

# 5+6

1. Rene e Funzionalità Renale
2. REGOLAZIONE ORMONALE
3. Markers tumorali
4. Emostasi

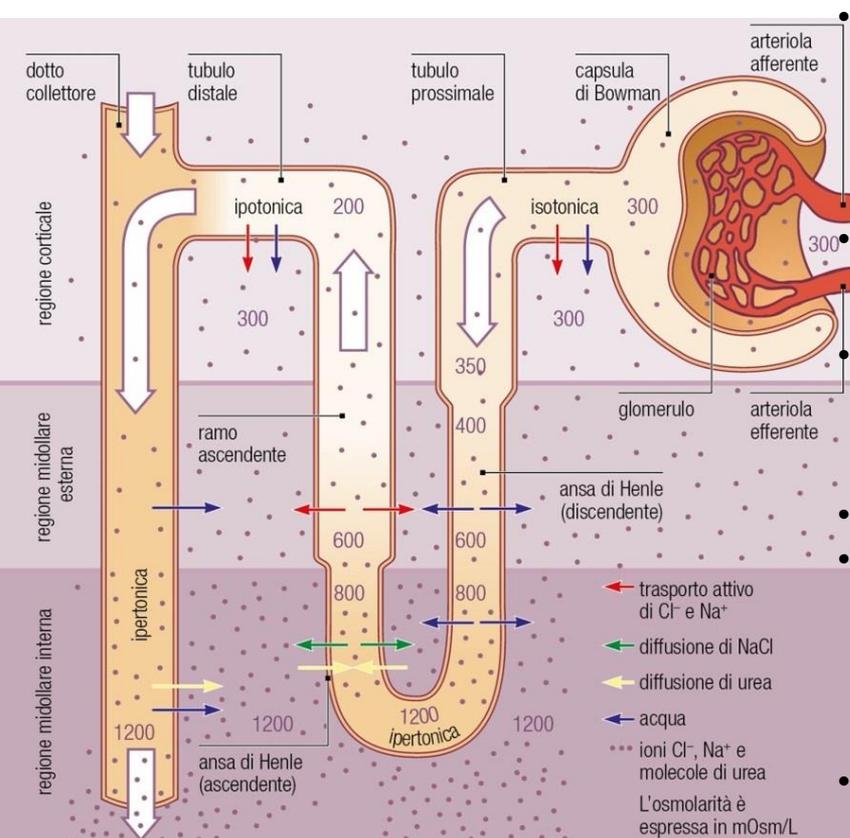
# Rene e Funzionalità Renale

- Situati nella cavità addominale i due reni (ognuno 150 g) ricevono grandi quantità di sangue dalle arterie renali (rami dell'aorta) e, dopo averlo filtrato, lo riversano nelle vene renali che confluiscono nella vena cava. I reni svolgono funzioni importantissime:
  - Escretrice
  - Regolatrice dell'equilibrio acido-base e acqua-elettroliti
  - Endocrina a controllare il metabolismo dell'aldosterone (tramite la secrezione della renina), della vitamina D e dell'eritropoietina.



- **nefrone : unità funzionale del rene**

- Corpuscolo renale: formato dal glomerulo renale e dalla capsula del Bowman che avvolge il glomerulo per raccogliere il filtrato (ultrafiltrato).
- Elementi tubulari: il filtrato raccolto viene incanalato nel tubulo prossimale, ansa di Henle, tubulo distale, dove viene privato di sostanze utili per l'organismo (tre sezioni, ognuna delle quali è specializzata nel riassorbimento e/o nella secrezione di particolari componenti).



Il glomerulo renale funziona da filtro nei confronti del sangue che lo attraversa, trattenendo le cellule e le proteine plasmatiche. Il sangue viene spinto dalla pressione idrostatica contro le pareti capillari, favorendo il passaggio di molte sue componenti nella capsula di Bowman, dove si raccolgono formando l'ultrafiltrato (o pre-urina)

capillari glomerulari sono fenestrati, con grandi pori che permettono alla maggior parte delle componenti ematiche di filtrare attraverso l'endotelio.

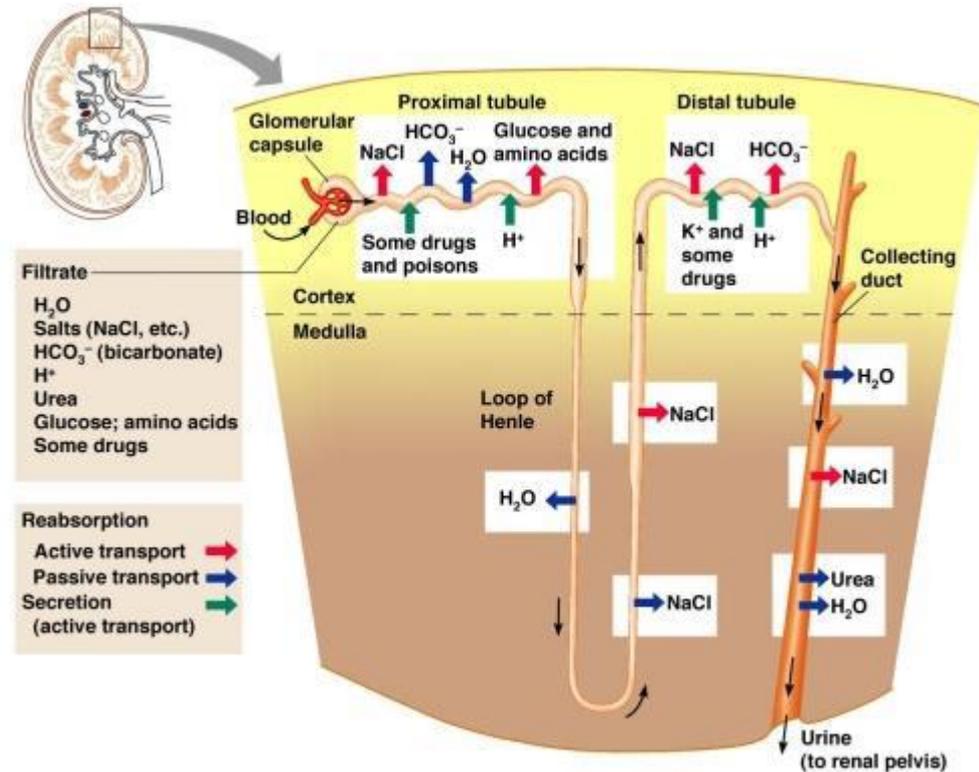
La molecola dell'albumina relativamente piccola in condizioni normali non può attraversare l'endotelio capillare anche perché bloccata da proteine cariche negativamente che la respingono.

- Nei processi di **filtrazione** entrano in gioco forze molto importanti:
- La pressione idrostatica del sangue che scorre nei capillari glomerulari favorisce la filtrazione: questa pressione dipende dalla pressione arteriosa e dalla pervietà vasale, per cui tanto maggiore è la pressione arteriosa, tanto maggiore risulta la spinta del sangue sulle pareti capillari, quindi la pressione idrostatica capillare ( $P_c$ ) è di circa 60 mm Hg.
- La pressione colloid-osmotica è legata alla presenza delle proteine plasmatiche nel sangue; questa forza si oppone alla precedente, richiamando il liquido verso l'interno dei capillari. La pressione colloid-osmotica del sangue che scorre nei capillari glomerulari ( $\pi_p$ ) è di circa 32 mm Hg

- Il volume di liquido filtrato nell'unità di tempo prende il nome di **Velocità di Filtrazione Glomerulare** (VFG). Il valore medio della VFG è di 120-125 ml/min, pari a circa 180 litri al giorno mentre solo **1,5 L di urina viene espulsa quotidianamente**. Questo implica un elevatissimo **riassorbimento**. La VFG può essere determinata valutando la clearance plasmatica renale di una sostanza che sia filtrata al glomerulo ma né riassorbita né secreta al tubulo; sicché il volume di plasma da cui essa deriva corrisponde a tutto quello filtrato in un minuto e quindi alla velocità di filtrazione glomerulare => ad esempio l'inulina (nella pratica clinica la stima della VFG si ottiene dalla clearance della creatinina).
- Il **Flusso Ematico Renale** (FER) invece ammonta a circa 1600 ml/min (30% circa della gittata cardiaca), misura ottenuta attraverso la clearance dell'acido para-aminoippurico che viene sia filtrato dal glomerulo sia secreto dal tubulo prossimale dunque se tanto plasma è stato depurato del PAI, altrettanto deve essere passato attraverso i reni nello stesso periodo di tempo

## Processo di riassorbimento

- Lungo il tubulo renale avvengono i processi di riassorbimento e di secrezione.
  - *Riassorbimento: impedisce l'eccessiva escrezione urinaria di acqua, elettroliti e sostanze organiche che hanno passato la barriera del glomerulo.*
  - *Secrezione: favorisce il passaggio di sostanze da eliminare dai capillari peritubulari al lume dei tubuli.*
- Nel tubulo prossimale:
  - Si riassorbe circa il 90% dell'acqua e del cloruro di sodio filtrato.
  - Si riassorbono al 100% le sostanze nobili: glucosio, aminoacidi, proteine.



# elettroliti

- **Sodio, potassio e cloro** vengono introdotti con la dieta. I reni mantengono concentrazioni adeguate di questi elettroliti riassorbendoli ed eliminandoli con l'urina. I polmoni regolano le concentrazioni di ossigeno e di CO<sub>2</sub>. La **CO<sub>2</sub>** è prodotta dall'organismo ed è **in equilibrio col bicarbonato**. L'equilibrio globale di questi elementi chimici è un indicatore della funzionalità di vari organi vitali. Gli elettroliti sono importanti nel mantenimento delle **varie funzionalità dell'organismo, incluse le contrazioni cardiaca e dei muscoli scheletrici e la conduzione degli impulsi nervosi**. Sono influenzate inoltre anche da alcuni ormoni, come **l'aldosterone**, che fa trattenere il sodio e promuove l'eliminazione del potassio, e **il peptide natriuretico** che favorisce l'escrezione del sodio a livello renale.
- Il pannello degli elettroliti misura la concentrazione nel sangue di alcuni elettroliti dell'organismo: sodio (Na<sup>+</sup>), potassio (K<sup>+</sup>), cloro (Cl<sup>-</sup>) e bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>; talvolta riportato come CO<sub>2</sub> totale).
- La misura degli elettroliti può essere usata per investigare la causa di uno squilibrio elettrolitico, come **disidratazione, malattie renali, malattie polmonari o malattie cardiache**
- Il pannello include i test per:
  - **Sodio**, la maggior parte si trova nei liquidi extracellulari, fuori dalle cellule, dove aiuta a regolare la quantità di acqua presente nell'organismo.
  - **Potassio**, si trova prevalentemente dentro le cellule dell'organismo. Una piccola ma vitale concentrazione di potassio si trova nel plasma, la porzione liquida del sangue. Monitorare il potassio è importante dal momento che i piccoli cambiamenti della sua concentrazione possono influenzare il ritmo e l'abilità di contrarsi del cuore.
  - **Cloro**, si muove fuori e dentro la cellula per mantenere la carica neutra; la sua concentrazione normalmente rispecchia quella del sodio.
  - **Bicarbonato** (o CO<sub>2</sub> totale, una stima del bicarbonato), rilasciato e riassorbito dai reni, mantiene il pH stabile (equilibrio acido- base) e, secondariamente, aiuta a mantenere la carica elettrica neutra.

