

Hanno partecipato: Giuseppe Banfi ^A, Alessio Bertini ^B, Andrea Fabbri ^C, Mario Guarino ^D, Vincenzo G Menditto ^E.

| COLPI DI TESTA

L'importanza dei test diagnostici nell'individuazione del trauma cranico lieve

^A Direttore Scientifico IRCCS Galeazzi - Università Vita-Salute San Raffaele

^B Direttore Struttura complessa medicina d'urgenza e pronto soccorso Ospedale Maggiore AUSL Bologna

^C Direttore Pronto Soccorso Medicina di Urgenza AUSL di Forlì e Tesoriere SIMEU

^D Direttore Summer-School SIMEU e Responsabile U.O. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza CTO Azienda dei Colli di Napoli

^E Dirigente Medico Medicina Interna e Medicina d'Urgenza Az. Universitaria Osp. Ancona, pres. SIMEU Marche"

| PREMESSA E BACKGROUND

Ogni anno, nel mondo, 69 milioni di persone subiscono un trauma cranico (TC) ¹. Se da un lato le cause possono essere molteplici, ciò che conta nella gestione di questo evento è riconoscerlo tempestivamente e stabilirne l'entità, per evitare conseguenze nel breve e nel lungo termine. Le persone che hanno subito un trauma cranico possono, infatti, manifestare compromissione della memoria, della coordinazione, dei sensi (come vista e udito) e della funzionalità emotiva. Gli effetti delle lesioni cerebrali traumatiche possono durare da pochi giorni dopo l'infortunio ad anni, con una sintomatologia che può finanche impattare significativamente sulla qualità di vita. **Il trauma cranico viene spesso definito come "epidemia silente" e rappresenta il disturbo neurologico più frequente. È una patologia ad alto rischio e di significativo impatto sulla salute pubblica per gli elevati tassi di mortalità, morbilità e disabilità ad esso correlati, più marcati rispetto ad altri tipi di traumatismi**^{2,3}. Inoltre il trauma cranico comporta un significativo impatto socioeconomico per le persone, le loro famiglie e per la società in generale⁴.

In Italia la prima causa di trauma cranico è rappresentata da incidenti stradali e cadute accidentali, che riguardano tutta la popolazione, dagli anziani ai giovani sportivi. La prognosi globale e il successo del trattamento sono determinati dalla gravità del danno iniziale associato ad una serie di altri fattori, quali: qualità del trattamento di emergenza, adeguati criteri di ospedalizzazione, pronto riconoscimento ed evacuazione delle lesioni intracraniche con effetto massa, prevenzione e correzione dei fenomeni che determinano l'insorgenza di danno cerebrale secondario.

L'accesso al Pronto Soccorso è il primo fondamentale step nel percorso del paziente. In questo contesto avviene la diagnosi e la valutazione dell'entità del trauma.

Nella classificazione dell'evento trauma cranico è universalmente riconosciuto l'utilizzo del "*Glasgow Coma Score*" (GCS), che assegna allo stato di vigilanza-coscienza un punteggio da 3 a 15 mediante la valutazione di 3 indicatori: apertura degli occhi, produzione verbale e responsività del paziente a stimoli esterni (dolore)⁵. Quanto più bassa è la risposta agli stimoli, tanto più grave è la compromissione della coscienza e tanto più basso è il punteggio. Il numero assegnato tramite il calcolo del GCS consente di suddividere i pazienti in tre gruppi presuntivamente omogenei per rischio di ematoma cerebrale post traumatico, necessità di intervento neurochirurgico, e prognosi: trauma cranico grave (GCS 3-8), trauma cranico moderato (GCS 9-13), e trauma cranico lieve (GCS 14-15).

Si stima che il 90% delle lesioni cerebrali sia classificato come trauma cranico lieve (TCL)⁶ e che il trauma cranico lieve sia circa 15 volte più frequente di quello moderato ed oltre 20 volte di quello grave⁷. La *task force* Neurotrauma dell'OMS definisce il TCL come un colpo alla testa che causa una compromissione acuta della funzione cerebrale e che si manifesta con breve perdita di coscienza (meno di 30 minuti), stato confusionale o amnesia post-traumatica (per meno di 24 ore) non riconducibili ad altri fattori, quali traumi psicologici o intossicazioni da alcol, farmaci, droghe⁸. I tassi maggiori di TCL si osservano nella popolazione adulta over 75, nei bambini sotto i 5 anni e negli adolescenti tra i 15 e i 24 anni³.

