

Esami di laboratorio raccomandati in alcune tipiche situazioni di Pronto Soccorso

Paolo Carraro per il Gruppo di Studio SIBioC Il laboratorio nell'urgenza/emergenza

Dipartimento Interaziendale Medicina di Laboratorio, Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda ULSS 16, Ospedale Sant'Antonio, Padova

ABSTRACT

Recommendations for appropriate laboratory tests in emergency department typical conditions. The recent reorganization of emergency departments has resulted in a significant impact on the activity of clinical laboratories, particularly with an increase of their workload. The issue of appropriateness and effectiveness of urgent tests, therefore, needs to be updated. The SIBioC Study Group "The laboratory in the urgency/emergency" has identified 12 typical clinical situations of emergency room presentation, analyzed the most important bibliographic sources in the field, with particular attention to usefulness and appropriateness in the patient management, and proposed specific criteria to classify the evidence level.

ABBREVIAZIONI

ADH	Ormone anti-diuretico	LDH	Lattato deidrogenasi
aPTT	Tempo di tromboplastina parziale attivata	LR	"Likelihood ratio"
ALT	Alanina amminotransferasi	MIF	Fattore di inibizione della migrazione dei macrofagi
ARDS	Sindrome da distress respiratorio acuto	Na	Sodio plasmatico
AST	Aspartato amminotransferasi	NT-pro-BNP	Frammento aminoterminale del proormone del BNP
AUC	Area sotto la curva	O ₂	Ossigeno
BNP	Peptide natriuretico di tipo B	Osm	Osmolarità
BPCO	Broncopneumopatia cronica ostruttiva	P	Fosfato plasmatico
Ca	Calcio plasmatico	PaCO ₂	Pressione parziale arteriosa di anidride carbonica
CID	Coagulazione intravascolare disseminata	PCR	Proteina C reattiva
Cl	Cloro plasmatico	POCT	"Point-of-care testing"
CK-MB	Isoenzima MB della creatin chinasi	PT	Tempo di protrombina
CO-Hb	Carbossiemoglobina	s-TREM-1	"Human triggering receptor expressed on myeloid cells"
CK	Creatin chinasi	vW	von Willebrand
ECG	Elettrocardiogramma	TNF	"Tumor necrosis factor"
Ega	Emogasanalisi	TSH	Ormone tireostimolante
GGT	Gamma-glutamyl-transpeptidasi	tPA	"Tissue-type plasminogen activator"
Hb	Emoglobina		
hCG	Gonadotropina corionica umana		
IL	Interleuchina		
K	Potassio plasmatico		

INTRODUZIONE

I cambiamenti in atto con la riorganizzazione dei Servizi di Pronto Soccorso hanno un impatto considerevole sui Laboratori d'Urgenza degli ospedali italiani. Il ruolo dei primi infatti non è più quello di semplice smistatore verso i reparti di degenza o verso le cure ambulatoriali, ma è stato introdotto il concetto di stabilizzazione del paziente critico attraverso diagnosi e terapie condotte con la massima tempestività (1). I laboratori hanno accolto con qualche difficoltà questi

cambiamenti, subendo un significativo incremento di carico di lavoro, spesso interpretato quale deterioramento dell'appropriatezza. In realtà lo stesso concetto di richiesta appropriata di analisi è nella pratica profondamente mutato rispetto al passato, essendo ora la missione, per questa tipologia di pazienti, quella di un efficiente inquadramento e trattamento nei tempi più brevi, in piena sintonia organizzativa con altri servizi clinici. Tutto ciò, in una fase di evoluzione del laboratorio che vede forti pressioni al contenimento dei costi, determina un disorientamento negli operatori, sia professionisti che

Corrispondenza a: Paolo Carraro, Dipartimento Interaziendale Medicina di Laboratorio, Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda ULSS 16, Ospedale Sant'Antonio, Via Facciolati 71, 35100 Padova. Tel. 0498216612, Fax 0498216614, E-mail paolo.carraro@sanita.padova.it

Ricevuto: 14.01.2011

Accettato: 16.01.2011

tecniche, e quindi l'esigenza di indicazioni precise e dettagliate da parte della società scientifica. Su questo obiettivo si è mosso il Gruppo di Studio SIBioC "Il laboratorio nell'urgenza/emergenza".

MATERIALI E METODI

Caratteristica principale dell'impostazione del lavoro, finalizzato a raccomandazioni pratiche da impiegarsi sul campo, è stata la classificazione dei pannelli di esami raccomandati secondo il percorso diagnostico, ovvero basandosi sul sintomo di presentazione e non sul sospetto clinico, come avviene tradizionalmente. La prima valutazione è stata quella di confrontare alcuni dei protocolli diagnostici impiegati presso sedi diverse. Accanto a gruppi di esami richiesti assai simili in diversi ospedali, sono emerse alcune differenze dovute a consuetudini locali, sulle quali si è maggiormente approfondita l'analisi delle evidenze scientifiche. Fin da questi primi passi sono stati contattati anche alcuni esperti clinici delle due principali società scientifiche del settore: la Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza (Simeu) e la corrispettiva società pediatrica (Simeup).

La ricerca bibliografica si è avvalsa dei principali libri di testo di Medicina di Laboratorio e di Medicina d'Urgenza (2-8), delle pubblicazioni della cosiddetta "evidence-based medicine" (9-13) e dello strumento "PubMed" della "National Library of Medicine" ("National Institutes of Health") (14), sempre impiegando i termini MeSH che definiscono i sintomi di presentazione. Purtroppo gli studi comprovanti l'utilità di esami di laboratorio sono limitati ad alcuni casi particolari, mentre molti degli impieghi più comuni sono basati su scelte tradizionali derivate dalla pratica clinica, da studi limitati, da consuetudini ragionevoli. Per queste ragioni la raccolta delle evidenze scientifiche e di conseguenza della forza delle raccomandazioni non ha potuto pervenire a definizioni sicure in molti dei casi considerati.

La Tabella 1 mostra la classificazione adottata per queste raccomandazioni. La discussione sulle bozze successive delle presenti linee guida è rimasta aperta attraverso la pubblicazione sullo spazio nel sito internet messo a disposizione del Gruppo di Studio dalla SIBioC. Anche in occasione dei Congressi Nazionali del 2007, 2008 e 2009 sono state create occasioni di approfondimento e dibattito. Particolare attenzione è stata dedicata alla moderna organizzazione del Pronto Soccorso e alle sue finalità che richiedono quindi una capacità diagnostica e un repertorio di esami più ampio che in passato.

RISULTATI

Il documento finale prodotto a termine del lavoro del Gruppo di Studio viene qui presentato. I quadri di presentazione clinica sono stati scelti tra i più rappresentativi della maggioranza dei casi reali come osservabili in un comune Pronto Soccorso medico e pediatrico (Tabella 2). Per ogni sezione viene proposto un breve e sintetico inquadramento clinico, le ipotesi

Tabella 1

Classificazione secondo principi "evidence-based" delle raccomandazioni riportate nel documento

Livello di prova

Livello I	Impiego diagnostico approvato in ricerche cliniche concordanti con adeguato disegno dello studio
Livello II	Dimostrazione di efficacia in alcuni studi adeguati
Livello III	Utilità dell'esame comunemente riconosciuta, anche se non dimostrata

Forza della raccomandazioni

Grado A	basata su prove sperimentali di livello I
Grado B	basata su prove sperimentali di livello II
Grado C	basata su opinioni consolidate di esperti

Tabella 2

Tipiche presentazioni cliniche in Pronto Soccorso che necessitano di esami di laboratorio

Alterazioni dello stato di coscienza

Astenia
Diarrea con o senza vomito
Diatesi emorragica
Disidratazione
Dispnea
Dolore addominale
Dolore toracico
Febbre
Trauma maggiore
Turbe del ritmo cardiaco
Ustioni

diagnostiche da considerare per la diagnosi o per l'esclusione, un algoritmo decisionale basato su criteri clinici e di laboratorio, la raccomandazione di esami comunque da applicare e quelli appropriati in casi particolari.

Le linee guida qui raccolte includono solo alcune delle situazioni tipiche di presentazione di pazienti in Pronto Soccorso. Non vogliono quindi rappresentare un'elencazione sistematica, né devono avere un valore prescrittivo. Comprendono comunque le situazioni più frequenti o che più frequentemente necessitano di esami di laboratorio.

Questa iniziativa vuole avere anche una valenza culturale e formativa per favorire un'efficace interazione tra laboratorio e clinica. Infatti, consulenza di laboratorio e competenza nell'urgenza sono elementi che possono e devono essere sviluppati attraverso la discussione di casi clinici insieme all'applicazione di linee guida che, senza un opportuno coinvolgimento e una loro sperimentazione, risulterebbero inefficaci.

ALTERAZIONI DELLO STATO DI COSCIENZA

Le turbe transitorie dello stato di coscienza (perdita completa o sincope e incompleta o lipotimia) sono una frequente presentazione in Pronto Soccorso. Le turbe persistenti dello stato di coscienza vanno dal coma fino ai disturbi psichiatrici con i quali si può confondere. Vengono di norma esplorate con la "Glasgow coma scale".

Le informazioni anamnestiche sono essenziali nel guidare la diagnosi e nella maggior parte dei casi non si rendono necessari esami di laboratorio. Spesso lipotimia o sincope accompagnano patologie varie che vengono affrontate in questo documento in altri capitoli per l'evidenza di altri sintomi e segni; è il caso ad esempio di infarto del miocardio, embolia polmonare, dissecazione aortica, tamponamento cardiaco, infezioni. Vengono qui trattate quindi le situazioni in cui l'alterazione transitoria o persistente dello stato di coscienza rappresenta il principale elemento clinico.

Gli esami più importanti sono mirati al riconoscimento di un'ipoglicemia (che può manifestarsi con sintomi neurologici di qualsiasi tipo), di una disidratazione, di ipovolemia o anemia. Pertanto gli esami di laboratorio più comuni in questo campo sono: glicemia, elettroliti, urea e creatinina plasmatiche, esame emocromocitometrico. Questi esami sono appropriati solo in presenza di sospetta ipovolemia o disordine metabolico (raccomandazione grado C) (15-17). Esami di tipo tossicologico sono appropriati se esiste un sospetto specifico su base anamnestica. In assenza di ulteriori e più specifici segni non sono raccomandate

determinazioni di marcatori cardiaci o altri esami.

Seguendo il prospetto della Tabella 3, possono essere identificate la maggior parte delle alterazioni biochimiche utili. Gli esami di laboratorio di prima battuta vanno comunque avviati prima della somministrazione eventuale di un "coma cocktail" (grado C). La determinazione della troponina I in caso di sincope è stata valutata in uno studio consistente che ha evidenziato un vantaggio dubbio o nullo nella gestione del paziente; quindi se ne raccomanda un uso solo in presenza di sintomi più specifici (grado B) (18). Nel caso si utilizzi un classico anagramma mnemonico anglosassone per non dimenticare nessuna condizione in grado di alterare la coscienza (TIPS-AEIOU-COMA), può essere utile il rimando agli esami specifici consigliati nella Tabella 4 (grado C). In questo caso però la valutazione non è più iniziale, ma è al momento in cui già stato posto un sospetto diagnostico.