**EMOGASANALISI ARTERIOSA (EGA) :** analisi, effettuata attraverso un particolare apparecchio di laboratorio (emogas-analizzatore), di un campione di sangue arterioso o venoso allo scopo di determinare nel paziente alcuni parametri respiratori l'equilibrio acido-base

### 11.2.2. EGA: VALORI DI RIFERIMENTO

Tabella 11.1. EGA: valori di riferimento

analita	valori normali	interpretazione
$P_aO_2$ (pressione parziale dell'ossigeno arterioso)	11-13 kPa 75-100 mmHg	$P_aO_2$ bassa indica che il paziente non sta ossigenando correttamente ed è ipossiémico (n.b.: un paziente può essere ipossiémico con una $P_aO_2$ non ridotta) $P_aO_2 < 60$ mm Hg: indicazione per ossigeno-terapia $P_aO_2 < 26$ mm Hg: paziente a rischio di morte: ossigenazione immediata
$SpO_2$ (saturazione di ossigeno)	> 95%	La percentuale di emoglobina legata all'ossigeno, in associazione con la concentrazione di emoglobina indica la quantità di ossigeno trasportato
$P_aCO_2$ (pressione parziale dell'anidride carbonica arteriosa)	4.7-6.0 kPa 35-45 mmHg	$P_aCO_2$ elevata indica ipo-ventilazione (raramente disturbo metabolico): acidosi respiratoria (o ipercapnia metabolica) $P_aCO_2$ ridotta indica iper-ventilazione: alcalosi respiratoria o ipo-capnia
pH [H <sup>+</sup> ]	7.38-7.44 35-45 nmol/L	pH < 7.38; [H <sup>+</sup> ] >45 nmol/L: paziente acidemico pH > 7.44; [H <sup>+</sup> ] < 35 nmol/L: paziente alcalémico
$HCO_3^-$ (bicarbonato)	22-26 mEq/L	[ $HCO_3^-$ ] variata indica un problema metabolico [ $HCO_3^-$ ] ridotta indica acidosi metabolica [ $HCO_3^-$ ] elevata indica alcalosi metabolica
BE ( <i>base excess</i> ) (basi in eccesso)	-2 +2 mmol/L	valore calcolato, utile nella diagnosi differenziale
Hb (emoglobina)		concentrazione di emoglobina, in associazione con la percentuale di emoglobina legata all'ossigeno indica la quantità di ossigeno trasportato
altri elettroliti		contribuiscono a definire il quadro idro-elettrolitico

# Funzionalità renale

---

La valutazione della funzionalità renale si effettua allo scopo di:

- *identificare una disfunzione renale*
  - *diagnosticare una malattia renale*
  - *monitorare la progressione della malattia*
  - *monitorare la risposta al trattamento*
  - *quantificare alterazioni della funzionalità che possono influenzare alcune terapie (es.: digossina, chemioterapici)*
-

**Tabella 15.1** Definizioni di danno renale acuto, malattia renale cronica, malattia renale acuta e assenza di malattia renale conosciuta

	Criteri funzionali	Criteri strutturali
<b>DANNO RENALE ACUTO</b>	<b>AKI</b> Aumento del 50% della SCr in 7 giorni; <i>oppure</i>	Nessuno
	Aumento della SCr di 0,3 mg/dL (26,5 $\mu$ mol/L) in 2 giorni; <i>oppure</i>	
	Oliguria	
<b>PATOLOGIA RENALE CRONICA</b>	<b>CKD</b> GFR <60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> per oltre 3 mesi	Danno tissutale >3 mesi
<b>PATOLOGIA RENALE ACUTA</b>	<b>AKD</b> vedi AKI; <i>oppure</i>	Danno tissutale <3 mesi
	GFR <60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> per meno di 3 mesi; <i>oppure</i>	
	Diminuzione del GFR $\geq$ 35%; <i>oppure</i> aumento della SCr del 50% per meno di 3 mesi	
<b>PATOLOGIA RENALE NON NOTA</b>	<b>NKD</b> GFR $\geq$ 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> , SCr stabile	Nessun danno

AKD (Acute Kidney Diseases and disorders): malattia renale acuta; AKI (Acute Kidney Injury): danno renale acuto; CKD (Chronic Kidney Disease): malattia renale cronica; NKD (No Known Kidney Disease): assenza di malattia renale conosciuta; SCr: creatinina sierica; GFR (Glomerular Filtration Rate): filtrato glomerulare.

# Insufficienza renale

---

Esistono numerose patologie che possono portare a un'insufficienza renale, tra cui

- diabete
- ipertensione arteriosa sistemica
- glomerulo-nefriti e nefriti interstiziali

L'insufficienza renale può evolvere in

- sindrome uremica: stadio terminale in cui il rene non filtra più ed è possibile intervenire solo con dialisi o con un trapianto

---

Una diminuzione della filtrazione glomerulare porta a distinguere se questa sia dovuta a cause:

- |                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| ● cause pre-renali o funzionali   | quando la perfusione è ridotta per disidratazione o per <i>shock</i> |
| ● cause renali od organiche       | quando i glomeruli non sono funzionanti                              |
| ● cause post-renali od ostruttive | quando c'è un'ostruzione al deflusso dell'urina                      |
-

## *Insufficienza renale, segni e sintomi*

Sintomi dell'uremia da accumulo di prodotti tossici

- nausea
- vomito

- letargia
- prurito

Alterazioni della minzione

- pollachiuria (aumentata frequenza)
- nicturia

- ritenzione
- disuria

Alterazioni del volume di urine

- poliuria

- oliguria
- anuria

Alterazioni della composizione delle urine

- proteinuria
- ematuria
- calcoli

- batteriuria
- leucocituria

Edema

- ipo-albuminemia

- ritenzione di acqua e sali

Dolore (solo per distensione concomitante della capsula renale o delle vie renali (es.: idronefrosi, calcoli, etc.)

Vi sono numerosi approcci allo studio della funzionalità renale:

- **Test di filtrazione glomerulare** la *clearance* di una sostanza è il volume di sangue depurato (di questa sostanza) dal rene in una certa unità di tempo calcolata nelle urine delle 24 h  
Viene solitamente stimata tramite formule (CKD-EPI, MDRD; Cockcroft-Gault)

Altri *test*

- *Test* di secrezione
  - la capacità massima di secrezione tubulare può essere determinata con la prova di secrezione del PAI (acido para-amminopurico), con tecnica alquanto indaginosa e poco usata
  - In maniera più semplice è possibile misurare la capacità massima di riassorbimento del glucosio e del fosfato: la semplice eliminazione urinaria di glucosio in presenza di condizioni plasmatiche normali di glicemia è indicativa di lesione tubulare
- Analisi della proteinuria

**Tabella 15.2** Criteri diagnostici di malattia renale cronica (ognuno presente da oltre 3 mesi)

### Biomarcatori di danno renale

Albuminuria (UAER)  $>30$  mg/24 h; ACR  $>30$  mg/g creatininuria

Anomalie del sedimento urinario

Alterato equilibrio idroelettrolitico o di altra natura correlate a disfunzioni del tubulo

Anomalie strutturali evidenziate dall'istologia tissutale

Anomale strutturali evidenziate dalla diagnostica per immagini

Paziente con trapianto d'organo

### Diminuzione del filtrato (GFR)

GFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (categorie G3A-G5)

# La velocità di filtrazione glomerulare: misura della clearance

## Clearance di sostanze endogene

☞ La clearance di una sostanza endogena è un buon indice di filtrazione glomerulare quando:

- la sostanza viene eliminata solo attraverso la filtrazione glomerulare
- la sostanza non viene riassorbita
- la sostanza non viene metabolizzata in un altro tessuto

In condizioni normali la filtrazione glomerulare è circa **110-130 mL/min**

## Clearance di sostanze esogene

☞ Inulina, ioexolo, etc.

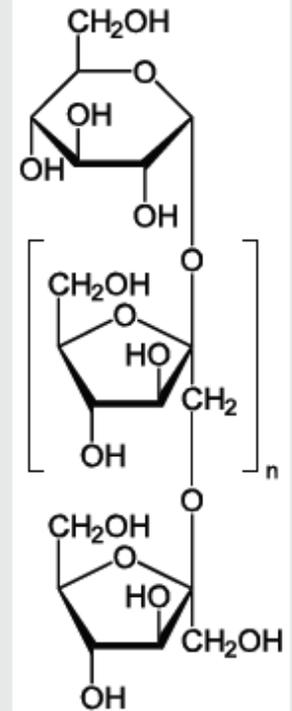


Figura 7.24. Inulina

# *Determinazione della concentrazione ematica di composti azotati non proteici*

---

 I principali composti azotati non proteici presenti nel sangue sono:

- urea
- creatinina
- acido urico

Il rene elimina con le urine questi composti in concentrazione assai più elevata di quanto non si trovino nel plasma:

- l'urea è concentrata circa 60 volte
  - la creatinina circa 100 volte
- 

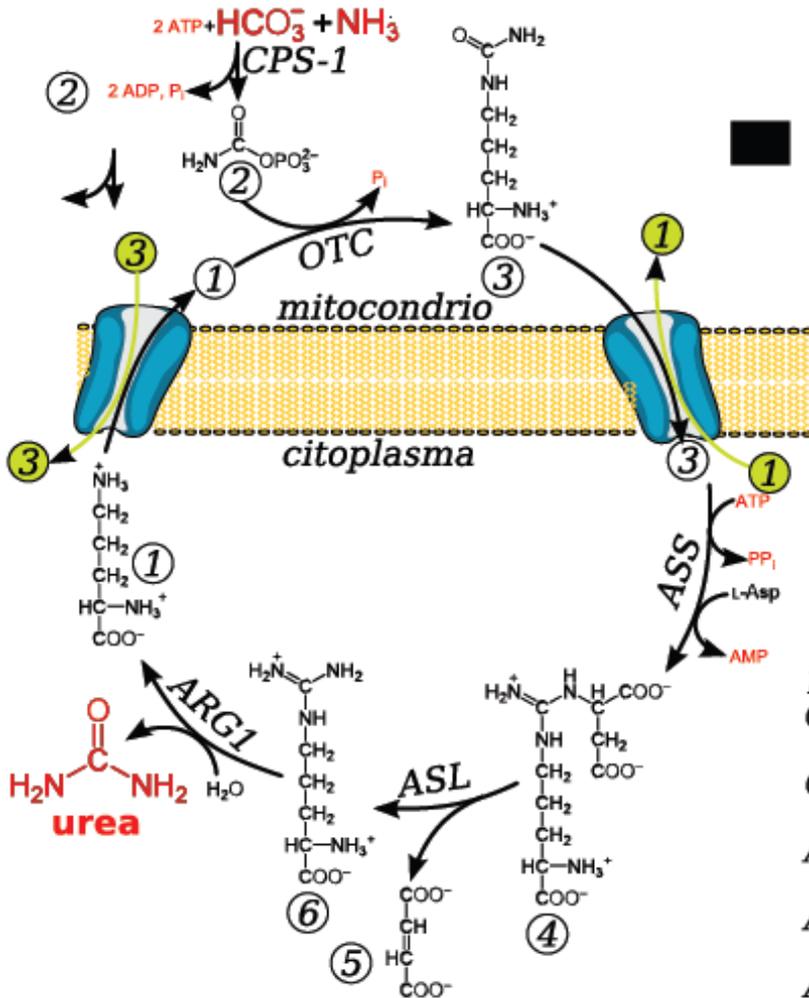
 Affinché questo lavoro possa svolgersi sono necessarie