Nel tempo si sono sviluppati vari criteri di stratificazione di rischio per sviluppo di danno cerebrale e lesione che necessiti di trattamento neurochirurgico nei pazienti con trauma cranico lieve. Questo per individuare i pazienti con maggior rischio di complicanze nell'immediato, breve e lungo termine, e attuare comportamenti che portino a riduzione della mortalità evitabile conseguente a TCL. In aggiunta alla stratificazione del rischio e alla auspicabile individuazione tempestiva di condizioni cliniche di interesse neurochirurgico, è fondamentale stabilire quando sia necessario: sottoporre i pazienti con TCL ad indagini radiologiche, attuare

una osservazione clinica in ambiente ospedaliero, procedere a ricovero ordinario, inviare a domicilio, ripetere esami radiologici, nonché le indicazioni di medio e lungo termine. Ridurre il tempo tra la lesione e la diagnosi è quindi un fattore critico nel trattamento dei traumi cranici lievi⁹.

Sebbene il TCL sia la forma meno grave di trauma cranico, **l'immediatezza e l'accuratezza nella diagnosi e la gestione delle lesioni cerebrali traumatiche lievi, rappresentano ad oggi un importante *unmet need* poiché spesso la condizione viene mal diagnosticata o non diagnosticata affatto**. Una scarsa diagnosi e valutazione della prognosi per TCL può determinare conseguenze neurologiche serie, tra cui il deterioramento delle funzioni cognitive, della coordinazione del movimento e del comportamento sociale, nonché una complessiva riduzione della qualità della vita¹⁰.

Il presente progetto, realizzato con il contributo non condizionato di Abbott Srl, nasce con l'obiettivo di fotografare l'attuale strategia diagnostica e gestionale per il trauma cranico lieve, valutando la possibile introduzione nella pratica clinica di test sui biomarcatori che potrebbero rivoluzionare i metodi di cura di questi pazienti. La scrittura del documento è stata resa possibile grazie alla collaborazione con esperti del settore sanitario e medici d'urgenza, che hanno portato la loro esperienza e la loro visione prospettica circa la possibile utilità clinica dell'inserimento dei biomarcatori nella pratica clinica del trauma cranico lieve.

A. | IL PAZIENTE CON TCL: ATTUALE APPROCCIO E UNMET NEED

Attuale percorso di presa in carico

La diagnosi di trauma cranico viene generalmente effettuata nel reparto di Pronto Soccorso. È importante considerare che, anche in presenza di un **trauma cranico lieve** (GCS 14 o 15), questo **possa talora associarsi a lesioni intracraniche severe**, soprattutto in presenza di specifici fattori di rischio⁷. Nell'evento trauma cranico, infatti, il paziente, può andare incontro a rischio di complicanze, in particolare sanguinamento intracranico, in vari momenti:

- nell'immediato, fino a circa 48-72 ore,
- nel medio termine, fino a 4-8 settimane e
- nel lungo termine, fino ad alcuni mesi.

Per questa ragione, in sede di diagnosi è **fondamentale una stratificazione del rischio** in base all'integrazione di dati clinici anamnestici, dati relativi al trauma (dinamica) e anamnesi farmacologica¹¹. La gestione clinica del trauma cranico lieve deve essere infatti basata sulla probabilità di sviluppare complicanze neurologiche (rischio evolutivo), tenendo conto dell'assenza o della presenza di uno o più fattori di rischio preesistenti o conseguenti al trauma.

L'Infermiere di triage è il primo operatore sanitario che si incontra presentandosi in Pronto Soccorso. Elemento essenziale è la sua capacità di accogliere e relazionarsi con il paziente e gli accompagnatori, e da questo momento fondamentale scaturisce la possibilità di raccogliere tutte le informazioni necessarie (cliniche ed anamnestiche – valutazione soggettiva) ad una ottimale valutazione oggettiva (esame obiettivo e rilievo dei parametri vitali tra cui il GCS) del paziente stesso e all'assegnazione del codice numero/colore di priorità.

Successivamente **il paziente viene preso in carico dal Medico di Emergenza/Urgenza che sarà il case manager di tutto il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale**. Il Medico d'Urgenza può, a sua volta, avvalersi (se lo ritiene necessario) del parere di uno specialista (neurologo o neurochirurgo) in rapporto al quadro clinico rilevato nel soggetto (GCS, segni neurologici, reperti di imaging, etc.), ma resta lui il punto di riferimento nella definizione del percorso del paziente. Oltre all'approfondimento anamnestico già effettuato al triage, la valutazione clinica con esame obiettivo seguirà lo schema ABCDE focalizzato alla ricerca delle patologie secondo la priorità di rischio evolutivo. Nella A si procederà alla valutazione della pervietà delle vie aeree; nella B si valuterà la funzione respiratoria; nella C quella circolatoria; nella D si valuterà il livello di coscienza e lo stato neurologico mediante l'esame delle pupille e del GCS. L'esame obiettivo, laddove ritenuto opportuno, sarà completato dalla valutazione ecografica d'urgenza POCUS (*point of care ultrasound*) *focus-oriented* al sintomo. In particolare nel trauma cranico dovrebbe essere valutato lo spessore del nervo cranico (*ONSD optic nerve sheath diameter*).¹² Una maggiore attenzione viene riservata ai pazienti in terapia antiaggregante/anticoagulante, che dovranno sospendersela per tutta la durata dell'osservazione.