Situazioni cliniche particolari

Sincope

La tipica presentazione di Pronto Soccorso con una perdita di coscienza di breve durata, autolimitantesi (e di norma con caduta a terra) richiede una valutazione di gravità in quanto la mortalità complessiva di questa condizione è del 7,3% ad un mese. Il "ROSE study" ha recentemente identificato quali fattori predittivi prognostici indipendenti 6 caratteristiche, delle quali 4 sono esami di laboratorio (livello II) (Tabella 5) (21). Questi risultati sovvertono diverse precedenti concezioni di appropriatezza nell'uso degli esami

Tabella 3

Esami raccomandati suddivisi per tipologia di alterazioni della coscienza

Tipo alterazione	Cause da considerare	Esami utili	Casi particolari
Perdita temporanea di coscienza o lipotimia	Neuro-mediata Ortostatica Aritmica Cardiovascolare Cerebrovascolare	Emocromo Urea Creatinina Glucosio Na, K, Cl, Ca	Se dispnea: Ega Se febbre: PCR Se desaturato: D-dimero Se ipotensione: Osm plasmatica e urinaria Test gravidanza nelle donne fertili Se bradicardia e esclusi ictus, alcol, epilessia, ipoglicemia: BNP, Ega, Hb, Sangue occulto feci
Attacchi non sincopali	Trauma Intossicazione Epilessia Ipocapnia iperventilatoria Disordini metabolici		Se confusione mentale: Ega e ammoniemia Al primo episodio: TSH, dosaggio digossina, dosaggio antiepilettici, esami tossicologici Test gravidanza nelle donne fertili
Alterazioni persistenti	Intossicazioni da alcol, droghe, farmaci Squilibri idro-elettrolitici Infezioni Malattie del sistema nervoso centrale Malattie renali Malattie cardiopolmonari Insufficienza epatica Porfiria acuta Alterazioni endocrino-metaboliche Malattie sistemiche Tossici esogeni		Se ipotensione, disidratazione o alterazioni elettrolitiche procedere con l'algoritmo specifico Esami tossicologici se sospetto specifico Bilirubina e transaminasi Ammoniemia CO-Hb se aspetto tipico Se overdose: CK e mioglobinuria Se iperglicemia: P, Osm e tonicità Prima e dopo di trattamento con tPA: glucosio, PT, aPTT, fibrinogeno, conta delle piastrine

Tabella 4*Classificazione mnemonica delle alterazioni della coscienza*

	Causa del coma	Esami raccomandati
T	Trauma	Ega, Hb seriata
I	Infezione	Ega, conta leucociti, PCR, lattato, PT, aPTT, D-dimero, creatinina, urea, Na, K, Cl, glucosio, colture da sangue/urine, eventualmente procalcitonina, esame liquor
P	Psicogeno	Glucosio
	Porfiria	Emocromo, bilirubina, aptoglobina, K
S	"Seizure", epilessia	Ega, glucosio, Na, K, Ca, TSH, eventuali esami tossicologici
	Sincope	Glucosio
	Spazio occupato da lesioni	Na, K, Osm
A	Alcol e tossici	Ega, esami tossicologici, "anion gap", Osm plasmatica e urinaria, CK, eventuale mioglobinuria
E	Endocrinopatia	Ega, Na, K, TSH
	Encefalopatia	Conta leucociti, ammonio, PT, albumina
	Elettroliti	Ega, Na, K, Cl, Ca, P, magnesio
I	Insulina, diabete	Glucosio, Ega, Hb, Na, K, Cl, P, Osm, lattato
O	Ossigeno	Ega, Hb, lattato, eventuale CO-Hb
	Oppiacei	Esami tossicologici, Ega, "anion gap"
U	Uremia e ipertensione	Ega, creatinina, urea, Na, K, Cl, esame chimico-fisico urine
C	Cerebrale	Na, K, Osm (19)
O	Overdose	Esami tossicologici, Ega, "anion gap", CK, eventuale mioglobinuria
M	Metabolico	Ega, glucosio, Na, K, Cl, P, chetoni plasmatici e urinari
A	Asfissia	Ega, Hb, lattato, COHb, D-dimero (20)

indicati. Vanno applicati nel caso siano escludibili condizioni quali l'abuso di alcol, lo "stroke", l'attacco epilettico, l'ipoglicemia e invece sia presente bradicardia.

Coma nel diabete mellito

In pazienti diabetici vi sono diverse cause potenziali di coma, di origine sia cardiovascolare che metabolica. La forma più comune è quella legata all'ipoglicemia conseguente alla somministrazione di una dose non appropriata di insulina. Questo caso è prontamente riconosciuto dalla determinazione del glucosio plasmatico. Particolare attenzione è richiesta dalla diagnosi di cheto-acidosi diabetica e di coma iperosmolare, entrambe condizioni caratterizzate da iperglicemia. Gli esami di laboratorio utili nell'approccio al paziente diabetico con alterazione della coscienza sono presentati nella Tabella 6 (22). Un orientamento interpretativo di un'alterazione della coscienza in presenza di iperglicemia può essere ottenuto valutando i parametri di laboratorio elencati nella Tabella 7, come proposto da Kitabchi et al. (23).

ASTENIA

L'astenia rappresenta uno dei sintomi più vaghi, in quanto assolutamente soggettivo. Le due prime ipotesi da prendere in considerazione sono l'insonnia e la depressione. Nonostante ciò il paziente va valutato con

Tabella 5*Fattori prognostici nella sincope*

Acronimo BRACES	Esame/sintomo	Limiti decisionali
B	BNP Bradicardia	>300 ng/L <50/min
R	(Rettale) Sangue occulto	Positivo
A	Anemia (Hb)	<90 g/L
C	"Chest pain" (dolore toracico)	Presente
E	ECG	Onda Q
S	Saturazione O ₂	<94%

Tabella 6*Esami raccomandati nel diabetico con alterazioni della coscienza*

Ega
Glucosio
Chetoni sierici ed urinari (stick)
Na, K, Cl, P
Emocromo
Urea e creatinina plasmatiche
"Anion gap"
Osm
Tonicità

Tabella 7*Esami raccomandati e risultati attesi nel paziente diabetico in crisi iperglicemica e alterazioni della coscienza*

	Lieve chetosi	Chetosi moderata	Chetosi grave	Stato iperosmolare
Glucosio plasmatico	>250 mg/dL	>250 mg/dL	>250 mg/dL	>600 mg/dL
pH	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00	>7,30
Bicarbonati	15-18 mmol/L	10-15 mmol/L	<10 mmol/L	18 mmol/L
Chetoni urinari	Positivi	Positivi	Positivi	Debole positività
Tonicità ^a	Variabile	Variabile	Variabile	>320 mOsm/kg
Sensorio	Vigile	Offuscato	Stupore o coma	Stupore o coma

^aTonicità calcolata come: $(Na \times 2) + \text{glucosio (mmol/L)}$, oppure come: $Osm - \text{urea (mmol/L)}$.

molta attenzione in quanto talora l'astenia può rappresentare il segno di una patologia acuta e grave. Un'attenta anamnesi è in questi casi fondamentale e irrinunciabile prima di prendere in considerazione qualsiasi esame di laboratorio. Quando il sintomo è conseguenza di una patologia organica, le cause più comuni da considerare sono l'anemia, l'insufficienza renale, il diabete, lo scompenso cardiaco (24, 25). Secondariamente l'iperparatiroidismo, le malattie tiroidee, la rabdomiolisi, l'insufficienza surrenalica. Infine, vanno ricordate le cause infettive (soprattutto quelle croniche), le cause farmacologiche, quelle fisiologiche. Gli esami raccomandabili sono elencati nella Tabella 8 (grado C) (26). Sulla base della valutazione clinica e dei primi risultati, l'algoritmo decisionale può procedere secondo gli schemi riportati negli altri capitoli di queste raccomandazioni.

DIARREA O DIARREA CON VOMITO NEL BAMBINO (GASTROENTERITE ACUTA)

Nella grande maggioranza dei casi non sono

Tabella 8*Esami raccomandati in presenza di astenia*

Esami utili: Hb, glicemia, Na, K, Cl, Ca, creatinina, esame chimico-fisico urine

Se alterazione elettroliti: Ega

Se febbre: conta leucociti, transaminasi, PCR

Se dolori muscolari o uso di statine: CK, mioglobina

Se sospetto iper o ipotiroidismo: TSH

Se donna fertile: test gravidanza

Tabella 9*Esami raccomandati nella disidratazione moderata o grave del bambino*

Esami utili: bicarbonati, Na, K, Cl, Osm plasmatica, urea e creatinina plasmatiche

Se segni di disidratazione grave: Hb, glucosio

Se febbre: conta leucociti, PCR

Se alterazioni elettroliti: Na e Cl urinari estemporanei, Osm urinaria

Se vomito profuso: Ega, K urinario estemporaneo

necessari esami di laboratorio per la gestione di questi pazienti. La prima valutazione è clinica e tende a classificare il grado di disidratazione in lieve, moderata o grave, in particolare con il tempo di riempimento capillare, il turgore cutaneo, le anomalie respiratorie. Esami sono appropriati solo nelle seguenti condizioni:

- disidratazione grave e/o shock,
- disidratazione moderata con discrepanza tra il quadro clinico ed entità di diarrea o vomito,
- diarrea grave: scariche >10 mL/kg/ora,
- età <3 mesi o peso corporeo <4,5 kg,
- alterazione del sensorio,
- indicazione all'idratazione parenterale,

Gli esami utili sono presentati nella Tabella 9 (27).

L'impiego diagnostico di bicarbonati, ioni e Osm in questa tipologia di pazienti ha prove di efficacia di livello II (grado B) (27). L'esclusione della presenza di disidratazione può essere ottenuta con la determinazione dei bicarbonati sierici (livello II) al cut-off di 17 mmol/L [rapporto di verosimiglianza negativo (LR) =0,22] o 15 (LR=0,18) per una disidratazione del 5%. Tale esame però spesso non è disponibile all'interno dei comuni esami biochimici, ma solo con l'Ega. Altri esami idonei a questo scopo, ma con limitate dimostrazioni di utilità sono urea (al cut-off di 45 mg/dL), rapporto urea/creatinina, pH, anion gap (27). L'impiego della PCR e del conteggio dei leucociti nella discriminazione tra gastroenterite batterica e virale non ha alcuna evidenza.

DIATESI EMORRAGICA

La presenza di un'emorragia spesso è in relazione a traumi o lesioni identificabili, trattate nei rispettivi capitoli. Quando il sanguinamento appare spontaneo, in particolare se osservabile su cute o mucose, e rappresenta il sintomo principale induce a porre il sospetto di una coagulopatia, congenita o acquisita. Raramente un paziente con un difetto congenito della coagulazione perviene all'osservazione privo di notizie anamnestiche che indirizzino chiaramente diagnosi e trattamento; unica eccezione è la malattia di von Willebrand di gravità moderata, a causa della sua elevata frequenza. Alcune presentazioni di coagulopatie acquisite sono invece da tenere nella massima considerazione per la loro gravità e necessità di un

rapido intervento (28, 29). La terapia anticoagulante orale è la situazione a rischio emorragico di gran lunga più comune, ma risultano emergenti anche le terapie con i nuovi farmaci (30). La piastrinopenia su base immunitaria, secondaria a un trattamento eparinico o a una terapia mielotossica, rappresenta una delle cause più frequenti. Prevalgono le petecchie, ma possono anche essere presenti emorragie mucose consistenti. La grave compromissione epatica ha diversi ed evidenti segni, ma talora può esordire con una prevalenza di sintomi emorragici, in particolare nelle intossicazioni da amanita, nelle epatiti fulminanti, nelle intossicazioni da paracetamolo. Il difetto è dovuto alla carenza di fattori della coagulazione, in particolare quelli a breve emivita come il fattore V e VII, ma non il fattore VIII; quindi prevarrà l'allungamento del PT rispetto a quello dell'aPTT (31). La comparsa di un inibitore (emofilia acquisita) si presenta generalmente in forma acuta e senza altri sintomi e può avere un decorso rapido e fatale. Rappresenta quindi una vera emergenza che il laboratorio deve essere in grado di gestire o almeno di sospettare con l'esecuzione di un "test di mixing" (32). La CID acuta si può presentare a seguito di patologie correlate, in particolare le complicazioni di gravidanza, emopatie, sepsi o meningite, traumi gravi. Da considerare in particolare la sepsi da meningococco e le leucemie acute (33).