- una **normale funzionalità renale**
- una **normale portata renale plasmatica ed un normale deflusso**

Se uno di questi fattori si riduce

- le sostanze azotate non vengono più eliminate in maniera adeguata
  - e si accumulano nel sangue
-

# urea

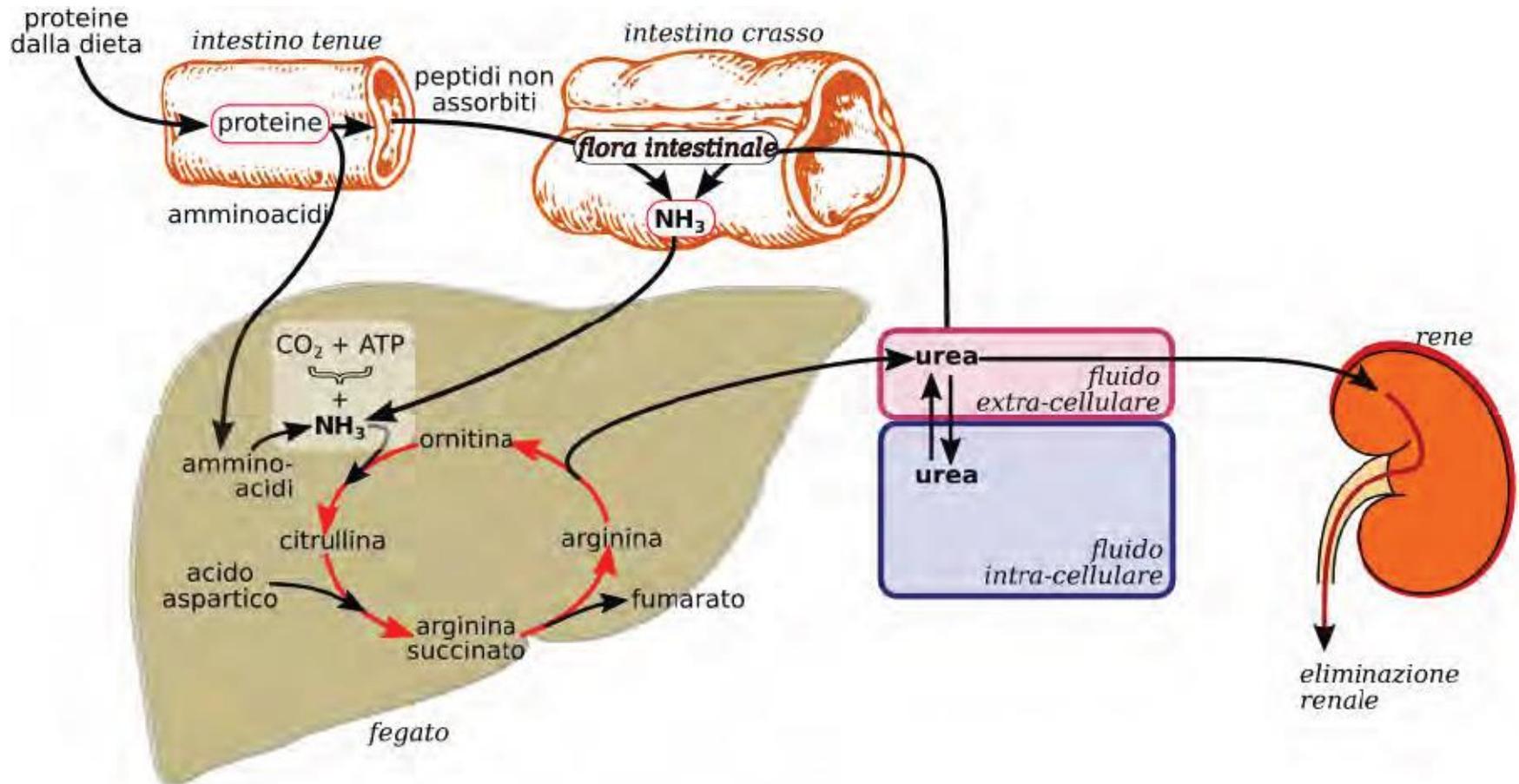


*L-Asp:* L-aspartato  
*CPS-1:* carbamoyl-fosfato sintetasi I  
*OTC:* ornitina trans-carbamilasi  
*ASS:* argino-succinato sintetasi  
*ASL:* arginino-succinato liasi  
*ARG1:* arginasi 1

- L'urea è il prodotto di fissazione della ammoniaca che deriva dalla trans-amminazione e dalla de-amminazione ossidativa degli aminoacidi, unità costitutive delle proteine
- L'urea è prodotta dal fegato (ciclo dell'urea)
- L'urea è eliminata principalmente per via renale
- In soggetti con un normale apporto proteico giornaliero nella alimentazione (1g/kg di peso) i valori ematici di urea sono compresi tra 20 e 45 mg/dL

Figura 7.25. Il ciclo dell'urea

# La concentrazione ematica di urea dipende dalla assunzione di proteine con la dieta



# BUN (*BLOOD UREA NITROGEN, AZOTO EMATICO RELATIVO ALL'UREA O AZOTO UREICO*)

Alternativamente alla concentrazione ematica dell'urea nella diagnostica di laboratorio viene più spesso determinata la concentrazione ematica dell'azoto ureico (BUN: *blood urea nitrogen*)

Dato che:

- una molecola di urea pesa 60 Da
- nella molecola di urea sono contenuti due atomi di azoto (ciascuno 14 Da)
- il rapporto urea/azoto ureico corrisponde a 60/28, cioè a 2.14

pertanto

- in soggetti con un normale apporto proteico giornaliero nella alimentazione (1g/kg di peso) i valori ematici di azoto ureico sono compresi tra 9 e 20 mg/dL

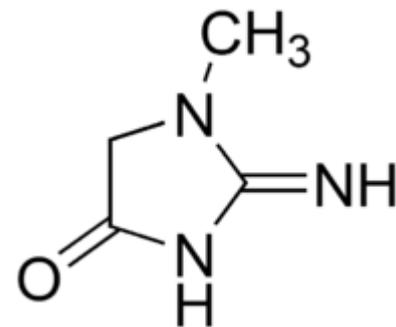
# Creatinina

La creatinina è il prodotto finale del catabolismo della fosfo-creatina e della creatina

- ha valori ematici compresi tra 0.5 e 1.2 mg/dL
- viene eliminata esclusivamente per via renale

Contrariamente all'urea (la cui concentrazione nel sangue è legata all'assunzione di proteine)

- la produzione di creatinina nell'organismo è esclusivamente endogena
- la sua concentrazione nel sangue non è influenzata dall'apporto alimentare
- la creatininemia dipende direttamente dalla massa muscolare



# Acido Urico

L'acido urico è il prodotto terminale del catabolismo purinico nell'uomo

La sintesi di acido urico, catalizzata dall'enzima xantina ossidasi, si compie soprattutto nel fegato

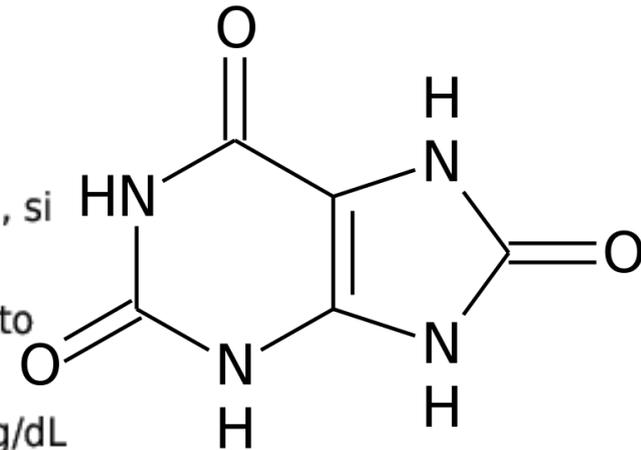
Immeso nel sangue, dove per il 96% si trova sotto forma di urato monosodico non legato a proteine

La concentrazione ematica di acido urico corrisponde a 2,5-7 mg/dL

Arriva ai reni dove viene filtrato, parzialmente riassorbito e, di nuovo, parzialmente secreto prima di essere definitivamente eliminato con l'urina

L'acido urico è poco solubile in acqua

- se, nelle urine, raggiunge elevate concentrazioni, precipita rapidamente sotto forma di cristalli di urato, determinando la formazione di calcoli renali
- similmente, in pazienti con alti livelli di acido urico nel sangue, cristalli di urato si depositano nei tessuti molli, in modo particolare nelle articolazioni: ciò determina una sindrome clinica denominata **gotta**



# Clearance renale

## Definizione di *clearance*

Si definisce *clearance* (to clear: *depurare*) di una sostanza la quantità di plasma che viene depurata di quella sostanza nell'unità di tempo

## Calcolo della *clearance*

☞ il calcolo della *clearance* si basa sull'assunto che ogni sostanza rimossa dal plasma si ritrova simultaneamente nelle urine

pertanto, la concentrazione nel plasma di una certa sostanza (P), moltiplicata per il volume di sangue depurato di essa in 1 minuto (vale a dire il valore della *clearance* - C) deve essere uguale alla concentrazione della stessa sostanza nelle urine (U) moltiplicata per la quantità di urina eliminata nell'unità di tempo (V), ossia:

$$C \times P = U \times V$$

da cui

$$C = (U \times V) / P$$

## ***Funzione glomerulare***

*clearance* : valutazione del filtrato glomerulare, cioè del volume di preurina prodotta dal glomerulo nell'unità di tempo per ultrafiltrazione del sangue circolante

La sostanza ideale da utilizzare a questo scopo dovrebbe presentare le seguenti caratteristiche:

- essere filtrata completamente dal glomerulo
- non essere né riassorbita né secreta dal tubulo
- non legarsi a proteine plasmatiche
- non essere metabolizzata dall'organismo
- non essere eliminate attraverso altri emuntori o dispersa nei tessuti
- essere priva di tossicità e ben tollerata
- poter essere dosata con facilità e sicurezza

● *Non esiste una sostanza perfetta che risponda a tutti i requisiti*

---

Le sostanze che più si avvicinano ai requisiti ideali sono:

- inulina (sostanza esogena)
  - creatinina (sostanza endogena)
  - cistatina C (peptide endogeno)
-

## La clearance dell'inulina e della creatinina

☞ La sostanza che meglio risponde ai suddetti requisiti è l'**inulina**

- l'inulina è un polisaccaride esogeno costituito prevalentemente da unità di D-fruttosio (pm 5,000 Da)
- l'inulina viene completamente filtrata dal glomerulo ed eliminata con le urine senza essere né riassorbita né secreta dal tubulo, pertanto

● *la sua clearance corrisponde esattamente alla quantità di liquido filtrato dai glomeruli nell'unità di tempo*

☞ Per comodità di esecuzione, nella pratica clinica si ricorre più spesso alla **creatinina**, sostanza endogena

- la creatinina presenta però il limite di essere parzialmente secreta dalle cellule del tubulo renale, soprattutto quando i valori ematici si alzano per un deficit di filtrazione
- tale limite viene comunque controbilanciato da un errore tecnico relativo alla metodica utilizzata per la determinazione della creatinina che tende a sovrastimare la concentrazione di creatinina sierica rispetto a quella urinaria

Unità di misura:

- *creatinina plasmatica: (mg/dL)*
- *clearance della creatinina: (mL/min)*

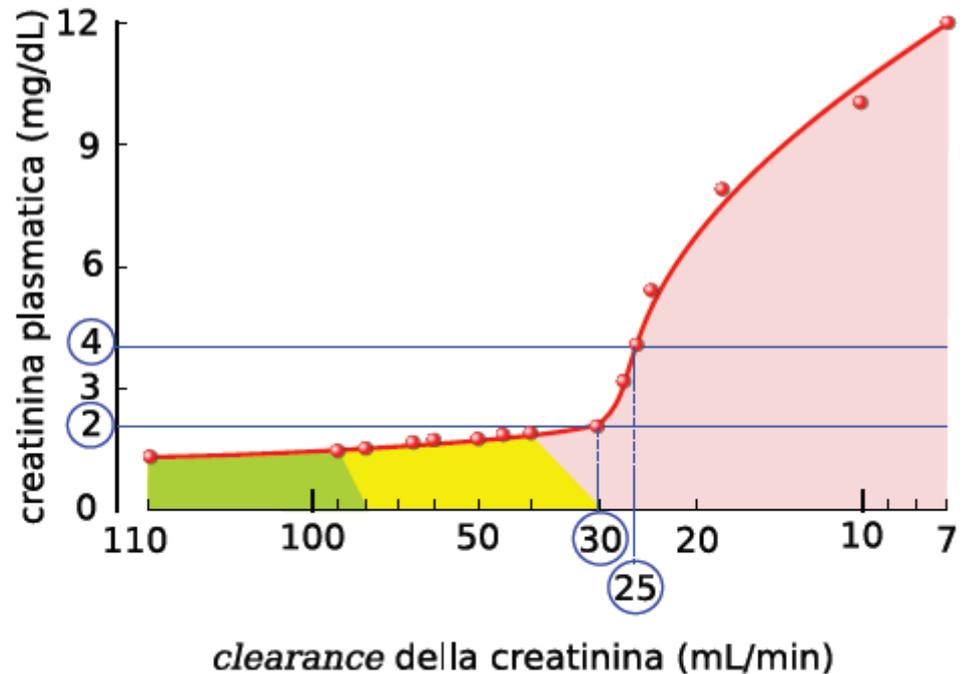


Figura 7.30. Relazione tra creatinina plasmatica e clearance della creatinina

# Cause di riduzione del filtrato glomerulare

Una riduzione del filtrato glomerulare può verificarsi in seguito ad una:

## ● *riduzione della portata renale plasmatica*

es.: come quella che si verifica nei casi di:

- grave caduta della pressione arteriosa in seguito a stati di *shock*
- emorragie acute
- disidratazione

## ● *riduzione della superficie filtrante dei glomeruli*

es.: come quella che si verifica in corso di:

- glomerulonefrite cronica
  - glomerulo-sclerosi diabetica
  - pielonefrite cronica
-

**Tabella 15.7** Raccomandazioni sull'uso appropriato degli esami di laboratorio nella valutazione del rischio di nefropatia tossica da mezzo di contrasto (MdC)

<b>Valutazione preliminare del rischio nefrotossico</b>	<p>Determinazione della creatinina basale con metodo riferibile al sistema internazionale di misura dell'analita; la refertazione deve includere il calcolo del filtrato glomerulare (GFR) applicando l'equazione CKD-EPI</p> <p>Si sconsiglia l'esecuzione decentrata del test (POCT) sia per la difficoltà di poter contare su metodi riferibili in POCT sia per la difficoltà di associare il calcolo del filtrato in regime POCT</p>
<b>Monitoraggio del rischio nefrotossico</b>	<p>Determinazione della creatinina per una o più volte con modalità analoghe a quelle sopra riportate; si raccomanda di integrare il risultato con il calcolo della differenza critica (Reference Change Value, RCV) ove possibile o perlomeno della differenza rispetto al valore basale</p> <p>In caso di aumento della creatinina plasmatica &gt;5%, si raccomanda un controllo a distanza di 48-72 ore</p>
<b>Discrasie plasmacellulari e mezzi di contrasto</b>	<p>Non si ritengono necessari esami di laboratorio specifici per escludere la presenza di gammopatie monoclonali, quali l'elettroforesi sieroproteica, la ricerca della proteina di Bence Jones nell'urina, la determinazione delle catene leggere libere plasmatiche (FLC), tenuto conto che ognuno di questi esami non è in grado da solo di escludere al 100% una gammopatia monoclonale e che nessuno di questi esami rientra nei pannelli di esami urgenti dei laboratori clinici</p>

# FUNZIONALITA' RENALE NELLA PRATICA CLINICA

---

 Nella pratica clinica si utilizzano valutazioni indirette ottenute attraverso varie modalità di calcolo

La determinazione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) viene correntemente valutata mediante apposite formule che stimano in maniera molto attendibile la clearance della creatinina misurata in maniera convenzionale

---

 Le tre principali formule utilizzate per il calcolo del VFG sono:

- formula di Cockcroft-Gault
  - formula MDRDs (derivata dallo studio MDRD (*modification of diet in renal disease*), versione semplificata
  - formula CKD-EPI (derivata dallo studio *chronic kidney disease epidemiology collaboration*). Attualmente è quella più utilizzata per la maggiore accuratezza specie negli alti valori di VFG.
- 

 Esistono delle applicazioni certificate che eseguono i calcoli relativi a queste formule inserendo:

- età
  - sesso
  - etnia
  - superficie corporea (od altra valutazione della massa corporea)
  - creatininemia sierica
-

# eGFR

**Tabella 15.8** Equazione CKD-EPI basata sulla creatinina plasmatica

Etnia e sesso	S-Creat. (mg/dL)	Equazione
<b>Afroamericana</b>		
Donna	$\leq 0,7$	$eGFR = 166 \times (SCr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{età}$
	$> 0,7$	$eGFR = 166 \times (SCr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{età}$
Uomo	$\leq 0,9$	$eGFR = 163 \times (SCr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{età}$
	$> 0,9$	$eGFR = 163 \times (SCr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{età}$
<b>Caucasica o altra</b>		
Donna	$\leq 0,7$	$eGFR = 144 \times (SCr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{età}$
	$> 0,7$	$eGFR = 144 \times (SCr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{età}$
Uomo	$\leq 0,9$	$eGFR = 141 \times (SCr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{età}$
	$> 0,9$	$eGFR = 141 \times (SCr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{età}$

### Tabella 15.9 Raccomandazioni per la valutazione di laboratorio della funzione renale

- Tutti i laboratori clinici devono eseguire la determinazione della creatinina plasmatica usando metodi riferiti al metodo assoluto in spettrometria di massa ed esprimere il risultato in mg/dL
- Tutti i laboratori clinici devono partecipare a un programma di verifica esterna della qualità (EQAS) che includa la determinazione della creatinina plasmatica
- Tutti i laboratori clinici devono generare in automatico il calcolo del filtrato glomerulare sulla base del risultato della creatinina plasmatica, usando l'equazione CKD-EPI e aggiungendo il risultato a quello della creatinina. La fascia d'età nella quale è valida questa raccomandazione è compresa tra 12 e 70 anni; al di sotto dei 14 anni è preferibile usare la formula di Schwartz, mentre al di sopra dei 70 anni è preferibile usare l'equazione BIS1
- Il referto di laboratorio deve riportare il valore numerico del filtrato espresso in mL/min/1,73m<sup>2</sup> di superficie corporea
- Il calcolo della stima del filtrato glomerulare deve essere interpretato con cautela in tutte le condizioni di instabilità emodinamica e metabolica, quali: decorso postoperatorio, follow-up del trapianto d'organo, gravidanza (soprattutto nel terzo trimestre), obesità, malnutrizione, diabete, attività sportiva agonistica, danno renale acuto, sepsi, shock settico e infezione sistemica, terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
- Il calcolo del eGFR non annulla eventuali richieste di clearance della creatinina (prelievo di sangue e raccolta urina 24 ore), soprattutto in alcune condizioni cliniche sopra citate
- La determinazione della creatinina su sangue intero in POC (analisi decentrata al letto del malato) non può essere accompagnata dal calcolo della stima del filtrato glomerulare
- Sul web sono disponibili vari siti che permettono di calcolare eGFR inserendo il valore di creatinina plasmatica; il sito ufficiale al quale ognuno può accedere per eventuali controlli è: [http://www.nephron.com/MDRD\\_GFR.cgi](http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi)

# Albumina Urinaria e Rapporto Albumina/Creatinina

- albumina : una delle principali proteine presenti nel sangue , prodotta dal fegato. Il test dell'albumina urinaria o del rapporto albumina/creatinina (RAC) è usato per lo screening della popolazione con patologie croniche, come diabete e ipertensione, che mettono il paziente a rischio di sviluppare malattie renali. Questo esame (in precedenza detta microalbuminuria) può determinare piccole quantità di albumina che sfuggono ai reni e si riversano nelle urina, alcuni anni prima che vengano mostrati i segni di danno renale.
- Le proteine nelle urina (proteinuria) si ritrovano spesso quando i glomeruli o i tubuli renali sono danneggiati. L'infiammazione e/o il tessuto cicatriziale nei glomeruli possono determinare l'aumento delle proteine perse con le urina. Il danno tubulare può impedire il riassorbimento delle proteine.