L'imaging neurologico ricopre un ruolo importante nell'identificare un paziente con un trauma cranico dovuto a lesioni acute o con sintomi persistenti. Nella gestione del trauma cranico la **Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) è l'esame radiologico di prima istanza**, in quanto permette di valutare con ampia accessibilità, rapidità ed efficienza lesioni con effetto massa, dimensioni e conformazione del sistema ventricolare, fratture ed emorragie nelle varie sedi endocraniche (parenchimale, subaracnoidea, sottodurale, epidurale). Ad oggi la TAC è lo strumento diagnostico d'elezione e maggiormente utilizzato soprattutto nei

pazienti con rischio evolutivo intermedio e alto. Sebbene sia efficace per rilevare lesioni traumatiche che richiedono l'osservazione o l'evacuazione neurochirurgica, **l'esecuzione sistematica della TAC in tutti i pazienti non è auspicabile per limitata prevalenza di positività, rischio radiologico di esposizione, elevati tempi di permanenza nei dipartimenti di emergenza, inefficiente utilizzo di risorse, costo elevato e complessità**^{7,13-15}. Questi fattori assumono un'importanza maggiore per i pazienti con TCL, nei quali la prevalenza di lesioni intracraniche rilevate dalla TAC è in genere inferiore al 10%¹³. Pertanto, il continuo cercare di ottimizzare costi/benefici ha portato allo sviluppo di varie indicazioni delle società scientifiche al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva e ottimizzare sensibilità/specificità nell'individuare i pazienti a maggiore rischio¹⁶.

Sebbene a livello nazionale e internazionale non vi sia uniformità rispetto alle linee guida da seguire, quelle più utilizzate sono le *Canadian CT Head Rule*¹⁷, le *Scandinavian Guidelines*¹⁸, i *New Orleans Criteria for TC scan in mild head injury*¹⁹, le Linee Guida *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014)*²⁰ e quelle del *Neurotraumatology Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies (NCWFS)*²¹. Tutte le linee guida soprammenzionate concordano sull'uso della scala GCS come primo inquadramento per definire un trauma cranico lieve, sull'uso della TAC come indagine di prima scelta nell'urgenza e sull'importanza dell'osservazione, ospedaliera o domiciliare. Le controversie, invece, riguardano principalmente il peso dato ai diversi fattori di rischio e questo inevitabilmente si traduce in percorsi e algoritmi diagnostico-terapeutici diversi.

A seguito dei risultati della TAC il paziente può poi essere tenuto in osservazione al fine di sorvegliarlo, eliminare il rischio legato ad assunzione di terapia antiaggregante/anticoagulante e valutare l'insorgenza di sintomatologia di allarme che debba portare a tempestiva esecuzione di TAC cranio di controllo per complicanze a medio e lungo termine.

Quando il paziente viene considerato fuori pericolo, viene dimesso al domicilio e non necessita di *follow-up* clinico ambulatoriale, ma farà riferimento al medico di medicina generale.

TAC e utilizzo nella pratica clinica

Le linee guida prima citate informano sull'uso appropriato della TAC per differenziare le lesioni cerebrali traumatiche lievi dalle lesioni cerebrali clinicamente importanti al fine di prevenire l'uso eccessivo della strumentazione. Tuttavia, **l'uso della TAC sta crescendo rapidamente negli anni, esponendo potenzialmente i pazienti a rischi e di radiazioni ionizzanti e generando costi evitabili**²². Infatti, solo circa il 10% dei pazienti che accedono al Pronto Soccorso con un punteggio GCS da 13 a 15, presenta effettivamente lesioni traumatiche alla TAC cranica e solo circa l'1% necessita di un intervento neurochirurgico^{13,19,23}.

Un recente studio osservazionale ha evidenziato l'uso eccessivo della TAC nei TCL, raffrontando i dati in *real life* con le attuali raccomandazioni delle linee guida. L'analisi retrospettiva ha dimostrato che circa il 10%-35% delle TAC effettuate in Pronto Soccorso per TCL non risulterebbero appropriate, seguendo quanto raccomandano le linee guida. Un'applicazione efficace delle linee guida esistenti potrebbe quindi ridurre l'uso eccessivo della TAC in pazienti con TCL fino al 35%, con una significativa riduzione dei rischi indotti dalle radiazioni e dei costi sanitari²².

L'utilizzo inappropriato della TAC in pazienti con TCL è stato valutato in ulteriori studi prospettici dove si è dimostrato che la maggior parte delle scansioni utilizzate in eccesso vengono eseguite in pazienti più giovani e l'età del paziente è inversamente correlata all'uso eccessivo, che arriva anche al 37%²⁴.

