

# 94 Ri VIEW

Diagnostica del liquor

RUMA – screening  
delle droghe

Lipoproteina(a)

**CASES: CLINICAL LABORATORY  
PROBLEM SOLVIN**

# INDICE

- 3** Editoriale  
Diagnostica al passo con i tempi
- 4** RUMA – Raccolta delle urine sotto controllo visivo:  
serve per forza?  
Dr. rer. nat. Jörg Oliver Thumfart
- 9** Intervista  
Medicina di laboratorio basata sui sintomi  
come nasce una nuova piattaforma?  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA  
Prof. Dr. med. Harald Renz, Direttore  
Dr. Daniel Caminada
- 12** Diagnostica del liquor  
Un esame essenziale nei quadri neurologici  
Dr. rer. nat. Thomas Lung
- 19** In che modo i marcatori farmacogenetici  
possono evitare il rischio di effetti collaterali  
nella terapia con statine?  
Prof. Dr. med. Stefan Russmann  
Sarah Parejo
- 22** Febbre Q  
Virginia Grünig  
Dr. med. Florian Desgranges
- 25** Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*  
in un paziente affetto da AIDS  
Virginia Grünig  
Dr. med. Florian Desgranges
- 28** Lipoproteina (a): un parametro che,  
una volta nella vita, dovrebbe venir misurato  
Manon Beauman, PhD
- 31** POCT in contesti di clienti complessi  
Manuel Seiler
- 33** Benvenuti nel laboratorio di formazione  
di Dr. Risch a Vaduz  
Madeleine Helfenberger
- 36** Recensione  
26° simposio di diagnostica  
Communications & Marketing  
gruppo Dr. Risch
- 37** 27° simposio di diagnostica  
Non-communicable diseases –  
Rilevanza per la pratica  
Communications & Marketing  
gruppo Dr. Risch
- 38** Upcoming Events  
Communications & Marketing  
gruppo Dr. Risch
- 39** Sondaggio alla clientela 2022  
Communications & Marketing  
gruppo Dr. Risch

## RiVIEW 94 – Novembre 2022

### Colophon

Responsabili del contenuto di questo numero:  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA  
Dr. med. Martin Risch, FAMH

### Layout/concezione

IDconnect design solutions | id-connect.com  
Dr. Risch, Communications & Marketing, Vaduz



SN EN ISO / IEC 17025:2018  
ISO / IEC 17025:2017  
Accreditato da SAS \*

# DIAGNOSTICA

## AL PASSO CON I TEMPI

### Care lettrici, cari lettori

Benché nella RiVIEW 94 fossimo tentati di scrivere di cambiamenti tariffari nella medicina di laboratorio o del protrarsi della pandemia da COVID-19, per questo numero abbiamo invece consapevolmente scelto di fornirvi informazioni estremamente istruttive sull'intero scibile della medicina di laboratorio. Potrete quindi approfondire le vostre conoscenze delle attuali possibilità nella diagnostica del liquor, sapere se negli screening delle droghe mediante RUMA sia necessario il controllo visivo alla raccolta dell'urina e perché la determinazione della lipoproteina (a) dovrebbe venir eseguita almeno una volta nella vita adulta.

Inoltre questo numero è completato da tre casi della nostra serie «Clinical Laboratory Problem Solving» - tutti ugualmente interessanti e d'attualità - sulla minimizzazione dei rischi per mezzo dei marker farmacogenetici, sulla diagnostica della febbre Q cronica e sulla polmonite in un paziente affetto da AIDS.

### FATECI CONOSCERE LA VOSTRA OPINIONE

Inoltre vi chiediamo gentilmente di partecipare al nostro prossimo sondaggio clienti a novembre. Con la vostra esperienza e la vostra valutazione fornirete un contributo prezioso all'evoluzione incentrata sulla clientela di Dr. Risch. Per la prima volta conduciamo un sondaggio online nell'intero gruppo con un partner esterno specializzato - l'Empiricon AG di Berna. Vi preghiamo di utilizzare questa piattaforma per uno scambio d'opinioni con Dr. Risch.

### SIETE CALDAMENTE INVITATI

Con grande piacere vi annunciamo il 27° simposio di diagnostica di Dr. Risch, che si terrà il 9 marzo 2023 alla SAL di Schaan sul tema «Non-communicable diseases - Relevanz für die Praxis». Seguirà a breve un invito personale.

Vi auguriamo una piacevole lettura dell'attuale numero di RiVIEW.

Restate in salute!

Cordiali saluti



Dr. med. Martin Risch, FAMH



Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

# RUMA - RACCOLTA DELLE URINE SOTTO CONTROLLO VISIVO: SERVE PER FORZA?

Dr. rer. nat. Jörg Oliver Thumfart  
FAMH Chimica clinica e  
Microbiologia medica (BS), EuSpLM  
Dr. Risch  
joerg.thumfart@risch.ch

## PREMESSA

Questo articolo non tratta l'analitica delle droghe con le relative problematiche, bensì l'ottenimento di campioni di urina validi per tale analitica.

## SCREENING DELLE DROGHE SULL'URINA

L'urina è il materiale del campione più adatto per lo screening delle droghe. Analiticamente questa matrice è meno complessa rispetto ad es. al siero e le interferenze da sostanze impreviste sono meno frequenti. Inoltre la raccolta è semplice (non invasiva) e quindi può venir eseguita anche da persone che non siano operatori sanitari (ad es. in istituti o sul posto di lavoro). Nell'urina vengono raggiunte concentrazioni maggiori rispetto al sangue. Pertanto le sostanze in questione sono rilevabili più a lungo (Fig. 1).

## RAPPORTO MEDICO-PAZIENTE NEL CONTESTO DELLE TOSSICODIPENDENZE

Di norma un paziente e il suo medico curante hanno lo stesso interesse. Il paziente ha dei disturbi e dal suo medico si aspetta un trattamento adeguato e la guarigione. Per raggiungere l'obiettivo è disposto a collaborare fattivamente. Per il paziente il medico è una persona di sua fiducia che lo aiuta sulla via verso la guarigione. Diversa è invece la situazione nell'ambito della medicina delle dipendenze. In questo contesto accade spesso che né il trattamento né la scelta del medico siano atti volontari. Vengono intenzionalmente fornite indicazioni errate e vengono commessi tentativi di falsificazione. Perché? Il paziente non vede il problema della «tossicodipendenza» allo stesso modo di chi lo circonda. Pertanto l'operatore o il medico che lo segue è percepito come un avversario. Spesso la terapia non è la conseguenza dell'essersi reso conto di avere un problema medico, bensì un'imposizione del datore di lavoro o di un'autorità. Per altro i pazienti hanno anche molto da perdere: possono essere in gioco la licenza di condurre, il posto di lavoro, l'autorità parentale sui figli o altro. La persona alle prese con una dipendenza giunge spesso alla conclusione che un risultato del test positivo vada evitato con ogni mezzo possibile.

## MANIPOLAZIONE DELLE URINE

Si pone quindi il problema di evitare i tentativi di falsificazione nella raccolta delle urine destinate agli screening delle droghe. Spesso la soluzione adottata consiste nel controllo visivo diretto. Questo approccio è tuttavia sgradevole, tanto per il paziente (per cui può comportare stress psichico e ritenzione dell'urina) che per la persona addetta al controllo. A livello organizzativo è spesso difficile da attuare, in quanto deve essere disponibile una persona dello stesso sesso. Però gran parte dei pazienti tossicodipendenti (il 70-80% circa) sono uomini mentre, viceversa, gran parte del personale degli studi sono donne. Inoltre vi sono ottime descrizioni e tutorial su come aggirare il controllo visivo. In commercio sono disponibili appositi kit per falsificazione

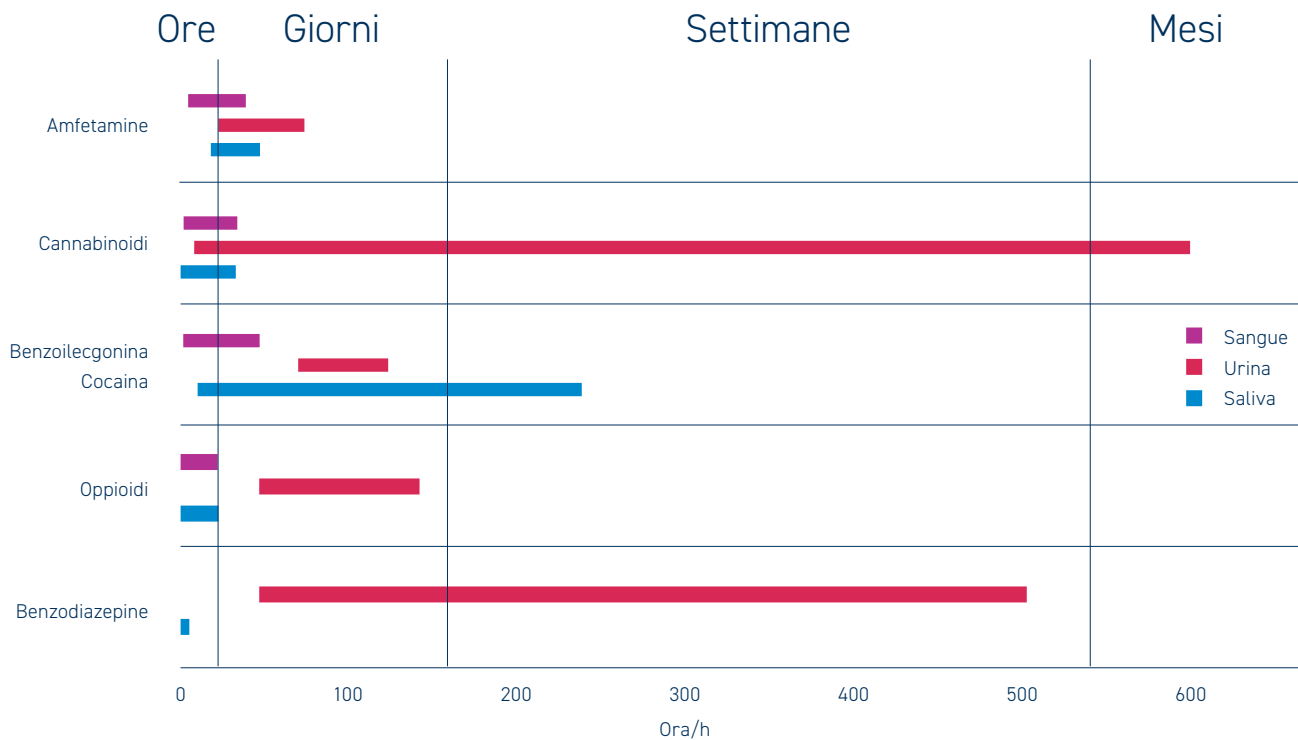


Fig. 1: Rilevabilità delle droghe in diverse matrici

(sistemi a cintura con tubicini collegati a un pene artificiale) o condom pieni di urina altrui nell'ano o in vagina o ancora è possibile convogliare nella vescica mediante catetere dell'urina altrui «pulita». Il controllo visivo valido può essere compromesso anche dalle condizioni locali o dalle altre mansioni della persona addetta – infatti lo studio medico deve rimanere operativo.

Inoltre esistono diverse possibilità di contraffazione delle urine che sono molto difficili da scoprire anche con un buon controllo visivo. Per tali motivi il controllo visivo non è più in linea con lo stato della scienza e della tecnica.

Oltre alla falsificazione dell'urina vi sono altri approcci alla manipolazione. Questi includono la diluizione, ad es. interna, bevendo moltissimo o esterna, mediante aggiunta di urina altrui o d'acqua: in questo caso l'obiettivo è quello di ridurre l'eventuale droga presente al di sotto del cut-off del sistema di rilevamento. Un approccio ancora differente è la manipolazione chimica, ad es. con sapone, detergente per WC o simili, nella speranza di impedire il rilevamento degli stupefacenti.

### I MARCATORI RUMA PER ESCLUDERE LA CONTRAFFAZIONE DELLE URINE

Vi sono quindi molti approcci per falsificare gli screening delle droghe. Tuttavia il controllo visivo diretto non è il sistema ottimale. La soluzione può consistere invece nell'identificare l'urina in maniera sicura.

È possibile farlo tramite un esame genetico, che però richiede il consenso informato della persona che si sottopone al test. Anche questo è difficile nel contesto delle tossicodipendenze. Inoltre questa soluzione è estremamente costosa e presta il fianco a cavilli giuridici. In questo modo non si affronta nemmeno il problema della modificazione chimica.

Una soluzione migliore consiste nel corredare l'urina con una sorta di «codice a barre» avente forma di una sostanza aggiuntiva che la persona deve bere prima di raccogliere l'urina.

Queste sostanze devono rispondere ad alcuni requisiti, tra cui: innocuità per il soggetto, possibile assunzione orale, riassorbimento rapido, la sostanza marcatrice o le sostanze marcatrici devono venir escrete immodificate tramite i reni, l'escrezione dei marcatori deve essere relativamente rapida, i marcatori non devono influenzare l'analitica delle droghe e non devono essere influenzati dalla stessa, i marcatori devono essere relativamente semplici da rilevare, devono essere sostanze «facili» dal punto di vista della regolamentazione (niente medicinali, prodotti diagnostici, dispositivi medici, sostanze pericolose).

Un sistema di marcatori rispondente a questi requisiti esiste ed è disponibile in commercio. Si tratta di marcatori a base di PEG – polietilenglicoli. Queste sostanze soddisfano le condizioni elencate in precedenza e sono impiegate sia nell'ambiente che sul e nel corpo umano. Sono utilizzate ad esempio come riempitivi ed eccipienti in cosmetici e farmaci. Non hanno alcun'azione propria. Inoltre per questi marcatori esiste un'analitica sicura e affidabile.

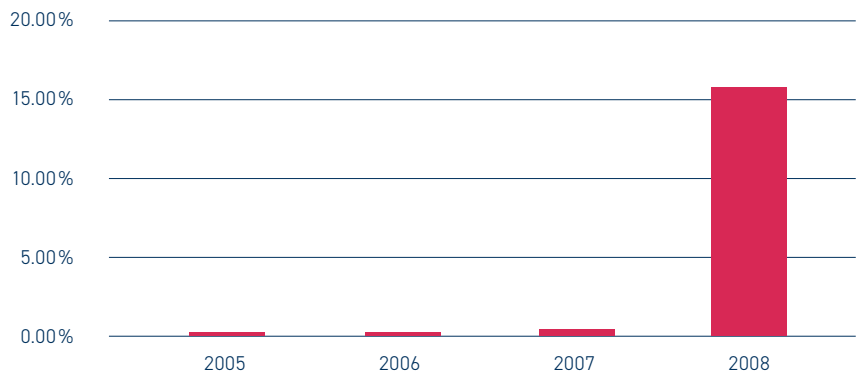


Fig. 2: Urina manipolata scoperta prima e dopo l'introduzione di marcatori in una prigione.

Dr. M. Riedel, MD thesis 2008

### CHIARIMENTO DI ALTRI APPROCCI ALLA MANIPOLAZIONE

Il caso più frequente è probabilmente il rilevamento di una diluizione. Un marcatore consolidato per questa applicazione è la creatinina urinaria. I valori limite di creatinina possono essere fisiologicamente aumentati, ad es. dopo aver fatto sport e sforzi fisici. Oppure possono essere ridotti, se dopo il lavoro, per dissetarsi, si sono bevute quantità di liquidi importanti ma, appunto, commisurate al dispendio. Esiste un ampio intervallo che diverge dai valori normali dell'urina (2a urina del mattino), ma non rappresenta ancora una falsificazione. D'altro canto vi sono concentrazioni di creatinina urinaria che possono indicare - o addirittura costituire quasi un'evidenza di - una contraffazione. Per identificare questo limite ci atteniamo all'attuale linea guida del SCDAT. A seconda del valore di creatinina, mediante successiva misurazione del peso specifico del campione di urina.

La manipolazione chimica con l'obiettivo di interferire con il rilevamento delle droghe è il minore dei problemi dal punto di vista dell'analitica. Per lo screening si usano infatti test immunologici che, ormai, sono estremamente robusti rispetto alle sostanze interferenti. Inoltre - quando sono richiesti screening delle droghe con marcatori RUMA - impieghiamo un test che richiede una reazione cromatica sensibile alle interferenze. In questo modo si rileva l'aggiunta di sostanze interferenti (ad es. glutaraldeide, ipoclorito, tra gli altri).

### IL SISTEMA DI MARCATORI RUMA

In questo caso si parla di «sistema» in quanto include l'accertamento delle manipolazioni mediante scambio dell'urina, ma anche l'evidenziazione della diluizione e delle manipolazioni chimiche.

Il sistema basato su marcatori PEG è brevettato e commercializzato da RUMA GmbH. Il gruppo Dr. Risch è l'unico partner per la distribuzione e le analisi per la Svizzera. L'analitica e le analisi richiedono una certificazione; l'utilizzo in una struttura necessita di una formazione da parte di Dr. Risch. Come anche per altre analisi di laboratorio, questa analitica è regolarmente monitorata mediante controlli di qualità interni e prove interlaboratori esterne.

Questo approccio regolamentato da parte del titolare dei diritti ci consente di formare adeguatamente i nuovi utilizzatori del sistema. Ciò favorisce un'esecuzione ottimale sia nello studio che nell'analitica.

Ma se il sistema è noto, si deve ipotizzare che anche le persone che si sottopongono al test potrebbero conoscerlo. Quindi si deve sospettare che parte della soluzione da bere contenente il marcatore possa essere trattenuta nel cavo orale (ad es. in una spugnetta) e successivamente miscelata a urina pulita da droghe portata con sé. Per escludere casi del genere la soluzione da bere è miscelata a saccarosio. Questo disaccaride viene scomposto nel corpo in glucosio e fruttosio. Quindi si verifica se il saccarosio è rilevabile nell'urina. Nel caso lo sia, va presunto che la soluzione con il marcatore sia stata «aggiunta mediante sputo».