Da un punto di vista diagnostico conteggio delle piastrine, PT, aPTT e fibrinogeno costituiscono un ottimo pannello di screening che può essere in seconda battuta seguito dal "test di mixing" (in grado di riconoscere gli inibitori acquisiti) ed eventualmente da D-dimero, antitrombina, proteina C (Tabella 10).

Sono disponibili anche diversi strumenti POCT per esami coagulativi da eseguirsi al letto del malato. Non vi sono prove di un loro efficace impiego in Pronto Soccorso e talora forniscono risultati la cui interpretazione richiede elevate competenze (34). Sono quindi giustificati solo nelle situazioni in cui un laboratorio attrezzato non sia facilmente raggiungibile (grado C).

DISIDRATAZIONE NELL'ADULTO

Le patologie che possono provocare una disidratazione sono numerose. Nella pratica clinica di Pronto Soccorso le più rappresentate sono: eccesso di farmaci diuretici, febbre, vomito e diarrea, ustioni, diabete scompensato, esposizione ad ambiente caldo.

Sono stati proposti diversi sistemi di punteggio clinico nella valutazione del paziente disidratato, basati principalmente sull'aspetto delle mucose e della cute. Solo in caso di disidratazione importante (ovvero quando vi è necessità di una reidratazione parenterale) si rendono necessari esami di laboratorio. Si raccomanda quindi di non richiedere esami nel caso di una semplice disidratazione lieve o moderata (Tabella 11).

A seconda delle cause della perdita di liquidi, la disidratazione può essere ipotonica, isotonica o ipertonica, pertanto gli esami di laboratorio possono

risultare di difficile interpretazione. Le evidenze di letteratura (35-37) consentono alcuni suggerimenti relativi agli esami di laboratorio più appropriati per questa diagnostica (grado C) (Tabella 12). In particolare, urea e Na sono gli esami più importanti, che spesso consentono di definire il grado di disidratazione.

L'eccessivo effetto diuretico viene bene evidenziato dalla presenza di alcalosi metabolica, con eccesso di basi.

Le cause di disidratazione maggiormente rappresentate in ambito di Pronto Soccorso sono schematicamente inquadrare nella Tabella 13. Una proposta di esami di laboratorio per questa condizione con una maggiore articolazione è presentata nella Tabella 14 (grado C).

DISPNEA

Per dispnea si intende la sensazione di fastidio alla

Tabella 10

Esami raccomandati nella valutazione in urgenza di una diatesi emorragica

Esami utili: conta leucociti ed eventuale esame morfologico, conta piastrine, Hb, PT, aPTT, fibrinogeno

Se scoagulato orale: solamente PT

Se epatopatia cronica: ammonio, albumina

Se PT o aPTT alterati: "test mixing"

Se condizione associata a CID: D-dimero

Se esami normali ma sospetto persistente, escludere malattia di vW: fattore di vW o fattore VIII o PFA-100, tempo di emorragia (se non disponibile esame specifico)

Tabella 11

Condizioni potenzialmente associate a una disidratazione moderata o grave nell'adulto

Uso di diuretici

Diminuito apporto di liquidi

Alterazioni dello stato mentale

Perdita rapida di peso

Secchezza di occhi e/o mucose

Febbre

Diarrea e/o vomito

Ipotensione posturale

Tachicardia >100/min

Infezione urinaria

Urine scarse e concentrate

Tabella 12

Esami raccomandati nella disidratazione dell'adulto

Fortemente raccomandati: Na, K, Cl, bicarbonati, urea e creatinina plasmatiche

Raccomandati: Hb o ematocrito, glucosio, Ca, Osm plasmatica

In casi particolari: esame chimico-fisico urine, Na e Cl urinari, Osm urinaria

Tabella 13*Classificazione delle cause di disidratazione in base a criteri di laboratorio*

Tipo	Causa	Osm	Urea, mmol/L	Na, mmol/L	Altro
Iperotonica	Diarrea, iperventilazione	Aumentata	>22	>150	Acidosi metabolica, urine ipertoniche, ipocalcemia
Ipotonica	Eccesso di diuretici Eccessiva idratazione	Diminuita	Normale o aumentata	<135	Urine alcaline, valutare il Cl urinario estemporaneo
Inappropriato ADH	Neoplasie, diuretici tiazidici, pneumopatie, lesioni cerebrali	Diminuita	Normale	<130	Osm urinaria >100 mOsm Cl plasmatico diminuito

Tabella 14*Esami raccomandati secondo il grado di disidratazione e la condizione clinica*

Condizione	Esami	Casi particolari
Segni di disidratazione moderata	Na, Cl, urea, creatinina	Se diarrea o vomito: conta leucociti, Hb, Na e Cl urinari Se diabete: glicemia, esame chimico-fisico urine, Osm, Ega Se trauma cranico: Osm plasmatica e urinaria, Na e Cl urinari Se diuretici: K plasmatico e urinario
Segni di disidratazione grave	Na, Cl, Ca, urea, creatinina, glucosio, Hb, Ega, Osm plasmatica e urinaria	Se disionemia: Na e Cl urinari Se diabete: acido lattico

respirazione che si verifica quando lo sforzo per respirare è eccessivo e avvertibile. Trattandosi di una sensazione soggettiva è difficile da quantificare e solo l'esame di laboratorio, in particolare l'Ega arteriosa, può fornirne una valutazione di gravità (38). L'ossimetria a led trova frequente applicazione per la sua semplicità e immediatezza, ma non è sufficiente da sola a valutare lo stato di ossigenazione, nel senso che la sua correttezza va validata nel singolo paziente attraverso un iniziale Ega arteriosa di conferma. Infatti, condizioni locali, quali spessore dello strato corneo del polpastrello, pigmentazione cutanea, scarsa perfusione periferica, possono indurre importanti errori di stima. Quale semplificazione interpretativa nella classificazione si può utilizzare lo schema della Tabella 15.

La scelta di ulteriori esami di laboratorio sulla base dei sintomi va valutata secondo quanto riportato nella Tabella 16.

Più in dettaglio vanno considerate le indicazioni di alcuni degli esami di laboratorio peculiari nella dispnea.

BNP o NT-pro-BNP. Nei casi in cui non vi sia un preciso orientamento clinico sulle cause, cardiache o polmonari, della dispnea (comunque sempre dopo aver constatato l'effettiva ipossiemia). L'adozione di uno o l'altro dei due test è da considerare equivalente. E' raccomandata la presenza sul referto di due livelli decisionali (esclusione e alta probabilità). Prove di livello II ne dimostrano l'appropriatezza in casi selezionati (39). E' altresì dimostrato che un impiego generalizzato dell'esame in tutti i casi di dispnea grave non determina alcun miglioramento di esito (livello III) (40).

D-dimero. Utilizzare nei casi di sospetta trombosi venosa ed embolia polmonare con valutazione clinica di

bassa probabilità pre-test secondo Wells (41) [o secondo il "Geneva score" (42)]; va anche considerato che per "score" compresi tra -2 e 1 (trombosi molto improbabile) l'esame è spesso fuorviante e ne va ponderata l'opportunità. Solo il risultato negativo va utilizzato nella diagnostica. Un risultato positivo è privo di valore decisionale (livello II). In pratica il D-dimero va utilizzato come primo filtro al vero esame diagnostico, la TAC toracica a spirale o, secondariamente, l'ecografia venosa in occlusione, che possono essere quindi evitati solo nei pazienti a bassa probabilità pre-test e D-dimero negativo.

Troponina. L'esame è appropriato solo in presenza di elevato rischio cardiovascolare o sintomi suggestivi di cardiopatia ischemica. Nella stratificazione del rischio può avere un valore prognostico associata a BNP o NT-pro-BNP, ma non vi sono evidenze dell'utilità pratica di questa valutazione (40).

Leucociti e PCR. Appropriati nella diagnosi di polmonite batterica e comunque in caso di febbre o patologia acquisita in comunità (43).

Emocoltura. Indicata nel caso vi siano le condizioni per sospettare un'infezione acquisita in comunità o una sepsi, in particolare di fronte a un soggetto anziano e debilitato. Il prelievo va praticato prima della somministrazione di antibiotici e quindi è opportuno porre il dubbio diagnostico fin dalla prima osservazione.

Ca ionizzato. Va controllato se l'iperventilazione è accompagnata da spasmofilia. La determinazione deve essere valutata al pH "attuale" senza riportarla al pH ideale di 7,40. Infatti l'alcalosi respiratoria acuta, caratteristica della sindrome da iperventilazione spasmofilia, può determinare contrazioni muscolari che

Tabella 15*Schema interpretativo dell'Ega nella dispnea*

Parametro	Orientamento fisiopatologico	Interpretazione
PaO ₂ ↓↓ o ↓	Ipossia Se PaCO ₂ ↑	Interessamento parenchimale concomitante ipoventilazione
PaO ₂ ↓↓ PaCO ₂ ↓	Ipossiemia (PaCO ₂ si normalizza o aumenta nelle fasi tardive)	Edema polmonare cardiogeno
PaO ₂ = o ↓ PaCO ₂ ↓	Iperventilazione	Considerare una possibile embolia polmonare con iperventilazione e shunt
PaO ₂ ↓ PaCO ₂ ↑↑	Ipoventilazione	BPCO riacutizzata, conduce all'acidosi respiratoria
PaO ₂ ↓↓ PaCO ₂ ↓↓	Ipossiemia con associata alcalosi respiratoria	Attacco di asma o ARDS (se la ventilazione è efficiente)

Tabella 16*Classificazione fisiopatologica delle dispnee e relativi esami raccomandati*

Causa	Patologie da considerare	Esami utili	Casi particolari
Ostruttiva	Corpi estranei Edema glottide Asma Pneumopatia cronico-ostruttiva Neoplasie		Se febbre: conta leucociti, PCR
Parenchimale	Polmoniti Pneumoconiosi Sarcoidosi Edema polmonare non cardiogeno		Se febbre: conta leucociti, PCR Se esposizione a fumi o incendio: CO-Hb Paziente debilitato o grave: emocoltura
Vascolare	Tromboembolia		Se a bassa probabilità: D-dimero
Toracica	Pneumotorace Cifoscoliosi grave Paralisi muscolari	Ega arteriosa	Se grave astenia: K, P, Ca, magnesio
Cardiaca	Insufficienza ventricolare sinistra Edema polmonare Aritmia grave Shock cardiogeno		Se segni di scompenso: urea e creatinina Se dolore o storia di cardiopatia: troponina Incerta attribuzione cardiaca: BNP Se tachiaritmia: Na, K, Ca, magnesio Se febbre: conta leucociti, PCR
Altre	Nevrosi ansiosa Acidosi metabolica Obesità marcata Tireotossicosi Anemia grave		Se spasmofilia: Ca e Ca ionizzato Se acidosi: glucosio, acido lattico, chetoni urinari Se sospetto ipertiroidismo: TSH Se pallore: Hb

beneficiano di un intervento immediato per aumentare la PaCO₂.

K, P, esami tossicologici. Importanti nelle ipopnee di origine muscolare, limitatamente ai casi di anamnesi e obiettività indicative.

Ossimetria transcutanea. Utile nel monitoraggio (e non per la diagnosi) di tutti i pazienti con dispnea che si presentino con codice giallo o rosso. Non utilizzabile in presenza di shock o scarsa perfusione periferica. La valutazione di efficacia dell'ossigenoterapia va ottenuta con un'Ega arteriosa completa.

Procalcitonina. Le evidenze di un'utilità di questo esame per riconoscere casi di sepsi sono documentate per lo più in ambito pediatrico. E' un marcatore utile per

la sua precoce positività e per differenziare le infezioni batteriche da quelle virali (44). Un'altra importante indicazione a questo esame è rappresentata dalla possibilità di suggerire un più corretto impiego degli antibiotici (grado B) (45).