Ad oggi quindi, in questo percorso di presa in carico dei pazienti con trauma cranico lieve, la TAC viene spesso sovrautilizzata al fine di prevenire possibili complicazioni a medio-lungo termine per i pazienti. Questo però a scapito di un **inefficiente utilizzo di risorse economiche, inutile radio esposizione e aumento dei tempi di permanenza nei dipartimenti di emergenza.**

Unmet need

Ad oggi, **l'identificazione del TCL è un'importante sfida con conseguenze sulla gestione clinica dei pazienti.** Nonostante una maggiore attenzione negli ultimi decenni, i progressi nel miglioramento dell'accuratezza diagnostica di queste lesioni restano minimi. **Una diagnosi precisa e tempestiva è cruciale per i pazienti con TCL,** per ridurre il rischio di danni neurologici prolungati o permanenti²⁵.

Una delle principali limitazioni nella gestione di questi pazienti è la mancanza di una definizione standard, nonché l'incoerenza dei criteri diagnostici e di metodi di valutazione standardizzati (univoco percorso di presa in carico). Uno studio retrospettivo ha messo a confronto le definizioni di TCL fornite dall'*American College of Rehabilitation Medicine (ACRM)*, dai *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, dall'*OMS*, e ha rilevato la mancanza di un consenso interdisciplinare in merito alla definizione clinica di trauma cranico lieve e al suo percorso di presa in carico²⁶. Uno studio condotto da Foks e coll. presso i Pronto Soccorso e i reparti ospedalieri in Europa ha rilevato la mancanza di coerenza nelle linee guida seguite nella pratica clinica. Il 49% dei centri segue le indicazioni nazionali, il 15% quelle locali e il 21% non segue alcuna indicazione²⁷. Queste evidenze suggeriscono che la mancanza di indicazioni standard/linee guida univoche determina una mancata diagnosi o sottodiagnosi nel 50% - 90% dei casi, il che a sua volta aumenta il rischio di complicazioni o ritardi nei ricoveri.

B. | IL RUOLO DEI BIOMARMATORI NEL TCL

Nell'ultimo decennio, diversi candidati biomarcatori sono emersi come potenziali marker diagnostici di trauma cranico cerebrale. Sono state studiate più di 20 diverse proteine cerebrali, sette delle quali – S100, S100B, NSE, UCH-L1, GFAP, spettrina alfa-II e tau – hanno dimostrato un'accuratezza diagnostica per distinguere la commozione cerebrale dalla "non commozione cerebrale" o per predire i risultati della TAC al cranio^{28,29}. I biomarcatori hanno fornito informazioni sui meccanismi patofisiologici, in particolare sul decorso dinamico del danno neuronale, assonale e astrogliale che derivano dal trauma. Un numero considerevole di studi ha riportato l'uso di biomarcatori circolanti come firme distintive per il TC, in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica e il processo decisionale clinico al di là degli attuali standard pratici⁹.

Per una condizione complessa e sfaccettata come il trauma cranico cerebrale, è probabile che un singolo biomarcatore non rifletta l'intero spettro della risposta del tessuto cerebrale alla lesione. L'ubiquitina carbossi-terminale idrolasi L1 (UCH-L1) e la proteina fibrillare acida della glia (GFAP) sono tra i biomarcatori più studiati in questa patologia. La GFAP è una proteina del filamento intermedio presente negli astrociti e fornisce supporto strutturale e funzionale alle cellule gliali e ai neuroni. L'UCH-L1 è abbondante nei neuroni e coinvolta nella regolazione delle proteine cerebrali. Le due proteine sono complementari, rappresentano diversi tipi di cellule e possono riflettere meccanismi di lesione distinti³¹. Nel 2018, GFAP e UCH-L1 sono stati i primi biomarcatori approvati da FDA per determinare la necessità di eseguire TAC in casi di trauma cranico da lieve a moderato in pazienti adulti entro 12 ore dall'evento³². GFAP, misurata su un prototipo di piattaforma point-of-care, ha un'elevata capacità discriminativa nel predire le anomalie intracraniche alla TAC in pazienti con TC nell'intero spettro di lesioni da GCS 3-15 a 24 ore dopo l'infortunio³⁰. Dal momento che UCH-L1 e GFAP misurano eventi molecolari distinti, l'analisi concomitante di entrambi è superiore all'analisi singola di ciascuno di essi nella diagnosi e nella prognosi del trauma cranico³¹. Inoltre, GFAP e UCH-L1 mostrano diversi profili temporali nella fase acuta successiva a TCL³³.

È ampia la letteratura che riporta un'alta sensibilità e un valore predittivo negativo dei biomarcatori UCH-L1, GFAP nel predire la lesione intracranica presente alla TAC del cranio in fase acuta. Esiste quindi un potenziale valore scientifico e clinico nella validazione di biomarcatori che possano costituire degli obiettivi indicatori di un trauma cranico lieve.