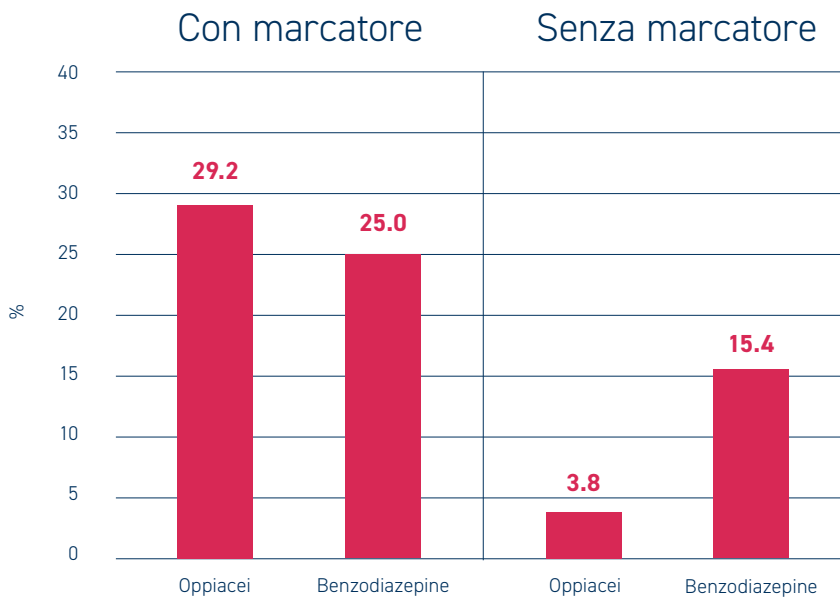


Fig. 3: Risultati positivi degli screening antidroga in un centro di aiuto ai tossicodipendenti ambulatoriale con e senza marcatori.

Anche per quanto riguarda i pazienti si dimostra che dopo l'introduzione del sistema di marcatori si ottengono molti più risultati positivi rispetto a prima.

Schneider HK, Ruhl B, Meyer K, Keller R, Bachmund M (2008). Efficacy of a Polyethylene Glycol Marker System in Urine Drug Screening in an Opiate substitution program, Eur Addict Res 2008;14:186-189

### EFFETTI DELL'INTRODUZIONE DEL SISTEMA DI MARCATORI RUMA

RUMA ha convalidato il suo sistema nell'ambiente più difficile immaginabile: nelle prigioni. In questo contesto il consumo di droghe è diffuso e le persone che devono sottoporsi ai test hanno tutto il tempo di studiare le possibilità di falsificazione e manipolazione. L'introduzione dei test con i marcatori RUMA ha portato a ottenere un risultato chiaro (Fig. 2):

Prima dei RUMA – nonostante il controllo visivo – le manipolazioni non venivano scoperte quasi mai. Dopo l'introduzione invece la quota di urine manipolate scoperte è molto significativa.

L'ambiente delle prigioni non è certamente rappresentativo della situazione normale dei tossicodipendenti (o ex tali). Tuttavia, occorre tener presente che nelle tossicodipendenze le ricadute sono molto frequenti e quindi bisogna valutare in maniera critica le indicazioni dei pazienti. È quanto dimostra il diagramma di cui sopra (Fig. 3):

### ESECUZIONE NELLO STUDIO O IN UNA STRUTTURA PER SCREENING ANTIDROGA

Innanzitutto è possibile preparare la soluzione da bere per tutta la giornata (ad es. tè con del normale zucchero alimentare). Possono essere preparate anche tutte le richieste di analisi di laboratorio (dati della struttura, dati dei pazienti, analitica (RUMA e screening delle droghe rilevanti)).

Quando arriva la persona che deve sottoporsi al test gli viene chiesto di svuotare la vescica (senza sorveglianza). Quindi in sua presenza – consigliamo di far così per rafforzare la fiducia tra la struttura e la persona – il marcatore è aggiunto alla soluzione da bere. La persona beve rapidamente circa 200 ml di soluzione. Sul flaconcino del marcatore è presente un codice a barre destinato al laboratorio. Lo studio o la struttura non sa quale marcatore è somministrato e ciò è totalmente sottratto al suo controllo. L'adesivo con il codice a barre è applicato sulla richiesta delle analisi di laboratorio.

Quindi la persona che deve eseguire lo screening ha 40 minuti di tempo libero a sua disposizione.

È importante che la prima urina venga raccolta non prima di 40 minuti e sia utilizzata per l'analitica. La raccolta NON avviene sotto controllo visivo, bensì come ogni raccolta di urina normale. Nelle strutture operanti in regime di ricovero è anche possibile somministrare il marcatore alla sera e lavorare con un campione della minzione successiva, ad es. il mattino successivo.

L'urina è quindi conservata, raffreddata, nella struttura finché il campione può essere inviato al laboratorio.

### VANTAGGI DELL'ANALITICA CON MARCATORI RUMA

- Si elimina il controllo visivo che è sgradevole sia per la persona che si assoggetta al test che per il sorvegliante.
- Il sistema con marcatore risulta più gradito alla persona che deve eseguire lo screening e in questo modo si migliorano sia la compliance che la terapia.
- Le falsificazioni possono essere rilevate in maniera oggettiva.
- Pianificabilità nettamente migliore della raccolta di campioni urinari.

Dati i vantaggi in termini di pianificabilità e di impiego delle risorse dello studio, per quanto riguarda la valutazione economica di questo parametro, ipotizzo addirittura dei risparmi di costi reali per le strutture che lo implementano.

Un aspetto fondamentale è che il sistema RUMA rende massicciamente più difficile la falsificazione. In questo modo, a livello di terapia, è possibile tematizzare il problema – perché si sono verificati il consumo/la ricaduta – molto più rapidamente. Le altrimenti infinite discussioni relative alla procedura («Campione scambiato in laboratorio...») sono eliminate quasi del tutto.

Nel caso abbiamo suscitato il suo interesse e intenda usare il sistema di marcatori RUMA nella sua struttura si rivolga al consulente alla clientela competente, che sarà lieto di fornirle tutte le informazioni.

### TRATTAMENTO IN LABORATORIO

Nel laboratorio la manipolazione è la medesima di quella degli altri campioni di urina. Vengono effettuati gli accertamenti consueti: creatinina urinaria e lo screening delle droghe richieste nell'urina. Inoltre rileviamo il marcatore RUMA. Vi sono diversi marcatori e quindi anche la conservazione di precedenti campioni parziali con marcatore offre a una persona che deve sottoporsi al test e che intende procedere alla contraffazione scarse possibilità di «azzeccare» casualmente il marcatore giusto, ossia lo stesso di un campione precedente o di un altro campione con marcatore. Nel laboratorio Dr. Risch il marcatore somministrato è quindi letto tramite il codice a barre e confrontato con quello individuato. Inoltre verificiamo anche la presenza del saccarosio. In aggiunta – a seconda del valore di creatinina – si procede alla successiva determinazione del peso specifico dell'urina. Nel caso da parte nostra o del mittente si sospetti una manipolazione è eseguita, di concerto con il mittente, l'ulteriore analitica. La trasmissione dei referti avviene con la modalità consueta. Ovviamente possiamo fornire supporto nella valutazione dei risultati.

### SVANTAGGI DELL'ANALITICA CON MARCATORI RUMA

RUMA è un'analitica aggiuntiva. Con sostanze aggiuntive (marcatore) e un'analitica dispendiosa (HPLC o LC-MS). L'analitica aggiuntiva determina nel laboratorio Dr. Risch un tempo di turn-around leggermente più lungo per i campioni con RUMA. Essa comporta anche ulteriori costi, oltre a quelli dell'analitica dello screening delle droghe.

Il solo screening delle droghe immunologico continua ad avere una sua utilità quando i risultati sono richiesti in tempi brevi, ad es. per i campioni dei ricoveri in urgenza o gli interventi dei medici d'urgenza.

### Referenze

Verstraete AG: Detection Times of Drugs of Abuse in Blood, Urine, and Oral Fluid. *Ther Drug Monit*, 2004, 26 (2): 200-205

Schneider HJ, Ruhl B, Meyer K, Keller R, Backmund M: Efficacy of a Polyethylene Glycol Marker System in Urine- Drug Screening in an Opiate substitution program. *Eur Addict Res* 2008; 14: 186-189

Simojoki K and Alho H: Urine Labelling Marker System for Drug Testing Improves Patient Compliance. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2010; 12 (1): 25-32

Huppertz B, Gauchel G, Feiertag H, Schweizer H, Krieger H, Richter F, Heinz H, Blanke J, Gastpar M, Keller R: Urine labeling with orally applied marker substances in drug substitution therapy. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42 (6): 621-626

SCDAT guidelines for Drugs of Abuse Testing (version EN 2021-03-25): <https://www.scdat.ch/guidelines.html>



# MEDICINA DI LABORATORIO BASATA SUI SINTOMI

## COME NASCE UNA NUOVA PIATTAFORMA?

Prof. Dr. med. Harald Renz  
Direttore dell'Istituto di medicina di  
laboratorio di Giessen e Marburg  
della Clinica universitaria  
di Giessen/Marburg (UKGM)  
harald.renz@uk-gm.de

Prof. Dr. Lorenz Risch  
Specialista in Medicina interna,  
Specialista in Diagnostica di  
laboratorio medica e chimica  
Dr. Risch  
lorenz.risch@risch.ch

Dr. Daniel Caminada  
Head Innovation & Product Management  
Dr. Risch  
daniel.caminada@risch.ch

### intervistati da

Dr. med. Brigitte Canova-Erni  
Innovation & Product Management  
Dr. Risch  
brigitte.canova@risch.ch

Abbiamo già presentato questa nuova offerta nello scorso numero della rivista. In questo articolo intendiamo avere dagli editori e dai responsabili del progetto maggiori informazioni riguardo alla sua nascita e alle sfide poste.

### Intervista

#### **COSA VI HA INDOTTO A CREARE QUESTA OPERA SPECIALISTICA PER LA CLIENTELA DEL GRUPPO DR. RISCH?**

##### **Prof. L. Risch**

L'opera trae il suo fondamento dall'idea di contribuire a migliorare la qualità delle indicazioni degli strumenti della medicina di laboratorio e di porre le basi per chiarire in maniera mirata i quesiti, i sintomi e i segni caratteristici.

##### **Prof. H. Renz**

La nostra comprensione delle patologie diviene sempre più complessa e stratificata. Con ciò la medicina di laboratorio assume un ruolo sempre più centrale e importante. Non soltanto nella diagnosi, bensì anche nella diagnosi differenziale e nella «mappatura di precisione» delle malattie. Al contempo i singoli medici hanno sempre meno tempo per occuparsi a fondo e dettagliatamente delle multiformi problematiche dei propri pazienti. È quindi nostro desiderio offrire un sussidio che aiuti a colmare questo «divario». Con esso intendiamo dare in mano ai nostri colleghi che operano in ambito clinico uno strumento che permetta loro di utilizzare, in maniera rapida e mirata, l'intero potenziale della medicina di laboratorio ai fini della diagnosi differenziale.

##### **Dr. D. Caminada**

Desideriamo offrire ai nostri clienti il miglior supporto possibile nella loro quotidianità. Nelle intenzioni, la piattaforma «Medicina di laboratorio basata sui sintomi» dovrà permettere di giungere alla richiesta di un'analisi di laboratorio direttamente dall'indicazione. A questo scopo abbiamo riprodotto l'opera nei nostri tool degli ordini (RiPORTAL).

### **A COSA AVETE DATO PESO IN PARTICOLARE, QUAL ERA IL FOCUS PRINCIPALE?**

#### **Prof. L. Risch**

Ci tenevamo a trattare quel che è frequente e caratteristico e a contribuire a fare in modo che i processi degli ambulatori medici o dei servizi di urgenza possano essere organizzati in modo più efficiente. In fase di elaborazione abbiamo voluto basarci sulle raccomandazioni e le linee guida disponibili nell'area di lingua tedesca. Fondamentale è stato anche far verificare e revisionare i singoli capitoli dai titolari delle cattedre delle rispettive materie cliniche presso le Cliniche universitarie di Marburg e Giessen, in modo da assicurare il riferimento clinico.

#### **Prof. H. Renz**

Il focus principale è costituito dai sintomi e dalle costellazioni di sintomi più frequenti che i pazienti presentano concretamente nell'assistenza di base. Ovviamente è previsto che lo spettro venga ampliato in una fase successiva.

#### **Dr. D. Caminada**

Inoltre per noi era importante che i capitoli tematici e i singoli profili avessero una struttura razionale e che consentissero un orientamento semplice.

### **A QUALI SEGMENTI DELLA CLIENTELA INTENDETE RIVOLGERVI IN PARTICOLARE?**

#### **Prof. L. Risch**

In primo piano vi sono le tematiche che emergono nell'assistenza di base della medicina generale e interna. Ma l'essenziale è soprattutto che possiamo usare il libro come sussidio didattico nelle lezioni per gli studenti di medicina, in modo da introdurli alla pratica della diagnostica graduale e ai ragionamenti della diagnostica differenziale.

#### **Prof. H. Renz**

Come già detto, i destinatari principali sono i fornitori dell'assistenza primaria nel sistema sanitario. Nei loro orari di visita risiede la «funzione pilota» primaria. Ed è proprio questo che vogliamo sia il fulcro del nostro supporto.

### **IN CHE MODO SI È VENUTA A CREARE LA COLLABORAZIONE CON LE CLINICHE UNIVERSITARIE DI MARBURG E GIESSEN?**

#### **Prof. L. Risch**

La collaborazione si è creata nell'ambito degli stretti contatti che già avevamo nel campo delle attività di formazione e aggiornamento attivo. La discussione su cosa sia importante nella medicina di laboratorio e nell'assistenza ai pazienti, abbinata alla mancata disponibilità di opere analoghe, ha fatto sorgere la volontà di creare la relativa letteratura, che si pone l'obiettivo di essere utile nella quotidianità.

#### **Prof. H. Renz**

La nostra collaborazione si è consolidata negli anni scorsi. Teniamo presente che vi sono molteplici sinergie tra la medicina di laboratorio universitaria e la medicina di laboratorio orientata alla pratica. Queste comprendono le attività di ricerca comuni, il campo futuristico dell'informatica medica e naturalmente anche la formazione e l'aggiornamento. Così abbiamo messo a punto un modulo di insegnamento congiunto per gli studenti di medicina di Marburg, che nutrono un particolare interesse per la medicina di laboratorio. Il tutto con l'intento di avvicinarli alla materia in quanto opzione professionale concreta. Per i nostri collaboratori scientifici organizziamo un evento di aggiornamento congiunto di respiro internazionale, che è certificato dalla Camera medica. Per i prossimi anni è prevista un'ulteriore intensificazione di questa collaborazione.



### QUALI SONO STATE LE SFIDE PIÙ GRANDI?

#### Prof. L. Risch

Si è trattato di un'opera che ha richiesto il coordinamento di tantissimi colleghi dei laboratori e della clinica, distaccati su diverse sedi. Inoltre il fatto che nel corso della redazione dell'opera le conoscenze e il numero di linee guida siano cresciute e abbiano dovuto essere costantemente revisionate ha reso necessari diversi cicli di iterazione.

#### Prof. H. Renz

La sfida più grande è sempre la scarsità di tempo per lo scambio intensivo. Ciò nonostante, siamo riusciti a realizzare questa prima edizione della Medicina di laboratorio basata sui sintomi. Ora si tratta di raccogliere esperienze concrete al riguardo di modo che, quando si giungerà alla 2ª edizione, si possa ottimizzare ulteriormente questa pubblicazione specialistica.

#### Dr. D. Caminada

Abbiamo dovuto definire processi chiari e una piattaforma di lavoro che consentissero di usare in maniera efficiente le risorse distribuite geograficamente e il poco tempo in modo da sintetizzare le informazioni in maniera efficace. Tra l'altro abbiamo istituito un database apposito per la Medicina di laboratorio basata sui sintomi e abbiamo gestito la letteratura tramite un tool comune. Al riguardo abbiamo potuto contare costantemente sui nostri reparti IT, senza i quali la realizzazione non sarebbe stata possibile.

### QUALI SONO LE VOSTRE VISIONI RIGUARDO ALL'EVOLUZIONE DI QUESTO PRODOTTO?

#### Prof. L. Risch

Le nostre visioni includono un aggiornamento costante e l'ulteriore implementazione del supporto elettronico all'invio delle richieste di analisi, in modo da rendere possibile una selezione dei parametri di laboratorio razionale e basata su fondamenti solidi e un inserimento efficiente del rilevamento dei risultati in processi incentrati sui pazienti.

#### Prof. H. Renz

Una visione è sicuramente la digitalizzazione della Medicina di laboratorio basata sui sintomi, di modo che il suo uso divenga ancora più «intelligente» e semplice per i clienti e pertanto più versatile. Ma questo costituisce un passo successivo, che richiede ancora tanto lavoro preliminare.

#### Dr. D. Caminada

La Medicina di laboratorio basata sui sintomi dovrà diventare una componente integrante del nostro processo di richiesta delle analisi. In futuro dovrà riuscire a integrarsi ancor meglio nei processi di lavoro dei medici, divenendo così un supporto imprescindibile nel loro lavoro quotidiano.

### IN BASE A QUALI CRITERI È STATA SCELTA LA LETTERATURA?

#### Prof. L. Risch

La letteratura doveva riprodurre principalmente le raccomandazioni e le linee guida dell'area di lingua tedesca. Ma è stata usata anche letteratura riconosciuta a livello internazionale. Questa doveva essere attuale, non anteriore a 5 anni. Inoltre il fatto che fosse liberamente accessibile online - nel senso di open access - anche questo è stato un criterio per l'inserimento nell'elenco della letteratura, in quanto ciò consente ai colleghi di far riferimento alle fonti originali senza ulteriori ostacoli.

#### Prof. H. Renz

La Medicina di laboratorio basata sui sintomi è basata sulle evidenze! Per noi questo è un criterio qualitativo importantissimo. Miriamo a fare in modo che le nostre proposte per l'uso della medicina di laboratorio siano conformi alle linee guida e basate sulle evidenze. La letteratura nazionale e internazionale è stata selezionata in base a questi criteri.