**Tabella 15.10** Livelli di escrezione di albuminuria riferiti a raccolta estemporanea e a raccolta temporizzata

Categoria	Raccolta estemporanea (camp. spot)			Raccolta temporizzata	
		mg/mmol (creatinina)	µg/mg (creatinina)	mg/24 h	µg/min
<b>Normoalbuminuria</b>	<i>Uomini</i>	<2,5	<25	<30	<20
	<i>Donne</i>	<3,5	<35		
<b>Microalbuminuria</b>	<i>Uomini</i>	2,5-30	<25-299	30-299	20-199
	<i>Donne</i>	3,5-30	<35-299		
<b>Albuminuria clinica (nefropatia franca)</b>		≥30	≥300	≥300	≥200

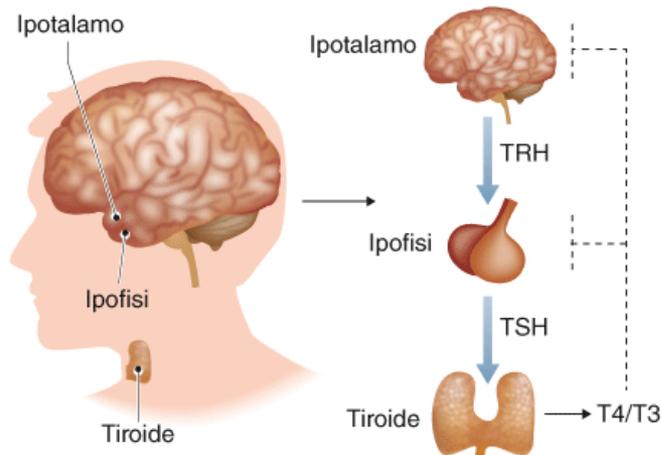


# Cenni di REGOLAZIONE ORMONALE

# Tiroide



- piccola ghiandola a forma di farfalla localizzata nella porzione anteriore del collo, riveste un ruolo piuttosto importante nella regolazione del metabolismo energetico, producendo ormoni (come T3, triiodotironina e T4, L-tiroxina), implicati nella regolazione della velocità di consumo di energia e la sintesi proteica.
- La tiroide produce anche calcitonina, un ormone implicato nella regolazione dei livelli di calcio nel sangue, che agisce inibendo il riassorbimento osseo dell'elemento e aumentando l'escrezione renale dello stesso.



I livelli di T4 e di T3 nel sangue sono mantenuti costanti grazie ad una fine regolazione a feedback negativo; quando i livelli di questi ormoni decrescono, l'ipotalamo rilascia la tireotropina che stimola la produzione da parte dell'ipofisi dell'ormone TSH (*thyroid-stimulating hormone, ormone stimolante la tiroide*), che a sua volta stimola la tiroidea produrre ormoni. Quando i livelli di T3 e T4 sono sufficienti, il livello di TSH decresce, mantenendoli quindi sempre costanti.

# Ormoni tiroidei

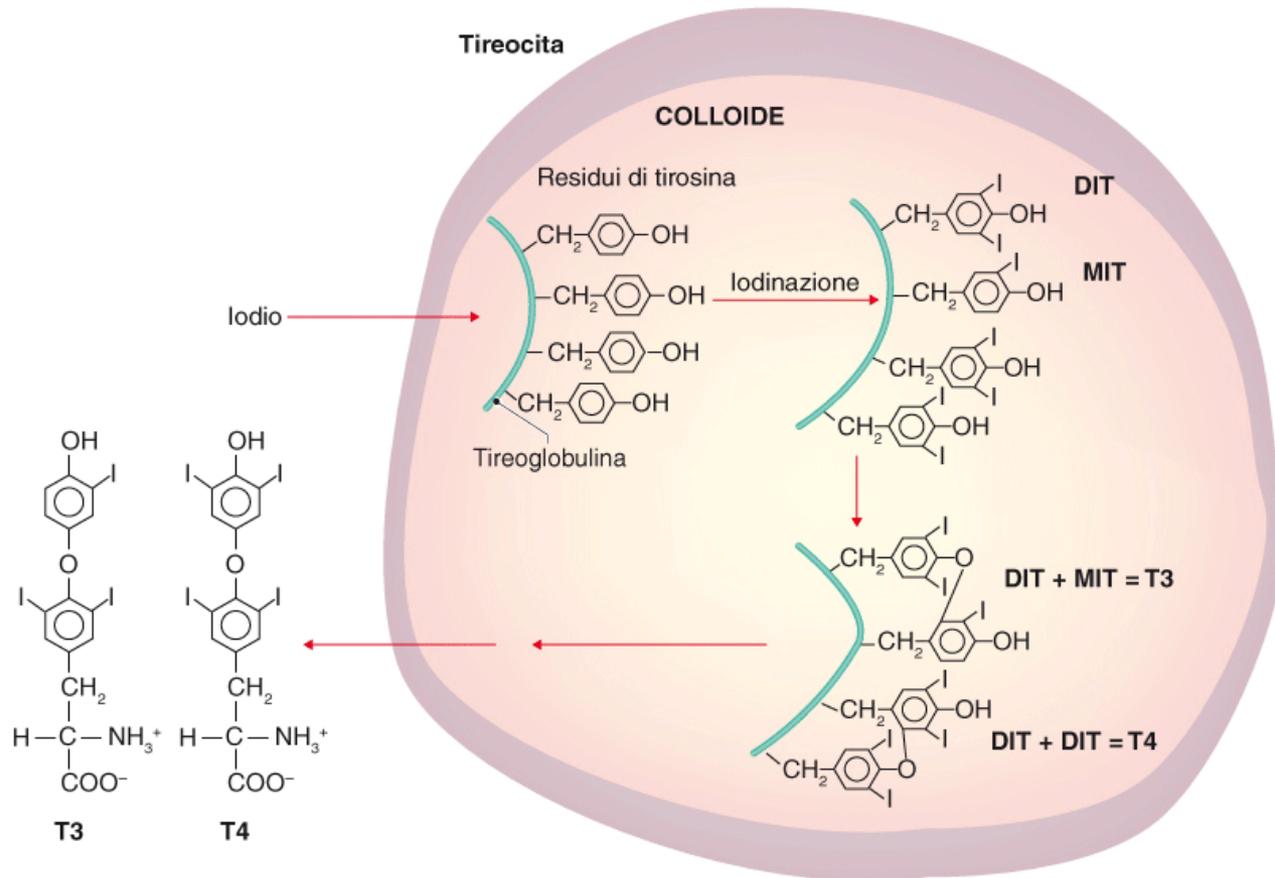
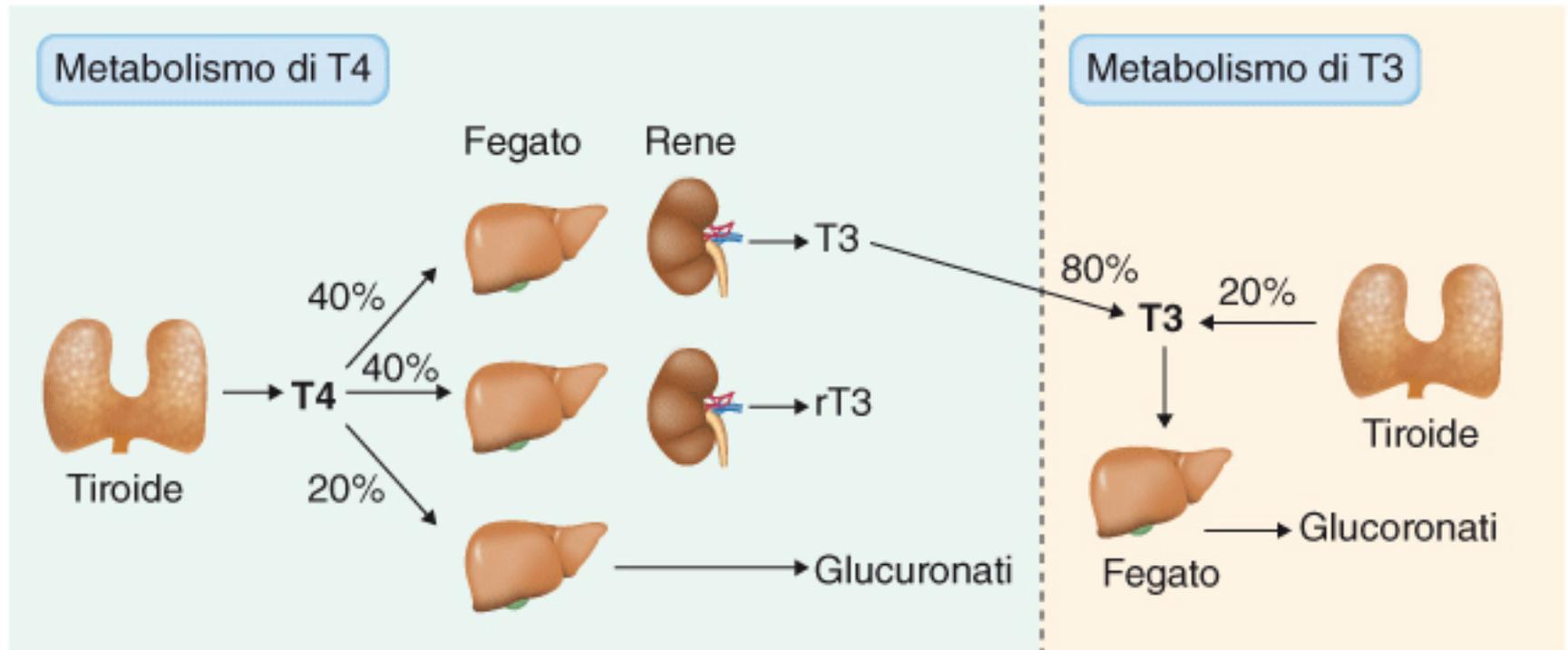


Figura 25.7: Sintesi degli ormoni tiroidei. DIT, diiodotirosina; MIT, monoiodotirosina.

