

“Point of care testing”: ritorno al passato, niente di nuovo sotto il sole, viaggio nel futuro?

G. Soffiati, G. Dall’Olio

Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza

La ricca iconografia relativa all’analisi delle urine contenuta nelle opere di medicina del VII secolo d.C. (De Urinis, Teofilo di Bisanzio), XIII secolo (De proprietatibus rerum, Bartolomeo di Glanvilla), XV secolo (Fasciculus medicinae) ed i noti dipinti di Gerritt Dou (La donna idropica) e David Teniers (Il medico del villaggio) del XVII secolo, mostra come l’uroscopia venisse praticata sia nella casa del medico, dove i parenti del malato portavano le urine nella “matula” entro un tipico cestello, sia al letto dell’infermo.

Nell’Ottocento inizia il vero approccio scientifico all’analisi dell’urina grazie al progredire della chimica ed alla costruzione dei primi strumenti, o alla modifica di quelli già esistenti, per indagini su liquidi biologici. Intorno alla metà del secolo vengono anche istituiti i primi laboratori per l’esecuzione di ricerche chimiche sull’uomo a scopo diagnostico.

Questi centri di “chimica clinica” o “chimica patologica” sorgono nelle grandi città europee e sono diretti da convinti sostenitori delle idee progressiste della nuova scuola medica tedesca.

Basterà ricordare alcune date e qualche nome:

1840: Ospedale di Berlino, laboratorio diretto dal chimico-farmacista Johan Franz Simon (1807-1843);

1840: Firenze, ospedale di S. Maria Nuova, laboratorio fondato dal medico-chimico Gioacchino Taddei (1792-1860);

1842: Juliuspsital di Würzburg, laboratorio di analisi “chimico cliniche” diretto da Johan Joseph Scherer (1814-1869), allievo di Justus Liebig;

1844: Vienna, laboratorio di “chimica patologica” istituito dal chimico Johan Florian Heller (1813-1871), allievo di Liebig;

1863: Ospedale Generale di Venezia, laboratorio per le “analisi chimico-organiche” diretto dal chimico Giovanni Bizio (1823-1891).

Molto sentita dai medici pratici dell’Ottocento è la necessità di eseguire analisi chimico cliniche: “*Nell’epoca in cui siamo, il clinico, oltre al dovere di essere fornito di un buon numero di cognizioni cliniche di ogni specie, sente spesso il bisogno di fare il chimico pratico (...) qualche piccola operazione chimica può bene occorrergli per le mani. Si negherà egli di farla quando questa operazioncella potrà metterlo in grado di appurare meglio una diagnosi, o di meglio condurre una cura, ovvero di formulare un giusto prognostico? Certo che no, salvo ch’ei non fosse indifferente al decoro della sua professione ed ai suoi interessi*” (Gaetano Primavera, 1868) (1). Sono quindi indispensabili, a questi professionisti che operano lontano dalle città, in sperduti villaggi di campagna o di montagna, dei metodi analitici da poter utilizzare durante le visite domiciliari, al letto del malato, e con caratteristiche tali da renderli:

- *semplici*, in modo da non richiedere un ricco reagentario,
- *facili*, perché “*se da una parte è vero che il medico di oggi giorno non può essere ignaro di chimica analitica generale, dall’altra non si può supporre un chimico addirittura*”,
- *sbrigativi*, perché un risultato atteso troppo a lungo “*sarebbe il più delle volte perfettamente inutile; imperocchè dopo sì lungo tempo potrebbe l’ammalato essersi già guarito o morto, o per lo meno la sua malattia aver cambiato d’indole o di stadio e così via dicendo*” (Gaetano Primavera, 1868) (1).

Le esigenze dei medici pratici vengono subito recepite dagli “addetti ai lavori” che si prodigano per concretizzare facili metodi volumetrici quantitativi, eseguibili con pochi reagenti e semplici strumenti, o i più richiesti metodi qualitativi che utilizzano anche i primi reattivi allo stato secco. Questi saggi qualitativi vengono appunto definiti “*clinici*”, “*da eseguirsi cioè nella visita degl’infermi (...) e che possono affidarsi alla mano stessa del clinico*” (Serafino Capezuoli, 1860) (1).

La letteratura scientifica dell'epoca è ricca di riferimenti al "bedside testing".

" (...) vi sono degli autori che hanno consigliato ai medici di fornirsi di un piccolo reagentario portatile e di andare con esso facendo le visite, come fanno già da tempo collo stetoscopio in tasca e col plessimetro e più recentemente ancora col termometro, e un tal consiglio non è rimasto lettera morta, imperocchè la esistenza nel commercio di questi piccoli reagentarii è già un fatto compiuto (...)" (Gaetano Primavera, 1868) (1).

