

Malattie del sistema nervoso e laboratorio: molto più che un settore di nicchia

Davide Giavarina¹, Mauro Panteghini²

¹Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi, Milano

Forse nessun altro organo o sistema del nostro organismo può soffrire di un numero così elevato di patologie come il sistema nervoso. Complicatissimo, estremamente delicato e con scarse capacità di riparazione, il sistema nervoso è fisiologicamente molto protetto da barriere fisiche e biochimiche, ma, una volta che le difese siano superate, ha poche possibilità di resistere agli insulti di tipo meccanico, ischemico o infettivo. Possiede una struttura vascolare a pareti più sottili, che talora cedono dando origine a pericolosi aneurismi. Decine sono le malattie genetiche, che causano accumulo di sostanze "inappropriate", errate comunicazioni, difetti di trasmissione, malformazioni strutturali. Malattie acquisite alterano la conduzione dei segnali lungo i chilometri di nervi o causano la degenerazione di motoneuroni, spesso con non del tutto chiarite relazioni con il sistema immunitario. Circa una persona su cento è destinata ad ammalarsi di neoplasia cerebrale e in >80% dei casi a morire. Dopo i tumori linfoproliferativi, si tratta dei tumori più frequenti nell'infanzia e nella giovane età. Infine, una patologia degenerativa come la malattia di Alzheimer affligge ~700.000 persone solo in Italia.

A fronte di una così ampia e importante varietà di patologie, per anni il laboratorio clinico ha scarsamente contribuito alla diagnosi e al monitoraggio delle malattie neurologiche. Isolato all'interno delle sue barriere, il sistema nervoso infatti fa sapere poco di sé al di fuori, nei liquidi e materiali biologici più facilmente ottenibili, come sangue e urine. Il liquido cefalorachidiano (LCR), per le sue caratteristiche di unicità e scarsa disponibilità, è stato studiato con difficoltà e, solo recentemente, ha iniziato a fornire informazioni importanti anche per ambiti diversi da quello tradizionale delle infezioni batteriche. Giunge quindi appropriata la messa a punto da parte del Gruppo di Studio SIBioC sulla "Biochimica clinica dei liquidi biologici non ematici", che propone in questo fascicolo di *Biochimica Clinica* dedicato alle possibilità diagnostiche della Medicina di Laboratorio nelle diverse patologie neurologiche, un documento di consenso sull'analisi del LCR, con indicazioni relative alle fasi preanalitiche, analitiche e post-analitiche dell'indagine, associate a una discussione dei principali aspetti

diagnostici per i quali è raccomandata l'analisi liquorale (1).

D'altra parte, se le possibilità diagnostiche delle malattie del sistema nervoso sono ancora ridotte in gran parte dei laboratori clinici, le recenti scoperte della ricerca si stanno sempre più traducendo in applicazioni cliniche nell'ambito quotidiano. Questo numero di *Biochimica Clinica* raccoglie contributi che, seppur non esaustivi dell'argomento, danno un'idea appropriata delle attuali possibilità e delle prospettive future. In ambito infettivologico si possono oggi identificare non solo i batteri, ma anche gran parte dei virus responsabili di meningiti ed encefaliti. Le infezioni virali del sistema nervoso centrale (SNC) sono considerate tra le patologie più gravi in termini di diagnosi, cura e trattamento del paziente. Superata ormai la necessità di coltivare i virus, il riconoscimento dei genomi virali attraverso la "real-time polymerase chain reaction" sta definitivamente chiudendo anche l'era della diagnosi indiretta (2). D'altra parte, permane la necessità di una diagnosi microbiologica urgente anche per le infezioni batteriche. Al pari delle possibilità di screening delle batteriurie attraverso approcci di citofluorimetria, Buoro et al. (3) hanno qui valutato, seppur in via preliminare, questa procedura per lo screening delle meningiti batteriche mediante esame del LCR, dimostrando che, combinando i conteggi dei batteri con quelli di leucociti e neutrofili e con le concentrazioni di glucosio e proteine totali del LCR, si può probabilmente raggiungere un'accuratezza ottimale nel riconoscimento dei casi di infezione batterica meningea.