# DIAGNOSTICA DEL LIQUOR

## UN ESAME ESSENZIALE NEI QUADRI NEUROLOGICI

Dr. rer. nat. Thomas Lung  
FAMH Immunologia clinica e  
Microbiologia medica (BS)  
caporeparto Immunologia  
Dr. Risch  
thomas.lung@risch.ch

### INTRODUZIONE

La diagnostica del liquor costituisce un campo particolare nella diagnostica di laboratorio. Le ragioni di ciò sono il materiale del campione «prezioso», in quanto ottenuto mediante rachicentesi, e la sinergia mirata di diverse discipline e tecniche di laboratorio. Il risultato porta a ottenere, in definitiva, un referto del liquor integrato destinato ai medici.

La storia della diagnostica del liquor ebbe inizio con Ippocrate, nel 400 a.C. circa. Egli descrisse delle camere con del liquido all'interno del cranio. Nel 1891 Quincke eseguì la prima puntura del liquor mai descritta. Al giorno d'oggi qualunque laboratorio del liquor sarebbe impensabile senza i lavori del Prof. Reiber e colleghi e senza i loro diagrammi di Reiber, ormai d'uso quotidiano<sup>1</sup>. Le linee guida attuali illustrano la rilevanza di questo campo specifico<sup>2</sup>.

TEMA	INDICAZIONE	SFONDO
Quantità	5 - 10 ml rispettivamente di liquor e siero dello stesso giorno	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Importante:</b> coppie di liquor-siero prelevate contemporaneamente a fronte dello sfasamento dell'equilibrio dovuto all'apporto o alla degradazione delle proteine (albumina, immunoglobuline)</li> <li>– Annotare data e ora e sede del prelievo (ad es.: puntura lombare)</li> </ul>
Proteine nel liquor	Provetta: liquor nativo/polipropilene (provetta torbida)	Nessun assorbimento di IgG sulla superficie della provetta
Lattato e glucosio	Provetta con fluoruro (sangue fluorato, plasma fluoruro)	Preanalitica ottimale
Conta cellulare e differenziazione cellulare	Importante: fattore tempo critico; trattamento in loco oppure entro 2 h in laboratorio	Degenerazione delle cellule nel liquor
Aliquote per microbiologia	Provetta: liquor nativo (provetta sterile)	Preanalitica ottimale per coltura

Tabella 1: Preanalitica della diagnostica del liquor

Questo articolo presenta le possibilità attualmente offerte dalla moderna diagnostica del liquor ai fini dell'accertamento di quesiti clinici specifici. Suggerimenti pratici per la preanalitica e indicazioni riguardanti le analisi nelle tabelle completano la tematica. Il rapporto non ha pretese di completezza, ma anzi, intende presentare questo tema ai lettori in forma sintetica. Data la vastità delle tematiche, i seguenti

campi sono stati esclusi o trattati soltanto a margine: microbiologia «d'urgenza» classica (PCR Multiplex), citologia del liquor (neoplasie sulla base della valutazione morfologica delle cellule presenti nel liquor), proteine marker dei tumori del sistema nervoso centrale e gli oltre 60 autoanticorpi neuronali esistenti.

## PREANALITICA

Come in tutti i settori della diagnostica di laboratorio, la preanalitica rappresenta una parte importante dell'analitica e della diagnostica corretta. Nella Tabella 1 sono riepilogate informazioni attuali sulla preanalitica di un campione di liquor.

La prassi quotidiana dei laboratori dimostra che la quantità di liquido ottenuta è spesso molto scarsa. La suddivisione dei campioni in aliquote per il trattamento nei reparti di microbiologia clinica (ad es.: PCR Multiplex), immunologia/chimica clinica (ad es.: proteine, diagrammi di Reiber) e l'invio a un laboratorio partner specializzato, che talvolta si rende necessario, richie-

dono un chiarimento delle priorità in base al rispettivo quadro clinico.

Anche analisi ripetute costituiscono una sfida, date le scarse quantità di campione dovute ad adeguamenti delle diluizioni, come pure esami aggiuntivi e le analisi di conferma eventualmente necessarie. In linea di principio andrebbe previsto anche un campione da accantonare adeguato per eventuali integrazioni del referto da parte del mittente in caso di nuovo sospetto diagnostico.

## DIAGNOSTICA DI BASE

Nella diagnostica di base si possono raggruppare, a grandi linee, le analisi da eseguire immediatamente. Nella Tabella 2 sono elencate le analisi immediate/di base, stratificate per laboratorio mittente e laboratorio della clinica.

Il referto del liquor integrato, creato quale standard nel laboratorio Dr. Risch, comprende la diagnostica di base, i diagrammi di Reiber nonché, a seconda dell'indicazione e/o del quesito clinico, analisi speciali (ad es.: bande oligoclonali) e risultati di laboratori esterni. La Figura 1 mostra un esempio di un referto di laboratorio del liquor integrato.

PARAMETRO	SFONDO	FATTORE TEMPO CRITICO	ESECUZIONE NEL LABORATORIO MITTENTE	ESECUZIONE NELLA CLINICA
Aspetto del liquor	Valutazione ottica: <b>normale:</b> - incolore - limpido <b>patologico:</b> - torbido («meningite purulenta») - xantocromo, emorragia subaracnoidea (ESA), eseguire «test su tre campioni» - sanguinolento (artificiale o fresco, «test su tre campioni») - coagulato: «liquor bloccato» ricco di proteine	no	sì	sì
Conteggio cellulare e differenziazione: - eritrociti - linfociti - mononucleati - Monociti - polinucleati	Conteggio standard mediante camera contacelle Fuchs-Rosenthal, l'ideale sarebbe nel luogo di prelievo; ricerca di una «pleocitosi»: - aumento della conta cellulare - forte aumento nelle infezioni batteriche - aumento moderato nelle infezioni virali	sì, fino a 2 h	sì, se è possibile rispettare la logistica	sì, idealmente direttamente in loco
Citologia	Il preparato dello striscio è valutato nella citologia a seconda del quesito clinico (ad es.: ricerca di cellule tumorali)	sì	raramente, a seconda della disponibilità di una citologia	spesso, se è disponibile una citologia
Proteina totale/proteina	L'aumento è un primo indicatore di un decorso patologico. Indicazione di danno della barriera ematoencefalica	no	sì, accertamento standard	sì, accertamento standard; talvolta il clinico usa la reazione di Pandy semi-quantitativa in loco dopo la rachicentesi
Glucosio	- Valore normale nel liquor ca. 60 - 70% del valore nel siero - Prelevare liquor e siero sempre in parallelo - Quoziente liquor-siero <0.4 = indicazione di meningite batterica	no	sì, accertamento standard	sì, a seconda del laboratorio in loco, accertamento standard
Lattato	- Indicazione per distinzione tra meningite batterica e abatterica = valore elevato nella meningite batterica	no	sì, accertamento standard	sì, accertamento standard
Ricerca di batteri	- Preparati di strisci («morfologia») - Colorazione di Gram - Prevedere anche un'aliquota per la microbiologia d'urgenza (PCR)	sì	sì	sì

Tabella 2: Diagnostica di base/esami immediati

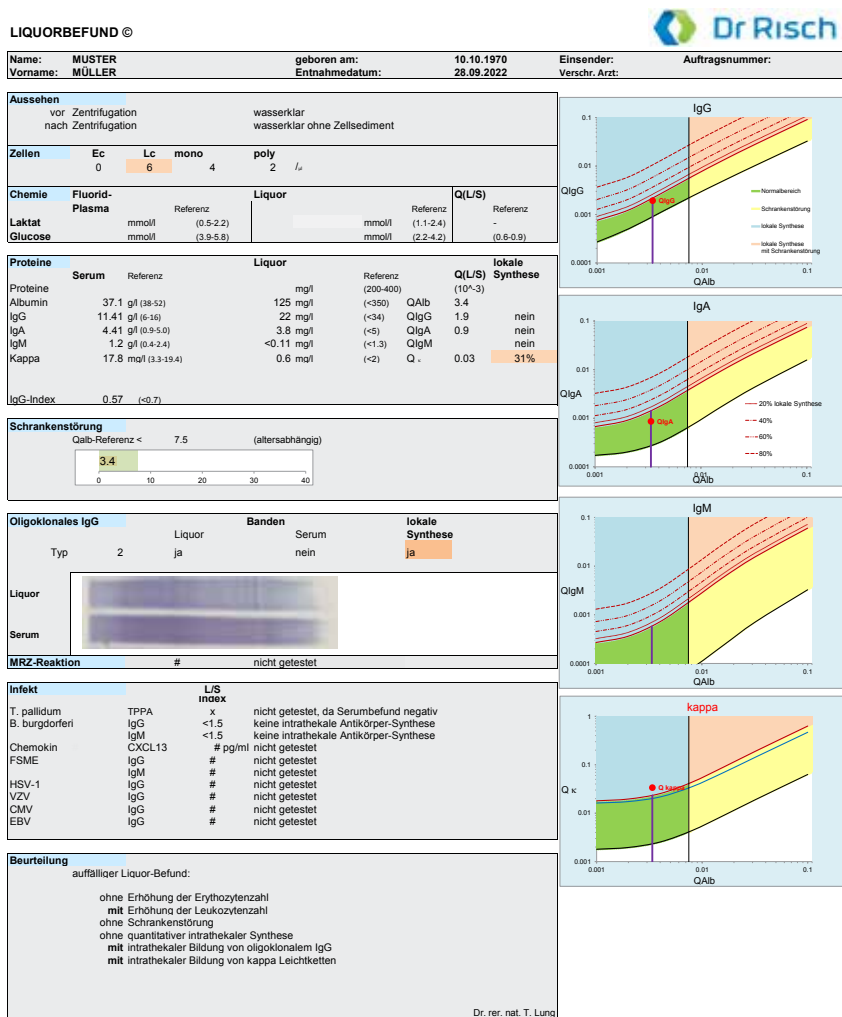


Fig.1: Esempio di referto di laboratorio del liquor integrato

## DISFUNZIONE DELLA BARRIERA/ PRODUZIONE DI IMMUNOGLOBULINA INTRATECALE/INDICE DI ANTICORPI SPECIFICO

La diagnostica di base, in quanto «analitica immediata», è solitamente separata da quella avanzata. Nella cosiddetta «diagnostica avanzata» vengono affrontati i seguenti temi:

- Ricerca di un patogeno che causa dell'infezione (ad es.: PCR Multiplex, indice di anticorpi specifico, coltura)
- Disfunzione della barriera
- Produzione di immunoglobuline intratecale
- Modelli di classi di immunoglobuline tipiche della malattia
- Proteine marker di tumori e processi degenerativi (ad es.: diagnostica dell'Alzheimer)
- Autoanticorpi, decorso autoimmune (ad es.: diagnostica della SM)

Nelle malattie infiammatorie del SNC vi sono delle peculiarità, in parte divergenti dalla sierologia infettivologica normalmente nota. Ad esempio le classi di immunoglobuline non dipendono dallo stadio delle patologie (solitamente IgM o IgA come immunoglobuline acute e IgG quali immunoglobuline spesso presenti più a lungo o che compaiono alla guarigione) bensì dal patogeno che causa l'infezione. Sono presenti modelli di immunoglobuline tipici. In questi casi si parla di reazioni di classe 1, 2 o 3. Una dominanza delle IgG è presente ad es. nella sclerosi multipla (raramente anche IgM e IgA), nella neurosifilide (raramente anche IgM, mai IgA). Un'encefalite da HIV cronica è una classica reazione delle IgG di classe 1, mentre la borreliosi è una classica reazione di classe 3. Una dominanza delle IgA si riscontra spesso nella neurotubercolosi (raramente assieme alle IgG) o nella lebbra.

Per poter rilevare questa dominanza di classi con le tecnologie di laboratorio è necessario esaminare il funzionamento della barriera ematoliquorale mediante diagramma del quoziente liquor-siero (cfr. Tabella 3). Poiché l'albumina è sintetizzata in via primaria nel fegato, ma non nel SNC, questa proteina è la candidata ideale quale riferimento per i calcoli matematici dei quozienti. Nel cosiddetto diagramma del quoziente di Reiber, le classi di immunoglobuline esaminate (IgG, IgM, IgA) sono riportate rispetto al quoziente di albumina. L'intervallo di riferimento per il quoziente di albumina è dipendente dall'età. Il prof. Reiber ha messo a punto delle formule che nell'area di lingua tedesca rappresentano i calcoli standard<sup>3</sup>. La curva di riferimento iperbolica si basa su limiti fisici della diffusione molecolare delle proteine esaminate. I quozienti L/S calcolati sono inseriti in un diagramma doppio-logaritmico.

I risultati ottenuti in laboratorio servono a valutare la funzionalità della barriera ematoliquorale, a creare indici di anticorpi specifici nonché per la diagnosi di una produzione di immunoglobuline intratecale con formazione di classi tipiche.

La valutazione di un indice di anticorpi specifico è resa in parte più difficile dalla cosiddetta «cicatrice sierologica» del liquor. In sierologia infettivologica si parla di «cicatrice sierologica» quando anticorpi IgG sono rilevabili come titolo, per anni o anche a vita, in assenza di quadro clinico acuto. Indici di anticorpi specifici positivi possono quindi essere rilevati nel liquor anche per anni. Solitamente queste cicatrici sierologiche del liquor compaiono ad es. nella neuroborreliosi o neurosifilide. In questi casi, oltre al quadro clinico solitamente presente nei pazienti, anche la determinazione della CXCL13 e di una pleocitosi presente o meno nonché l'indice L/S specifico del patogeno attualmente misurato possono essere utili a fornire indicazioni riguardo al decorso attuale.

ACCERTAMENTO	UTILITÀ	SFONDO
Quoziente di albumina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riferimento relativo alla barriera ematoliquorale</li> <li>- Quant'è permeabile la barriera, ovvero quanto lascia passare, è indicato dal quoziente di albumina <math>Q_{Alb}</math>. Quanto più alto è <math>Q_{Alb}</math>, tanto più la barriera è permeabile</li> </ul> <p>Disfunzioni della barriera in presenza di</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiammazioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>- acute o croniche</li> <li>- disfunzione della permeabilità nel <i>Plexus choroideus</i> dovuta a processi infiammatori</li> </ul> </li> <li>- Disturbi della circolazione: <ul style="list-style-type: none"> <li>- impedimento al flusso di liquor dovuto a tumori, ernie al disco, infarto cerebrale</li> <li>- aumento del volume di liquor nell'atrofia cerebrale</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'albumina è formata solamente nel fegato, la concentrazione di albumina nel siero è solitamente stabile</li> <li>- Quoziente di albumina = albumina nel liquor/albumina nel siero <math>Q_{Alb} = \text{Alb}_{CSF} / \text{Alb}_{siero}</math></li> <li>- Intervallo di valori di riferimento del quoziente di albumina dipendente dall'età</li> </ul>
Sintesi intratecale delle immunoglobuline e/o disfunzione della barriera ematoencefalica (quoziente liquor-siero «diagramma di Reiber»)	Valutazione di una sintesi intratecale di immunoglobuline e/o di una disfunzione della barriera ematoencefalica	<p>Il prof. Reiber ha sviluppato la rappresentazione grafica dei quozienti nel «diagramma di Reiber»</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Immunoglobuline formate entro al SNC</i> - Misurazione quantitativa delle immunoglobuline IgG, IgA, IgM</li> <li>- <i>Valutazione nel diagramma del quoziente (schema di Reiber)</i></li> <li>- Aumento in presenza di infezioni (ad es.: neuroborreliosi, neurosifilide) e infiammazioni non infettive (ad es.: sclerosi multipla)</li> </ul>
Indice di anticorpi specifico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La sintesi di immunoglobulina intratecale contro un patogeno è solitamente dimostrativa di un'infezione (ad es.: produzione intratecale di IgG specifiche contro <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Treponema pallidum</i>)</li> <li>- L'indice L/S specifico del patogeno richiesto successivamente, a seconda del risultato della PCR Multiplex, supporta la diagnosi del patogeno sospettato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinazione delle concentrazioni di Ig nel siero e nel liquor (stesso giorno):</li> <li>= <b>formazione di un quoziente (valore nel liquor/valore nel siero) = <math>Q_{Ig}</math></b></li> <li>- Determinazione di concentrazioni di Ig specifiche nel siero e nel liquor</li> <li>= <b>formazione di un quoziente (valore nel liquor/valore nel siero) = <math>Q_{spec}</math></b></li> <li>- Determinazione dell'indice di anticorpi: <math>Q_{spec} / Q_{Ig}</math></li> </ul> <p>Valutazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normale: 1.0 (0.7 -1.3) ovvero tutti gli anticorpi si diffondono allo stesso modo dell'anticorpo specifico</li> <li>- Patologico: &gt; 1.5, ovvero in sede intratecale vengono prodotti anticorpi aggiuntivi</li> <li>- Il rilevamento di anticorpi isolati nel solo liquor, senza calcolo dei quozienti non è significativo, poiché dipendente dal titolo nel siero, dal funzionamento della barriera e dalla produzione di Ig nel SNC</li> </ul> <p><b>Importante:</b> il siero deve essere portato, mediante diluizioni, alla rispettiva concentrazione dell'immunoglobulina nel liquor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Premesse:</b> siero e liquor dello stesso giorno e stesso test (produttore)!</li> <li>- La quantità di anticorpi è determinata in unità arbitrarie, ad es. densità ottica o secondo le prescrizioni del produttore del relativo test</li> <li>- Nella formula si fa riferimento ai quozienti di IgG (cfr.³)</li> </ul>

Tabella 3: Quozienti del liquor, diagrammi di Reiber e indice di anticorpi specifico

Un'indicazione frequente nella nostra regione è l'accertamento della neuroborreliosi e/o della meningoencefalite primaverile-estiva (FSME). In questi casi l'indice di anticorpi specifico positivo, in presenza di un quadro clinico corrispondente, molto spesso comprova queste patologie. Da qualche anno offriamo, in aggiunta agli indici degli anticorpi specifici, anche l'analisi della

CXCL13. Questa chemochina può essere di grande utilità nella valutazione del referto complessivo integrato e anche dei singoli indici di anticorpi specifici al fine di identificare i processi infiammatori nel SNC. Valori di CXCL13 molto alti supportano la diagnosi ad es. di neuroborreliosi<sup>4</sup>.