Situazioni cliniche particolari

Attacco di asma bronchiale

L'approccio diagnostico al paziente asmatico è generalmente agevole per la positività dell'anamnesi e il tipico esame obiettivo. Nella gestione di Pronto Soccorso risulta invece più difficile valutare la gravità del caso e quindi il tipo di intervento terapeutico. L'Ega ha un

valore determinante, in particolare attraverso la saturazione di O₂, con il limite decisionale di 92%: se inferiore il paziente va trattato in modo intensivo e tenuto in osservazione fino a consolidamento di miglioramento (grado B) (46).

Infezione acquisita in comunità

Si tratta di una comune condizione che associa ridotte difese immunitarie e germi con resistenze multiple in un quadro spesso di infezione polmonare paucisintomatica, in particolare nel soggetto anziano. Può quindi presentarsi con scarsa febbre o senza leucocitosi. Questa tipologia di paziente è particolarmente esposta al rischio di sepsi grave, pertanto può essere appropriato attivare il protocollo descritto nel capitolo sulla sepsi. In questi casi la diagnosi si avvale dell'Ega con la contemporanea valutazione della funzione renale e dello stato di idratazione (urea, elettroliti, Osm), insieme ai test di flogosi: leucociti e PCR (grado C). I livelli decisionali utili a riconoscere i casi più gravi sono riportati nella Tabella 17 (47). Di questi esami, quelli che hanno il maggiore impatto nel definire il rischio sono pH arterioso, urea, Na.

Secondo una recente revisione sistematica, non è raccomandata l'emocoltura in tutti i pazienti, ma solo in quelli ad elevato rischio (grado C) (48).

DOLORE ADDOMINALE

La valutazione del dolore addominale e della sua gravità non è semplice: potrebbe nascondere una patologia banale che non necessita di esami, come un quadro grave che impone un intervento chirurgico immediato. La causa più frequente di questa presentazione è il colon irritabile. Un'accurata anamnesi fornisce le più importanti informazioni, insieme all'esame obiettivo dell'addome, in modo da identificare i soggetti che possono essere trattati con sintomatici, dimessi o avviati a una diagnostica non urgente. All'estremo opposto, il paziente con chiari segni di un'emorragia digestiva massiva non va trattenuto per eseguire esami di nessun tipo, ma avviato alla sala operatoria o al trattamento idoneo. Se infine l'esame clinico indirizza verso una patologia di natura non funzionale ma organica ci si può avvalere di una serie di esami di laboratorio utili nell'inquadramento. Particolare

Tabella 17

Esami di laboratorio con valore prognostico negativo nell'infezione acquisita in comunità e relativi livelli decisionali

pH arterioso	<7,35
pO ₂	<60 mmHg
Saturazione O ₂	<90%
Ematocrito	<30%
Urea	>11 mmol/L
Sodio	<130 mmol/L
Glucosio	>14 mmol/L

attenzione va poi posta al riconoscimento delle vere emergenze chirurgiche, generalmente rappresentate dall'addome acuto e dall'emorragia massiva. La Tabella 18 offre un suggerimento sia alla proposizione del quesito diagnostico che alla scelta degli esami più appropriati.

Considerazioni su alcuni esami e relative raccomandazioni

Infezioni delle vie urinarie

Vi è un'accertata appropriatezza dell'impiego dell'esame standard delle urine nella diagnosi di infezione, attraverso la positività di nitriti e leucociti. In particolare la ricerca di leucociti mostra una sensibilità del 80-90% e specificità del 50% (49). Questo anche in assenza dell'esame microscopico del sedimento (livello II).

Appendicite acuta

I leucociti totali >10x10⁹/L nell'adulto, >13 tra i 10 e 15 anni, >15 sotto i 10 anni, hanno una sensibilità del 42-88%, specificità del 53-100%, LR+ 3,0-∞ LR- 0,06-0,60. Il conteggio differenziale appare in un solo studio e i dati sono insufficienti per raccomandarlo (grado B). La PCR con limite 10 mg/L ha sensibilità 48-75%, specificità 55-82%, LR+ 1,1-3,6, LR- 0,44-0,91. Fornisce quindi prestazioni diagnostiche limitate (50). Uno studio retrospettivo raccomanda i limiti decisionali di 15, 40 e 105 mg/L a 1, 2 e 3 giorni dall'esordio del dolore (grado B) (51). Un approccio a punteggio particolarmente seguito è stato proposto da Alvarado e poi modificato (52) e prevede il numero dei leucociti totali (con limiti 10x10⁹/L e 15x10⁹/L), la PCR (con limiti 10 e 50 mg/L), la percentuale di neutrofilii, oltre ad alcuni semplici dati clinici.

La diagnostica della sepsi va considerata attentamente se emergono segni di infezione, in particolare con Ega, acido lattico, PT, eventuale procalcitonina (grado C).

Occlusione intestinale

Gli esami di laboratorio sono diretti a identificare il grado di disidratazione, le alterazioni elettrolitiche indotte dalla diarrea o dal vomito, le alterazioni dell'equilibrio acido-base. L'esame che fornisce un giudizio prognostico è l'acido lattico (grado C).

Infarto intestinale

Dei diversi marcatori studiati nella difficile diagnosi di infarto intestinale, quello che presenta le caratteristiche migliori è il D-lattato, con sensibilità e specificità intorno al 90% e LR+ di 3,5-6,0 secondo il cut-off, studiato in soggetti con segni di blocco intestinale (53, 54). Si tratta però dell'enantiomero di produzione batterica che comunemente non viene misurato nei sistemi diagnostici POCT. Anche nei laboratori il test è poco disponibile e se ne auspica quindi la diffusione (grado C).

Tabella 18

Esami di laboratorio raccomandati sulla base della localizzazione del dolore addominale e di altre caratteristiche cliniche.

Nello schema presentato, per test di gravidanza si intende un esame rapido su urine o un dosaggio sierico dell'hCG, secondo le scelte operate dal laboratorio; per amilasi si intende il dosaggio dell'amilasi pancreatica o dell'associazione amilasi totale e lipasi; per esame urine si intende l'esame chimico-fisico eseguito in laboratorio o il "dipstick" eseguito in Pronto Soccorso; per troponina si intende il profilo di marcatori cardiaci concordato con il laboratorio, comunque comprensivo di un dosaggio di troponina cardiaca quantitativa

Sede del dolore	Patologie da considerare	Esami	Casi particolari
Epigastrio/ipocondrio dx	Colica epatica Colecistite acuta Distensione epatica Idronefrosi Angina pectoris Infarto miocardico acuto Pericardite Infarto polmonare Pleurite basilare Appendicite atipica o retrocecale	Emocromo Urea, creatinina AST, ALT Esame urine	Se febbre: PCR, PT, aPTT Se epatomegalia: bilirubina, GGT Se rischio cardiovascolare: troponina Se tosse: D-dimero, PCR Se vomito profuso: Ega, K
Epigastrio/mesogastrio diffuso	Appendicite/diverticolite Occlusione intestinale avanzata Ernia iatale Gastrite, ulcera peptica Perforazione gastrica Neoplasia gastrica Pancreatite Angina/infarto miocardio Occlusione intestinale Gastroenterite Porfiria Aneurisma aortico Trombosi splancnica Causa metabolica Ematoma parietale	Emocromo Urea, creatinina Glucosio Amilasi	Se donna fertile: test di gravidanza Se febbre: PCR, PT, aPTT Se Giordano positivo: esame urine Se rischio cardiovascolare: troponina Se segni di ileo: Na, K, Cl
Fianco	Calcolosi renale Idronefrosi Cistopielite Neoplasia renale Neoplasie flessure coliche Angina/infarto miocardio Aneurisma aortico Infarto splenico	Emocromo Urea, creatinina Glucosio Esame urine	Se donna fertile: test di gravidanza Se febbre: PCR, PT Se rischio cardiovascolare: troponina
Fossa iliaca	Appendicite/diverticolite Ernia	Emocromo PCR Glucosio	Se donna fertile: test di gravidanza Se segni di ileo: elettroliti
Addome inferiore	Appendicite/diverticolite Enterite/colite Colon irritabile Neoplasia intestinale Ernia Volvolo intestinale Occlusione ureterale Torsione cisti ovarica Gravidanza extrauterina Ritenzione urinaria Cistite Orchite	Emocromo Urea, creatinina Glucosio Esame urine	Se donna fertile: test di gravidanza Se parete rigida: PCR, PT, aPTT Se segni di ileo: Na, K, Cl
Irradiazione radicolare	Herpes zoster Compressione radice Diabete Sifilide	Emocromo Glicemia	Se donna fertile: test di gravidanza
Dopo trauma	Rottura d'organo	Emocromo PT, aPTT Esame urine	Se donna fertile: test di gravidanza

Emorragia gastrica

La valutazione di entità dell'emorragia dalle prime vie digestive è talora difficoltosa, in particolare quando non sia noto il livello di Hb precedente all'evento. Recenti dati suggeriscono un elevato valore della determinazione dell'urea in soggetti selezionati rispetto alle decisioni cliniche immediate (livello II) (55).

Pancreatite acuta

L'amilasi totale nella pancreatite acuta presenta sensibilità 48-96%, specificità 86-100%, con i risultati migliori se si utilizza un limite di cut-off specifico (56). In alcuni studi la lipasi sembra mostrare prestazioni diagnostiche migliori (57). La determinazione di amilasi e lipasi per questa diagnosi differenziale è quindi raccomandata (grado B). L'amilasi pancreatica è un esame raccomandato in alternativa ai primi due per la maggiore specificità d'organo (grado C) (58).

Se viene posto il sospetto di pancreatite acuta necrotico-emorragica la valutazione di gravità deve considerare fin dall'esordio i test compresi negli indici

Tabella 19

Esami di laboratorio iniziali nel dolore toracico

Esami utili: emocromo, troponina seriata

Se terapia diuretica: Na, K, Cl, creatinina

Se segni di scompenso: urea, BNP o NT-pro-BNP

Se febbre o segni ecografici di versamento pericardico: PCR

Se segni ecografici di aneurisma aortico: D-dimero

Se bassa probabilità pre-test per embolia polmonare: D-dimero

Tabella 20

Classificazione eziologica ed esami raccomandati nel dolore toracico acuto

Causa	Patologie da considerare	Esami utili	Casi particolari
Sindrome coronarica acuta	Infarto non ST-elevato Infarto ST-elevato Angina instabile	Troponina (I o T) basale e dopo 3-6 ore	In casi dubbi, 3° prelievo a 9-24 ore Diagnosi di reinfarto: troponina con aumento >20% dopo 3-6 ore
Pericardite	Pericardite infettiva Collagenopatia	Troponina Leucociti totali PCR	
Dissecazione aortica		Troponina D-dimero	
Cause polmonari	Pneumotorace Pleurite Embolia polmonare	Troponina Leucociti totali PCR D-dimero	Se dispnea: Ega
Cause gastro-enteriche	Rottura di esofago Reflusso peptico Ulcera gastrica Colecistite o colica epatica Pancreatite	Troponina Amilasi pancreatica	Se febbre: conta leucociti, PCR
Altre cause	Dolore parietale Costocondrite Herpes zoster	Troponina Leucociti totali	

clinici di gravità, ovvero leucociti >16x10⁹/L, glucosio >200 mg/dL, AST >250 U/L, Ca <2,0 mmol/L (8 mg/dL), urea >45 mg/dL, trigliceridi aumentati, PCR >80 mg/L, procalcitonina quale indicatore di sovrainfezione (grado C) (59).

DOLORE TORACICO

Il dolore toracico non traumatico può originare dai vari organi contenuti nel torace, dalla parete e anche dall'apparato digerente. Tra le cause acute di grande rilievo vanno considerati l'infarto acuto del miocardio, la dissecazione aortica, l'embolia polmonare, il pneumotorace acuto, la rottura di esofago e l'ulcera peptica perforata. Anche altre patologie talora rientrano nella diagnosi differenziale, quali l'angina pectoris, la pericardite, l'herpes zoster, la pleurite, la colecistite, lo spasmo cardiaco e cause muscolo-scheletriche. Per queste ragioni la gamma di esami di laboratorio indicati può essere talora ampia. Si propongono quindi due schemi: uno semplificato con gli esami applicabili in tutti i casi di dolore toracico (Tabella 19) e uno più dettagliato, basato su una tradizionale classificazione eziologica, quale riferimento nel caso vi sia un più preciso indirizzo diagnostico fin dalla prima osservazione (Tabella 20). Un ulteriore schema di classificazione basato sulla gravità consente di modulare più correttamente il grado di priorità degli esami di laboratorio da eseguire (Tabella 21).