Nel sospetto di emorragia subaracnoidea è noto che le tecniche di "imaging" risolvono oltre il 90% dei quesiti diagnostici. Nelle presentazioni tardive la misurazione della bilirubina (e dell'emoglobina) nel LCR in spettrofotometria può però essere di aiuto. In questo caso, centrali sono gli aspetti preanalitici, che possono fortemente influenzare i risultati dell'esame (4). Relativamente a questo dosaggio, le raccomandazioni dell'UK "National EQA Service" sono tuttavia complesse, richiedendo uno spettrofotometro a scansione, molta manualità ed esperienza nell'interpretazione (5). Sono quindi auspicabili adattamenti dei metodi per la misura

Corrispondenza a: Davide Giavarina, Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Viale Mons. Rodolfi 37, 36100 Vicenza. Tel. 0444753648, Fax 0444752501, E-mail davide.giavarina@ulssvicenza.it

Ricevuto: 24.02.2014

Revisionato: 23.04.2014

Accettato: 23.04.2014

della bilirubina nel LCR in automazione (4). Analoghe problematiche di refertazione urgente le pone la diagnosi di liquorrea nasale. Bernardi et al. (6) presentano una revisione sull'argomento, evidenziando che oggi gli esami più utili in questo campo sono il dosaggio della "β-trace protein" e la ricerca dell'asialo-transferrina, anche se la scarsità delle richieste e il livello specialistico degli esami ne rappresentano il maggiore ostacolo alla diffusione.

Il LCR sta diventando un materiale sempre più prezioso anche per la diagnostica di importanti malattie croniche. Nella sclerosi multipla, la dimostrazione della presenza di bande oligoclonali nel tracciato proteico del LCR, ancorché non specifica, mantiene un importante significato in ambito clinico: ~90-95% dei pazienti presenta, infatti, bande oligoclonali aggiuntive nel LCR rispetto al siero. Ciusani et al. (7) hanno dimostrato come tale prevalenza non sia variata significativamente negli ultimi 30 anni, nonostante il cambiamento dei criteri diagnostici della malattia. Nella stessa malattia, Isgrò et al. (8) hanno valutato il comportamento della cistatina C, evidenziando una lieve ma significativa riduzione delle sue concentrazioni sieriche nei soggetti affetti rispetto a una popolazione di controllo formata da individui portatori di altri disordini neurologici.

Data la sua elevata frequenza, la malattia di Alzheimer ha fortemente stimolato la ricerca di un esame utile per una diagnosi precoce, nella speranza che nel futuro la scoperta di efficaci terapie possa modificarne l'inesorabile progressione. Un ruolo di rilievo è svolto da proteina β-amiloide e proteina tau (forma totale e fosforilata) dosate nel LCR. Kang et al. (9) offrono una sintesi esaustiva di possibilità e limiti della diagnostica di laboratorio in questa condizione, con dettagli importanti e molto utili anche sui metodi di misura, sulla standardizzazione dei risultati e sulle prestazioni analitiche. Un'ulteriore discussione su questi e altri possibili biomarcatori nella malattia di Alzheimer, ottenibili con approcci di tipo proteomico o metabolomico, la offrono Sicilia et al. (10), con un occhio di riguardo alla frontiera della ricerca di base e applicata. Le tecniche di proteomica sono utilizzate anche in altri ambiti di ricerca neurologica, come per esempio l'identificazione di autoantigeni nell'encefalopatia di Hashimoto, una malattia ancora poco conosciuta che colpisce il SNC, caratterizzata da sintomi neurologici focali o diffusi associati ad alti titoli sierici di anticorpi anti-tiroidei, in assenza di altre cause definite. Per mezzo di un approccio di proteomica, Farinazzo et al. (11) hanno identificato due enzimi, la dimetilargininasi-I e l'aldeide reduttasi-I, come possibili autoantigeni coinvolti in questa forma di encefalite.