### DECORSO AUTOIMMUNE SULL'ESEMPIO DELLA MALATTIA SM

Nell'ambito della diagnostica autoimmune, la sclerosi multipla (SM) è l'acertamento sul liquor richiesto più di frequente. Le analisi a ciò necessarie, in abbinamento alla diagnostica per immagini, supportano la diagnosi del sospetto clinico. I criteri di McDonald e anche le linee guida per la diagnostica e terapia in neurologia della Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie del 2019 includono le analisi del liquor per la formulazione della diagnosi di malattia SM. Oltre alle analisi già consolidate, come le bande oligoclonali (Fig. 3) e la reazione MRZ (morbillo, rosolia, Varicella zoster), uno strumento informativo aggiuntivo è la misurazione delle catene leggere kappa libere nel liquor<sup>5,6,7</sup>.

La focalizzazione isoelettrica (IEF) continua a rappresentare lo «standard aureo» nella diagnostica del liquor per la SM. In Fig. 3 sono rappresentate le valutazioni secondo Andersson et al.<sup>8</sup> per le bande oligoclonali. Il «focus» è sui tipi 2 e 3, che sono valutati come patologici.

Come illustrato nella Tabella 4, per stabilire la diluizione esatta del campione di siero per le bande oligoclonali, serve una certa diagnostica di base preliminare. È possibile eseguire una valutazione della struttura delle bande, per lo stesso rapporto liquor-siero, solo con la diluizione del siero adattata.

ANALISI	SFONDO	INFORMAZIONI SUPPLEMENTARI
Diagnostica di base	Costituisce il fondamento per le informazioni supplementari e per la diagnostica del liquor di approfondimento	Misurazioni delle IgG parallele nel siero e nel liquor sono necessarie per le preparazioni di diluizioni esatte per la creazione delle bande oligoclonali e per la reazione MRZ
Bande oligoclonali	Nella diagnostica del liquor le bande oligoclonali servono a valutare una sintesi intratecale policlonale di IgG	Componente dei criteri di McDonald della diagnostica della SM
Reazione MRZ	Una risposta immunitaria polispecifica di almeno 2 patogeni su 3 nella reazione MRZ è un ulteriore indizio di malattia SM	Nella reazione MRZ vengono rilevati gli indici IgG L/S di morbillo (M), rosolia (R) e Varicella-Zoster (Z)
Catena leggera kappa libera	Valori elevati in mg/l o un indice L/S kappa aumentato suffragano, in presenza di un quadro clinico corrispondente, la diagnosi di SM	Le catene leggere libere lambda mostrano finora poche informazioni aggiuntive
<i>Borrelia burgdorferi</i> e <i>Treponema pallidum</i>	Inizialmente soltanto come analisi sul siero, servono nella prima fase, per la diagnostica di esclusione. In caso di positività è eseguito l'indice L/S specifico degli anticorpi.	

Tabella 4: Diagnostica della SM – Parametri di laboratorio della diagnostica del liquor

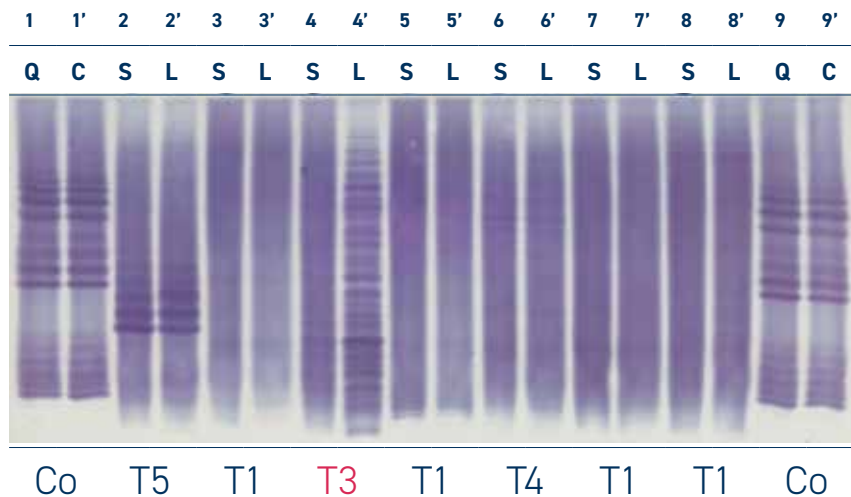


Fig.3: Bande oligoclonali per il supporto della diagnostica della sclerosi multipla.

Legenda: Co, bande di controllo; T1-5, tipi secondo Andersson et al.<sup>8</sup>. Le bande oligoclonali di tipo 3 (T3), contrassegnate in rosso, mostrano bande nel liquor e nel siero, ma più accentuate nel liquor, il che indica un'inflammatione aspecifica nel SNC.



ANALISI	SFONDO	INFORMAZIONI SUPPLEMENTARI
Peptide beta-amiloide (1-42)	Sostanza marker delle placche senili. Valori bassi nella malattia di Alzheimer	Analisi utile per l'angiopatia amiloide cerebrale, la demenza a corpi di Lewy
Peptide beta-amiloide (1-40)	Analisi aggiuntiva importante per la formazione del quoziente amiloide (beta-amiloide 1-42/1-40)	In confronto alla misurazione singola della beta-amiloide 1-42 il quoziente amiloide fornisce un valore supplementare enorme ed è meno soggetto a variazioni preanalitiche <sup>9</sup>
Proteina Tau	Sostanza marcatrice degli ammassi neurofibrillari Valori alti nella malattia di Alzheimer	Valori alti ad es. anche in altre forme di demenza, trauma, insulto o encefalite Valori molto elevati nella malattia di Creutzfeld-Jakob
Tau fosforilata (pTau,181P)	Indicatore di marcata degenerazione del tubulo neurale con accumulo di fibrille di Alzheimer	Pazienti con disturbi cognitivi lievi e valori di pTau elevati presentano un maggior rischio di malattia di Alzheimer

Tabella 5: Analisi standard per la malattia di Alzheimer

### ACCERTAMENTO DI DEMENZA SULL'ESEMPIO DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

La piramide dell'età nota mostra un continuo aumento della speranza di vita, in particolare nei paesi occidentali con buona assistenza medica come la Svizzera. Ciò comporta parallelamente un aumento delle malattie legate all'età, quale ad es. la malattia di Alzheimer.

Da qualche anno i medici curanti hanno la possibilità di avvalorare la probabilità di ammalarsi di demenza mediante un referto di laboratorio basato su quattro proteine nel liquor (cfr. Tabella 5).

Valori di beta-amiloide e quozienti amiloidi bassi e alti valori di proteina Tau indicano, in presenza del quadro clinico tipico, un'aumentata probabilità di malattia di Alzheimer. Questa correlazione è rappresentata graficamente dal laboratorio Dr. Risch nel grafico delle demenze (esempio nella Fig. 3). Le probabilità di malattia di Alzheimer indicate si riferiscono a una probabilità precedente al test (sospetto) e possono essere lette nel grafico della valutazione.

L'Erlangen score di Lewczuk *et al.*<sup>9</sup>, convalidato clinicamente, anch'esso riportato nel referto di laboratorio standard, valuta in base a un punteggio la probabilità che sia presente una malattia di Alzheimer. La valutazione sintetizzata nello score è effettuata sulla base della beta-amiloide e/o del quoziente amiloide nonché della Tau e/o della Tau fosforilata.

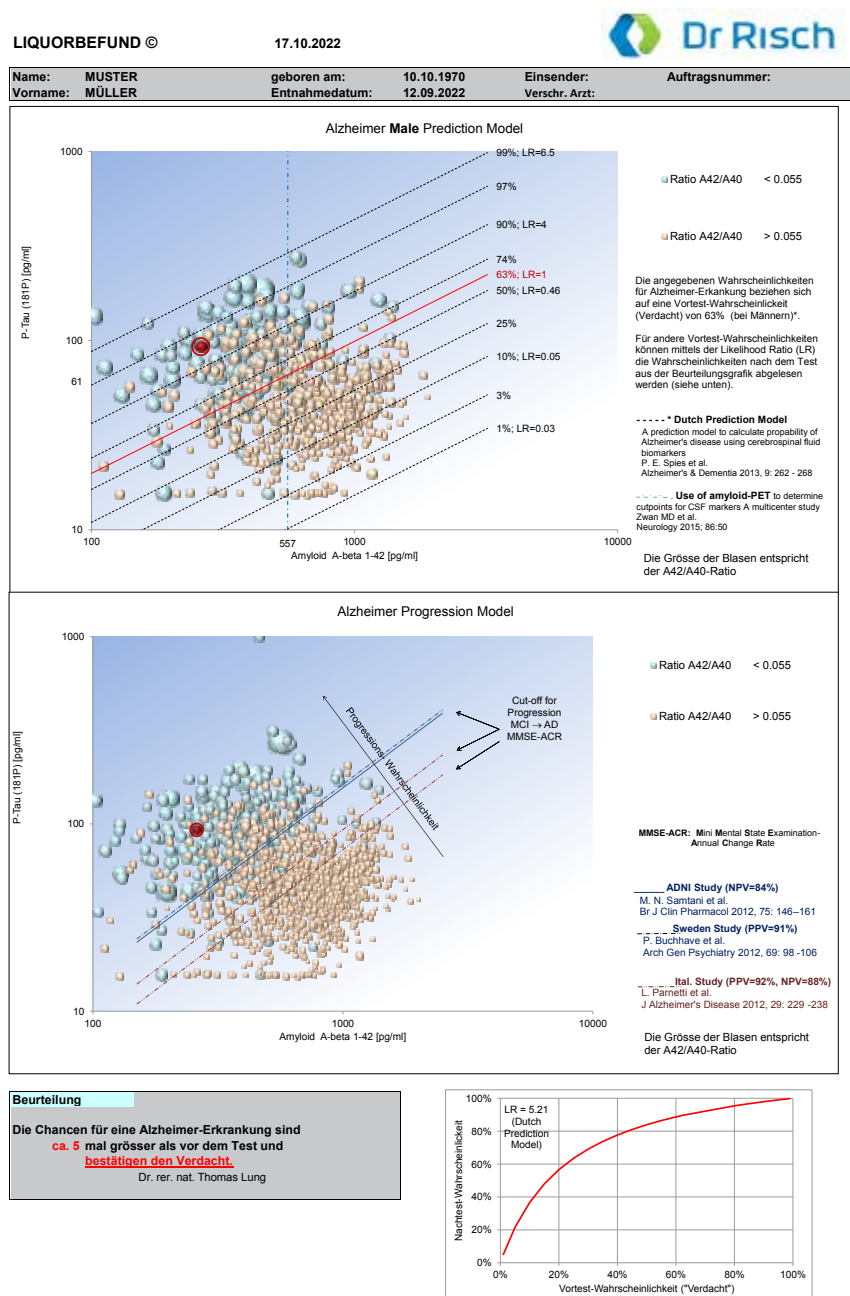


Fig. 3: Referto di demenza

La probabilità di demenze di Alzheimer è valutata a livello neurochimico con «0» per valori normali, «1» per valori al limite della normalità, «2» per possibile fino a «4» per probabile.

Questo score è un ausilio, indipendente dal produttore e dal metodo, che può essere utile per i neurologi.

Ma le proteine Tau esaminate nel liquor forniscono anche, a seconda del quesito diagnostico e dei livelli dei valori, un'indicazione diagnostica di una possibile malattia di Creutzfeld-Jakob (CJD). La proteina del liquor 14-3-3 può integrare la diagnosi nello screening della CJD.

### PROSPETTIVE

Nell'ambito della ricerca di nuove analisi del liquor significative nell'analitica della demenza, da qualche tempo vengono esaminate, oltre alle proteine della demenza consolidate indicate in precedenza, anche nuove proteine, come ad es. la pTau217 nei campioni di plasma<sup>10</sup>.

In questo modo si spera che in futuro, negli screening delle demenze standard, sarà possibile risparmiare ai pazienti l'invasiva rachicentesi già nella prima fase di screening.

### CONCLUSIONE

I parametri di laboratorio del liquor con il referto complessivo del liquor integrato costituiscono un ausilio di supporto importante nelle condizioni neurologiche. La diagnostica del liquor può dimostrare la causa, ad es. un'infezione, in presenza di un quadro clinico corrispondente, mediante un indice di anticorpi specifico oppure può fungere da diagnostica di esclusione.

La crescita delle patologie autoimmuni e la maggior diffusione demografica delle demenze dimostrano quanto sia urgente e necessaria una diagnostica del liquor ampiamente disponibile. Le speranze future sono legate in parte ad analisi del plasma/siero significative, in modo da dover eseguire l'invasiva rachicentesi sui pazienti solo nei casi di assoluta necessità. Tuttavia i risultati sono ancora in fase di studio (ad es. neurofibrille, pTau217) e, di conseguenza, la diagnostica del liquor consolidata, come la conosciamo oggi, rimarrà certamente necessaria nei laboratori quale «standard aureo».

### MAIN FINDINGS

- Il laboratorio Dr. Risch fornisce un referto di laboratorio del liquor integrato destinato ai medici realizzato mediante sinergie mirate di diverse discipline specialistiche e tecniche di laboratorio
- Sono in fase di studio e valutazione nuovi marcatori nei campioni di siero o plasma, che si spera consentiranno di ridurre il numero di invasive punture lombari necessarie
- Attualmente lo 'standard aureo' rimane la diagnostica del liquor consolidata

### Referenze

- 1 Huber A. *et al.* Übersicht und Empfehlungen der SULM zur Labordiagnostik. Pipette. 2008. Nr. 5,14-31.
- 2 Tumani H. *et al.*, Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 26.06.2022)
- 3 Reiber H. Grundlagen der Liquoranalytik mit Fallbeispielen neurologischer Erkrankungen. 2000. CD-ROM, Beckman Coulter. Best-Nr. 844101602
- 4 Schmidt C. *et al.* A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology*. 2011. 76 (12),1051-1058.
- 5 Fischer. Kappa free light chains in cerebrospinal fluid as markers of intrathecal immunoglobulin synthesis. *Clin Chem*. 2004. 10:50 1809-1813
- 6 Presslauer S. *et al.* Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008. 255, 1508-1514
- 7 Sanz Diaz. Evaluation of Kappa Index as a Tool in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Implementation in Routine Screening Procedure. *Front. Neurol*. 2021. 12:676527. doi: 10.3389
- 8 Andersson M. *et al.* Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:897-902.
- 9 Lewczuk *et al.* Validation of the Erlangen Score Algorithm for the Prediction of the Development of Dementia due to Alzheimer's Disease in Pre-Dementia Subjects. *J Alzheimer Dis*. 2015. 48(2):433-441.
- 10 Telser J. *et al.* P-tau217 in Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta*. 2022. 531:100-111.

# CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

Prof. Dr. med. Stefan Russmann  
FMH Farmacologia e tossicologia clinica  
drugsafety.ch  
russmann@drugsafety.ch

Sarah Parejo  
candidata FAMH Genetica medica  
Dr. Risch  
sarah.parejo@risch.ch

## VIGNETTA DEL CASO

Una paziente 82enne in terapia con Simvastatina 40 mg/giorno aveva manifestato debolezza muscolare e malessere. Al ricovero erano state riscontrate una creatinichinasi notevolmente elevata (5716 U/L) e insufficienza renale acuta con eGFR di 38 ml/min. Pertanto era stata immediatamente formulata la diagnosi di sospetta rhabdmiolisi associata a statine allo stadio iniziale. La valutazione clinico-farmacologica aveva inoltre accertato un'interazione farmacocinetica tra Simvastatina e Verapamil, con una concentrazione plasmatica di Simvastatina prevista pari al triplo. L'indagine farmacogenetica aveva dimostrato che la paziente era anche portatrice di un allele *SLC01B1*\*5, mentre per *CYP2C9* non era presente alcuna variante.

## EFFETTO DELLE STATINE

Le statine sono utilizzate per il trattamento dell'ipercolesterolemia e dell'iperlipidemia con l'obiettivo primario di prevenire eventi vascolari ischemici. Nel corpo le statine sono trasportate principalmente mediante la proteina OATP1B1 (codificata da *SLC01B1*) e gran parte delle statine sono metabolizzate tramite l'enzima *CYP3A4*<sup>1</sup>. Il meccanismo d'azione si basa sull'inibizione della HMG-CoA reduttasi, un'enzima chiave nella sintesi del cole-

# IN CHE MODO I MARCATORI FARMACOGENETICI POSSONO EVITARE IL RISCHIO DI EFFETTI COLLATERALI NELLA TERAPIA CON STATINE?

sterolo. Al contempo è favorito l'assorbimento del colesterolo LDL nelle cellule che, a sua volta, contribuisce ad abbassare il livello di colesterolo. Numerosi studi controllati hanno dimostrato che le statine sono in grado di ridurre notevolmente il rischio di eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari nei pazienti con marcato profilo di rischio<sup>2</sup> e quindi, oggi come oggi, sono tra i medicinali maggiormente prescritti in assoluto.

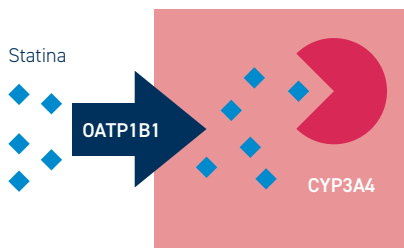
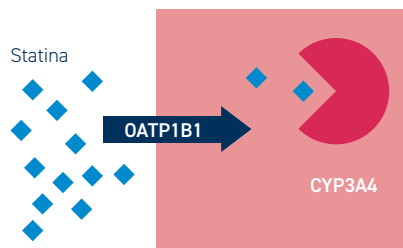
## MIOPATIE ASSOCIATE ALLE STATINE

Effetti collaterali gravi delle statine si verificano solo di rado mentre, per contro, sotto terapia con statine sono ben note miopatie con sintomi clinici come stanchezza e debolezza. Durante l'assunzione di statine il 10-15% dei pazienti riferiscono disturbi muscolari, ma in studi controllati ciò avveniva di frequente anche sotto placebo<sup>3</sup>. Una rhabdmiolisi grave causata da statine con distruzione del tessuto muscolare e livelli di creatinichinasi fortemente aumentati è invece, con un'incidenza stimata di 1,6 casi su 100'000 persone all'anno, un effetto collaterale rarissimo ma potenzialmente fatale<sup>4</sup>. Nei casi

particolarmente gravi, a seguito della distruzione del tessuto muscolare, come complicazione può insorgere anche un'insufficienza renale acuta secondaria. Si ipotizza che sia l'efficacia che il rischio di effetti collaterali siano dipendenti dalla dose di statine. Tuttavia, il meccanismo esatto che causa le miopatie associate alle statine non è stato ancora completamente chiarito. Pertanto non è possibile stabilire a priori in maniera affidabile in quali pazienti comparirà una miopatia grave. Ma per lo meno oggi sono noti alcuni dei fattori di rischio. Questi comprendono sia le interazioni delle statine con altri medicinali che i marcatori farmacogenetici<sup>5</sup>.