Nello studio *Prospective Clinical Evaluation of Biomarkers of Traumatic Brain Injury (ALERT-TBI)* sono stati valutati i campioni di plasma nei pazienti con GCS 13-15 (trauma lieve secondo valutazione US). Tra questi soggetti, il test rapido ha dimostrato una sensibilità di 0,958 (95% intervallo di confidenza [CI] = 0,906 a 0,982), specificità di 0,404 (95% CI = 0,382 a 0,427), valore predittivo negativo di 0,993 (95% CI = 0,985 a 0,997) e valore predittivo positivo di 0,098 (95% CI = 0,082 a 0,116). Meno dell'1% dei pazienti ha riportato un risultato positivo alla TAC in presenza di un test negativo. Questi risultati dimostrano un'elevata sensibilità per la previsione del trauma cranico e supportano il potenziale ruolo clinico di UCH-L1 e GFAP nell'escludere la necessità di una TAC tra i pazienti che si presentano al pronto soccorso con TCL e nei quali si ritiene che una TAC sia clinicamente indicata. **La velocità e l'elevata accuratezza possono facilitare l'adozione clinica dei biomarcatori cerebrali UCH-L1 e GFAP come ausilio al processo decisionale della TAC per i pazienti con trauma cranico lieve**^{28,34}.

Risultati analoghi sono stati osservati in un altro studio di coorte su pazienti con TCL, inseriti in uno studio osservazionale multicentrico (TRACK-TBI), in cui l'AUC di combinazione è risultata pari a 0,94 per la discriminazione tra pazienti con trauma cranico e pazienti sani del gruppo di controllo³⁵. Inoltre, Posti e coll. hanno dimostrato una forte correlazione tra i livelli nel plasma di GFAP e UCH-L1 e la gravità del trauma cranico nella prima settimana post-trauma, il che supporta il ruolo di questi biomarcatori in contesti acuti³⁶.

Un ulteriore studio di Biberthaler e coll. ha supportato l'utilità clinica dell'utilizzo di GFAP e UCH-L1 come biomarcatori di TCL in grado di escludere lesioni positive alla TAC³⁷.

Inoltre, un recente studio condotto dalla *National Collegiate Athletic Association* (NCAA) e dal *US Department of Defense Concussion Assessment, Research, and Education* (CARE) Consortium, ha valutato il potenziale valore clinico nella validazione di biomarcatori come indicatori di trauma cranico correlato allo sport (*sport-related concussion*-SRC). Questa analisi ha valutato l'associazione tra i livelli di alcuni biomarcatori (GFAP, UCH-L1) presenti nel sangue nella fase acuta di una SRC negli atleti con commozione cerebrale e in atleti di controllo. I risultati suggeriscono che i biomarcatori presenti nel sangue possono essere utilizzati come strumenti di ricerca per chiarire il meccanismo patofisiologico di base della commozione cerebrale e fornire supporto aggiuntivo per studi futuri per ottimizzare e validare i biomarcatori per un potenziale uso clinico nella SRC³⁸.

La combinazione di GFAP e UCH-L1 sembra quindi avere il potenziale di migliorare la valutazione e la gestione clinica dei pazienti con TCL. Nei casi in cui è stata utilizzata come marcatore surrogato per indagini diagnostiche strumentali, questa combinazione ha migliorato l'accuratezza diagnostica, riducendo il numero di TAC non necessarie effettuate su pazienti con sospetto TCL. Sebbene la ricerca sia solo alle prime fasi, l'approvazione di GFAP e UCH-L1 per la diagnosi del TCL segna un progresso promettente in questo ambito e incoraggia i ricercatori.

Biomarcatori e Linee Guida Internazionali

Nel mese di giugno al *Congrès Urgences 2022*, la SFMU (*Société Française de Médecine d'Urgence*) ha presentato le nuove linee guida per il trauma cranico lieve **includendo i biomarcatori GFAP e UCHL-1 nelle raccomandazioni**.

Gli esperti coinvolti suggeriscono di eseguire una valutazione dei biomarcatori GFAP/UCHL1 (NPV 99%), quando disponibile, nelle 12 ore successive alla lesione traumatica nei pazienti affetti da trauma cranico lieve, al fine di limitare l'utilizzo della TAC.

La Francia è il primo Paese dell'Unione Europea ad aver implementato la valutazione di questi biomarcatori nel triage dei pazienti con TCL. La speranza è che questo sia da apripista per l'implementazione in altri Paesi.

C. | Alinity mTBI Test

Il test **Alinity mTBI** è un pannello di dosaggi diagnostici utilizzato per le misurazioni della proteina fibrillare acida della glia (GFAP) e dell'ubiquitina carbossi-terminale idrolasi L1 (UCH-L1), due biomarcatori complementari che aumentano dopo una lesione cerebrale, in campioni di plasma e siero umano, e fornisce un'interpretazione semiquantitativa dei risultati analitici. I due biomarcatori sono misurabili in pochi minuti tramite un prelievo di sangue su strumentazione Abbott che risponde alle diverse necessità di spazio e risorse nei Pronto Soccorso e nei laboratori: Alinity i e i-STAT Alinity. **I risultati del test forniscono una sensibilità del 96,7% su strumentazione Alinity i e del 95,8% su strumentazione i-STAT Alinity, con un valore predittivo negativo superiore al 99%.** L'interpretazione dei risultati del test viene utilizzata, insieme ad altre informazioni cliniche, per aiutare nella valutazione di pazienti di età pari o superiore a 18 anni che presentano un sospetto trauma cranico lieve entro 12 ore dall'evento traumatico e per aiutare a determinare la necessità di una TAC del cranio.