Il bisogno di disporre di reattivi facilmente trasportabili e conservabili per lungo tempo porta alla nascita della "dry chemistry". Nel 1873 Cesare Pratesi del laboratorio dell'Arcispedale di Santa Maria Nuova di Firenze presenta alla Società Medico-Fisica Fiorentina un reattivo allo stato secco depositato su laminette di latta o su striscioline di tela che, immerso nell'urina da esaminare, sviluppa un colore in presenza di glucosio. "(...) un processo facile e comodo, che non obbligasse il medico a portare a casa sua le orine o al letto del malato dei liquidi incogniti e pericolosi quali sono le soluzioni di potassa caustica e l'acido solforico" (1).

Nel 1883 il medico pratico inglese George Oliver (1841-1915) propone delle strisce reattive per l'analisi dell'albumina e del glucosio nelle urine ("Urinary Test Papers"). Nel suo "On bedside urine-testing" dello stesso anno, un volumetto con sottotitolo "a clinical guide to observation of urine in the course of work", ribadisce la semplicità del metodo analitico per determinazioni rapide e attendibili: "at the bed side no further apparatus is required for the detection of albumen than a teaspoon or a vialglass" (2).

Vengono approntati anche semplici strumenti per analisi volumetriche, provette graduate con astuccio in legno che possono trovare posto nella borsa del medico pratico: l'albuminometro di Esbach (1874) ed i successivi di Aufrecht, di Tsuchiya, di Weiss, l'uricometro di Ruhemann, il fosfatometro di Friedmann, o strumenti ottici come lo spettroscopio tascabile Browning (1866).

In Italia, nei primi decenni del Novecento e fino al secondo dopoguerra, salvo pochissimi casi (Laboratorio di Niguarda diretto dal 1941 dal professor Giulio Vanzetti (1912-2000)), negli ospedali non esistono laboratori centralizzati.

Il laboratorio in quell'epoca è rappresentato da piccole strutture strettamente annesse ai reparti di Medicina Interna ed affidati all'assistente più giovane che, oltre ai compiti di "corsia", esegue personalmente le indagini chimico cliniche, sierologiche e batteriologiche necessarie al reparto (3).

Tale situazione è ben tratteggiata in due certificazioni di "stato di servizio" rilasciate nel 1930 e nel 1932 ad un "assistente effettivo", rispettivamente dal primario di Medicina dell'Ospedale di Vicenza e dal primario di Medicina, Chirurgia, Ostetricia di un piccolo nosocomio del vicentino. Si legge che, fra le numerose attività strettamente mediche e chirurgiche, il giovane medico: "frequentò assiduamente i gabinetti di microscopia e chimica clinica e, dopo aver ben appreso la tecnica dei molti e svariati esami che vengono in essi quotidianamente eseguiti vi prestò direttamente la sua opera" (4).

Ed ancora:

"Il predetto Dottore ha dovuto inoltre disimpegnare tutto il lavoro inerente alle ricerche chimiche, microscopiche e sierologiche necessarie (...) dimostrandosi diligente, preciso e bene edotto dei vari metodi di ricerca e indagine" (5).

In quell'epoca, per la maggiore attenzione posta dalla medicina sociale alla malattia diabetica, si trovano in commercio anche reattivi e strumenti, non sempre semplici, per l'autocontrollo domiciliare della glicosuria: il "diabetometro Bottini", il "diabetoscopia Siron", e piccoli "necessaire" rivolti al medico pratico (6).

Solo qualche decennio dopo la fine della seconda guerra mondiale (anni '60) nascono e si espandono i laboratori centralizzati, come conseguenza del progresso tecnologico che consente la realizzazione di apparecchi ad alta produttività, ma assai complessi nell'uso e nella gestione, in risposta alla grandissima richiesta di esami di laboratorio. Questo evento porta alla scomparsa dei laboratori di reparto.

Contemporaneamente compaiono però, con l'affinarsi dei test in fase solida, dei sensori, della spettrofotometria in riflettanza diffusa e della dry chemistry, semplici strumenti da banco che consentono l'esecuzione nello studio del medico pratico di pannelli di esami ematochimici sempre più completi con determinazioni che prima erano solo appannaggio delle strutture centralizzate (colesterolo HDL, emoglobina glicata, sodio, potassio, farmaci).

Queste nuove tecnologie attraggono soprattutto i medici statunitensi, in particolare quelli che operano lontano dai grandi centri, che per primi adottano su larga scala i nuovi apparecchi. La letteratura di quegli anni dà una chiara idea di quanto sta succedendo (*New frontier for diagnostics seen in doctor's office*. Clin Chem News, 1985. *In-office testing attracts rural doctors*. Med World News, 1986).