## CHE COS'È LA FARMACOGENETICA?

Il campo della farmacogenetica indaga diverse varianti genetiche che possono influenzare l'azione dei farmaci. Tali varianti si trovano spesso nei geni che codificano la famiglia degli enzimi epatici del citocromo P450 (CYP) e che quindi sono responsabili della metabolizzazione dei medicinali e di altre sostanze. Sono note anche altre varianti genetiche, come quelle nei geni che codificano

*SLCO1B1* Tipo selvatico*SLCO1B1* \*5

le proteine di trasporto o dei recettori. L'obiettivo della farmacogenetica è quello di fornire raccomandazioni ottimizzate riguardo alla terapia a seconda della predisposizione genetica individuale di un paziente<sup>6</sup>.

#### VARIANTI *SLCO1B1* SONO FATTORI DI RISCHIO PER LE MIOPATIE INDOTTE DA STATINE

La proteina di trasporto OATP1B1, che è codificata dal gene *SLCO1B1* (solute carrier organic anion transporter family member 1B1), svolge un ruolo importante nella distribuzione e l'eliminazione delle statine. Per questo gene esistono diverse varianti (alleli), che sono caratterizzate dalla presenza di uno o più cosiddetti SNP (polimorfismi a singolo nucleotide). Ad esempio l'allele *SLCO1B1* \*5 è caratterizzato dallo scambio di una base di timina con una di cisteina entro la sequenza genica. La proteina risultante è dotata di funzionalità ridotta e conseguentemente le statine possono essere assorbite peggio dal fegato e quindi possono raggiungere una concentrazione più elevata sia nel plasma ematico che nelle cellule muscolari<sup>7</sup>.

Nello studio degno di nota genome wide association study (GWAS) relativo alla Simvastatina è stato possibile dimostrare in maniera convincente che i portatori della variante \*5 del gene *SLCO1B1* hanno un rischio aumentato di sviluppare una miopia sotto terapia con Simvastatina ad alti dosaggi. Nei portatori eterozigoti (un allele \*5) il rischio era pari a 4,5 volte, mentre negli omozigoti (due alleli \*5) era addirittura di 16,9 volte. In tale studio il 24,9% della popolazione era eterozigote e il 2,1% omozigote. Al contempo il valore pre-

OATP1B1 (codificato dal gene *SLCO1B1*) consente il trasporto delle statine e di altre sostanze nel fegato. Qui sono metabolizzate mediante enzimi epatici come CYP3A4. Tuttavia, se nel gene *SLCO1B1* sono presenti determinate varianti l'attività del trasportatore si riduce (figura sulla destra). Nei portatori di questo allele *SLCO1B1*\*5 le statine non arrivano più al fegato in misura sufficiente. Si verifica un incremento della loro concentrazione nel sangue, con conseguente aumento del rischio di effetti collaterali.

dittivo di un risultato positivo della genotipizzazione era limitato dal punto di vista clinico, in quanto meno del 5% dei pazienti eterozigoti avevano effettivamente sviluppato una miopia e anche tra gli omozigoti erano meno del 20%<sup>8</sup>. Pertanto non se ne può far discendere una raccomandazione generale di genotipizzare tutti i pazienti prima di iniziare una terapia con statine. Piuttosto si dovrebbe decidere per ogni singolo paziente in che misura la farmacogenetica sia in grado di supportare la gestione della terapia farmacologica.

#### NON TUTTE LE STATINE SONO UGUALI

Le diverse statine hanno tutte lo stesso meccanismo di azione e potenzialmente tutte possono causare una miopia. Ma vi sono anche differenze clinicamente rilevanti<sup>9,10</sup>. In questo senso la Simvastatina è un substrato particolarmente selettivo di OATP1B1, mentre Rosuvastatina, Pitavastatina e Fluvastatina sembrano esserlo meno. Per l'eliminazione della Rosuvastatina e della Pravastatina è importante anche la funzionalità renale, mentre questa è praticamente irrilevante per l'Atorvastatina. La Fluvastatina è metabolizzata principalmente tramite CYP2C9. La conoscenza di queste differenze, in combinazione con i referti farmacogenetici, può essere quindi importante per adeguare la terapia con statine ai singoli pazienti e per monitorarla in maniera ottimale.

#### GESTIONE CLINICA NEL CASO IN ESAME

Dopo la sospensione della Simvastatina la paziente si riprese completamente. Dopo una verifica critica continuava però ad esserci una chiara indicazione per una terapia ipocolesterolemizzante. Poiché era necessario evitare a ogni costo una nuova interazione tramite CYP3A4 con la terapia con Verapamil, che veniva portata avanti, in questo caso specifico è risultata più indicata la Fluvastatina, che è metabolizzata in via primaria tramite CYP2C9. Da un lato, era stata esclusa la variante farmacogenetica CYP2C9 e dall'altro, secondo le linee guida attuali<sup>10</sup>, sotto Fluvastatina 40 mg il rischio di miopia associata a statine è basso anche in presenza della variante *SLCO1B1*\*5 eterozigote. Pertanto la terapia con statine è stata ripresa con Fluvastatina 40 mg, con la quale – sotto attento monitoraggio iniziale – non è più comparso alcun sintomo di miopia.

#### CONCLUSIONI

La paziente qui descritta aveva sviluppato una grave miopia associata a statina, in cui presumiamo che abbia avuto un ruolo causale in particolare l'effetto combinato di due fattori di rischio: l'interazione con Verapamil tramite CYP3A4 (inibizione del metabolismo della Simvastatina) e la variante *SLCO1B1*\*5 eterozigote (maggiori difficoltà nel trasporto). La presenza di tale interazione drug-drug-gene merita

un'attenzione speciale<sup>11</sup>, in particolare modo in quanto la variante \*5 non è rara nemmeno nei pazienti con buona tolleranza alle statine e quindi non può essere l'unica spiegazione della comparsa della miopatia indotta da statine.

Questo caso dimostra in che modo i marcatori farmacogenetici possano essere utili per personalizzare la terapia in pazienti selezionati al fine di ottimizzare l'azione e di ridurre gli effetti collaterali. I campi d'impiego della farmacogenetica sono molteplici e includono la medicina interna, la cardiologia, la ginecologia, l'oncologia, la neurologia sino alla psichiatria. Laboratori specializzati offrono sia l'analisi di singoli geni rilevanti che interi pannelli farmacogenetici, che esaminano numerose varianti di diversi geni. La valutazione clinico-farmacologica completa e la definizione delle indicazioni, offerte tramite collaborazioni, possono avere un ruolo importante in questo senso e rendono possibile l'assunzione dei costi da parte dell'assicurazione malattia. Gli esami genetici devono essere eseguiti un'unica volta nella vita, il che contribuisce alla loro efficienza economica e i risultati sono validi non solo per la terapia in corso, ma anche per quelle future. In questo modo il campo della farmacogenetica ci aiuta a compiere un passo importante in direzione della medicina di precisione personalizzata.

### MESSAGGI PRINCIPALI

1. Le miopatie sono un effetto collaterale frequente durante l'assunzione di statine
2. Fattori di rischio delle miopatie associate a statine sono tra l'altro i marcatori farmacogenetici e le interazioni tra medicinali
3. Le varianti nel gene *SLCO1B1* (allele \*5) possono rendere più difficile il trasporto delle statine come Simvastatina nel fegato e aumentarne la concentrazione nel sangue
4. Anche l'interazione farmacocinetica di Verapamil e Simvastatina tramite CYP3A4 causa aumentate concentrazioni nel plasma
5. Diversamente dalla Simvastatina, la Fluvastatina è metabolizzata principalmente tramite CYP2C9 e pertanto non vi sono interazioni in caso di concomitante terapia con Verapamil
6. I marcatori farmacogenetici consentono, nell'ambito di una valutazione clinico-farmacologica, di trovare una terapia ottimizzata e di ridurre gli effetti collaterali

### Referenze

- 1 Sadee W: Gene-gene-environment interactions between drugs, transporters, receptors, and metabolizing enzymes: Statins, *SLCO1B1*, and CYP3A4 as an example. *J Pharm Sci* 2013, 102:2924-2929.
- 2 Klose G, Beil FU, Dieplinger H, von Eckardstein A, Foger B, Gouni-Berthold I, Koenig W, Kostner GM, Landmesser U, Laufs U, et al: New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk : Statement of the D\*A\*CH Society for Prevention of Cardiovascular Diseases, the Austrian Atherosclerosis Society and the Working Group on Lipids and Atherosclerosis (AGLA) of the Swiss Society for Cardiology. *Internist (Berl)* 2014, 55:601-606.
- 3 Harper CR, Jacobson TA: The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007, 18:401-408.
- 4 Law M, Rudnicka AR: Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006, 97:52C-60C.
- 5 Mangravite LM, Thorn CF, Krauss RM: Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *Pharmacogenomics J* 2006, 6:360-374.
- 6 Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Altman RB, Klein TE: Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012, 92:414-417.
- 7 Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ: The influence of *SLCO1B1* (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J* 2010, 10:1-11.
- 8 SEARCH Collaborative Group: *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008, 359:789-799.
- 9 Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT: Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006, 80:565-581.
- 10 Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, et al: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 2022, 111:1007-1021.
- 11 Hoffmann M, Russmann S, Niedrig DF: Severe CNS depression with duloxetine, ciprofloxacin and CYP2D6 deficiency—role and recognition of drug-drug-gene interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2022, 78:703-705.

## CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

# FEBBRE Q

Virginia Grünig  
candidata FAMH, Microbiologia medica

Dr. Risch  
virginia.gruenig@risch.ch

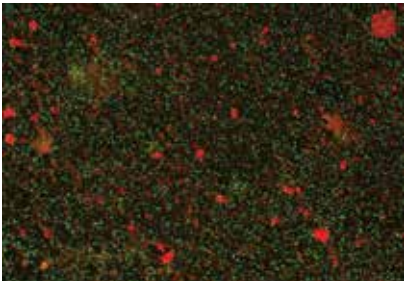
Dr. med. Florian Desgranges  
Chef de clinique  
CHUV Service des maladies infectieuses  
florian.desgranges@chuv.ch

### VIGNETTA DEL CASO E CLINICA

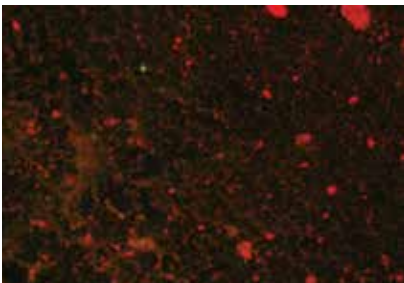
Un paziente 70enne con ipercolesterolemia nota si presenta a fine autunno al pronto soccorso per cefalea, sensazione di febbre e sudorazioni notturne persistenti da una settimana. I sintomi sono comparsi nel corso di un viaggio a Chicago, senza esposizioni particolari, tre giorni dopo l'arrivo. Il paziente ricorda una puntura di zecca l'estate precedente. L'esame obiettivo non fornisce elementi utili per l'accertamento. I parametri di laboratorio evidenziano trombocitopenia grave, CPR elevata e alterazioni dei valori epatici con citolisi e colestasi. Le analisi infettivologiche mostrano una sierologia positiva per *Coxiella burnetii* (agente patogeno della

febbre Q) con IgM di fase II a 1:128 e risultato delle IgG negativo (<1:16). L'infezione acuta è confermata mediante PCR, con un risultato di 124'300 copie per ml di sangue. Non è riscontrato alcun focolaio persistente. Il paziente è trattato con doxyciclina e il decorso clinico è favorevole. Tuttavia il successivo controllo, a 6 mesi di distanza, mostra per le IgG di fase I un titolo superiore a 8000. La ricerca di un focolaio persistente è negativa (test PCR del sangue, ecocardiografia transtoracica e transesofagea, PET-TC cardiaca e total-body) e il paziente è asintomatico. Si decide quindi di tenerlo sotto osservazione, senza terapia. Un mese dopo il paziente si ripresenta in pronto soccorso per un attacco ischemico transitorio con lesioni emorragiche a lungo termine rilevabili. Il test degli anticorpi antifosfolipidi è negativo. È quindi eseguita una nuova TEE (ecocardiografia transesofagea) che, questa volta, porta a riscontrare un piccolo filamento sulla valvola aortica. Per quanto aspecifico, ciò non esclude un'endocardite. La diagnosi è quindi di presunta endocardite correlata a *Coxiella burnetii* e viene avviata una terapia con doxyciclina e idrossiclorochina.

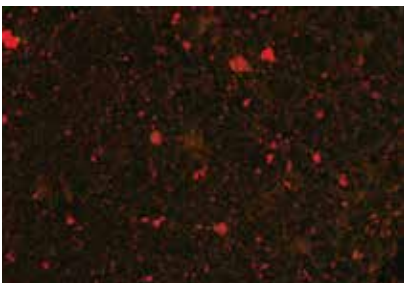
**MICROSCOPIA (IF) IGG DI FASE I**



1:512 (positivo)



1:8192 (positivo)



1:19384 (negativo)

Figura 1: Microscopia (IF) *Coxiella burnetii* IgG di fase I, maggio 2022.

**SIEROLOGIA (IF): ANDAMENTO TEMPORALE**

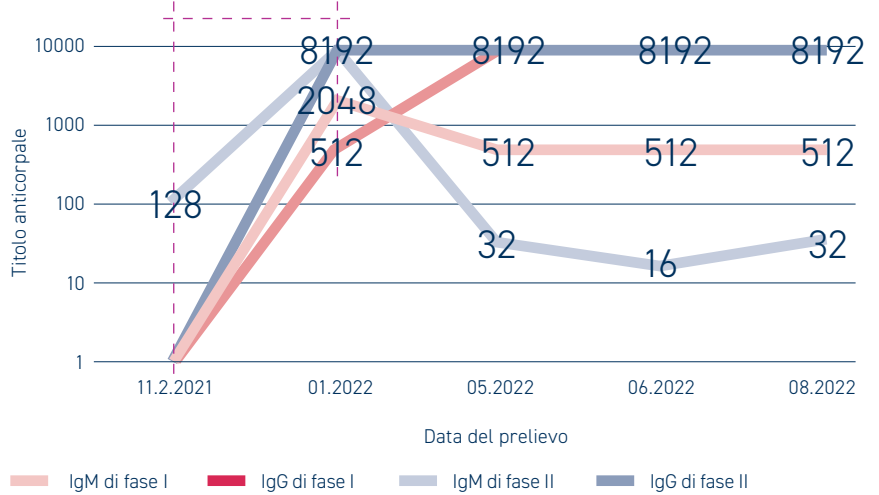


Figura 2: Andamento temporale del titolo anticorpale (IF) del paziente. Asse X: titolo anticorpale logaritmico; asse Y: data del prelievo.

**SFONDO**

Il batterio *Coxiella burnetii* è diffuso in tutto il mondo ed è l'agente patogeno della zoonosi febbre Q. La trasmissione avviene in gran parte dei casi mediante inalazione di polvere infetta o mediante contatto diretto con ruminanti infetti (ad es. bovini, pecore e capre).<sup>1</sup> Per provocare l'infezione è sufficiente l'inalazione di 1 - 10 organismi vitali. La sua infettività, abbinata alla capacità di persistere nell'ambiente, hanno fatto sì che questo patogeno sia classificato con Biosafety Level 3 (BSL-3).

A livello clinico si distingue tra forma acuta e cronica della febbre Q. Di tutti i pazienti infetti da *C. burnetii*, il 50% sviluppa sintomi di infezione acuta, di questi meno del 5% evolve nella forma cronica.<sup>2,3</sup>

**COME SI DIAGNOSTICA LA FEBBRE Q ACUTA O CRONICA IN LABORATORIO?**

Trattandosi di un batterio intracellulare, la diagnostica di routine delle infezioni da *C. burnetii* è eseguita mediante metodi di diagnostica molecolare e sierologici. Nell'infezione acuta i primi sintomi compaiono dopo un periodo di incubazione di 2 - 3 settimane. All'inizio di tale fase acuta il DNA di *C. burnetii* può essere rilevato mediante PCR. Tuttavia, dopo qualche settimana la concentrazione di DNA nel sangue diminuisce e quindi non è più rilevabile mediante PCR. Ed è qui che la sierologia ha un ruolo importante.

SINTOMI DELLA FEBBRE Q ACUTA	SINTOMI DELLA FEBBRE Q CRONICA
Lievi sintomi simil-influenzali	Endocardite cronica
Polmonite	Infezioni vascolari
Epatite	Infezioni ossee e articolari
Endocardite acuta	Altre forme di infezioni persistenti
Eruzione	(ad es. fibrosi polmonare, fibrosi epatica e cirrosi)
Pericardite/miocardite	
Meningite asettica/encefalite	

Tabella 1: Sintomi della febbre Q acuta e cronica

Il titolo anticorpale aumenta significativamente 4 - 6 settimane dopo l'infezione e quindi può essere rilevato sierologicamente. Il vantaggio della sierologia sta nel fatto che consente di distinguere tra fase acuta e cronica. Ciò è reso possibile dal rilevamento degli anticorpi IgM e/o IgG per l'antigene di fase I e/o di fase II di *C. burnetii*.

Nelle infezioni acute vengono inizialmente prodotte IgM di fase II, seguite da anticorpi IgG di fase II. Il rilevamento mediante immunofluorescenza di un aumento pari a 4x degli anticorpi IgG di fase II è considerato una conferma di un'infezione acuta. Dopo qualche giorno vengono prodotti anticorpi IgM e IgG per l'antigene di fase I. Dopo un'infezione da *C. burnetii* la sierologia può rimanere positiva ancora per diversi mesi, tuttavia se la terapia funziona bene, nel corso del tempo, si osserva una costante diminuzione del titolo anticorpale.<sup>4</sup>

Nel caso di evoluzione alla forma cronica si registra un rapidissimo aumento degli anticorpi IgG di fase I. Dal punto di vista della diagnostica di laboratorio si parla di febbre Q cronica quando il titolo anticorpale delle IgG di fase I e di fase II corrisponde a un valore di  $\geq 1:800$ . Per confermare clinicamente la diagnosi di febbre Q cronica devono essere eseguiti ulteriori accertamenti, finalizzati a identificare un eventuale focolaio d'infezione.

