

I biomarcatori nell'urgenza: grandi opportunità o costosi confondenti?

Mario Cavazza

In area di emergenza vengono quotidianamente affrontate emergenze cliniche assai diversificate, per sintomo di presentazione, rischio evolutivo, incidenza epidemiologica e necessità diagnostiche. Molte di queste costituiscono la sfida maggiore che il medico di emergenza deve affrontare nel contesto di un lavoro "multitasking", con grande rumore di fondo e tanti elementi distraenti, e con una sempre maggiore necessità di operare "presto e bene", sia in termini di efficacia che di efficienza. L'utilizzo dei biomarcatori come ausilio diagnostico in alcuni quadri clinici (la dispnea, il dolore toracico e la sepsi ne sono i più significativi esempi), costituiscono da qualche tempo un affascinante e promettente campo di ricerca e di applicazione, pur essendosi anche evidenziati alcuni limiti e forse anche qualche rischio.

L'esempio di un biomarcatore ormai storico, la troponina, è emblematico di questa situazione. Dalla prima determinazione ormai datata di questo elemento specifico di morte cellulare miocardica sono passati molti anni e, nel tempo, si sono succeduti numerosi metodi di dosaggio plasmatico, tanto da parlare di sistemi di prima, seconda, terza e quarta generazione, fino agli ultimi, denominati, forse non del tutto appropriatamente, ad alta sensibilità. Parallelamente all'incremento della capacità diagnostica di dosare valori sempre più bassi (e quindi in popolazione di sempre più "normali") con aumento della sensibilità, si è andato perdendo in "specificità", con riduzione dei falsi negativi sì, ma con incremento importante di falsi positivi, o sarebbe meglio dire, di "nuovi" positivi, con valori in un'area "grigia" assolutamente da esplorare in termini di diagnosi e prognosi. In relazione a questi dati di ricerca le società cardiologiche mondiali hanno effettuato una revisione della definizione dell'infarto miocardico acuto modificandola in modo sostanziale rispetto a quanto stabilito fino ad alcuni anni fa (1).

Altri biomarcatori sono quindi stati testati per cercare di discriminare, nella grande popolazione dei "dolori toracici" quelli causati da una sindrome coronarica acuta da quelli non da essa determinati (2), ipotizzando anche di adottare una strategia definita "multi marcatore", ove accanto a uno o più biomarcatori veri e propri si associassero anche elementi clinici e/o strumentali consolidati.

Un approccio analogo è stato adottato per un altro sintomo cardine del Pronto Soccorso, la "dispnea acuta", che costituisce, come il dolore toracico, uno dei motivi di accesso più frequenti. Tale sintomatologia può essere determinata da quadri patologici interessanti due apparati "vitali" quale il cuore o il polmone e gravata, come nell'altro caso, da alto rischio evolutivo e, quindi, da grande responsabilità per il medico di urgenza. Il biomarcatore in questo caso chiamato in causa è il BNP (o il suo omologo NT-proBNP), che fin dalla sua comparsa sulla scena scientifica ha dato grandi suggestioni sia ai clinici che ai ricercatori, tanto da essere inserito ufficialmente nel percorso diagnostico dello scompenso cardiaco validato dalle società cardiologiche (3). Da allora tantissimi sono stati gli studi effettuati tesi a cercare di comprendere limiti e opportunità fornite al medico di urgenza sia come aiuto nel discriminare tra origine cardiaca e origine polmonare, sia nel comprendere la predittività evolutiva di questo elemento, guidando nella corretta attivazione di risorse terapeutiche e logistiche per quel paziente in quel momento.

In questo numero viene presentato il lavoro di Villa e coll. nel quale vengono analizzate le informazioni derivate dall'esame di pazienti giunti in Pronto Soccorso per dispnea acuta e nei quali veniva effettuato il dosaggio plasmatico del peptide NT-proBNP. L'interesse per questo lavoro è stimolato dalle considerazioni che gli autori fanno in conclusione: il biomarcatore non aumenta il potere diagnostico (e quindi non è determinante) in *tutti* i pazienti con dispnea acuta, mentre migliora in modo significativo l'accuratezza diagnostica in quelli in cui lo *score* clinico e radiologico non è conclusivo per un *rule in* o *rule out* di un determinato quadro morboso. Queste considerazioni concordano peraltro con quanto già espresso in letteratura (4), ma invitano tutti alla continua riflessione su *quando* e *come* utilizzare correttamente un biomarcatore in area di emergenza e sulla qualità e quantità di informazioni che possiamo avere in uno specifico contesto. Questo peraltro è determinato da un lato dalla corretta valutazione del dato clinico-strumentale definibile come di primo livello, dall'altro dall'aggiunta dell'analita e di nuove promettenti tecnologie utilizzabili in Pronto Soccorso (5).

È chiaro a tutti che ancora tanta strada dovrà essere percorsa per poter capire bene che cosa possono portare questi biomarcatori in termini di supporto e di indicazione in modo da essere realmente costo-efficaci. Il rischio della "moda" passeggera può essere anche molto alto, ma non ritengo che sia più possibile permettersi un utilizzo non corretto e non pesantemente sostenuto da evidenze scientifiche incontrovertibili, di risorse costose e anche a volte non conclusive. È necessario che sempre più gli specialisti dei vari settori trasversalmente interessati, medici di laboratorio, cardiologi, medici

d'urgenza, internisti si confrontino in modo assolutamente interdisciplinare e "tra pari" per definire ambiti di intervento, prospettive e limiti di quei biomarcatori che si sono affacciati e si affacceranno nei prossimi anni.

Bibliografia

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simmons ML, Chaitman BR. Third Universal definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2012, doi:10.1093/eurheart/ehs 184
2. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Monzani V, Tubaro M, Volpe M, Moscatelli P, Vernocchi A, Cavazza M, Galvani M, Cappelletti P, Marenzi G, Ferraro S, Lombardi A, and Peracino A. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for Emergency Department chest pain patients: the case of copeptin. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50 (2): 243-253.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14 (8): 803-69.
4. Daniels LB, Bhalla V, Clopton P, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Jesse R, Maisel A. B-type natriuretic peptide (BNP) levels and ethnic disparities in perceived severity of heart failure: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study of BNP levels and emergency department decision making in patients presenting with shortness of breath. *J Card Fail.* 2006 May; 12 (4): 281-5.
5. Di Somma S, Navarin S, Giordano S, Spadini F, Lippi G, Cervellin G, Dieffenbach BV, Maisel AS. The emerging role of biomarkers and bio-impedance in evaluating hydration status in patients with acute heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 19 (0): 1-13. doi: 10.1515/cclm-2012-0289.