Anche indagini eseguite su campioni di sangue possono avere un ruolo importante nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie del sistema nervoso. La maggior parte dei laboratori clinici svolge quotidianamente indagini per il monitoraggio terapeutico dei farmaci utilizzati in campo neurologico. Nel loro contributo, Contin e Albani discutono criticamente i presupposti farmacologici per la misura delle

concentrazioni plasmatiche dei farmaci, i requisiti per una corretta raccolta e analisi dei campioni e per l'interpretazione dei risultati, con particolare riferimento al concetto di "intervallo terapeutico", e, soprattutto, i criteri che regolano l'appropriatezza delle richieste (12). Sempre misurati nel siero, marcatori inizialmente proposti per altri ambiti clinici, come la proteina S100B o l'enolasi neurone-specifica, sembrano oggi trovare un impiego in ambito di medicina intensiva e traumatologia. Cervellin et al. (13) descrivono l'utilizzo della proteina S100B come possibile esame di screening per selezionare i pazienti adulti con trauma cranico lieve da inviare all'esame tomografico. Da quanto riportato, la misura di questo marcatore in questi soggetti potrebbe evitare fino al 50% delle tomografie, riducendo di un terzo i costi sanitari.

In conclusione, se è indubbio che le patologie neurologiche siano numerose e complesse, anche il contributo che il laboratorio fornisce in questo campo sta crescendo in importanza, complessità ed efficacia. Come spesso succede, alla nostra professione è richiesto di aggiornarsi e migliorare continuamente per fornire informazioni più specifiche, accurate e appropriate. Le patologie del sistema nervoso rappresenteranno presto e, almeno in parte, lo sono già, nuovi campi di attività per i laboratori clinici, che per la loro importanza non potranno più essere esclusivamente confinati in pochi e selezionati centri ultraspecialistici.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernardi G, Brunati P, Biagioli T, et al. L'analisi del liquido cefalorachidiano. *Biochim Clin* 2014;38:238-54.
2. Calvario A, Scarasciulli M. Epidemiologia delle infezioni virali del sistema nervoso centrale nella regione Puglia. *Biochim Clin* 2014;38:203-7.
3. Buoro S, Apassiti Esposito S, Ottomano C, et al. Automated screening of bacterial meningitis by cytofluorimetric analysis of cerebrospinal fluid: preliminary results. *Biochim Clin* 2014;38:208-12.
4. Giavarina D. L'esame liquorale nella diagnosi di emorragia subaracnoidea. *Biochim Clin* 2014;38:191-7.
5. Cruickshank A, Auld P, Beetham R, et al. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem* 2008;45:238-44.
6. Bernardi G, Passerini G, Previtali G, et al. La diagnosi di liquorrea nasale e post-chirurgica. *Biochim Clin* 2014;38:183-90.
7. Ciusani E, Lazzaroni M, Gilardoni F, et al. L'evoluzione dei criteri diagnostici per la sclerosi multipla non ha modificato la quota di pazienti con bande oligoclonali nel liquor. *Biochim Clin* 2014;38:213-7.
8. Isgrò MA, Caldarella C, Scribano D, et al. Is there a role for serum cystatin C as a biomarker of multiple sclerosis? *Biochim Clin* 2014;38:218-21.
9. Kang JK, Korecka M, Toledo JB, et al. Utilità clinica e problematiche analitiche nelle misure di amiloide-β₁₋₄₂ e proteine tau nel liquido cefalorachidiano come marcatori della malattia di Alzheimer. *Biochim Clin* 2014;38:255-67.

10. Sicilia F, Sancesario GM, Federici G. Proteomica e metabolomica nello studio della malattia di Alzheimer. *Biochim Clin* 2014;38:198-202.
11. Farinazzo A, Gini B, Moretto G, et al. Un approccio proteomico per l'identificazione di autoantigeni nell'encefalopatia di Hashimoto. *Biochim Clin* 2014;38:222-6.
12. Contin M, Albani F. Il monitoraggio terapeutico dei farmaci in neurologia. *Biochim Clin* 2014;38:175-82.
13. Cervellin G, Benatti M, Carbucicchio A, et al. Proteina S100B ed enolasi neurone-specifica nella valutazione iniziale del trauma cranico lieve nell'adulto: pronte per il debutto nel mondo reale? *Biochim Clin* 2014;38:227-33.