IGG DI FASE I	IGM DI FASE I	IGG DI FASE II	IGM DI FASE II	INTERPRETAZIONE
<1:16	<1:16	<1:16	$\geq 1:50$	Febbre Q acuta possibile o reazione non specifica
*	*	$\geq 1:128$	$\geq 1:50$	Febbre Q acuta probabile
$\geq 1:800$	*	$\geq 1:800$	*	Febbre Q cronica probabile
$\geq 1:100; \leq 1:800$	*	$\geq 1:100; \leq 1:800$	*	Infezione non recente/superata

\* Valori variabili; rilevanza per decorso temporale preciso dell'infezione

Tabella 2: Panoramica delle principali costellazioni sierologiche nella febbre Q

#### Referenze

- 1 Sahu *et al.*, 2020: Current perspectives on the occurrence of Q fever: highlighting the need for systematic surveillance for a neglected zoonotic disease in Indian subcontinent - Sahu - 2021 - Environmental Microbiology Reports - Wiley Online Library
- 2 Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet*. 2006; 367: 679-688
- 3 <https://www.cdc.gov/qfever/index.html>
- 4 Van Wijk MJ, Hogema BM, Maas DW, Bokhorst AG: A Q fever outbreak in the Netherlands: consequences for tissue banking. *Transfus Med Hemother* 2011;38:357-364



# CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

## POLMONITE DA *PNEUMOCYSTIS* *JIROVECII* IN UN PAZIENTE AFFETTO DA AIDS

### VIGNETTA DEL CASO

Paziente 36enne con infezione da HIV nota dal 2012, con conta dei linfociti CD4 in partenza superiore a 1'000 cellule/ml ma, per sua scelta, senza trattamento fino al 2022. Nel 2022 si presenta in ambulatorio per una forte perdita di peso e polineuropatia progressiva. Al primo consulto il paziente riferisce dispnea da sforzo negli ultimi mesi e tosse cronica in peggioramento – nonostante l'astinenza dal tabacco da 2 settimane – con espettorato giallo, senza sangue frammisto. Non ha notato né febbre né brividi, ma menziona sudorazioni notturne e forte stanchezza. Da qualche settimana il paziente osserva forte secchezza delle fauci con sapore metallico in bocca e occasionalmente disfagia non dolorosa senza reflusso gastroesofageo. È stata tentata una terapia con mycostatin, ma i sintomi non sono migliorati. A livello gastrointesti-

nale il paziente menziona anche diarrea 3x al giorno da 3 settimane, con lievi gonfiori, ma senza dolore reale alla pancia. Al primo esame obiettivo il paziente è cachettico e astenico, ha una temperatura di 37.8°C e parametri emodinamici normali. All'auscultazione i rumori polmonari sono normali, senza tachipnea. Alla palpazione l'addome risulta diffusamente sensibile, senza tensioni o distensioni. Nel cavo orale sono presenti patine biancastre e i linfonodi del collo risultano gonfi, nell'ordine dei centimetri, e induriti. Del resto l'esame è nella norma.

Dato il forte sospetto che l'infezione da HIV abbia raggiunto lo stadio di AIDS (acquired Immunodeficiency syndrome), è eseguita un'analisi completa. Gli esami di laboratorio rilevano una viremia da HIV di 900'000 copie/ml e una

Virginia Grünig  
candidata FAMH, Microbiologia medica  
Dr. Risch  
[virginia.gruenig@risch.ch](mailto:virginia.gruenig@risch.ch)

Dr. med. Florian Desgranges  
Chef de clinique  
CHUV Service des maladies infectieuses  
[florian.desgranges@chuv.ch](mailto:florian.desgranges@chuv.ch)

conta dei linfociti CD4 di 35 cellule/ml. Sono presenti anche neutropenia e anemia abbinate a trombocitosi. Per quanto riguarda la microbiologia la coltura di uno striscio orale è positiva per *Candida albicans*, mentre il test PCR sul sangue rileva per il citomegalovirus oltre 200'000 copie/ml e per il virus di Epstein-Barr oltre 10'000 copie/ml. Lo striscio genitale risulta positivo al test PCR per *Chlamydia trachomatis*. Le emocolture sono negative. Queste comprendono una coltura specifica per i micobatteri, QuantiFERON per la tubercolosi, la ricerca dell'antigene per *Cryptococcus neoformans* nel sangue e la ricerca di protozoi nelle feci. La sierologia è negativa per epatite virale e sifilide. La determinazione del beta-D-glucano è positiva con 164 pg/ml, ma i galattomannani sono negativi.

L'esame radiologico, comprendente lastra al torace e TAC al cervello-torace-addome, mostra un infiltrato a vetro smerigliato diffuso nell'intera area dei lobi polmonari e innumerevoli alterazioni cistiche (vedere la figura). Si procede a una coltura dell'espettorato che evidenzia *Bordetella bronchiseptica* con oltre 100'000 batteri/ml, un test PCR per *Pneumocystis jirovecii* è fortemente positivo (1 milione di copie/ml) e una coltura di *Mycobacterium pseudokansasii* sottotipo III presenta una crescita



La TAC del torace mostra in sezione un infiltrato a vetro smerigliato e numerose alterazioni cistiche, che indicano una polmonite da *P. jirovecii*.

entro 36 giorni.

Segue un ricovero del paziente per il trattamento dell'infezione da HIV, che ha raggiunto lo stadio CDC C3, della denutrizione e delle infezioni opportunistiche. L'infezione da *P. jirovecii* è trattata per tre settimane con cotrimossazolo ad alto dosaggio, in combinazione con uno steroide per le notevoli lesioni. Segue una profilassi secondaria. La sovrainfezione da *B. bronchiseptica* è trattata, a fronte del profilo di resistenza, con imipenem/cilastatina per 7 giorni. Oltre alle ampie alterazioni polmonari insorgono, quale

complicanza, un pneumotorace che rende necessari drenaggi plurimi. Pur in assenza di una conferma istologica, è diagnosticata una colite da CMV, che è trattata con valganciclovir. La candidosi orale è trattata con fluconazolo per 3 giorni. L'infezione da *C. trachomatis* è trattata con doxyciclina per 7 giorni. Il decorso delle diverse infezioni evolve rapidamente in modo favorevole. La terapia antiretrovirale con bicitgravir, tenofovir alafenamide ed emtricitabina viene cominciata 14 giorni dopo l'inizio del trattamento della polmonite da *Pneumocystis*, in modo da prevenire una possibile sindrome da immunoricostruzione. Già dopo un mese di terapia la viremia da HIV è scesa a 300 copie/ml. Il paziente recupera rapidamente il suo peso normale. Poiché il micobatterio non era rilevabile in diversi campioni di sputo successivi, trattandosi di un sottotipo scarsamente aggressivo e dato che, per altro, il paziente dimostra un notevole miglioramento clinico, si ipotizza una colonizzazione non richiedente terapia.

*Pneumocystis jirovecii* è classificato, per il suo RNA ribosomale, come miceto ed è solitamente trasmesso tramite le vie aeree. È un patogeno opportuni-

sta, che nei pazienti immunocompromessi, in particolare in quelli con AIDS, può provocare una cosiddetta polmonite da *Pneumocystis* (PCP).<sup>1</sup> In Svizzera vivono circa 17'000 persone infette dall'HIV e ogni anno vengono diagnosticati tra 60 e 80 nuovi casi di AIDS. Questi casi riguardano per lo più persone in cui l'infezione da HIV è diagnosticata soltanto tardi.<sup>2</sup>

Una diagnosi di AIDS può essere formulata in base a determinati criteri, che comprendono l'accertamento di una patologia definente l'AIDS che solitamente si manifesta quando il numero di linfociti T CD4+ è inferiore a 200 cellule/ul.<sup>3</sup> La polmonite da *Pneumocystis* è molto frequente nei pazienti affetti da AIDS ed è considerata una patologia definente l'AIDS. I sintomi tipici sono insufficienza respiratoria con tosse secca e febbre, nel caso sia presente un'immunodeficienza, tali sintomi possono essere più sfumati.<sup>4</sup> La suscettibilità alle malattie infettive e, in particolare la probabilità di una PCP, è molto aumentata in presenza di linfociti T CD4+ bassi, per cui in questi casi è raccomandata una terapia profilattica con trimetoprim/sulfametossazolo.<sup>5</sup> Grazie alla terapia antiretrovirale (ART) e alla profilassi pre-esposizione (PReP) l'incidenza delle nuove diagnosi di HIV è in costante diminuzione ed è stabile in Svizzera. L'ART inibisce la replicazione del virus HIV, permettendo quindi di preservare il numero di linfociti T CD4+ dei pazienti. Di conseguenza anche le infezioni polmonari causate da *P. jirovecii* nei pazienti infetti da HIV divengono sempre più rare, in particolare nei paesi ricchi di risorse come la Svizzera.

*P. jirovecii* non può venir fatto crescere in coltura e pertanto la diagnostica del *P. jirovecii* in laboratorio si fonda sul rilevamento microscopico mediante immunofluorescenza e su quello diretto del microrganismo mediante PCR. A fronte delle conte di microrganismi molto basse nei pazienti HIV-negativi, la microscopia spesso non è sufficientemente sensibile, mentre può essere utile nei pazienti HIV-positivi, che di norma presentano conte dei microrganismi più elevate. La PCR è invece una metodica molto sensibile. Il materiale del campione migliore per la PCR è il lavaggio broncoalveolare (BAL), ma possono essere usati anche altri materiali respiratori come secreto tracheale o sputo.<sup>7</sup> Tuttavia l'elevata sensibilità della PCR comporta anche delle limitazioni. Con un valore predittivo negativo (VPN) del 100% la PCR è sì molto valida per escludere un'infezione ma, in caso di risultato positivo, non è possibile distinguere tra una colonizzazione del paziente e un'infezione, il che ne pregiudica il valore predittivo positivo (VPP).<sup>6</sup> Benché non sia possibile distinguere tra una colonizzazione e un'infezione, spesso quale ausilio all'orientamento è utilizzata la PCR. Quale analisi aggiuntiva è possibile utilizzare il test del 1,3-β-D-glucano (BDG). Il BDG è un polisaccaride presente nella parete cellulare di gran parte dei miceti, tra cui anche *P. jirovecii* e che in caso di infezione può essere rilevato nel siero. Poiché il BDG è presente in un gran numero di miceti, la specificità del test è bassa. Conseguentemente deve essere valutato assieme ad altre analisi e a fronte del quadro clinico del paziente.

#### Referenze

- 1 Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA* 2009; 301:2578–2585.
- 2 BAG Bulletin 48/2021
- 3 Waymack JR, Sundareshan V. Acquired Immune Deficiency Syndrome. [Updated 2021 Sep 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537293/>
- 4 Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2487.
- 5 Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1–207.
- 6 Guegan H, Robert-Gangneux F. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*: August 2019;32(4):314–321.
- 7 Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al.: Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367-76. doi: 10.1093/cid/ciz1008.

# LIPOPROTEINA (A): UN PARAMETRO CHE, UNA VOLTA NELLA VITA, DOVREBBE VENIR MISURATO

Manon Beauman, PhD  
candidata FAMH Chimica clinica  
Dr. Risch  
manon.beaumann@risch.ch

La lipoproteina (a) fu scoperta nel 1963 da Kåre Berg e ben presto ne divenne chiara la rilevanza come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Tuttavia, data la mancanza di una misurazione standardizzata e di una terapia specifica, negli anni 2000 l'interesse verso la lipoproteina (a) scemò notevolmente. Nel frattempo, da quando i dati epidemiologici e genetici riproducono con maggior esattezza il rischio correlato alla lipoproteina (a) alta, l'interesse sta riemergendo.

### SCORE CARDIOVASCULAR RISK CHART

10-year risk of fatal CVD, LOW-risk regions of Europe

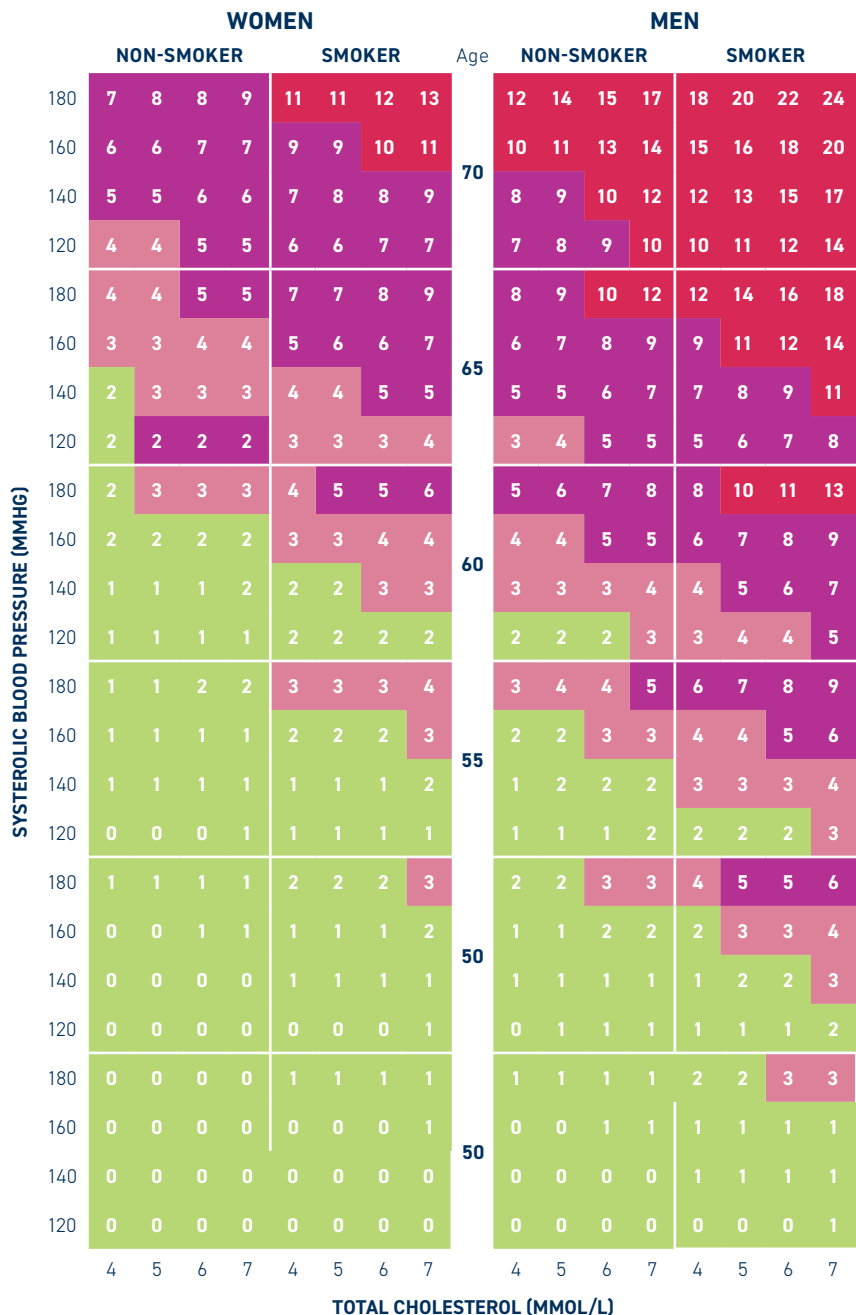


Figura 1: l'indice SCORE per popolazioni europee con rischio cardiovascolare elevato fornisce il rischio a 10 anni di comparsa di una malattia cardiovascolare mortale sulla base dei seguenti fattori di rischio: età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia totale<sup>1</sup>.

■ <3%   ■ 3-3%   ■ 5-9%   ■ ≥10%

## LIPOPROTEINA (A) E ATEROSCLEROSI

Le malattie cardiovascolari – di cui l'aterosclerosi è una componente essenziale – sono responsabili di oltre un milione di decessi all'anno in Europa. L'indice SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) serve a valutare il rischio cardiovascolare negli adulti nel contesto della prevenzione primaria. Misura il rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari fatali associati all'aterosclerosi negli adulti apparentemente sani di età compresa tra 40 - 65 anni (uomini) e 50 - 65 anni (donne). L'indice SCORE comprende cinque fattori di rischio: sesso, età, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia totale (Fig. 1)<sup>1</sup>. In Svizzera lo strumento più usato per valutare il rischio è il calcolatore del GLLA (Gruppo di lavoro Lipidi e aterosclerosi della Società Svizzera di Cardiologia). Questo strumento calcola il rischio assoluto di subire, entro 10 anni, un evento coronarico fatale o un infarto miocardico non fatale. Contrariamente all'indice SCORE, non si basa solamente sui dati della mortalità, ma tiene in considerazione anche gli infarti cardiaci non mortali. Inoltre rileva anche la predisposizione familiare, il colesterolo HDL e i trigliceridi come fattori di rischio e quindi, a fronte di una sensibilità leggermente inferiore, presenta però una maggior specificità<sup>2</sup>.

Di recente nuove osservazioni hanno confermato che un accumulo di colesterolo LDL e di altre lipoproteine contenenti apolipoproteina B (Apo B) e, in particolare, lipoproteina (a) (Lp (a)) nelle pareti delle arterie rappresenta il principale fattore responsabile dell'aterogenesi.<sup>3</sup>

Dal punto di vista strutturale, la Lp (a) consiste in un complesso di apolipoproteina (a) (Apo (a)) e Apo B-100 su una particella LDL (Fig. 2). Da questa interazione sorgono diversi effetti aterogeni e trombogenici che, in associazione, determinano un aumento del rischio cardiovascolare. La presenza della particella LDL e dell'Apo B favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi mediante accumulo di colesterolo nella parete dell'arteria, mentre l'Apo (a) – con la sua struttura simile al plasmino-

geno – concorre con essa e inibisce la formazione di plasmina, impedendo lo scioglimento dei coaguli.