Nella misurazione della troponina, la tradizionale temporizzazione a 6-9 ore di distanza può essere ridotta se si impiega un metodo ad elevata sensibilità analitica (grado C) (60). Altri marcatori diagnostici non trovano indicazione nella pratica clinica (61).

Raccomandazioni specifiche per il laboratorio clinico sono state prodotte dalla "National Academy of Clinical Biochemistry" (62).

Dolore toracico dovuto a sindrome coronarica acuta

Riferendoci ora solo alle situazioni che inducono il sospetto di una cardiopatia ischemica, va ricordato che deve essere considerato un dolore toracico quello riferito ad aree comprese tra l'epigastrio e l'arcata dentaria inferiore, compresi anche i dolori al dorso o all'arto superiore. La diagnostica di laboratorio interviene nelle situazioni non tipiche, in assenza di una chiara modificazione dell'ECG. Infatti in presenza di una elevata probabilità o certezza di infarto del miocardio, il trattamento non deve essere dilazionato in attesa dei risultati degli esami di laboratorio, anche se la

determinazione dei marcatori cardiaci va avviata comunque subito. Per questo si riconosce una sindrome coronarica acuta con soprasslivellamento del tratto ST dell'ECG che va trattata senza indugio e una forma senza soprasslivellamento ST che necessita di una rapida determinazione della troponina per poter procedere.

L'esame fondamentale e irrinunciabile è la determinazione della troponina (I o T) nella fase della finestra temporale utile compresa tra le 2 ore e i 7 giorni dall'esordio, ammesso che questo sia ben determinabile. Il livello di cut-off va posto al 99° percentile della distribuzione dei valori di riferimento, con un'imprecisione accettabile (CV <10%) (62). Può essere utile associare tale determinazione con quella di un marcatore precoce, quale la mioglobina. Impiegando metodi della troponina di ultima generazione, ovvero dotati di elevata sensibilità analitica, la suddetta associazione può essere evitata.

Tabella 21

Cause di dolore toracico classificate sulla base della gravità clinica

Organo	Patologie da considerare	Esami raccomandati	Presidi immediati
<i>Con pericolo immediato di vita</i>			
Cuore	Infarto acuto	Emocromo Na, K Marcatori cardiaci seriati	Ossigeno, antiplastrinici, analgesia, nitrati, angiografia/riperfusionazione
	Angina instabile	Emocromo Na, K Marcatori cardiaci seriati	Ossigeno, antiplastrinici, analgesia, nitrati, anticoagulazione
	Tamponamento cardiaco	Emocromo, PCR	Pericardiocentesi
Aorta	Dissecazione	Emocromo D-dimero Marcatori cardiaci seriati PT, aPTT	β-bloccante, chirurgia/stent
Polmone	Embolia	Pre-test (Wells) Eventuale D-dimero Emocromo PT, aPTT	Anticoagulazione Considerare trombolisi Considerare chirurgia
	Pneumotorace	Emocromo Ega	Drenaggio in aspirazione
	Polmonite	Leucociti, PCR, Ega	Antibiotici
Esofago	Rottura	Leucociti	Chirurgia
<i>Senza pericolo immediato di vita</i>			
Cuore	Pericardite	Leucociti, PCR	
	Valvulopatia	Nessuno	
Polmone	Bronchite	Leucociti, PCR	
Gastroenterico	Esofagite	Nessuno	
	Colica epatica	Leucociti, PCR, GGT, bilirubina	
Parete	Costocondrite	Leucociti, PCR	
	Muscolare	Nessuno	
	Herpes zoster	Leucociti, PCR	

Esami seriatî vanno eseguiti a distanza di qualche ora, almeno in un'occasione successiva.

A proposito della diagnosi di infarto, il pi accreditato e recente documento di consenso è rappresentato dalla "Universal definition of myocardial infarction" del 2007 (60). Secondo questa definizione, si pu parlare di infarto acuto qualora vi siano evidenze di necrosi miocardica nel contesto di un quadro ischemico. Proprio la necessit  di segni di lesione rende necessaria la determinazione di marcatori biochimici cardiaci, quali le troponine. Pi in dettaglio, il documento citato pu essere cos  sintetizzato per quanto attiene ai marcatori biochimici, con le seguenti raccomandazioni (grado C):

- è raccomandata la determinazione all'esordio di una troponina; nel caso questa non sia disponibile, pu essere sostituita dalla CK-MB determinata in concentrazione di massa;
- è necessaria una valutazione cinetica con dimostrazione di un incremento o diminuzione del marcatore a distanza di 6-9 ore;
- se il paziente si presenta oltre le 24 ore dall'esordio dei sintomi il criterio della variazione temporale non è necessario;
- va utilizzato come livello decisionale il limite superiore di riferimento al 99° percentile; a tale concentrazione il metodo analitico adottato deve mostrare un'imprecisione con CV ≤10%.

Nell'approccio pratico al paziente con dolore toracico e sospetto di sindrome coronarica acuta si possono sommariamente distinguere quattro situazioni tipiche; in tutte è indicata almeno una determinazione urgente di marcatori cardiaci:

1. infarto miocardico molto probabile (presenza di sintomi clinici tipici e tracciato ECG diagnostico). Questi soggetti vanno inviati immediatamente alla coronarografia o alle manovre di riperfusione e il marcatore cardiaco ha una funzione di valore basale per le successive determinazioni;

2. infarto miocardico possibile (sintomi clinici non tipici e tracciato ECG non diagnostico). In questo caso si attende il risultato del marcatore cardiaco per indirizzare eventualmente il paziente alla coronarografia o al trattamento idoneo;
3. infarto miocardico poco probabile o da escludere (presenza o di soli sintomi non tipici o di tracciato ECG non sicuro in assenza di sintomi). In questi soggetti va avviata un'osservazione monitorata con determinazione dei marcatori cardiaci basale e dopo 3-6 ore;
4. dolore toracico pregresso (risalente a 12-48 ore prima con tracciato ECG non significativo). Una sola determinazione della troponina è sufficiente per consentire l'esclusione dell'infarto.

Queste considerazioni inducono a ritenere appropriata almeno una determinazione di troponina in un numero di pazienti significativo, che generalmente si attesta sull'ordine del 20% di coloro che ricorrono ad un servizio di Pronto Soccorso. Nell'interpretazione dei risultati di troponina vanno anche considerate le condizioni che possono produrne un incremento non dovuto a una situazione ischemica (Tabella 22) (62).

Troponina "ultrasensibile"

Le pi recenti formulazioni del metodo consentono di misurare con sufficiente precisione concentrazioni molto basse di troponina I o T. Questo aumento di sensibilit  analitica è certamente un significativo progresso, ma pone la necessit  di rivedere i comportamenti clinici pratici con un'adeguata interpretazione dei dati. In particolare due sono le caratteristiche salienti che si associano a questi metodi: precocit  di positivizzazione del test in caso di lesione miocardica (per questo l'impiego associato di un secondo marcatore precoce risulta ridondante) e sensibilit  clinica modificata, nel senso di aumentata capacit  di evidenziare lesioni miocardiche minime.

Tabella 22

Cause non ischemiche di incremento della concentrazione plasmatica di troponina cardiaca

Patologie cardiache	Trauma miocardico, quale contusione, chirurgia, ablazione, "pacing" Scompenso acuto o cronico Miocardiopatia ipertrofica Miocardiopatia del peripartum Turbe del ritmo gravi Infiltrazione da amiloide, emocromatosi, sarcoidosi Tossici quali farmaci, droghe, tossine, sepsi Punture di alcuni serpenti, scorpioni, insetti, pesci Miocarditi, endocarditi, pericarditi
Patologie extracardiache	Valvulopatia aortica Aneurisma dissecante dell'aorta Rabdomiolisi con interessamento cardiaco Embolia polmonare e ipertensione polmonare Insufficienza renale Ictus ed emorragia subaracnoidea Miopatie autoimmuni Ustioni estese Sforzo muscolare estremo
Artefatti analitici	Presenza di anticorpi eterofili

Le conseguenze sul piano clinico sono molteplici: aumento assoluto dei pazienti con sospetto infarto e troponina positivi, da avviare al monitoraggio; accorciamento del tempo di determinazione del secondo prelievo, nel caso dei pazienti a bassa probabilità; identificazione di una fascia di soggetti "borderline" per i quali non sussistono ancora linee-guida precise rispetto all'approccio terapeutico. Iniziali, ma solide, segnalazioni di letteratura suggeriscono controlli a 3 ore e a 6 ore dall'accettazione di Pronto Soccorso, se il tempo pre-coronarico era inferiore a 6 ore (63, 64).

Altre raccomandazioni

La determinazione della CK-MB (massa) viene ancora riconosciuta come esame di scelta qualora la troponina non sia disponibile. Non ci sono ragioni note che possano razionalmente giustificare questa indisponibilità, per cui è fortemente raccomandato ai laboratori di attivare la determinazione del dosaggio di una troponina (grado C).

L'esame va refertato con un "turnaround time" massimo di 1 ora (grado C). Nel caso ciò non sia ottenibile per motivi organizzativi o logistici attraverso il laboratorio centrale, è giustificato il ricorso ad un POCT. In questo caso vanno privilegiate le metodiche con dimostrata efficacia clinica, con risposta quantitativa, con la minore concentrazione minima rilevabile e una precisione sufficiente (grado C).

Si raccomanda di non determinare CK totale, CK-MB in attività catalitica, né AST e LDH quali marcatori di lesione cardiaca (grado C).

La determinazione di BNP o NT-pro-BNP sembrerebbe possedere un valore prognostico a lungo termine anche in caso di cardiopatia ischemica, ma non è al momento raccomandata in questa situazione per la scarsa predittività rispetto alle complicazioni precoci dell'infarto (grado C) (65). Analogamente, anche la determinazione della PCR con metodica ad alta sensibilità sembra fornire un incremento di informazione prognostica se associata alla troponina. Non ha comunque un ruolo diagnostico accertato ed è quindi di scarsa utilità in Pronto Soccorso (66).

FEBBRE

La febbre è un sintomo assai frequente, definibile come un aumento della temperatura corporea misurata a livello centrale. Oltre alle cause infettive, che verranno trattate di seguito, va considerato che la febbre può rappresentare una manifestazione anche di malattie reumatologiche, neoplastiche, allergiche e metaboliche.

Solo in alcuni casi la febbre ha un rilievo clinico tale da richiedere un approfondimento diagnostico. In particolare, questo avviene in due situazioni: febbre grave per entità dei sintomi, persistenza, resistenza alla terapia o in pazienti con rilevanti patologie associate quali immunodeficienza, diabete, trapianto d'organo, chemioterapia o in età avanzata. Anche una febbre persistente o elevata in un soggetto in buone condizioni

può necessitare di esami di laboratorio in caso sia accompagnata da segni di localizzazione. Lo schema in Tabella 23 suggerisce gli esami impiegabili nella pratica clinica.

La sepsi

Il sintomo febbre può nascondere la presenza di sepsi, condizione che va riconosciuta e trattata in Pronto Soccorso a causa della sua elevata mortalità, stimata nella popolazione a 30-50 casi all'anno ogni 100.000 persone (67). Anche l'incidenza è relativamente elevata: 3 casi ogni 1000 persone all'anno secondo uno studio su 6 milioni di persone negli Stati Uniti (68). Da queste osservazioni sono nate raccomandazioni internazionali finalizzate all'avvio di un trattamento antibiotico quanto più precoce, possibilmente in Pronto Soccorso (69, 70).