# Metabolismo degli ormoni tiroidei



- Le cellule dei follicoli producono e immagazzinano tireoglobulina che all'occorrenza viene scissa a formare gli ormoni tiroidei T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina). La produzione di questi ormoni ed il loro rilascio nel circolo sanguigno è stimolato dall'ormone ipofisario TSH (thyroid stimulating hormone, ormone stimolante la tiroide).
- La tireoglobulina non viene sintetizzata da tutti i tumori tiroidei, ma nei tumori della tiroide più frequenti come l'adenocarcinoma papillare o follicolare, si osserva frequentemente un incremento dei livelli di tireoglobulina.
- La TIROXINA, T4, costituisce circa il 90% degli ormoni tiroidei. Quando l'organismo necessita di ormoni tiroidei, la tiroide rilascia nel circolo la T4 immagazzinata. Nel sangue la T4 è presente in forma libera o legata a proteine (principalmente alla thyroxine-binding globulin TBG). La concentrazione di T4 libera è solo lo 0.1% di quella totale. La T4 è convertita a T3 (TRIIODOTIRONINA) nel fegato e in altri tessuti. La T3, come la T4, è principalmente legata a proteine, ma sono le forme libere di T3 e di T4 ad essere biologicamente attive. La T3 libera è 4 o 5 volte più attiva della T4 libera circolante.
- Proteine di trasporto : TBG ed anche transtiretina , albumina e lipoproteine
- RECETTORI (TR), si trovano nel nucleo delle cellule della maggior parte dei distretti cellulari e tissutali

# Funzioni in cui sono fondamentali gli ormoni tiroidei

- Sviluppo fetale
- Consumo di ossigeno
- Termogenesi
- Eritropoiesi
- Controllo del centro del respiro
- Motilità intestinale
- Sviluppo del CNS
- Turnover scheletrico
- Metabolismo substrati energetici
- Metabolismo del colesterolo
- Espressione dei recettori adrenergici su muscolo scheletrico, cardiaco, adipociti, linfociti



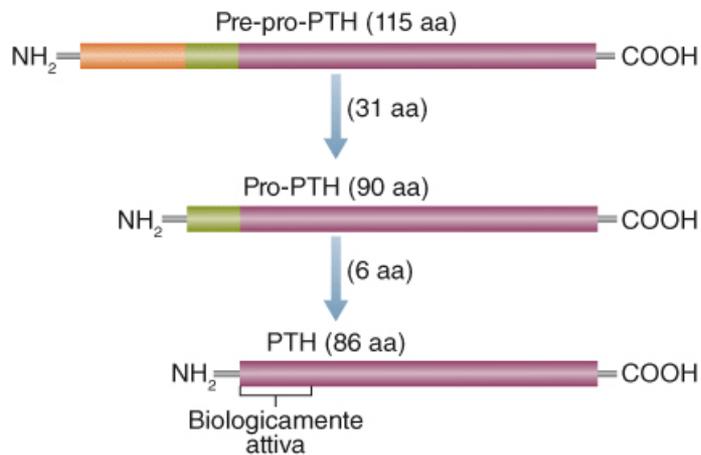


# Paratiroidi



- Le **paratiroidi** sono delle piccole ghiandole endocrine situate nella parte intermedia del collo esattamente in corrispondenza della loggia tiroidea, posteriormente ai lobi della tiroide, e in genere sono 4 (2 superiori e 2 inferiori) per un peso complessivo di 120 milligrammi.
- producono un ormone detto **paratormone** (PTH) che interviene nella regolazione del metabolismo del calcio, del fosforo e delle ossa.  
Il linea generale questo ormone fa aumentare i livelli di calcio nel sangue e fa diminuire i livelli di fosfato, favorisce l'attività della vitamina D e regola il deposito di calcio nelle ossa.

# Biosintesi paratormone - PTH



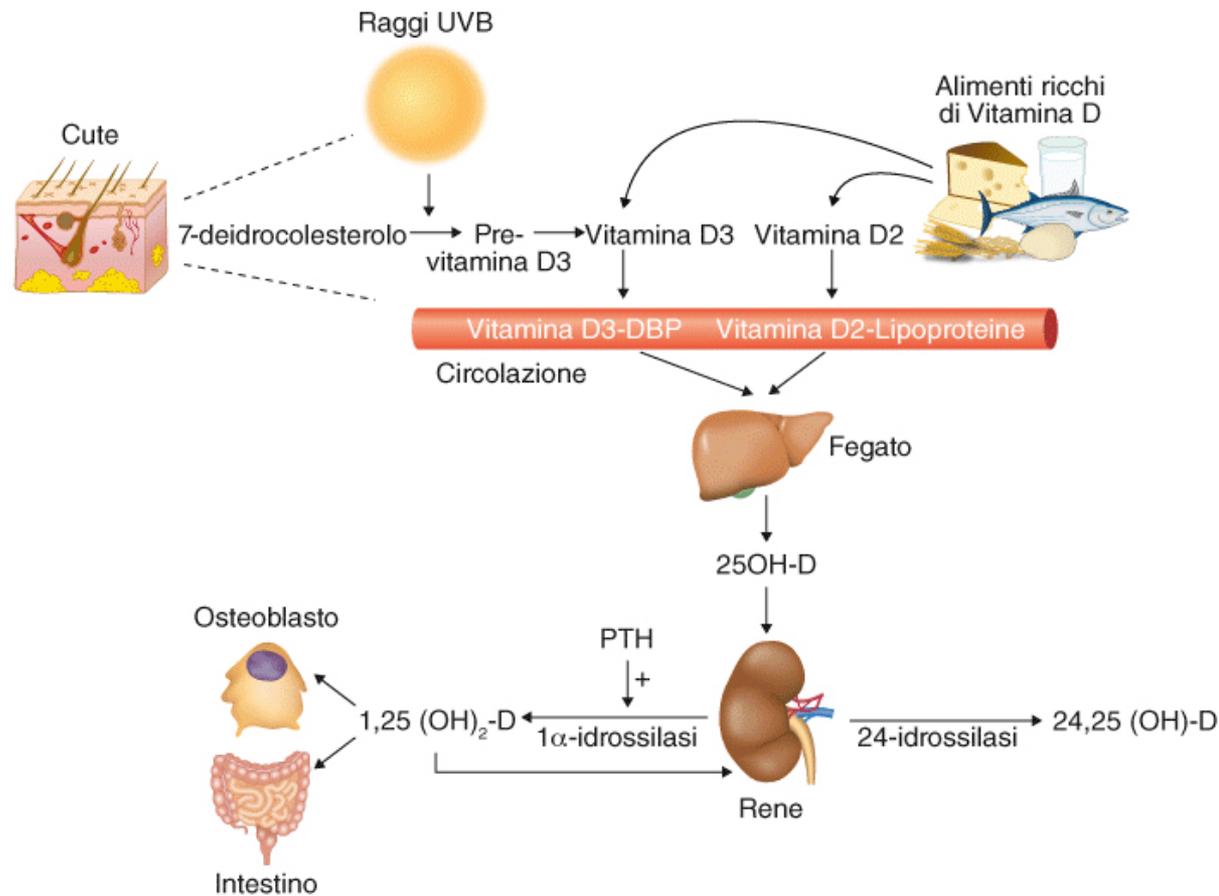
- La secrezione di PTH è regolata dalla concentrazione del calcio ionizzato
- Il recettore per il PTH interagisce con un recettore per il Ca<sup>++</sup> sulla membrana cellulare per attivare i sistemi di trasduzione intracellulare
- La secrezione di PTH è regolata anche da magnesio, litio, iperfosforemia, cortisolo, dopamina (aumento) ed è inibita da somatostatina, eccesso di ormoni tiroidei, vitamina D; FGF23 (fosfatonina), farmaci Ca-antagonisti

# Azione biologiche

- Il PTH è ipercalcemizzante
  - **Rene**: nel tubulo prossimale induce l'escrezione di fosfati, inibendone il riassorbimento; stimola la alfa1 idrossilasi che trasforma 25-OH-colecalciferolo in 1,25(OH)<sub>2</sub>-colecalciferolo (vit.D3, attiva), responsabile dell'assorbimento intestinale di Ca; riassorbimento del Ca contro gradiente nel tubulo distale
  - **Osso** : stimola il riassorbimento della matrice con aumento in circolo dei Sali di Ca

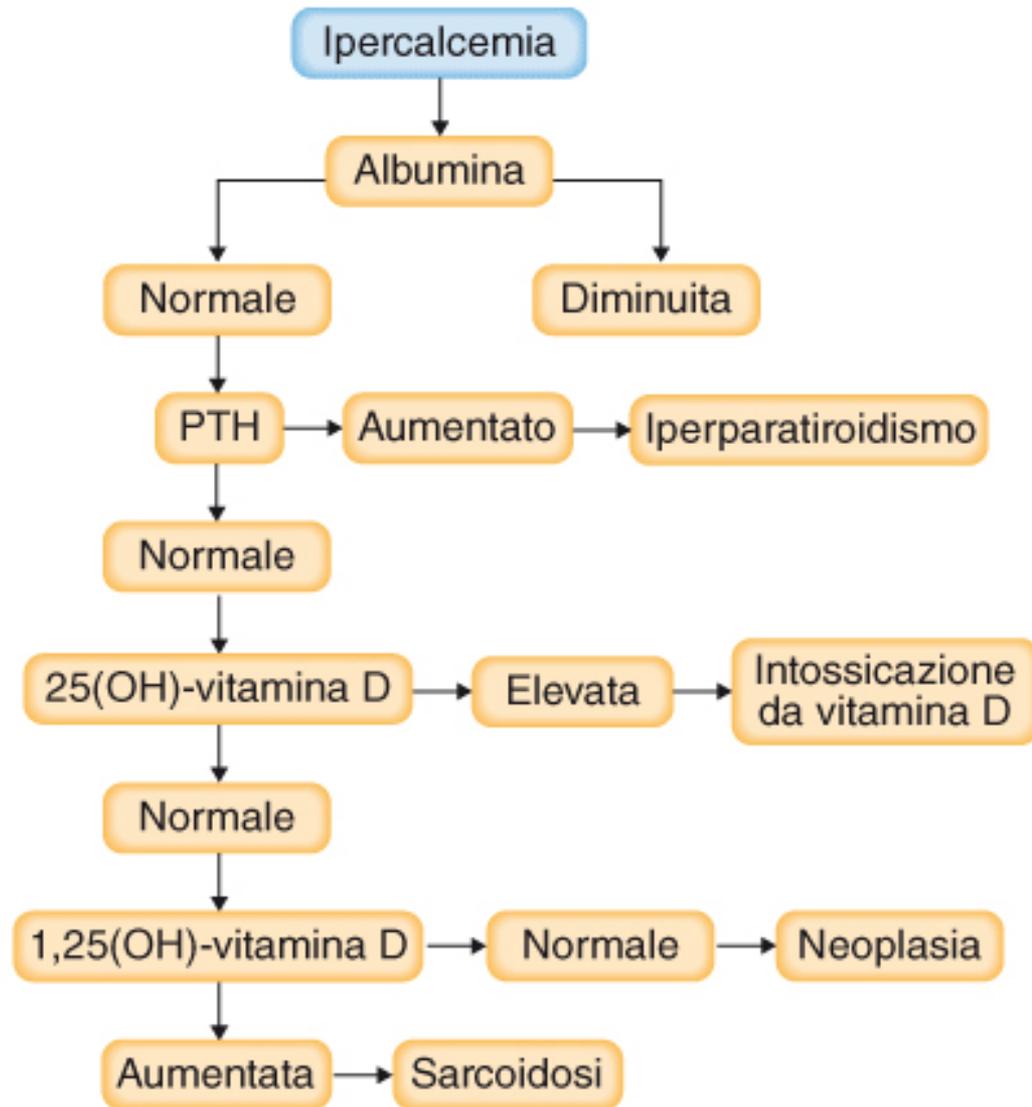
# Vitamina D

- Ormone steroideo coinvolto in vari processi
  - Mantenimento omeostasi del calcio
  - Controllo della proliferazione cellulare
  - Inibizione neoangiogenesi
  - Induzione differenziazione cellulare
  - Induzione all'apoptosi