Le dimensioni della Lp (a) possono variare a seconda della lunghezza dell'Apo (a). Questa ha fino a 40 cosiddetti domini kringle (segmenti a forma di bretzel). Ogni persona i cui geni innati codificano ripetizioni più corte dei domini kringle ha particelle Lp (a) più corte, ma livelli di Lp (a) molto più alti<sup>4</sup>.

estrema, a fronte della struttura dell'Apo (a), potrebbero essere esposte a un maggior rischio di aterosclerosi, che non è riprodotto nell'indice SCORE e in altre misurazioni dei lipidi o delle lipoproteine. La misurazione dell'Lp (a) migliora la nuova suddivisione dei fattori di rischio clinicamente rilevanti in determinate condizioni e quindi dovrebbe venir presa in considerazione per i pazienti il cui rischio stimato di aterosclerosi a 10 anni è da moderato a elevato<sup>7</sup>.

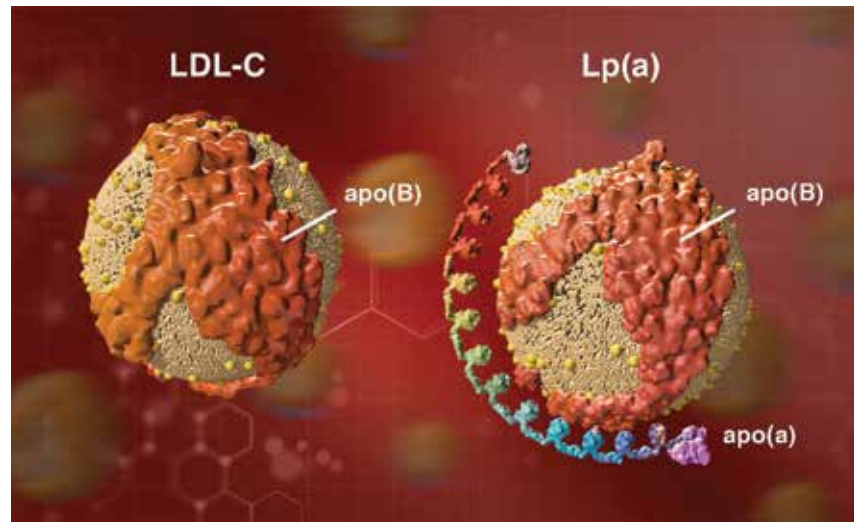


Figura 2: colesterolo LDL e lipoproteina (a) veicolano l'apolipoproteina B (Apo (B)) e apolipoproteina (a) (Apo (a))<sup>5</sup>.

## IDENTIFICAZIONE DELLE PERSONE A RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Uno studio condotto di recente ha dimostrato che il rischio di aterosclerosi presenta una correlazione positiva con i livelli di Lp (a) nel plasma. Tale studio indica anche che le persone con valore di Lp (a) molto alto, superiore a 430 nmol/l, possono avere un rischio di aterosclerosi paragonabile a quello dell'ipercolesterolemia familiare (IF). Poiché il 90% circa del valore di Lp (a) è ereditario, un tale valore patologico potrebbe rappresentare una nuova dislipidemia, la cui prevalenza sarebbe doppia rispetto a quella dell'IF.<sup>6</sup>

Una misurazione della Lp (a) andrebbe quindi presa in considerazione almeno una volta nell'età adulta, al fine di identificare le persone con valori di Lp (a) congeniti estremamente alti – che conseguentemente hanno un rischio di aterosclerosi molto elevato. Inoltre questa strategia potrebbe consentire l'identificazione delle persone che, pur avendo un'Lp (a) elevata in maniera meno

## MISURAZIONE IN LABORATORIO

Per la determinazione della Lp (a) sono disponibili diversi metodi. Tuttavia, la struttura molecolare complessa e le differenze nelle dimensioni dell'Apo (a) hanno comportato grosse sfide nello sviluppo delle metodiche di analisi. I procedimenti disponibili sono influenzati, in diversa misura, dall'isoforma dell'Apo (a). Inoltre la concentrazione di Lp (a) è indicata, nelle diverse sperimentazioni, come concentrazione della quantità di sostanza (nmol/l) oppure come concentrazione di massa (mg/dl) e la conversione tra queste due indicazioni dipende dalle dimensioni e dalla concentrazione. Per poter ottenere un metodo di quantificazione affidabile e riproducibile della massa o del numero di particelle di Lp (a) è quindi necessaria una standardizzazione delle sperimentazioni<sup>8</sup>.

## QUALI POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE CI SONO?

Attualmente sono in corso ricerche su diverse terapie per la riduzione della Lp (a). Le statine sono utilizzate per ridurre il livello di colesterolo LDL, ma influenzano solo in parte il livello plasmatico della Lp (a), mentre per una riduzione del rischio di eventi aterosclerotici clinicamente significativa sembra essere necessaria una grande variazione di tale livello. Poiché non è possibile ridurre il livello di Lp (a), attualmente l'approccio terapeutico principale punta a ridurre gli altri fattori di rischio – in particolare il colesterolo LDL. Uno studio ha dimostrato di recente che l'uso dei sette parametri proposti dalla *American Heart Association* per l'ottenimento di una salute cardio-circolatoria ottimale (peso forma, non fumare, esercizio fisico regolare, dieta basata principalmente su alimenti vegetali, colesterolo totale <5 mmol/l, pressione sanguigna <120/<80 mmHg, glicemia a digiuno 5,5 mmol/l) determina una drastica riduzione del rischio di malattie cardiovascolari associate alla Lp (a)<sup>9,10</sup>.

### AFFERMAZIONI PRINCIPALI

1. Le lipoproteine veicolanti apolipoproteina B sono le principali molecole responsabili dell'aterogenesi.
2. La lipoproteina (a) contiene inoltre apolipoproteina (a) che, per la sua struttura simile al fibrinogeno, è dotata di effetto trombotico.
3. Oltre il 90 % del livello della lipoproteina (a) è predeterminato geneticamente.
4. Un valore di lipoproteina (a) superiore a 430 nmol/l determina un rischio di malattie cardiovascolari paragonabile a quello dell'ipercolesterolemia familiare.
5. Un'unica misurazione della lipoproteina (a) nel corso della vita consente di identificare le persone con valori elevati.
6. Per poter confrontare in maniera affidabile la quantificazione tra diversi laboratori è necessaria una standardizzazione delle metodologie.
7. Finché non verranno sviluppati appositi medicinali, la riduzione degli altri fattori di rischio potrebbe indurre un significativo abbassamento del rischio di malattie cardiovascolari associate alla lipoproteina (a).

### Referenze

- 1 F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, K.C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M.J. Chapman, G.G. De Backer, V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, et al., «2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk,» *Atherosclerosis*, vol. 290, pp. 140-205, 2019.
- 2 M.B. Mortensen, E. Falk, D. Li, K. Nasir, M.J. Blaha, V. Sandfort, et al., «Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA,» *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018.
- 3 B.A. Ference, H.N. Ginsberg, I. Graham, K.K. Ray, C.J. Packard, E. Bruckert, R.A. Hegele, R.M. Krauss, F.J. Raal, H. Schunkert, G.F. Watts, J. Boren, S. Fazio, J.D. Horton, L. Masana, S.J. Nicholls, B.G. Nordestgaard, B. Van de Sluis, R. Taskinen, et al., «Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel,» *Eur. Heart J.*, vol. 38, pp. 2459-2472, 2017.
- 4 D.F. Gudbjartsson, G. Thorgerirsson, P. Sulem, A. Helgadóttir, A. Gylfason, J. Saemundsdóttir, E. Bjornsson, G.L. Norddahl, A. Jonasdóttir, H.P. Eggertsson, S. Gretarsdóttir, G. Thorgeirsson, O.S. Indridason, R. Palsson, F. Jonasson, I. Jonsdóttir, et al., «Lipoprotein(a): Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabete,» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 74, pp. 2982-2994, 2019.
- 5 R.A. Montone, G. Iannaccone, M.C. Meucci, F. Gurgoglione, G. Niccoli, «Myocardial and Microvascular Injury Due to Coronavirus Disease 2019,» *European Cardiology Review*, 2020.
- 6 S. Burgess, B.A. Ference, J.R. Staley, D.F. Freitag, A.M. Mason, S.F. Nielsen, P. Willeit, R. Young, P. Surendran, S. Karthikeyan, T.R. Bolton, J.E. Peters, P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, M. Benn, A. Langsted, P. Schnohr, S. Vedel-Krogh, et al., «European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization anal,» *JAMA Cardiol*, vol. 3, pp. 619-627, 2018.
- 7 P. Willeit, S. Kiechl, F. Kronenberg, J.L. Witztum, P. Santer, M. Mayr, Q. Xu, A. Mayr, J. Willeit, S. Tsimikas, «Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study,» *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 64, pp. 851-860, 2014.
- 8 S. Tsimikas, S. Fazio, N.J. Viney, S. Xia, J.L. Witztum, S.M. Marcovina, «Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size,» *J Clin Lipidol*, vol. 12, pp. 1313-1323, 2018.
- 9 M.L. O'Donoghue, S. Fazio, R.P. Giugliano, E.S.G. Stroes, E. Kanevsky, I. Gouni Berthold, K. Im, A. Lira Pineda, S.M. Wasserman, R. Ceska, M.V. Ezhov, J.W. Jukema, H.K. Jensen, S.L. Tokgozoglou, F. Mach, K. Huber, P.S. Sever, A.C. Keech, et al., «Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk,» *Circulation*, vol. 139, pp. 1483-1492, 2019.
- 10 A.V. Khera, C.A. Emdin, I. Drake, P. Natarajan, A.G. Bick, N.R. Cook, D.I. Chasman, U. Baber, R. Mehran, D.J. Rader, V. Fuster, E. Boerwinkle, et al., «Genetic risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 375, pp. 2349-2358, 2016.

# POCT

## IN CONTESTI DI CLIENTI COMPLESSI

Manuel Seiler  
capoteam Sviluppo software &  
tecnologia POCT, Servizi informatici  
Dr. Risch  
manuel.seiler@risch.ch

POCT è l'abbreviazione di «Point-of-Care-Testing» e sta per «diagnostica immediata in prossimità del paziente». La diagnostica è eseguita in maniera decentralizzata, in parte con apparecchi portatili piccolissimi e in parte con strumenti fissi delle dimensioni di una macchina da cucire.

La tematica del POCT è già stata affrontata nello scorso numero di RIVIEW, in quell'occasione però principalmente nel contesto degli studi medici nostri clienti. In questo articolo il focus sarà invece diretto sugli ambienti dei clienti più complessi, come ad es. le cliniche.

### ESIGENZE NELLE CLINICHE

Nell'ambiente delle cliniche l'analitica deve poter essere eseguita, per diverse ragioni, al di fuori di un grande laboratorio centralizzato interno o esterno:

- Vicinanza al paziente (bed-side testing)
- Risultati che devono essere disponibili rapidamente (urgenze, indicazioni per il successivo trattamento ecc.)
- Preparazione dei campioni nulla o scarsa
- Semplice uso dell'analizzatore e dei reagenti (basso dispendio per la formazione)
- ...

### SERVIZIO POCT DI DR. RISCH

Dr. Risch dispone di un'organizzazione ben strutturata e di una solida infrastruttura tecnologica per offrire alle cliniche sue clienti un ottimo servizio di messa a disposizione di un'efficiente topologia di esecuzione dell'analitica POCT.

Il comitato direttivo del POCT, che abbiamo presentato nello scorso numero della rivista, progetta e ripensa costantemente il servizio POCT, con l'obiettivo di fondere i diversi aspetti della tematica in un tutt'uno perfettamente funzionante:

- Analitica POCT di altissima qualità con apparecchiature accuratamente convalidate
- Verifica dei nuovi trend nel POCT e degli strumenti immessi sul mercato
- Consulenza di medicina di laboratorio in ambito POCT
- Realizzazione tecnica conforme alle possibilità e ai requisiti dei clienti
- Documentazione rapida e affidabile dell'analitica POCT nel sistema della clinica cliente

### PRESTAZIONI DEL SERVIZIO POCT

Le prestazioni concrete di quello che è de facto l'«outsourcing del POCT» da parte di una clinica cliente a Dr. Risch sono le seguenti:

- Analisi dei processi operativi del POCT presso il cliente, con messa a punto delle possibili varianti di implementazione nell'ambito del nostro servizio.
- Messa a disposizione del parco strumenti desiderato dal cliente e deciso congiuntamente in base alla consulenza con i nostri specialisti POCT, inclusi tutti i componenti tecnici necessari per la connessione.
- A seconda dell'accordo: messa a disposizione di materiali di consumo e reagenti

- A seconda dell'accordo: esecuzione dei controlli qualità richiesti da Qualab giornalmente o due volte a settimana, a seconda del tipo di apparecchio
- A seconda dell'accordo: esecuzione di prove interlaboratori
- Gestione e tracciabilità dei lotti di materiali di consumo e dei controlli qualità utilizzati (gestione lotti)
- Formazione/aggiornamento del personale del cliente sull'uso delle apparecchiature ed esecuzione di controlli qualità giornalieri per le apparecchiature semplici nei reparti

Il nostro servizio richiede che tutta l'analitica POCT si svolga tramite i sistemi di Dr. Risch. Ciò è necessario per diverse ragioni:

- Documentazione delle misurazioni e dei materiali utilizzati
- Possibilità di fornire informazioni in caso di aspetti non chiari e di richieste a Dr. Risch
- Convalida tecnica dei risultati POCT
- Interfaccia per i referti uniforme per laboratorio esterno e interno

Dopo la convalida tecnica nei nostri sistemi, i dati dei referti POCT vengono messi a disposizione del sistema HIS del cliente in maniera automatizzata, nella forma desiderata e uniforme, per l'importazione nella cartella del paziente/del caso.

### REALIZZAZIONE TECNICA DELLA CONNESSIONE POCT

Le apparecchiature POCT definite devono essere installate nelle cliniche nelle vicinanze dei pazienti, nei reparti o in un laboratorio urgenze.

Il collegamento degli strumenti deve quindi essere realizzato mediante l'infrastruttura di rete esistente nella clinica. Nella rete del cliente è definita un'apposita area – una VirtualLAN del POCT. Questa VLAN deve, a sua volta, instaurare una connessione VPN protetta da accessi indesiderati con il sistema d'entrata nel POCT, il middleware del POCT, sul lato di Dr. Risch. Il middleware del POCT ha il compito di tradurre le comunicazioni che giungono al POCT nelle forme più disparate (protocolli differenti, diversi produttori

ecc.) in un formato uniforme e di consegnarle al sistema informativo per laboratori (LIS) del gruppo Dr. Risch.

Il LIS crea automaticamente una richiesta di analisi, che è subito convalidata tecnicamente e che avvia la creazione di referti nei formati desiderati dal cliente, che quindi sono immediatamente trasmessi al sistema del cliente.

Il tempo di esecuzione medio, dall'avvenuta misurazione sullo strumento alla ricezione della misurazione POCT nella cartella del paziente presso il cliente, è inferiore a cinque minuti.

### PREMESSE TECNICHE

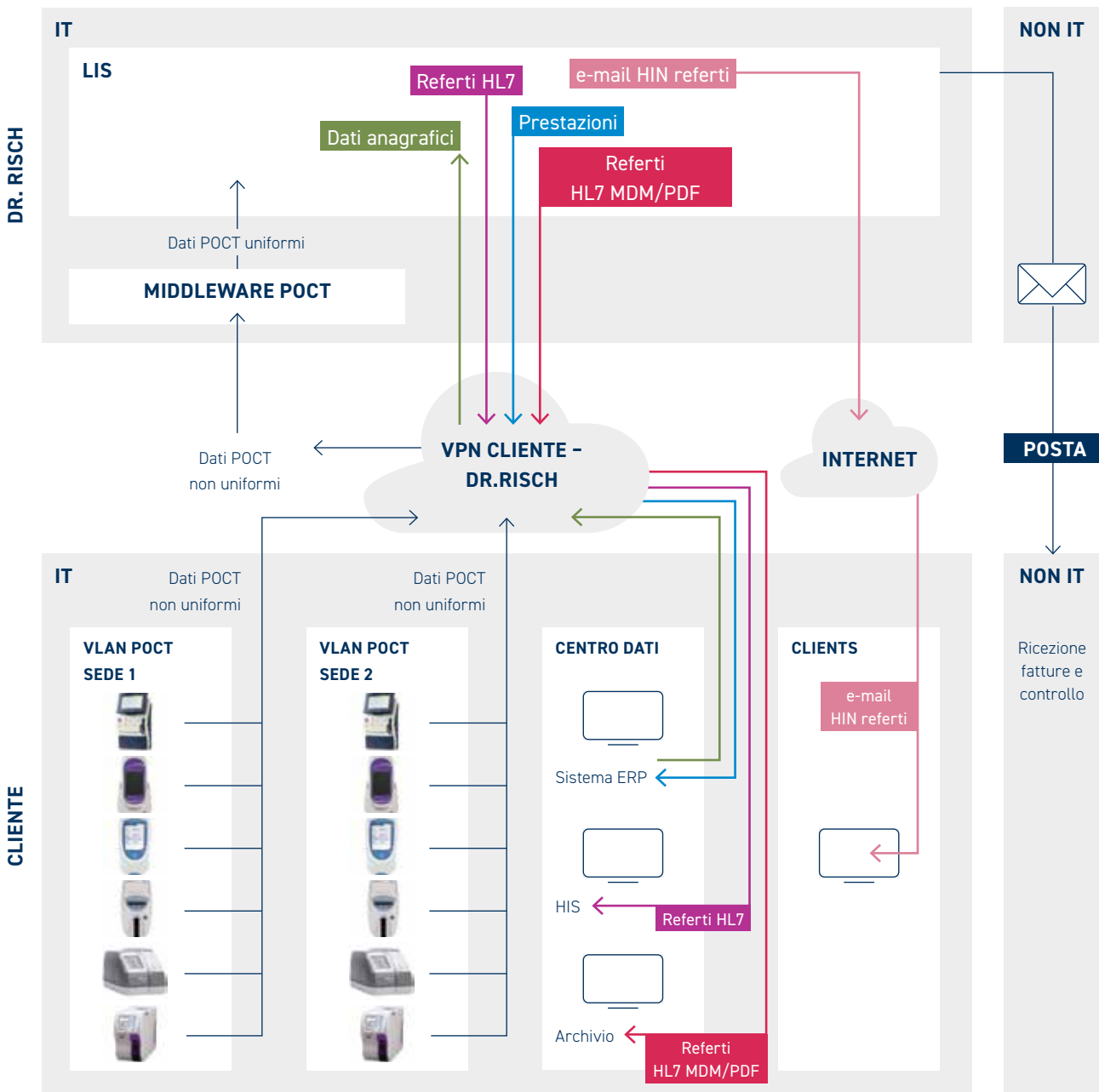
- Etichette con codice a barre del paziente che codificano soltanto l'ID del caso
- Invio dei dati anagrafici ADT dei pazienti con le prescrizioni di laboratorio a Dr. Risch
  1. O tutti i dati anagrafici (devono essere rispettate le disposizioni sulla protezione dei dati) ...
  2. ...oppure il cliente implementa il meccanismo delle prescrizioni di laboratorio per l'invio selettivo dei dati anagrafici richiesti (più complesso)
- VLAN POCT nella rete della clinica
- Connessione VPN tra il cliente e Dr. Risch

- Sufficiente numero di prese di rete e per la connessione LAN libere nelle sedi desiderate per gli apparecchi POCT

### PREMESSE NON TECNICHE

Le premesse non tecniche prevedono che il processo di prescrizione del POCT e i problemi insorgenti nell'ambito dello stesso siano discussi congiuntamente in modo da trovare un accordo sulle soluzioni praticabili.