La definizione di sepsi purtroppo si basa su criteri non "evidence-based" definiti all'inizio degli anni '90, ma ancora attuali. In particolare, va identificato lo stato di sindrome da risposta sistemica all'infiammazione (SIRS), che si avvale dell'osservazione di due o più dei seguenti elementi:

- temperatura corporea centrale $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$,
- tachicardia >90 battiti/min,
- tachipnea >20 respiri/min o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg,
- leucociti $<4,0$ o $>12,0 \times 10^9/\text{L}$ o neutrofili immaturi $>10\%$.

Si tratta di criteri poco specifici, che tali rimangono anche dopo la proposizione di nuovi esami. Se a questa condizione si unisce la dimostrazione di un agente infettivo patogeno, il quadro clinico prende la denominazione di sepsi. In casi più gravi, se concomitano anche segni di disfunzione d'organo o ipoperfusione si parla di sepsi grave; in particolare l'acidosi lattica è il principale segno di laboratorio di scarsa perfusione periferica. Il quadro clinico più grave della sepsi è rappresentato dallo shock settico, qualora compaia anche una pressione arteriosa <90 mmHg resistente alla terapia o una brusca riduzione pressoria >40 mmHg in assenza di altre cause potenziali.

E' quindi evidente che il più significativo esame di laboratorio consiste in un esame microbiologico che dimostri l'infezione. Questo purtroppo raramente

Tabella 23

Schema degli esami raccomandati in presenza di febbre persistente o resistente o accompagnata da altri sintomi

Esami utili: conta leucociti, PCR, esame chimico-fisico urine

Se sintomi respiratori: Ega

Se petecchie: conta piastrine, PT, aPTT, fibrinogeno, D-dimero, emocoltura

Se segni di disidratazione: urea, creatinina, elettroliti

Se segni neurologici: glucosio, urea, creatinina, elettroliti, Ega, esame del liquor, emocoltura

Se presenza di shock: Ega, acido lattico, emocoltura

Se adenopatia (mononucleosi vs. leucosi): AST, ALT, LDH, esame morfologico leucociti

fornisce un risultato utile in un tempo breve, ma va sempre avviato al più presto. Una recente revisione propone che la ricerca microbiologica sia particolarmente attenta agli agenti infettivi elencati nella Tabella 24 (71). Questo elenco si riferisce alle situazioni che devono essere affrontate con la massima urgenza fin dalla presentazione, non ovviamente genericamente ai casi di febbre o a quelli che sono suscettibili di procedure diagnostiche ordinarie.

Gli esami microbiologici possono essere classificati in tre categorie:

- 1) ricerca diretta a risposta rapida: evidenza di batteriuria, esame diretto con colorazione di Gram di materiali biologici, ricerca di antigeni batterici in liquor o broncolavaggio o di endotossine nel sangue, alcuni esami sierologici, esame microscopico del sangue;
- 2) esami culturali tradizionali, su sangue o su liquidi biologici: sono i test che posseggono la maggiore documentazione scientifica, ma sono limitati dal tempo di risposta molto lungo. Per questo tipo di sospetto clinico le procedure di identificazione possono essere accelerate da un laboratorio attivo sulle 24 ore, mediante passaggi tempestivi;
- 3) esami rapidi di nuova generazione, basati su metodiche molecolari, possono fornire risposte in poche ore o minuti. Questi non posseggono ancora una definitiva validazione clinica, ma sono molto promettenti.

Gli altri esami utili per questa diagnostica, oltre a quelli generici utilizzati per l'identificazione della SIRS, sono:

- esame standard delle urine ("dipstick") per ricerca di leucociti e batteri nella sospetta infezione delle vie urinarie (sensibilità 80-90% e specificità 50%) (72, 73);
- leucociti totali e neutrofili immaturi: non vi sono in letteratura revisioni sistematiche sul loro impiego nella diagnosi di sepsi. I limiti decisionali proposti sono basati su pratiche tradizionali consolidate;
- PCR: nella revisione sistematica di Simon et al. (74) è stata valutata la capacità di discriminare un'infezione batterica rispetto all'infiammazione da cause non infettive nel bambino; lo studio ha fornito le seguenti caratteristiche cumulative: sensibilità 75%, specificità 67%, LR+ 2,43 e LR- 0,42. Si tratta di caratteristiche limitate che dimostrano come questo esame vada necessariamente considerato nel contesto clinico. Le prestazioni risultano pure limitate se si valuta la

capacità di discriminare un'infezione batterica da una virale;

- procalcitonina: una recente revisione sistematica ha valutato il marcatore nella diagnosi di sepsi in pazienti critici, il che non corrisponde pienamente al contesto dello stato infiammatorio e febbre in Pronto Soccorso (75). I risultati cumulativi mostravano un'area della curva ROC di 0,79, con LR+ di 3,03 e LR- di 0,43 ("odds ratio", 7,8). Queste prestazioni diagnostiche, secondo gli Autori, vengono riconosciute di basso livello. Decisamente migliore è l'utilità della procalcitonina se viene impiegata nella decisione di avviare o meno una terapia antibiotica, applicazione per la quale l'esame viene raccomandato (grado B) (76).

L'impiego in generale dei marcatori di flogosi, quali conta dei leucociti, PCR e procalcitonina, rappresenta una consuetudine, ma non ha sufficienti dimostrazioni di efficacia in fase decisionale. Andrebbe quindi valutata un'eventuale strategia multi-marcatore che potrebbe rivelarsi maggiormente informativa. Purtroppo non sono ancora stati proposti studi in questo senso. Formulare una raccomandazione sull'uso dei marcatori di flogosi risulta quindi difficile e comunque sarebbe basata su evidenze scientifiche limitate. Le informazioni possono quindi solo essere integrate in una valutazione complessiva che tenga in considerazione anche il rapporto costi/benefici. Può comunque essere raccomandato di evitare un uso estensivo di questi marcatori.

Altri esami di laboratorio

Ega. Certamente utile nella definizione di iperpernea ($\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg); inoltre, la presenza di acidosi ha di per se un valore prognostico negativo. La disfunzione d'organo relativa al sistema cardio-polmonare può essere evidenziata da una bassa saturazione di O_2 .

Piastrine. Una riduzione al di sotto del limite di $100 \times 10^9/\text{L}$ concorre a definire la disfunzione coagulativa, per la diagnosi di sepsi grave (69, 70).

Creatininemia. Un incremento repentino di concentrazione di almeno $44,2 \mu\text{mol}/\text{L}$ definisce la disfunzione renale, unitamente alla oliguria ($< 0,5 \text{ mL}/\text{kg}/\text{ora}$) (69, 70).

PT e aPTT. Se prolungati, con limiti di 1,50 INR e 60

Tabella 24

Principali infezioni in grado di determinare sepsi grave

Sistema	Principali agenti infettivi	Segni clinici associati
Sangue	Parassiti malarici Neisseria meningitidis	Febbre, ipotensione
Cute	Streptococcus pyogenes SPE-C	Arrossamento, cellulite
Intestino	Salmonella typhimurium	Incontinenza fecale, colite emorragica, dolori
Vie urinarie	Klebsiella pneumoniae	Dolore al fianco, pielonefrite, ipotensione
Vie respiratorie	Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae	Tosse, dispnea, mialgia, ipotensione.
Liquor	Neisseria meningitidis	Stato mentale alterato, rash cutaneo, shock settico

s, concorrono al riconoscimento della disfunzione coagulativa (69, 70).

D-dimero. Se aumentato, insieme ad altri esami di coagulazione, concorre alla diagnosi di disfunzione coagulativa, in particolare nelle sepsi con sospetta CID.

"Waveform aPTT". L'evidenza di una curva bifasica nella valutazione turbidimetrica dell'aPTT è in alcuni studi correlata alla gravità della sepsi. La sua disponibilità nei laboratori d'urgenza è però in pratica molto limitata.

Acido lattico. Un incremento >1 mmol/L in breve tempo definisce l'ipoperfusione tissutale (70, 77).

Bilirubina. Se >70 mmol/L definisce la disfunzione epatica (69, 70).

Da tutti questi dati risulta chiaro che il laboratorio contribuisce in maniera significativa alla diagnosi di sepsi grave. Tutti gli esami citati sono raccomandati in presenza di sepsi e di sintomi che indirizzino verso una disfunzione d'organo specifica (grado C). Numerosi altri esami di laboratorio sono stati associati a stati infiammatori di varia natura, ma nel comune impiego in urgenza, di fronte ad un sospetto di sepsi, la loro esecuzione non possiede alcun valore e pertanto non vanno utilizzati (livello III). Si tratta di VES, citochine (in particolare, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MIF, sTREM-1), marcatori leucocitari (CD64, CD66b), selectine, altre proteine di fase acuta (ferritina, neopterin, amiloide A).

La febbre nel bambino

Una trattazione specifica è richiesta per la febbre in età pediatrica, a causa dell'elevata frequenza di osservazione, delle difficoltà di comprensione e di comunicazione dei sintomi, e della tipologia di complicazioni tipiche.

Nella grande maggioranza dei casi non sono necessari esami di laboratorio (78). Le principali condizioni che inducono a eseguire esami sono riassunte nella Tabella 25.

Per segni di possibile meningite si considerano

alcuni elementi anamnestici e sintomi clinici. In particolare, la valutazione anamnestica va raccolta con particolare riguardo ai seguenti fattori di rischio (79):

- vaccinazione incompleta,
- età <2 anni,
- febbre elevata (>40 °C),
- scarso controllo dei genitori a domicilio,
- possibile contatto con soggetti ammalati.

Gli elementi di sospetto basati sull'osservazione del paziente sono da valutarsi in relazione all'età:

- soggetti di età <6 mesi: lattante irritabile, lamentoso, sonnolento o vomito o segni neurologici;
- soggetti di età >6 mesi: segni di ipertensione endocranica o compromissione generale o sensorio obnubilato.

Le evidenze di letteratura per questa particolare tipologia di pazienti possono essere così sintetizzate. Nella valutazione iniziale del bambino con febbre vi sono evidenze cliniche di utilità diagnostica di elevato livello solo per il conteggio dei leucociti e dei granulociti (livello II). L'aumento dei granulociti con cut-off di $10,0 \times 10^9/L$ nel bambino è fortemente indicativo di batteriemia (livello II). Leucociti totali >15,0 e >20,0 $\times 10^9/L$ correlano con un maggiore rischio di batteriemia (livello II) (79-81). In presenza di febbre senza segni di meningite il conteggio dei leucociti non può essere usato per escludere una meningite (80).

L'impiego diagnostico della PCR in tutti i casi di febbre con compromissione generale non è supportato da evidenze (78); risulta quindi utile limitare l'esame alle situazioni di potenziale infezione grave.

La valutazione differenziale di eziologia batterica o virale è migliorata dalla determinazione sul liquor dell'acido lattico, con limite decisionale di 3,5 o 4,0 mmol/L (82).

La valutazione di infezione batterica grave può avvalersi della determinazione della procalcitonina e della PCR in bambini di età <3 anni, almeno secondo alcuni studi clinici (83-85).

Per la valutazione iniziale di un bambino con sospetta meningite è raccomandata l'esecuzione in

Tabella 25

Esami raccomandati nella febbre del bambino

Condizione	Esami utili	Casi particolari
Età <6 mesi o segni di compromissione generale o temperatura corporea >39,5 °C	Conta leucociti PCR Emocoltura	Assenza segni di localizzazione: esame chimico-fisico urine, urocoltura Se febbre da più di 3 giorni: valutazione dell'idratazione Se alterazioni della coscienza: acido lattico
Segni di possibile meningite	Leucociti e conteggio assoluto dei neutrofilii PCR Na, K, urea, creatinina, glucosio, Osm PT, aPTT, fibrinogeno, D-dimero Ega Emocoltura	Insorgenza molto recente: procalcitonina Se segni neurologici: esame chimico-fisico e colturale del liquor, antigeni batterici e virali, acido lattico

urgenza delle seguenti indagini, con particolare attenzione ai soggetti sotto i 5 anni (86): conteggio assoluto dei granulociti neutrofili, PCR, esame del liquor comprensivo della determinazione dell'acido lattico, esami microbiologici di sangue e liquor (grado B).