Il test Alinity mTBI è stato sviluppato in collaborazione con il Dipartimento della Difesa degli Stati Uniti d'America (DoD), che da oltre un decennio si dedica allo sviluppo di soluzioni per il rilevamento e la valutazione oggettiva di lesioni cerebrali traumatiche. I membri del team di ricerca *Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury* (TRACK-TBI) sono stati i primi a dimostrare come questo test ematico su biomarcatori possa essere utilizzato nella pratica clinica a beneficio dei pazienti con trauma cranico.

Un risultato negativo di questo test può essere utilizzato per escludere la necessità di una TAC cranica. Per coloro che risultano positivi, il risultato del test integra la TAC per supportare i medici nella valutazione del trauma. L'utilizzo del sistema Alinity, può quindi migliorare l'efficacia e la produttività riducendo il tempo necessario per raccogliere, elaborare e riferire i risultati^{39,40}.

Popolazione target

Dato l'alto valore predittivo negativo di danno cerebrale, l'utilizzo del test è indicato per tutti i pazienti che afferiscono al Pronto Soccorso con presunto trauma cranico.

Tuttavia, affinché l'utilizzo dei test sia il più efficace possibile, è fondamentale definirne il corretto posizionamento. La maggiore efficienza di utilizzo si avrebbe pertanto nei pazienti con valutazione clinica di trauma cranico lieve e assenza di sintomi significativi o segni indicativi di complicanze, in virtù quindi di un profilo di rischio ben delineato. Il test infatti permetterebbe di escludere in tempi rapidi la necessità di una TAC cranica in pazienti in cui la sintomatologia non è così acuta, evitando di conseguenza inutili tempi di osservazione in ospedale e riducendo così il sovraffollamento di questi reparti.

D. | VANTAGGI DELL'INTRODUZIONE DEL TEST NELLA PRATICA CLINICA

Ad oggi in Italia, il sovraffollamento dei reparti ospedalieri è una delle principali preoccupazioni associate alla sicurezza del paziente e all'efficienza delle cure⁴¹. L'aumento della domanda, soprattutto a livello di Pronto Soccorso, spesso impone ai pazienti lunghi periodi di attesa e durante la pandemia questo problema si è fatto sempre più insistente³⁹.

Il Pronto Soccorso può essere visto con un imbuto in cui si riversano tutti i pazienti certi di trovare sempre una risposta adeguata e professionale ai propri bisogni di salute, il cui deflusso è tuttavia limitato dalla dimensione del collo, generalmente molto stretto rispetto alla base del cono⁴².

Pertanto, l'introduzione di strumenti in grado di ridurre i tempi di attesa e di osservazione durante la presa in carico dei pazienti in Pronto Soccorso, rappresenta un forte *need* nell'attuale contesto italiano.

Il percorso ottimale del paziente con trauma cranico lieve dovrebbe prevedere il massimo in termini di cure e un'attesa minima. Le lesioni correlate al trauma cranico, che possono comportare conseguenze fisiche e psicologiche, potrebbero aggravarsi per una diagnosi non corretta o non tempestiva. **Il test Alinity mTBI, in questo contesto, può fornire agli operatori sanitari uno strumento obiettivo per aiutare a valutare le persone sospettate di avere una lesione cerebrale e ridurre il tempo di attesa.**

L'utilizzo del sistema Alinity, pertanto:

- Può avere un **impatto significativo sul tempo** che il paziente trascorre al pronto soccorso, riducendo i tempi di attesa e velocizzando i tempi pre-trattamento;
- Può **migliorare l'efficacia e la produttività** riducendo il tempo necessario per raccogliere, elaborare e riferire i risultati;
- Contribuisce a fornire **cure mirate** incentrate sul paziente per migliorarne la presa in carico^{39,40}.

In conclusione quindi, grazie ai test mTBI eseguiti con strumentazione di laboratorio Alinity, gli operatori del Pronto Soccorso possono fornire cure incentrate sul paziente riducendo di molto i tempi di degenza³⁹.

Inoltre il sistema Alinity di rilevazione dei biomarcatori, potrebbe essere utile nella pratica clinica per la prevenzione di conseguenze a lungo termine del trauma cranico lieve o per l'ottimizzazione repentina della loro gestione.