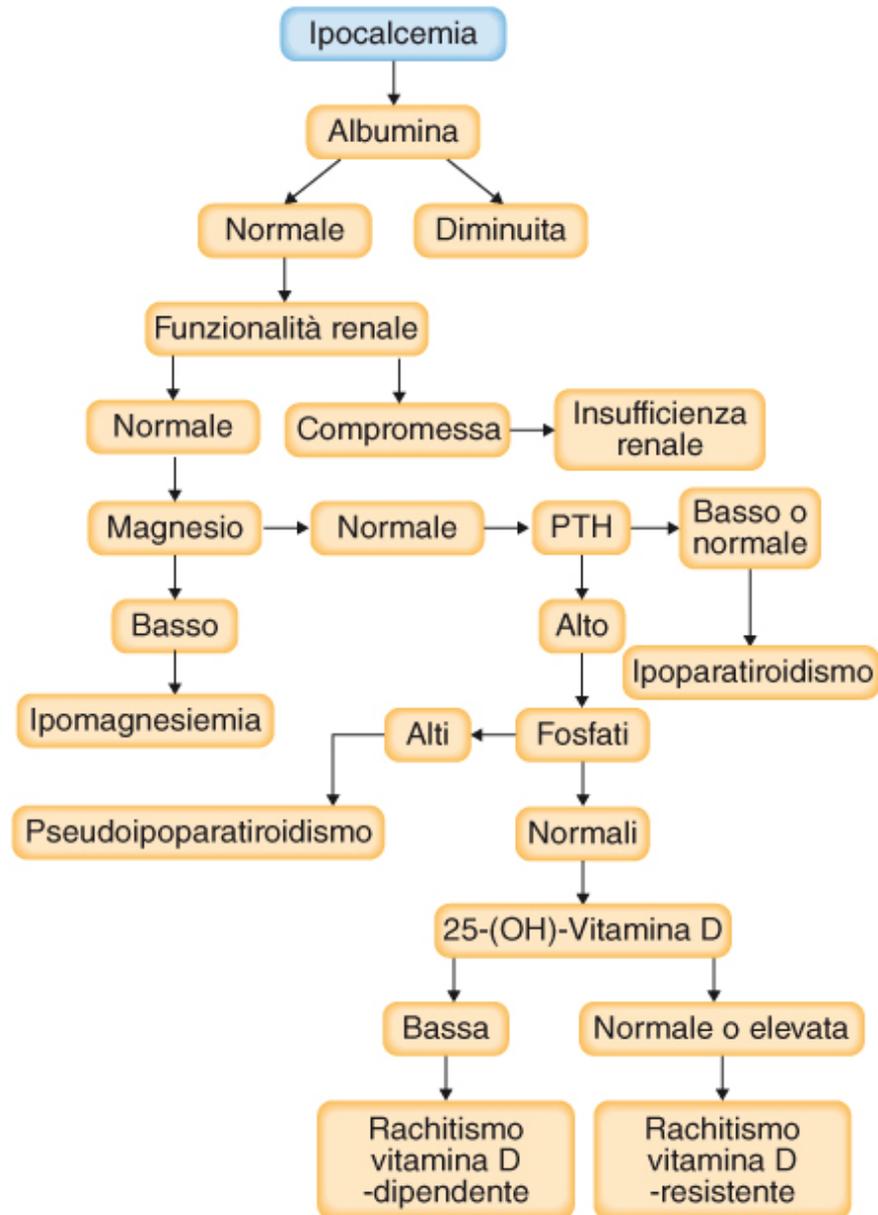


**Figura 25.13:** Biosintesi e azioni calcemiche della vitamina D. La vitamina D può essere sintetizzata nella cute, in seguito a esposizione ai raggi ultravioletti (UVB) del sole che mediano la conversione del 7-deidrocolesterolo (pro-vitamina D) in pre-vitamina D3 (pre-D3), la quale viene convertita in vitamina-D3 grazie al calore, oppure essere assunta con l'alimentazione sotto forma di vitamina D2 e vitamina D3. Queste ultime, una volta ingerite, a livello intestinale sono incorporate nei chilomicroni e assorbite nel sistema linfatico, attraverso cui raggiungono la circolazione, dove sono legate alla proteina legante la vitamina D (DBP) e alle lipoproteine. A livello epatico, la vitamina D subisce una prima idrossilazione a 25-idrossivitamina D (25(OH)D), la quale, a livello renale, subisce una seconda idrossilazione che la converte nella forma attiva, la 1,25 diidrossivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), a opera dell'enzima 1α-idrossilasi, la cui attività è stimolata dal paratormone (PTH). La 1,25(OH)<sub>2</sub>-D svolge numerose funzioni, tra cui il mantenimento dell'omeostasi del calcio, agendo a livello degli osteoblasti, degli enterociti e del tubulo renale. A livello renale, è presente un'altra idrossilasi (24-idrossilasi) che converte il 25OH-D nella forma inattiva, 24,25-diidrossivitaminaD [24,25(OH)<sub>2</sub>-D].

# ipercalcemia



# ipocalcemia





# Marcatori tumorali

- *I marcatori tumorali possono essere definiti come segnali biochimici presenti nei fluidi biologici di soggetti affetti da neoplasia maligna e/o in cellule o tessuti che sono in corso di trasformazione maligna o già trasformati*
- *Nel caso specifico delle neoplasie, per segnale biochimico si intende un composto chimico, o una serie di essi, la cui presenza o quantità può essere posta in relazione con la presenza della neoplasia.*
- si sono dimostrati però indici diagnostici caratterizzati da
  - bassa specificità
  - bassa sensibilità

**● marcatori tumorali presenti nei fluidi biologici o umorali (buona accessibilità)**

- marcatori prodotti dalle cellule neoplastiche
- marcatori prodotti dall'ospite

**● marcatori tumorali espressi sulle cellule neoplastiche (scarsa accessibilità)**

- marcatori nucleari
- marcatori citoplasmatici
- marcatori di superficie

**● marcatori tumorali localizzati localizzati nella matrice extra-cellulare (scarsa accessibilità)**

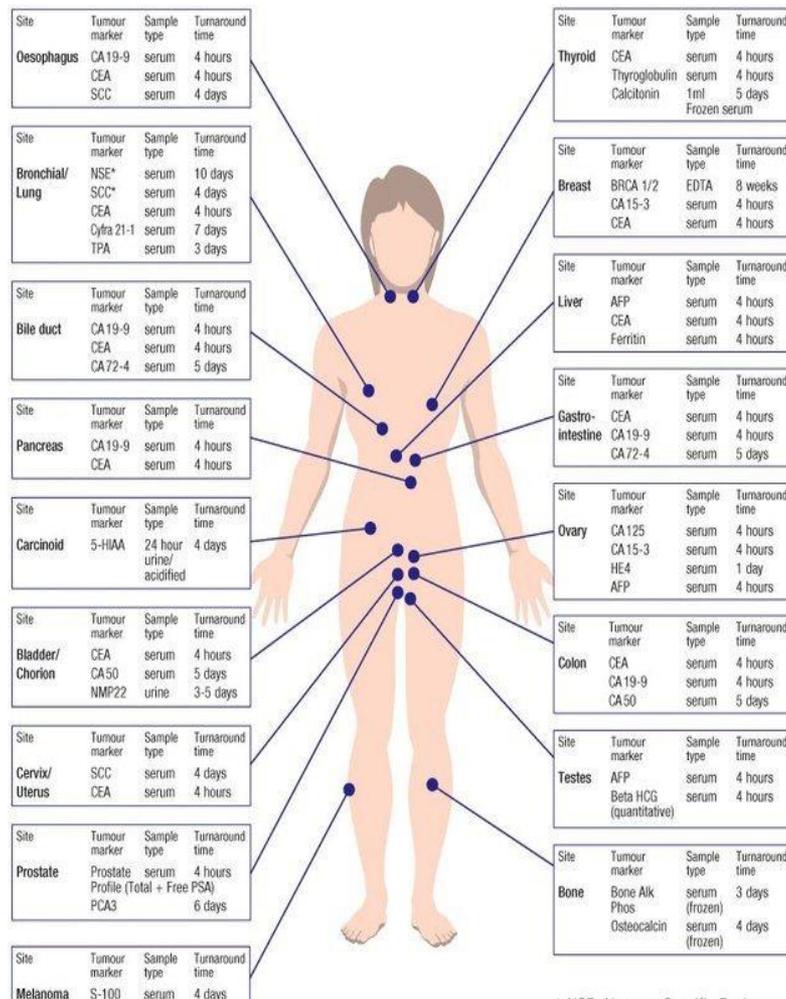
- fattori di crescita
- metallo-proteinasi

**● marcatori prodotti dalla neoplasia**

- prodotti onco-fetali
- enzimi
- ormoni o loro metaboliti
- proteine plasmatiche
- antigeni tumore-associati

**● marcatori prodotti dall'ospite**

- fosfatasi alcalina
- idrossiprolina urinaria



\* NSE: Neuron Specific Enolase

**Tabella 19.3** Marcatori espressi da più tipi di tumore: indicazioni formalmente strutturate come raccomandazioni presentate nelle linee guida che hanno evidenza di aver eseguito una revisione sistematica

Marcatore	Neoplasia	Scenario					
		Screening	Diagnosi	Bilancio di base	Postoperatorio	Follow-up	Terapia casi avanzati
AFP	Epatocarcinoma	Sì <sup>1</sup>				Sì	
	Tumori germinali del testicolo	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
	Tumori non epiteliali dell'ovaio		Sì <sup>2</sup>	Sì		Sì	
CA125	Carcinoma dell'endometrio			Sì			
	Carcinoma epiteliale dell'ovaio	No	Sì <sup>2</sup>			Sì <sup>3</sup> /No <sup>4</sup>	Sì
CA19.9	Carcinoma del colon-retto			No		No	
	Carcinoma del pancreas			Sì <sup>5</sup>			
CEA	Carcinoma del colon-retto			Sì		Sì	
	Carcinoma della mammella					Sì <sup>3</sup> /No <sup>4</sup>	Sì
	Carcinoma del polmone						Sì
	Carcinoma midollare della tiroide		Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
LDH	Melanoma			Sì		No	Sì
	Tumori del rene		Sì <sup>6</sup>			Sì	Sì
	Tumori germinali del testicolo	No	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
	Tumori non epiteliali dell'ovaio		Sì <sup>2</sup>	Sì		Sì	

AFP:  $\alpha$ -fetoproteina; CA19.9: antigene carboidratico 19.9; CA125: antigene carboidratico 125; CEA: antigene carcinoembrionario; LDH: lattato deidrogenasi.