TRAUMA MAGGIORE E POLITRAUMA

Il caso del politrauma è una frequente osservazione conseguente ad incidenti di vario tipo, ma può assumere proporzioni critiche in caso di disastro. La Medicina di Laboratorio in questo campo deve attrezzarsi adeguatamente, sia da un punto di vista culturale che organizzativo (87). Una valutazione clinica in fase di "triage" è in grado di selezionare i pazienti in cui le lesioni singole o multiple costituiscano potenzialmente un rischio per la vita. In questi casi gli esami di laboratorio devono poter escludere anche danni d'organo che inizialmente non siano evidenti. Per questo i profili di esami risultano piuttosto estesi. Alcuni esami vanno poi ripetuti a distanza di 30-60 min, in particolare Hb ed Ega, sia per l'eventuale perdita di sangue e liquidi (che deve essere ripristinata prima di poterne stimare l'entità), sia per la possibilità di instabilità emodinamica e di scarsa perfusione periferica (grado B) (88). I soggetti a maggiore rischio di emorragia grave sono quelli con trauma addominale, in particolare in presenza di fratture pelviche.

Altra condizione critica del paziente con politrauma è la possibilità di ipotermia, particolarmente grave se la temperatura corporea è inferiore a 32 °C. L'ipotermia è conseguenza di diversi fattori: immobilizzazione, esposizione al freddo, abiti bagnati, somministrazione di soluzioni a temperatura ambiente, trasfusione di sangue refrigerato. In queste condizioni, alcuni esami di laboratorio usualmente eseguiti a 37 °C non sono rappresentativi della condizione clinica. Si tratta in particolare dell'Ega, che può essere in parte corretta alla temperatura reale del paziente, e degli esami coagulativi, il cui risultato può essere migliore del reale.

L'approccio diagnostico può partire dalla sede di lesione, secondo lo schema della Tabella 26 (grado C). La massima priorità va assegnata agli esami che fanno parte della valutazione iniziale del paziente, ovvero il cosiddetto ABCDE (Tabella 27).

Situazioni cliniche particolari

"Acute limb compartment syndrome"

Consequente a un trauma a uno o più arti, consiste nella raccolta di sangue e/o edema in un compartimento muscolare chiuso da fascia. Può essere provocata anche da riperfusione di ischemia arteriosa, shock elettrico, ustioni o punture di serpente. Tale lesione può condurre a necrosi muscolare estesa e rischio di vita. Questa condizione è evidenziata da iperpotassiemia, da

Tabella 26

Schema di impiego della diagnostica di laboratorio sulla base della sede del trauma

Sede	Patologie da considerare	Esami utili	Casi particolari
Cranio-facciale	Fratture Contusione cerebrale Emorragie intracraniche Pneumoencefalo Lesioni midollari	Hb seriale Ega Creatinina Na, K	Se donna fertile: esami gravidanza Se conducente veicolo: esami tossicologici Se poliuria: Osm plasma e urine
Toracico-cervicale	Lesioni esofago-vie respiratorie Lesioni polmonari Pneumotorace Tamponamento cardiaco Contusione miocardica Lesioni vascolari CID	Hb seriale Gruppo sanguigno Ega seriale Creatinina Na, K Troponina PT, aPTT, fibrinogeno	Se ipotensione: acido lattico Se donna fertile: test gravidanza Se conducente veicolo: esami tossicologici Se coagulazione compromessa: D-dimero Se ustioni: CO-Hb
Addominale	Lesioni vascolari Rottura milza-fegato Lesione pancreatica Perforazione intestinale Lesioni renali Lesioni genito-urinarie CID	Hb seriale Gruppo sanguigno Ega seriale Creatinina Na, K Amilasi Esame chimico-fisico urine PT, aPTT, fibrinogeno	Se ipotensione: acido lattico Se donna fertile: test gravidanza Se conducente veicolo: esami tossicologici Se coagulazione compromessa: D-dimero Se ustioni: CO-Hb
Arti, con vasto interessamento muscolare	"Acute limb compartment" "Crush syndrome" CID Sepsi	Hb seriale CK Gruppo sanguigno Ega Creatinina Na, K, Ca, P Esame urine con sedimento PT, aPTT, fibrinogeno	Se ipotensione: acido lattico Se donna fertile: test gravidanza Se coagulazione compromessa: D-dimero Se ustioni: CO-Hb Se "crush syndrome" vedi testo e Tabella 29

Tabella 27*Valutazione iniziale del paziente traumatizzato*

	Condizione	Valutazione clinica	Esami di laboratorio utili
A	"Airway"	Controllo ostruzioni	Nessuno
B	"Breathing"	Controllo del respiro	Ega, saturazione O ₂
C	"Circulation"	Valutazione emorragie	Hb, coagulazione, eventuale gruppo sanguigno
D	"Disability"	Valutazione neurologica	Nessuno
E	"Exposure"	Esaminare tutto il corpo	Nessuno

un'acidosi metabolica e da liberazione di mioglobina e CK (89).

Sindrome da schiacciamento ("crush syndrome")

Condizione tipica di gravi incidenti, terremoti, guerre e altri disastri, che comportino schiacciamento e immobilizzazione. Da un punto di vista di laboratorio si possono riconoscere una fase precoce, con la sola evidenza di iperpotassiemia, una fase acuta con la comparsa di acidosi metabolica, urine scure (color tè), aumento della creatininemia, mioglobinemia e mioglobinuria, aumento della CK e una fase tardiva dopo 3-5 giorni con anuria e complicazioni, quali CID e sepsi (90, 91). Recenti lavori propongono alcuni limiti decisionali nella valutazione di gravità, in particolare i livelli di CK superiori a 15.000-20.000 U/L consentono di riconoscere i soggetti destinati a sviluppare insufficienza renale acuta, a meno che non concomitino altre patologie gravi (sepsi, disidratazione, acidosi, miopatie croniche), nel qual caso tale limite può scendere anche a 5.000 U/L (92). Pur trattandosi di complicazioni indotte dalla mioglobinuria, la gravità del quadro clinico non è ben definita dalla sua misura plasmatica. Nelle urine va comunque ricercata la mioglobina e la presenza di cilindri eminici pigmentati (93), ma va considerato che la mioglobina in questa matrice è instabile nel tempo e dipendente dal pH (Tabella 28); anche la sua evidenziazione mediante il "dipstick" urinario per il sangue (che risulta falsamente positivo) ha diverse limitazioni (94).

Durante il trattamento è utile un attento monitoraggio di queste variabili biochimiche e dell'alcalinizzazione delle urine, con un pH che non deve scendere sotto 5. Il trattamento più efficace è infatti quello della solubilizzazione mediante mannitolo e bicarbonati, in quanto l'emodialisi non è in grado di rimuovere la mioglobina dal plasma. Va anche monitorata l'osmolalità ed il "gap osmolale" ovvero la discrepanza tra osmolarità misurata e calcolata: possono infatti concomitare importanti sequestri idrici e sviluppo di acidosi metabolica.

I valori di creatininemia vanno valutati con prudenza, in quanto non esprimono direttamente la reale funzione renale, per diversi motivi: vi è liberazione abnorme di creatina e creatinina a livello dei muscoli lesi; inoltre, nelle fasi iniziali, specie nelle vittime di disastri, può essere presente una disidratazione considerevole. Una caratteristica peculiare della nefropatia indotta dalla

rabdomiolisi è una bassa escrezione urinaria di Na: questo avviene in contrasto con le altre forme di necrosi tubulare acuta, nelle quali la sodiuria è relativamente elevata. L'interpretazione di questo dato richiede una contestuale valutazione della sodiemia e del grado di disidratazione. Il Ca totale plasmatico può essere diminuito a seguito di sequestro nel muscolo necrotico (92). Il P aumenta invece parallelamente al K, per rilascio in circolo dal muscolo lesso. Informazioni meno specifiche possono essere ricavate dagli aumenti di AST e LDH, che pertanto non sono esami raccomandati (grado C). Nella Tabella 29 vengono proposti gli esami di base razionalmente proponibili dalla prima osservazione al trattamento (grado C).

Tutte queste considerazioni valgono anche per la rabdomiolisi indotta da altre cause: uso di droghe, tossicosi etilica, astinenza da alcol, infezioni da virus influenzale, Epstein-Barr virus, HIV, legionella, streptococco piogeno, stafilococco aureo, colpo di

Tabella 28*Solubilità della mioglobina nelle urine a diversi pH*

pH urinario	Percentuale di precipitato
8,5	<2
7,5	<2
6,5	4
5,5	23
5,0	46
<5,0	73

Tabella 29*Classificazione degli esami di laboratorio utilizzabili nella sindrome da schiacciamento*

Orientamento	Diagnosi	Monitoraggio
K	K	K (frequentemente)
CK	CK	pH urinario
Ega	Esame chimico-fisico urine e sedimento urinario (ricerca cilindri)	Volume urinario orario
	Urea, creatinina	Osm
	Ega	Ega
	Ca, P	Urea, creatinina
	Na urinario	
	Mioglobina siero e urine	

calore, ipotermia, sindrome maligna da neurolettici, acidosi grave, uso di fibrati e statine.

Gemizio liquorale

Una situazione particolare del trauma cranico o midollare, ma che va riconosciuta prontamente, è rappresentata dal gemizio liquorale. La causa più comune è la frattura mascellare di Le Fort. Il laboratorio deve quindi rendere disponibile un esame idoneo a questo riconoscimento, quale l'isoforma β -2 della transferrina (grado C) (95-97).

TURBE DEL RITMO CARDIACO

Per aritmia cardiaca si intende qualsiasi alterazione del ritmo cardiaco. In Medicina d'Urgenza presentano interesse solo i casi sintomatici, ovvero accompagnati da palpitazioni, ipotensione, lipotimie. Le turbe del ritmo cardiaco trovano nella gran parte dei casi una

spiegazione in una cardiopatia. Però in taluni casi questi disturbi possono essere aggravati da uno squilibrio elettrolitico, da un disordine ormonale o da un'anemia grave. In situazioni ancora più rare può accadere che trovino una spiegazione nella sola alterazione biochimica.

Il primo approccio di laboratorio a queste condizioni cliniche può essere quello presentato nello schema della Tabella 30. Per indirizzare correttamente la diagnostica vanno valutate attentamente le terapie farmacologiche in atto, il tipo di aritmia, la concomitante presenza di dispnea, l'associazione con dolore o fastidio toracico. Ottenuto un indirizzo di massima, gli esami utili nel singolo caso sono quelli presentati nella Tabella 31.