Da studi epidemiologici condotti sulla popolazione di nostro interesse (in particolare su sportivi ad alto rischio e pazienti con accesso in Pronto Soccorso per eventi acuti cerebrali), è emerso che il trauma cranico anche lieve è tra le cause più frequenti di **ipopituitarismo**, una condizione di deficit di uno o più ormoni ipofisari, tale da determinare quadri clinici complessi, a seconda degli assi coinvolti. È stato dimostrato che il TC determina deficit di GH fino al 25% e ipogonadismo fino al 17-20%⁴³. Meno frequenti sono i deficit di ACTH con insufficienza surrenalica, ipotiroidismo centrale da insufficiente produzione di TSH o diabete insipido⁴⁴.

Nonostante gli alert delle società scientifiche e delle associazioni, l'ipopituitarismo post-trauma cranico è spesso ancora oggi sottodiagnosticato, a causa della latenza di comparsa dei sintomi (spesso dopo settimane/mesi dall'evento) o dallo stigma sociale che ne deriva. Inoltre, in fase di emergenza viene data priorità dal clinico alle funzioni vitali dell'organismo e al recupero delle funzioni cerebrali primarie, benché l'ipopituitarismo abbia un impatto significativo sulla qualità di vita e sul benessere globale del paziente, che nel caso specifico è frequentemente di giovane età.

Infine, il percorso diagnostico dell'ipopituitarismo in tali condizioni può essere prolungato, con necessità di eseguire test dinamici allo scopo di evidenziare deficit delle tropine ipofisarie cosiddetti "subclinici" e deve pertanto essere garantita una presa in carico da un endocrinologo esperto in patologia ipofisaria all'interno di una struttura adeguatamente attrezzata da un punto di vista clinico, laboratoristico e di imaging. In questi pazienti che accedono al Pronto Soccorso, l'utilizzo di marcatori biochimici potrebbe quindi essere molto utile per evitare tale conseguenza del trauma cranico.

| BIBLIOGRAFIA

1. Dewan, M. C. *et al.* Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery* **130**, 1080–1097 (2019).
2. Wang, K. K. *et al.* An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Review of Molecular Diagnostics* **18**, 165–180 (2018).
3. Silverberg, N. D., Duhaime, A.-C. & Iaccarino, M. A. Mild Traumatic Brain Injury in 2019–2020. *JAMA* **323**, 177–178 (2020).
4. Menon D & Maas AI. Traumatic Brain Injury: Facts sheets and Policy brief Belgium: European Brain Injury Consortium. <https://www.center-tbi.eu/files/news/21571f81-20b8-4860-a3dd-1f6e27d02b3d.pdf>.
5. Stein, S. C. *Classification of head injury, in: Neurotrauma.* (McGraw Hill, 1996).
6. Eisele, A., Hill-Strathy, M., Michels, L. & Rauen, K. Magnetic Resonance Spectroscopy following Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis on the Potential to Detect Posttraumatic Neurodegeneration. *Neurodegenerative Diseases* **20**, 2–11 (2020).
7. Giuseppe Lippi & Gianfranco Cervellin. Approccio diagnostico al trauma cranico lieve dell'adulto in medicina d'urgenza: tra biomarcatori ed imaging. *Recenti Progressi in Medicina* **104**, 120–132 (2013).
8. Holm, L., David Cassidy, J., Carroll, L. & Borg, J. Summary of the WHO collaborating centre for neurotrauma task force on mild traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Medicine* **37**, 137–141 (2005).
9. Mondello, S. *et al.* Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurotrauma* **38**, 1086–1106 (2021).
10. Danna-Dos-Santos, A., Mohapatra, S., Santos, M. & Degani, A. M. Long-term effects of mild traumatic brain injuries to oculomotor tracking performances and reaction times to simple environmental stimuli. *Scientific Reports* **8**, 4583 (2018).
11. Società Italiana di Neurochirurgia. *Trattamento del trauma cranico minore e severo - linee guida nazionali.* (2018).
12. Brain Injury Association of America. Brain Injury Diagnosis. <https://www.biausa.org/brain-injury/about-brain-injury/diagnosis>.
13. Easter, J. S., Haukoos, J. S., Meehan, W. P., Novack, V. & Edlow, J. A. Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With Minor Head Trauma? *JAMA* **314**, 2672 (2015).
14. Sharp, A. L. *et al.* Computed Tomography Use for Adults With Head Injury: Describing Likely Avoidable Emergency Department Imaging Based on the Canadian CT Head Rule. *Academic Emergency Medicine* **24**, 22–30 (2017).
15. Brenner, D. J. & Hall, E. J. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *New England Journal of Medicine* **357**, 2277–2284 (2007).
16. Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini. *Percorso diagnostico terapeutico del trauma cranico lieve dell'adulto (> 16 anni).* (2019).

