppure il dosaggio delle Troponine nei pazienti che lamentano dolore toracico per escludere o per confermare un IMA), mentre **la stragrande maggioranza delle indagini vengono richieste prima di attuare un trattamento** (chirurgico o farmacologico che sia) **al fine di valutare lo stato di salute generale del paziente.**
- **Monitoraggio.** È possibile richiedere test di laboratorio volti al monitoraggio di specifici analiti i cui livelli sierici correlano con la progressione e/o con la remissione di una patologia, oppure di specifici analiti i cui livelli sierici possono variare in corso di terapia farmacologica (nei pazienti in trattamento con Statine è possibile valutare i livelli di Colesterolo per valutare la sua risposta alla terapia, oppure è possibile valutare i livelli di Transaminasi in caso di terapia farmacologica con un farmaco notoriamente epatotossico).
- **Finalità medico-legali.** In questo caso i test di laboratorio sono volti alla ricerca di marcatori di abuso di alcool, di droghe e quant'altro.
- **Scopo di ricerca.** L'esecuzione di test di laboratorio a scopo di ricerca **necessitano del consenso informato.**

⚠ TIPOLOGIE DI CAMPIONI BIOLOGICI ⚠

I principali campioni biologici sono rappresentati dall **sangue**, dalle **urine**, dalle **feci**, dai **liquidi biologici** (come il *liquor cerebrospinale*) e dal **liquido amniotico o dai villi coriali** (entrambi campioni usati nella diagnostica prenatale).

- **Sangue.** Il sangue è il campione sul quale si effettuano la maggior parte delle analisi di laboratorio. Lo si preleva solitamente a livello della **vena cubitale mediana**, in quanto in quella zona è più facile non andare a lesionare alcuna struttura nervosa in corso d'opera. L'ago da prelievo è un complesso formato da tre strumenti distinti: l'**ago butterfly** (ago a doppia estremità tagliente così chiamato a causa delle estremità laterali che ricordano le ali di una farfalla), la **camicia** (struttura cava all'interno della quale andrà collocato il *vacutainer*) e il **vacutainer** (da *vacuum*, vuoto, e *container*, contenitore: sono le provette all'interno delle quali viene raccolto il campione di sangue, e in base al colore del tappo del *vacutainer* il laboratorio saprà quali indagini effettuare, vedi dopo). Il *butterfly* è dotato di un tubicino, attraverso il quale si realizza il passaggio del sangue e può essere collegato alla camicia. All'interno della camicia si posiziona infine il *vacutainer*.



- **Urine.** Il prelievo di urine è il prelievo meno invasivo in assoluto, ma il problema è che se ne occupa spesso e volentieri il paziente stesso: questo significa che il clinico deve istruire il paziente su come effettuare il prelievo e su quali regole rispettare al fine di non invalidare l'analisi. **Le urine si raccolgono di mattina a partire dal mitto intermedio (si scarta il primo mitto)** in quanto serve a pulire le vie urinarie e includerlo nella raccolta significa quindi attivamente contaminare il campione). Perché raccogliere le urine al mattino? Perché, tendenzialmente, le urine al mattino sono in quantità maggiore, sono più ricche degli analiti di nostro interesse e, dovendo essere analizzate nell'immediato post-campionamento, è più semplice mandarle in laboratorio per farle analizzare.
- **Feci.** L'esame delle feci è molto utile nella diagnosi di alcune patologie, come la pancreatite cronica (nella quale si ha spesso un aumento dell'Elastasi fecale), oppure nello *screening* di alcune neoplasie gastrointestinali, nelle quali non è raro ritrovare sangue occulto nelle feci.
- **Liquidi biologici.** Alcuni dei liquidi biologici che possono essere analizzati sono il **liquor cerebrospinale**, il quale viene prelevato tramite puntura lombare (**LP, Lumbar Puncture**), e i liquidi accumulatisi in corso di versamento (come il liquido ascitico e il liquido pleurico in corso di versamento pleurico, prelevati rispettivamente tramite paracentesi e toracentesi).
- **Liquido amniotico e villi coriali.** Sono tessuti prelevati nell'ambito della diagnostica prenatale.

VACUTAINERS USATI IN LABORATORIO E COLORE DEI LORO TAPPI

Range	Color Coding	Additive	Type	Blood Draw	Tube Size (mm)	Clinical Use
Serum Blood Collection Tubes	 (Red)	Plain (No Additive) Clot Activator	Vacuum & Non - Vacuum	4 ml 4 ml 6 ml	13 x 75 13 x 75 13 x 100	Serum Biochemistry Drug Monitoring & Serum Immunology Test
	 (Yellow)	Clot Activator with Gel	Vacuum & Non - Vacuum	4 ml 6 ml	13 X 75 13 X 100	Serum Biochemistry Drug Monitoring & Serum Immunology Test
Whole Blood Collection Tubes	 (Lavender)	K3 EDTA K3 EDTA K2 EDTA	Vacuum & Non - Vacuum	2 ml 3 ml 2 ml	13 X 75 13 X 75 13 X 75	Hematology Test
	 (Black)	ESR	Vacuum	2 ml	13 X 75	Sedimentation Rate Test
Plasma Blood Collection Tubes	 (Grey)	Sodium Fluoride + Potassium Oxalate	Vacuum & Non - Vacuum	2 ml	13 X 75	Glucose Test (Analysis of Blood Sugar)
	 (Light Blue)	Sodium Citrate (3.2%)	Vacuum & Non - Vacuum	2 ml	13 X 75	Coagulation Test
	 (Green)	Lithium Heparin	Vacuum & Non - Vacuum	2 ml	13 x 75	Emergency Biochemistry & Plasma Biochemistry Test