Non vi sono studi significativi riguardanti l'applicazione di esami diagnostici urgenti in caso di aritmia, almeno relativamente alle principali condizioni cliniche: fibrillazione e flutter atriale, tachiaritmie sopraventricolari, blocco di branca o blocco atrio-ventricolare. Tuttavia, le linee guida cliniche

Tabella 30

Esami nell'inquadramento urgente delle turbe del ritmo cardiaco

	Esami utili	Casi particolari
Aritmie semplici	Na, K, Ca, magnesio, Hb	Se calcemia alterata: Ca ionizzato Se tachiaritmia: marcatori cardiaci Se sospetta embolia polmonare: D-dimero Se terapia digitalica: digossinemia (almeno 6 ore dopo la dose) Se diabetico (sospetto infarto senza dolore): marcatori cardiaci, glicemia In scoagulato da cardiovertire: PT INR Se presenti segni di ipertiroidismo: TSH
Aritmie con dispnea	Na, K, Ca, magnesio, Ega, Hb	Eventuale algoritmo "dispnea" (vedi Tabella 16)
Aritmie con "discomfort" toracico	Na, K, Ca, magnesio, Ega, Hb, marcatori cardiaci	Secondo prelievo a 3-6 ore per marcatori cardiaci

Tabella 31

Esami da impiegare in urgenza in caso di aritmia cardiaca dopo la formulazione del primo sospetto diagnostico

Causa	Patologie da considerare	Esami utili	Casi particolari
Disonie	Terapia con diuretici Insufficienza renale Iper e ipoparatiroidismo	Na, K, Ca totale, magnesio, creatinina	Se Ca alterato: Ca ionizzato Se diuretici o dispnea: Ega
Ipertiroidismo	Primitivo Da terapia sostitutiva Da trattamenti dimagranti Da amiodarone	TSH	Se TSH alterato: tiroxina libera (FT4)
Tossicità da farmaci	Antiarritmici Digitalici	Na, K, creatinina	Se assunzione da più di 6 ore: digossinemia Se dispnea: Ega
Alterazioni cardio-polmonari	Sindrome coronarica acuta Embolia polmonare Endocardite o pericardite	Hb, troponina, D-dimero	Se febbre: conta leucociti, PCR Se dispnea: Ega

raccomandano la valutazione degli elettroliti plasmatici, della funzione renale, epatica e tiroidea (grado C) (98, 99).

La disponibilità della determinazione della digossinemia in urgenza, sempre con valutazione delle fasi temporali di assorbimento e distribuzione, è raccomandata. Questo esame risulta appropriato nel sospetto di errori di somministrazione o in caso di insufficienza renale (grado C).

USTIONI

L'insulto patologico delle ustioni spesso è il risultato di effetti diversi: l'azione lesiva sulle superfici esterne del corpo, quali cute, muscoli, organi di senso, l'azione dovuta ad inalazioni di fumi (calore, tossici locali e sistemici) e le conseguenze delle perdite di liquidi. Gli esami di laboratorio raccomandati sono elencati nella Tabella 32.

Il principale obiettivo immediato del trattamento dell'ustionato grave è il ripristino dei liquidi, mediante adeguati volumi di soluzioni idratanti (Ringer-lattato) e colloidi. Con oltre il 40% di superficie ustionata servono diversi litri nelle prime 8 ore. In questa fase il controllo delle infusioni avviene con il volume urinario orario, il peso specifico o, meglio, l'Osm urinaria e il controllo degli elettroliti plasmatici (grado C) (100). Gli esami vanno ripetuti ogni ora fino a stabilizzazione. Un buon marcatore di gravità della disidratazione è l'ematokrito, in quanto spesso, alla presentazione del paziente, non sono disponibili campioni urinari rappresentativi. La disidratazione infatti è di tipo normotonico e gli altri esami plasmatici non forniscono informazioni sull'emoconcentrazione.

L'evenienza di lesioni da inalazione va attentamente valutata. Si tratta del danno alla mucosa bronchiale e alveolare dovuto ad aria calda e gas tossici o irritanti, spesso alla combinazione di questi. Si presenta con dispnea e con due dati di laboratorio: la desaturazione arteriosa e l'aumento della CO-Hb (101). Viene impiegato il limite di 15% di CO-Hb per la conferma di questa situazione che richiede una più energica idratazione (grado C).

Nel caso di ustioni da folgorazione da alta tensione o da fulmine va posta particolare attenzione al danno muscolare (vedi capitolo "Trauma maggiore e politrauma) attraverso la determinazione di CK ed elettroliti, compreso il Ca (102).

Tabella 32

Esami nella valutazione iniziale del paziente ustionato (ustioni >20% corpo)

Esami utili: Hb/ematokrito, Ega, Na, K, Cl, urea, creatinina, CK

Se fumi: CO-Hb

Se tossici: acido lattico

BIBLIOGRAFIA

1. Graber TW. Structure and function of the emergency department: matching emergency department choices to the emergency department mission. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22:47-72.
2. Burtis A, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. St. Louis, MI: Elsevier Inc, 2006.
3. Wu AHB. *Tietz clinical guide to laboratory tests*. 4th ed. St. Louis, MI: WB Saunders Company, 2006.
4. Wallach JB. *Interpretation of laboratory tests*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams Wilkins, 2007.
5. McPhee. *Current medical diagnosis & treatment 2010*. New York: McGraw-Hill, 2009.
6. Cameron P, Jelinek G, Kelly AM, et al. *Adult emergency medicine*. 3rd ed. Amsterdam: Churchill Livingstone, 2009.
7. Panteghini M. Interpretazione degli esami di laboratorio. In: *Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio*. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2008.
8. Carraro P, Casagrande I, Plebani M. *Esami di laboratorio in medicina d'urgenza*. 1^a ed. Milano: Edizioni Medico-Scientifiche, 2007.
9. <http://www.nice.org.uk/>.
10. <http://www.cochrane.org/>.
11. <http://www.guideline.gov/>
12. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>.
13. <http://group.bmj.com/products/evidence-centre>.
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
15. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Update 2004. *Eur Heart J* 2004;25:2054-72.
16. Huff JS, Decker WW, Quinn JV, et al. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. *Ann Emerg Med* 2007;49:431-44.
17. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006;13:930-6.
18. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, et al. Diagnostic and prognostic utility of troponin estimation in patients presenting with syncope: a prospective cohort study. *Emerg Med J* 2010;27:272-6.
19. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Diagnosis and initial treatment of ischemic stroke*. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2009.
20. Stockley CJ, Reed MJ, Newby DE, et al. The utility of routine D-dimer measurement in syncope. *Eur J Emerg Med* 2009;16:256-60.
21. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, et al. The ROSE (risk stratification of syncope in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:713-21.
22. Wilson JF. In clinic. Diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 2010;152:ITC1-15.
23. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-43.
24. Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:S29-46.
25. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367:346-55.
26. Ellonen M. *Fatigued or tired patient*. Helsinki: Duodecim Medical Publications Ltd, 2009.
27. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA* 2004;29:2746-54.
28. Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM. Consultative

- haemostasis and thrombosis. Philadelphia, PA: Saunders, 2007.
29. Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulation* 2005;112:53-60.
 30. Castellone DD, Van Cott EM. Laboratory monitoring of new anticoagulants. *Am J Hematol* 2010;85:185-7.
 31. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol* 2010;148:507-21.
 32. Franchini M, Veneri D. Acquired coagulation inhibitor-associated bleeding disorders: an update. *Hematology* 2005;10:443-9.
 33. Toh CH, Downey C. Back to the future: testing in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:535-42.
 34. Podda GM, Bucciarelli P, Lussana F, et al. Usefulness of PFA-100 testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time. *J Thromb Haemost* 2007;5:2393-8. <http://www.ama.com/tools/cpg/dehydration.cfm>.
 35. <http://www.ama.com/tools/cpg/dehydration.cfm>.
 36. Lin M, Liu SJ, Lim IT. Disorders of water imbalance. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23:749-70.
 37. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *Br Med J* 2006;332:702-5.
 38. American Heart Society. Dyspnea mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am Rev Resp Crit Care Med* 1999;159:321-40.
 39. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
 40. Schneider HG, Lam L, Lokuge A, et al. B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:365-71.
 41. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
 42. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2131-6.
 43. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, et al. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:227-32.
 44. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:672-7.
 45. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
 46. Finnish Medical Society Duodecim. Treatment of acute exacerbation of asthma. In: *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine*. Helsinki: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2007.
 47. Halm E.A, Tierstein A.S. Clinical practice: Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347:2039-45.
 48. Nazarian DJ, Eddy OL, Lukens TW, et al. Clinical policy: critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2009;54:704-31.
 49. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency, 2006. NGC:005207
 50. Kwok MY, Kim MK, Gorelick MH. Evidence-based approach to the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:690-8.
 51. Wu HP, Lin CY, Chang CF, et al. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2005;23:449-53.
 52. Anderson M, Anderson RE. The appendicitis inflammatory response score. *World J Surg* 2008;32:1843-9.
 53. Murray MJ, Gonze MD, Nowak LR, et al. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *Am J Surg* 1994;167:575-8.
 54. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, et al. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg* 2009;33:1374-83.
 55. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009;373:42-7.
 56. Butler J, Bates D. Serum amylase and acute pancreatitis. *Emerg Med J* 2003;20:550-1.
 57. Chase CW, Barker DE, Russell WL, et al. Serum amylase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain. *Am Surg* 1996;62:1028-33.
 58. Panteghini M, Ceriotti F, Franzini C, per il Gruppo di Studio "Enzimi" SIBioC. Raccomandazione per l'impiego routinario della determinazione dell'isoenzima pancreatico dell'amilasi in sostituzione dell'amilasi totale nella diagnosi e nel monitoraggio della patologia pancreatica. *Biochim Clin* 2001;25:277-82.
 59. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, et al. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007;75:1513-20.
 60. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-95.
 61. Zaninotto M, Mion MM, Novello E, et al. New biochemical markers: from bench to bedside. *Clin Chim Acta* 2007;381:14-20.
 62. Morrow D, Cannon C, Jesse R, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:552-74.
 63. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-77.
 64. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.
 65. Hubbard BL, Newton CR, Carter PM, et al. The inability of B-type natriuretic protein to predict short-term risk of death or myocardial infarction in non-heart-failure patients with marginally increased troponin levels. *Ann Emerg Med* 2010;56:472-80.
 66. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C19-31.
 67. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;10:R42.
 68. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.

69. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
70. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
71. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *Br Med J* 2007;335:879-83.
72. University of Michigan Health System. Urinary tract infection. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; National Guidelines Clearinghouse; 2005. NGC:004377.
73. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency, 2006. NGC:005207.
74. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:407-13.
75. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
76. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
77. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007;33:970-7.
78. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. DARE data-base, 2000. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22002007516>.
79. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for fever of uncertain source in children in 2 to 36 months of age. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2003 (reviewed 2006). <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/fever-2-36-months.htm>.
80. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998;31:679-87.
81. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, et al. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1207-14.
82. Cunha BA. Distinguishing bacterial from viral meningitis: the critical importance of the CSF lactic acid levels. *Intensive Care Med* 2006;32:1272-3.
83. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999;33:166-73.
84. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:624-8.
85. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:672-7.
86. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health - National Government Agency. 2007. NGC:005666.
87. Lippi G, Favaloro EJ, Plebani M. Laboratory medicine and natural disasters: are we ready for the challenge? *Clin Chem Lab Med* 2010;48:573-5.
88. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14:R52.
89. Gourgoutis S, Villias C, Germanos S, et al. Acute limb compartment syndrome: a review. *J Surg Educ* 2007;64:178-86.
90. Sever MS, Vanholder R, Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters. *N Engl J Med* 2006;354:1052-63.
91. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:749-56.
92. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
93. Gonzalez D. Crush syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:S34-41.
94. Rodríguez-Capote K, Balion CM, Hill SA, et al. Utility of urine myoglobin for the prediction of acute renal failure in patients with suspected rhabdomyolysis: a systematic review. *Clin Chem* 2009;55:2190-7.
95. Schnabel C, Di Martino E, Joachim M, et al. Comparison of β_2 -transferrin and β -trace protein for detection of cerebrospinal fluid in nasal and ear fluids. *Clin Chem* 2004;50:661-3.
96. Abuabara A. Cerebrospinal fluid rhinorrhoea: diagnosis and management. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E397-400.
97. Dastych M, Gottwaldova J, Pohludka M, et al. Determination of asialotransferrin in the cerebrospinal fluid with the HPLC method. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:87-91.
98. European Heart Rhythm Association. Heart Rhythm Society, Zipes DP et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346.
99. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias). *Circulation* 2003;108:1871-909.
100. Alvarado R, Chung KK, Cancio LC, et al. Burn resuscitation. *Burns* 2009;35:4-14.
101. Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Crit Care Med* 2009;37:2819-26.
102. Ritenour AE, Morton MJ, McManus JG, et al. Lightning injury: a review. *Burns* 2008;34:585-94.