17. Stiell, I. G. *et al.* The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *The Lancet* **357**, 1391–1396 (2001).
18. Undén, J., Ingebrigtsen, T. & Romner, B. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Medicine* **11**, 50 (2013).
19. Stiell, I. G. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in Patients With Minor Head Injury. *JAMA* **294**, 1511 (2005).
20. National Institute for Health and Care Excellence. 'Head injury', NICE clinical guideline 176. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg176/resources/imaging-algorithm-pdf-498950893> (2014).
21. Servadei, F., Teasdale, G. & Merry, G. Defining Acute Mild Head Injury in Adults: A Proposal Based on Prognostic Factors, Diagnosis, and Management. *Journal of Neurotrauma* **18**, 657–664 (2001).
22. Melnick, E. R. *et al.* CT Overuse for Mild Traumatic Brain Injury. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* **38**, 483–489 (2012).
23. Smits, M. External Validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT Scanning in Patients With Minor Head Injury. *JAMA* **294**, 1519 (2005).
24. Shobeirian, F., Ghomi, Z., Soleimani, R., Mirshahi, R. & Sanei Taheri, M. Overuse of brain CT scan for evaluating mild head trauma in adults. *Emergency Radiology* **28**, 251–257 (2021).
25. Blostein, P. & Jones, S. J. Identification and Evaluation of Patients with Mild Traumatic Brain Injury: Results of a National Survey of Level I Trauma Centers. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* **55**, 450–453 (2003).
26. Prince, C. & Bruhns, M. Evaluation and Treatment of Mild Traumatic Brain Injury: The Role of Neuropsychology. *Brain Sciences* **7**, 105 (2017).
27. Foks, K. A. *et al.* Management of Mild Traumatic Brain Injury at the Emergency Department and Hospital Admission in Europe: A Survey of 71 Neurotrauma Centers Participating in the CENTER-TBI Study. *Journal of Neurotrauma* **34**, 2529–2535 (2017).
28. Bazarian, J. J. *et al.* Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *The Lancet Neurology* **17**, 782–789 (2018).
29. Hier, D. B. *et al.* Blood biomarkers for mild traumatic brain injury: a selective review of unresolved issues. *Biomarker Research* **9**, 70 (2021).
30. Okonkwo, D. O. *et al.* Point-of-Care Platform Blood Biomarker Testing of Glial Fibrillary Acidic Protein versus S100 Calcium-Binding Protein B for Prediction of Traumatic Brain Injuries: A Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury Study. *Journal of Neurotrauma* **37**, 2460–2467 (2020).
31. Diaz-Arrastia, R. *et al.* Acute Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Relationship between Plasma Levels of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and Glial Fibrillary Acidic Protein. *Journal of Neurotrauma* **31**, 19–25 (2014).
32. Forouzan, A., Motamed, H., Delirrooyfard, A. & Zallaghi, S. <p>Serum Cleaved Tau Protein and Clinical Outcome in Patients with Minor Head Trauma</p>. *Open Access Emergency Medicine Volume* **12**, 7–12 (2020).

33. Papa, L. *et al.* Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurology* **73**, 551 (2016).
34. Bazarian, J. J. *et al.* Accuracy of a rapid glial fibrillary acidic protein/ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 test for the prediction of intracranial injuries on head computed tomography after mild traumatic brain injury. *Academic Emergency Medicine* **28**, 1308–1317 (2021).
35. Hiskens, M. I., Schneiders, A. G., Angoa-Pérez, M., Vella, R. K. & Fenning, A. S. Blood biomarkers for assessment of mild traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy. *Biomarkers* **25**, 213–227 (2020).
36. Posti, J. P. *et al.* The Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 During the First Week After a Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery* **79**, 456–464 (2016).
37. Biberthaler, P. *et al.* Evaluation of Acute Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 Plasma Levels in Traumatic Brain Injury Patients with and without Intracranial Lesions. *Neurotrauma Reports* **2**, 617–625 (2021).
38. McCrea, M. *et al.* Association of Blood Biomarkers With Acute Sport-Related Concussion in Collegiate Athletes. *JAMA Network Open* **3**, e1919771 (2020).
39. Jarvis, P., Davies, T., Mitchell, K., Taylor, I. & Baker, M. Does rapid assessment shorten the amount of time patients spend in the emergency department? *British Journal of Hospital Medicine* **75**, 648–651 (2014).
40. Bailey, T. M. *et al.* Laboratory Process Improvement Through Point-of-Care Testing. *The Joint Commission Journal on Quality Improvement* **23**, 362–380 (1997).
41. Carter, E. J., Pouch, S. M. & Larson, E. L. The Relationship Between Emergency Department Crowding and Patient Outcomes: A Systematic Review. *Journal of Nursing Scholarship* **46**, 106–115 (2014).
42. I quaderni di Fondazione theBRIDGE. *Pazienti no-covid: l'iceberg della pandemia.* (2021).
43. Aimaretti, G. *et al.* Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clinical Endocrinology* **61**, 320–326 (2004).
44. Mele, C. *et al.* Thyroid function in the subacute phase of traumatic brain injury: a potential predictor of post-traumatic neurological and functional outcomes. *Journal of Endocrinological Investigation* **45**, 379–389 (2022).