L'analisi dei processi operativi, da un lato presso la clientela con infrastruttura POCT esistente da esternalizzare a Dr. Risch e, dall'altro, anche presso i clienti che ancora non dispongono di



Panoramica dell'infrastruttura tecnica del POCT



un parco strumenti POCT installato, è la colonna portante e momento d'inizio del successo congiunto di ogni outsourcing di un POCT. L'analisi dimostra se l'outsourcing può portare un miglioramento per il cliente e quindi se una transizione attuata sotto forma di progetto ha senso o meno.

In tale analisi vengono considerati i seguenti aspetti, che sono trattati e discussi con il cliente:

- Parco apparecchi POCT richiesto
- Come vengono eseguite le prescrizioni POCT?
- Misurazione e registrazione rapida dei test POCT
- Chi è responsabile del CQ di quali strumenti?
- Quali quantità e quali tipi di analisi si devono prevedere?
- Chi mette a disposizione il materiale di consumo del POCT e come viene gestito?
- Come vengono sottoposti a manutenzione gli apparecchi POCT?
- Campioni e archiviazione delle richieste di analisi POCT
- Doppie determinazioni POCT
- Trasmissioni dei risultati mancanti
- Scambi di pazienti/casi
- Assistenza tecnica e specialistica

**IL VOSTRO NUMERO PER  
TUTTE LE RICHIESTE  
RIGUARDANTI IL POCT:**

**+41 58 523 37 00**

Il nostro supporto POCT è a disposizione per qualsiasi richiesta riguardante il POCT, come ad es. controlli qualità, ordini di reagenti o eliminazione di anomalie funzionali!

I nostri consulenti alla clientela sono sempre a disposizione per la realizzazione di progetti nelle cliniche.

# BENVENUTI NEL LABORATORIO DI FORMAZIONE DI DR. RISCH A VADUZ

Madeleine Helfenberger  
tecnica in analisi biomediche dipl. SSS,  
formatrice del laboratorio di formazione

Dr. Risch  
[madeleine.helfenberger@risch.ch](mailto:madeleine.helfenberger@risch.ch)

Il laboratorio di formazione è stato inaugurato ex novo al trasferimento presso la nuova sede di Dr. Risch a Vaduz, avvenuto nel 2016, e offre la sede ideale per corsi di approfondimento, aggiornamenti e training pratici. Ogni anno vengono a farci visita all'incirca 200 ASM – sia aspiranti tali che già formati – e operatori sociosanitari per le esercitazioni pratiche necessarie per terminare l'apprendistato, per aggiornarsi o per ottenere uno scorcio del laboratorio.



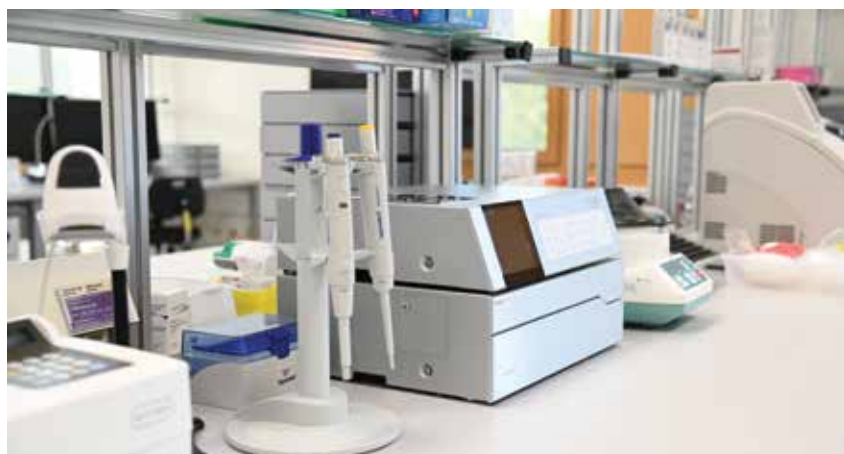
### PER ASPIRANTI ASM

Gli aspiranti assistenti di studio medico concludono la loro formazione professionale con la procedura di qualificazione. Affinché possano prepararsi in modo ottimale, nel nostro laboratorio di formazione offriamo loro appositi training pratici. Dopo un'introduzione in cui sono seguiti, gli apprendisti possono usare gli analizzatori e i materiali di consumo per le loro ore di esercitazione, in autonomia o sotto la direzione del loro formatore. Sul posto è sempre presente uno specialista in grado di rispondere a eventuali domande o di fornire aiuti e consulenza.

Integriamo la preparazione per la procedura di qualificazione con appositi corsi specifici «Sicuri verso la PQ». In questi corsi pratici i nostri specialisti supportano gli apprendisti negli ambiti differenziazione dei quadri ematici, uso delle apparecchiature POCT e microscopia dei sedimenti urinari.

### PER IL TEAM DELLO STUDIO

Lo spazio di formazione, equipaggiato con le attrezzature POCT più disparate, è a disposizione anche dell'intero team dello studio. Sotto la direzione di uno specialista può usare le apparecchiature POCT e i materiali di consumo per il perfezionamento e per svolgere training specifici. Il gruppo Dr. Risch ha creato le condizioni didattiche ideali per controlli qualità, manutenzioni degli apparecchi e misurazioni sul paziente.



### CORSI DI APPROFONDIMENTO E AGGIORNAMENTI

Offriamo regolarmente corsi di approfondimento pratici, tra cui anche un workshop sul tema «prelievo del sangue». In questi corsi intendiamo creare maggior sicurezza nei prelievi di sangue venosi e capillari e dispensiamo suggerimenti e trucchi riguardanti la preanalitica. In un corso base gli apprendisti ASM e operatori sociosanitari e coloro che intendono reinserirsi in tali professioni hanno la possibilità di affinare le loro capacità su modelli anatomici di vene artificiali. È offerto un corso intensivo di livello avanzato.

Organizziamo altri corsi di aggiornamento su «Controllo qualità interno ed esterno», «Preanalitica» e «Microscopia dei sedimenti urinari».

### FORMAZIONE NEL GRUPPO DR. RISCH

Il gruppo Dr. Risch collabora con diversi istituti di formazione dell'intera Svizzera nell'ambito della formazione professionale superiore per tecnico in analisi biomediche diplomato. L'azienda mette a disposizione degli studenti ogni anno diversi posti di praticantato presso le diverse sedi.

Per tutti gli interessati offriamo a Vaduz, più volte all'anno, un pomeriggio di orientamento sulla professione di tecnico in analisi biomediche dipl. SSS.

**LASCIATE CHE MI PRESENTI**

Mi chiamo Madeleine Helfenberger. Sono una tecnica in analisi biomediche dipl. SSS e ho maturato esperienze professionali in reparti di laboratorio di Chimica clinica, Ematologia e Immunologia. Dopo aver concluso la mia formazione, mi sono resa conto ben presto che mi fa piacere trasmettere le conoscenze di cui dispongo e seguire gli apprendisti nel loro percorso di formazione. Il laboratorio di formazione offre il contesto ideale per farlo. Mi piace rispondere alle domande tecniche degli apprendisti ASM, tenere i corsi di preparazione per la procedura di qualificazione, dirigere i pomeriggi di studio per i nostri studenti, mostrare agli operatori sociosanitari, in un workshop, il trattamento dei campioni nel laboratorio e aprire le porte del mondo dei laboratori agli scolari interessati alla Giornata nazionale del futuro.

**CITAZIONI DEGLI APPRENDISTI ATTUALI E PASSATI/DI FORMATORI PROFESSIONALI**

«Nel laboratorio di formazione di Dr. Risch ho potuto eseguire in autonomia tutte le analisi che un ASM deve saper svolgere nel laboratorio. Sono riuscita ad ampliare le mie conoscenze e a familiarizzare con i diversi materiali.

Grazie all'aiuto competente delle tecniche in analisi biomediche ho acquisito sicurezza nel maneggiare le apparecchiature di analisi e, per qualsiasi domanda, c'era sempre qualcuno disponibile a spiegarmi gli aspetti tecnici che non mi erano chiari.

Nel laboratorio di formazione ho potuto prepararmi in maniera ideale per la mia PQ e quindi sono riuscito a ottenere con successo il diploma di Assistente di Studio Medico.»

Laura Genna, ASM e aspirante infermiera



Madeleine Helfenberger

**INDIRIZZO DI CONTATTO:**

ausbildung.ost@risch.ch

Il laboratorio di formazione – il luogo ideale per formarsi. Perché qui siamo forti. Su questo non c'è dubbio.

«Nel laboratorio di formazione sono stato supportato sempre al meglio. Ho potuto imparare un sacco di cose interessanti. Grazie davvero.»

Sonja Burger, ASM

«Il laboratorio di formazione è molto ben attrezzato per noi in quanto apprendisti ASM e offre tutte le possibilità che non sono disponibili nella mia azienda formatrice.»

Géraldine Lamm, apprendista ASM al 3° anno di formazione

«In quanto formatrice professionale apprezzo il laboratorio di formazione, perché gli apprendisti possono consolidare e approfondire le competenze di laboratorio appena apprese. Gli apprendisti lavorano in autonomia ma, in caso di dubbi o incertezze, possono rivolgersi a un tecnico in analisi biomediche esperto.»

Bettina Züger, ASM di pronto soccorso/ambulatorio Ospedale cantonale dei Grigioni, formatrice professionale

**INTERVISTA CON L'OSPEDALE CANTONALE DEI GRIGIONI**

**Cosa ti piace di più del laboratorio di formazione?**

«Quel che mi piace di più del laboratorio è che si impara a conoscere – e ci si può esercitare con – talmente tante attrezzature di laboratorio.»

Samanta Butera (apprendista ASM al 2. anno di formazione)

**Studio volentieri nel laboratorio di formazione perché:**

Sono tranquilla e posso esercitarmi in quel che è importante per me e per la mia scuola/formazione.

Samanta Butera (apprendista ASM al 2. anno di formazione)

**In quanto formatrice apprezzo il laboratorio di formazione perché**

Samanta può appropriarsi delle conoscenze di laboratorio necessarie.

Nicole Bearth-Koch (assistente alla formazione)

**Ci sentiamo di consigliare il laboratorio di formazione perché:**

È un'offerta superlativa e si possono scambiare opinioni tra diversi apprendisti.

Nicole Bearth-Koch (assistente alla formazione)

# RECENSIONE

## 26 DIAGNOSTIK SYMPOSIUM

Il 2 giugno 2022 si è tenuto a Schaan il 26° simposio di diagnostica organizzato dal gruppo Dr. Risch. All'incirca 150 esperti provenienti dall'area tedesca hanno preso parte all'evento intitolato «Tutto in mutamento?». Il convegno di specialisti è stato patrocinato dalla Ärztekammer (camera dei medici) del Liechtenstein, dall'Associazione dei medici Werdenberg-Sargans e dall'Università Privata del Principato del Liechtenstein (UFL).

Sei referenti di spicco provenienti dalle discipline specialistiche più disparate hanno spiegato quali sono gli impulsi del cambiamento e quali aspetti esso può assumere. Le loro scoperte in ambito di endocrinologia, medicina di laboratorio, infettivologia, cardiologia e medicina interna generale nonché le loro delucidazioni sugli approcci interdisciplinari hanno fornito una chiara dimostrazione su dove il settore sanitario si potrà dirigere in futuro.



Referenti e ospiti (da sinistra): Prof. Christoph Säly, Prof. Christian Müller, Prof. Andreas Widmer, Prof. Lorenz Risch, Prof. Andréa Belliger, Martin Risch, MD, Prof. Harald Renz e Stefan Markun, MD. (Foto: Brigitt Risch)

Save the date

# 27 DIAGNOSTIK SYMPOSIUM

## NON- COMMUNICABLE DISEASES - RILEVANZA PER LA PRATICA

Siamo lieti di poter  
annunciare il 27° simposio  
di diagnostica.

 Giovedì  
**9 MARZO 2023**

 alla SAL di Schaan

Il simposio di diagnostica è un tradizionale evento formativo per medici della Svizzera, del Liechtenstein e dell'Austria che si tiene annualmente in Liechtenstein sin dal 1995.

Con il patronato della Ärztekammer (Camera dei medici) del Liechtenstein, dell'Associazione dei medici Werdenberg-Sargans e dell'Università Privata del Principato del Liechtenstein, negli scorsi anni il nostro simposio si è affermato e ora gode di ottima fama. Referenti nazionali e internazionali trasmettono ai partecipanti conoscenze orientate alla pratica e riferite a singoli casi.

Ci farà molto piacere se vorrà segnarsi la data. Seguirà l'invito ufficiale.

# UPCOMING EVENTS

## NOVEMBRE 2022

04. - 06.11.2022

Centro congressi di Davos

### 51. SVA – DAVOSER KONGRESS

#### «AGING – DER ALTERNEDE MENSCH»

Venite a farci visita al padiglione Wandelhalle.

10.11.2022 ore 09.00 - 16.00

Laboratorio Dr. Risch, Vaduz

### GIORNATA NAZIONALE DEL FUTURO:

#### UN GIORNO DA TECNICO IN ANALISI BIOMEDICHE

10.11. - 11.11.2022

Lintharena, Näfels GL

### 25. KPGG – KONGRESS FÜR PRAKTISCHE GYNÄKOLOGIE

#### UND GEBURTSHILFE

17.11.2022

Centro congressi Beaulieu, Losanna

### ASSISES DE LA MÉDECINE ROMANDE #5

23.11.2022 ore 13.30 - 16.30

Laboratorio Dr. Risch, Vaduz

### POMERIGGIO DI ORIENTAMENTO 2022

24.11.2022 ore 09.15 - 17.15

Centro parrocchiale cattolico, Wil

### 12. WILER HAUSARZT-SYMPIOSIUM DER SRFT

Aggiornamento e scambio

24.11.2022 ore 13.00 - 18.00

Kybunpark San Gallo

### 13. MPA-WEITERBILDUNG EASTCARE

24.11.2022 ore 18.00 - 19.30

Laboratorio Dr. Risch, laboratorio di formazione, Vaduz

### PRELIEVO DI SANGUE VENOSO – CORSO INTENSIVO PER ASM

24. - 25.11.2022

2M2C, Montreux

### GRSSGO -

#### JOURNÉES DE D'AUTOMNE 2022

Venite a trovarci allo stand:

Miles Davis padiglione inferiore,

stand 22

Tutti gli eventi  
attuali a colpo  
d'occhio



## GENNAIO 2023

12.01.2023

Clinica universitaria Inselspital Berna, Auditorium Ettore ROSSI

### 18. WOMEN'S HEALTH KONGRESS

12.01.2023

Sala comunale di Sevelen

### AGGIORNAMENTO DEL NUOVO ANNO DELL'ASSOCIAZIONE DEI MEDICI WERDENBERG/SARGANSERLAND

26.01. - 28.01.2023

Centro congressi «Le Régent», Crans Montana

### QUADRIMED 2023

Venite a trovarci allo stand 11.

## FEBBRAIO 2023

09.02. - 11.02.2023

Centro congressi di Davos

### 62° CONGRESSO MEDICO DI DAVOS -

#### «THE SHOW MUST GO ON»

Venite a farci visita al padiglione Wandelhalle stand 109.

## MARZO 2023

09.03.2023

SAL – Saal am Lindaplatz, Schaan, Liechtenstein

### 27° SIMPOSIO DI DIAGNOSTICA – «NON-COMMUNICABLE DISEASES – RELEVANZ FÜR DIE PRAXIS»

Il tradizionale aggiornamento per medici di Svizzera,  
Liechtenstein e Austria

18. - 25.03.2023

Kulm Hotel St. Moritz

### FJFB 2023 - AGGIORNAMENTO DI PRIMAVERA GYNÉCOLOGIE SUISSE

22. - 23.03.2023

KKL Lucerna

### TRENDTAGE GESUNDHEIT LUZERN -

#### «PSYCHO + SOMATIK – WECHSELWIRKUNGEN IM FOKUS»

Venite a trovarci nel foyer sala Lucerna.

23. - 25.03.2023

Centro congressi di Arosa

### 46° CONGRESSO MEDICO DI AROSA

Venite a trovarci allo stand N° 36

30.03.2023

Centro parrocchiale cattolico di Wil

### 11. OSTSCHWEIZER NOTFALLSYMPOSIUM

PREAVVISO  
SONDAGGIO ALLA CLIENTELA 2022

**COSA LE STA  
PIÙ A CUORE**

Nei prossimi giorni riceverà per posta l'invito per il Sondaggio alla clientela 2022 del gruppo Dr. Risch.

Speriamo vorrà farci la cortesia di partecipare.



Il vostro laboratorio –  
oggi e domani

**RISCH.CH**

- Laboratorio
- Centro prelievi

Follow us  
on LinkedIn



**CONTATTO**