Sembra, in quel momento, che le determinazioni di chimica clinica di routine stiano per lasciare il laboratorio (*Physician office invade the clinical labora-*

tory. Hospitals, 1985). Anche in Italia un Decreto Presidenziale (289/87) autorizza i medici convenzionati di medicina generale ad effettuare accertamenti diagnostici. Le indagini di laboratorio decentrate ed effettuate da persone non sempre competenti, preoccupano i laboratoristi italiani, come avevano preoccupato i colleghi americani, soprattutto per quanto riguarda il controllo di qualità (7). Sono preoccupazioni che presto rientrano poiché, nel nostro paese, le analisi nel “*doctor's office*” riscuotono pochissimi consensi.

I piccoli rifrattometri invece, costruiti in numerose versioni, oltre ad una grande diffusione per l'autocontrollo domiciliare della glicemia trovano, in breve tempo, largo spazio anche nei reparti di degenza per il controllo rapido del glucosio con semplice prelievo di sangue capillare: il laboratorio torna al letto del malato (*Lab service move to bedside*. Clin Chem News, 1985).

In tempi recentissimi, grazie al formidabile sviluppo dell'ingegneria clinica nei suoi rami della meccanica, dell'elettronica, dell'informatica, si ravvisa una maggiore diffusione del “point of care”. Soprattutto nei reparti di terapia intensiva dove maggiore è l'esigenza di rapidità di risposta, con l'avvento di strumenti sempre più piccoli, più semplici, completamente automatizzati ed in grado di fornire risultati di elevata qualità, si assiste ad una dinamicità di realizzazione di progetti di analisi decentrate difficilmente immaginabile solo qualche anno addietro. Ma anche in campi diversi dal “critical care”, quale può essere il meno evidente settore della tossicologia, le analisi decentrate trovano facile realizzazione. Gli “on site test” hanno reso possibile la determinazione rapida ed attendibile di sostanze d'abuso negli ambulatori dei SERT o sulle ambulanze nel corso delle campagne regionali di controlli tossicologico forensi come deterrente per “le stragi del sabato sera”.

Da questo excursus storico sembra non ci sia niente di nuovo in questo ritorno dell'analisi al letto del malato. Ma oggi, appunto per i prodigi dell'informatica, è la realizzazione dei “point of care” che è radicalmente diversa. Non è un ritorno ai piccoli labora-

tori dell'anteguerra, ancelle dei reparti di degenza, o alla diagnostica decentrata autonoma di qualche anno fa. Si sta realizzando effettivamente il “laboratorio senza pareti”: il “point of care” anche se fisicamente lontano dal laboratorio è virtualmente all'interno di esso e da esso riceve supporto tecnico, consulenza medica e soprattutto garanzia della qualità dei dati prodotti. E' il laboratorio che ancora assicura la qualità e l'attendibilità del risultato analitico ovunque esso sia prodotto.

La sfida per il XXI secolo sarà senz'altro lo sviluppo di quei progetti che già negli anni '80 del secolo appena trascorso iniziavano timidamente a comparire: la misura non invasiva dei parametri biochimici ed ematologici. Con queste tecniche, che svincolano il risultato analitico dal prelievo del campione biologico, l'analisi clinica raggiungerà livelli veramente da fantascienza.

Si sta già parlando e pubblicando molto sull'argomento, molte speranze si pongono su tecniche quali la *Near Infrared Reflectance Spectroscopy* nel monitoraggio dei metaboliti (Clin Chem Lab Med, 2000) o sulla *Blood cell measurements by imaging of the microcirculation* (AJCP, 2000).

C'è ancora della strada da percorrere ma non ci sarà molto da attendere!

Bibliografia

1. Dall'Olio G. Personaggi della Chimica clinica Italiana dell'Ottocento. Genova. Medical Systems, 2000.
2. Voswinckel P. A marvel of colors and ingredients. The story of urine strips. *Kidney Int* 1994;46:S3-7.
3. Spandrio L. Biochimica clinica e patologia clinica: gli esordi dei laboratori ospedalieri centralizzati. *Biochimica Clinica* 1996;20:205-10.
4. Archivio Ospedale Civile “S. Bortolo”, Vicenza.
5. Archivio Ospedale Civile “Prospero Alpino”, Marostica.
6. Bruni B. Il museo del diabete. Torino: Centro Karen Bruni Böcher, 1995.
7. Burlina A. Il controllo di qualità degli esami di laboratorio eseguiti nello studio del medico. *Progr Med Lab* 1989;3:221 (Editoriale).