<sup>1</sup>In pazienti con epatopatie croniche che comportano un rischio aumentato di sviluppare un epatocarcinoma.

<sup>2</sup>Solo in associazione con tecniche di imaging.

<sup>3</sup>In pazienti sintomatiche o con altre indicazioni cliniche.

<sup>4</sup>In assenza di sintomi o di altre indicazioni cliniche.

<sup>5</sup>In assenza di ittero.

<sup>6</sup>Nel sospetto di malattia avanzata.

# *Marcatore prodotti dalle neoplasie*

## **PRODOTTI ONCO-FETALI**

☞ I principali prodotti onco-fetali utilizzati in diagnostica umana sono:

- CEA (*carcino-embryonic antigen*, antigene carcino-embrionale)
  - AFP ( $\alpha$ 1-fetoproteina)
- 

### CEA (*carcino-embryonic antigen*, antigene carcino-embrionale)

☞ Il CEA (antigene carcino-embrionale)

- è prodotto durante le prime 6 settimane di vita embrionale dalle cellule del tratto intestinale, dal fegato e dal pancreas
  - è un complesso di diverse glicoproteine appartenenti alla super-famiglia delle immunoglobuline ed, in particolare, a quelle coinvolte nel processo di riconoscimento cellulare
  - a livello embrionale tali proteine svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della crescita e del differenziamento cellulare
- 

☞ La produzione del CEA è comunque continua (anche se in misura minima) durante tutta la vita, per cui bassi livelli di questa proteina possono essere riscontrati anche in soggetti sani

I livelli plasmatici di CEA possono aumentare soprattutto nel siero di pazienti con:

- carcinomi del colon
  - carcinomi della mammella
  - carcinomi del polmone
  - carcinomi degli organi urogenitali
-

## AFP ( $\alpha$ 1-fetoproteina)

---

 La AFP ( $\alpha$ 1-fetoproteina)

- è una  $\alpha$ 1-globulina
- viene sintetizzata nel sacco vitellino e, a partire dal 4° mese, dal fegato fetale
- dall'8° mese la sua concentrazione sierica decresce rapidamente, contestualmente alla aumentata produzione di albumina

 I valori continuano a diminuire dopo la nascita fino ad assestarsi intorno ai 20 ng/mL a partire dal primo anno di vita

L'AFP può aumentare soprattutto nel siero dei pazienti con:

- epato-carcinomi
  - tumori germinali del testicolo e dell'ovaio
  - carcinomi embrionali del testicolo
  - teratomi e terato-carcinomi del testicolo e dell'ovaio
-

# ENZIMI

## *Marcatori prodotti dalle neoplasie*

---

👉 I principali enzimi utilizzati in diagnostica oncologica umana sono:

- NSE (*neuron-specific enolase*, enolasi neurono-specifica): marcatore di neoplasie derivate da cellule nervose e neuro-endocrine
  - PAP (*prostatic acid phosphatase*, fosfatasi acida prostatica): elevato in caso di tumori della prostata
  - LDH (*lactic dehydrogenase*, lattico deidrogenasi): elevato nella leucemia linfoblastica acuta, nel sarcoma di Ewing e nel seminoma. Elevato anche in alcune patologie non-neoplastiche: anemie emolitiche
- 

# ORMONI E LORO METABOLITI

👉 I principali ormoni o loro metaboliti utilizzati in diagnostica oncologica umana sono:

- HCG (*human chorionic gonadotropin*, gonadotropina corionica)
  - CT (calcitonina)
  - VMA (*vanilmandelic acid*, acido vanilmandelico)
  - OVA (*omovanilic acid*, acido omovanilico)
  - 5-HIAA (*5-hydroxy-indolacetic acid*, acido 5-idrossi-indolacetico)
- 

## HCG (gonadotropina corionica)

---

👉 HCG (gonadotropina corionica): ormone prodotto durante la gravidanza dal tessuto sinciziotrofoblastico ed utilizzato come test di gravidanza

può aumentare nel siero di pazienti con

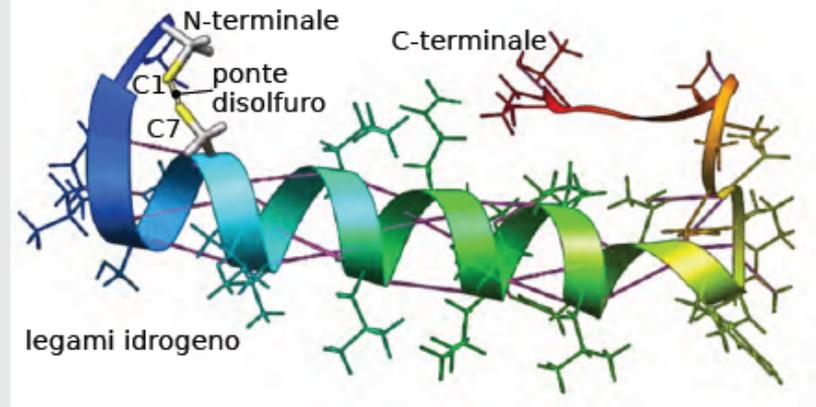
- corion-carcinoma
  - tumori delle cellule germinali del testicolo e dell'ovaio
-

## CT (calcitonina)

☞ CT (calcitonina): ormone prodotto dalle cellule C (para-follicolari) della tiroide; può aumentare nel siero di pazienti con

- carcinoma midollare della tiroide

*Figura 13.1. Calcitonina. Liberamente tratto da [pdb 2GLH](#), Andreotti (2006)*



## VMA (acido vanilmandelico) e OVA (acido omovanilico)

☞ VMA (acido vanilmandelico) e OVA (acido omovanilico): sono i metaboliti urinari delle catecolamine, prodotte caratteristicamente dai

- tumori della midollare del surrene (feocromocitomi e neuroblastomi)

## 5-HIAA (acido 5-idrossi-indolacetico)

☞ 5-HIAA (acido 5-idrossi-indolacetico): metabolita urinario della serotonina, prodotta dai

- tumori carcinoidi

# PROTEINE PLASMATICHE C

Tabella 13.1. Marcatori tumorali: le proteine plasmatiche

proteina	possibile aumento in caso di:
👉 <b>ferritina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● linfomi</li> <li>● carcinomi del tratto gastroenterico</li> <li>● carcinomi della mammella</li> <li>● carcinomi del testicolo</li> </ul>
👉 <b>β2 microglobulina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● mielomi</li> </ul>
👉 <b>TG (tireoglobulina)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● carcinomi follicolari della tiroide</li> </ul>
👉 <b>Para-proteine</b> (immunoglobuline monoclonali)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● mielomi</li> <li>● linfomi</li> <li>● leucemie linfatiche croniche</li> </ul>
👉 <b>citocheratine (TPA; TPS, CYFRA 21-1)</b> filamenti intermedi delle cellule epiteliali	<ul style="list-style-type: none"> <li>● tumori di origine epiteliale</li> </ul>

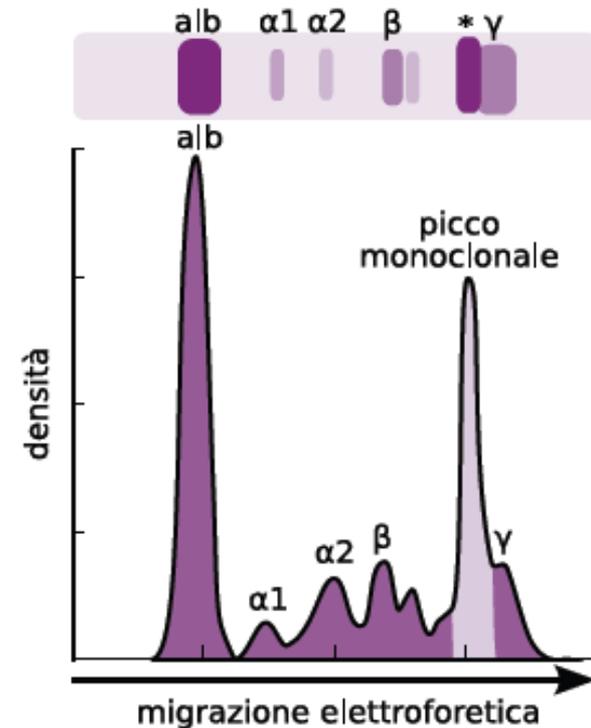


Figura 13.2. Tracciato elettroforetico dimostrante la presenza di una immunoglobulina monoclonale

# Marcatori prodotti dalle neoplasie

## ANTIGENI TUMORE ASSOCIATI

Tabella 13.2. Marcatori tumorali: gli antigeni tumore-associati. Le conoscenze nel campo dei bio-marcatori tumorali è in continua evoluzione e pertanto il seguente elenco ha valore esclusivamente esemplificativo

antigene	possibile aumento in caso di:
 <b>PSA (<i>prostatic-specific antigen</i>, antigene prostatico specifico)</b> glicoproteina prodotta esclusivamente dalle cellule epiteliali della prostata; mantiene solubile il liquido seminale	 patologie prostatiche
 <b>CA-125 (<i>cancer antigen 125</i>)</b>	 carcinomi dell'ovaio (più frequente)
 <b>CA-15.3 (<i>cancer antigen 15.3</i>)</b>	 neoplasie della mammella (più frequente)
 <b>CA-19.9 GICA (<i>cancer antigen 19.9</i>) o GICA (<i>gastro-intestinal cancer antigen</i>)</b>	 carcinomi del pancreas (più frequente)
 <b>CA-72-4 (<i>cancer antigen 72-4</i>)</b>	 carcinoma gastrico
<b>HER2/neu (<i>recettore per il fattore di crescita epiteliale</i>)</b>	 carcinoma della mammella

# Marcatori prodotti dall'ospite

## Fosfatasi alcalina (ALP, *alkaline phosphatase*)

---

☞ Si distinguono 4 forme iso-enzimatiche organo specifiche:

- epatica
- ossea
- placentare
- intestinale

● *n.b.: la forma ossea aumenta in tutte le lesioni ossee che producono uno stimolo riparativo e quindi una attivazione degli osteoblasti*

---

## Idrossiprolina urinaria

---

☞ Un aumento dell'idrossiprolinuria si associa a qualunque processo stimoli il *turnover* del collagene

Es.:

- osteopatia
- collagenopatia
- metastasi ossee

Dato che l'escrezione urinaria di idrossiprolina dipende dalla funzionalità renale, per una diagnosi corretta l'idrossiprolinuria dovrebbe essere valutata assieme alla creatininemia

---

# Sensibilità e specificità dei marcatori tumorali

Un marcatore tumorale, per essere effettivamente applicato come *test di screening*, dovrebbe avere una sensibilità almeno superiore al 75% (capacità di identificare almeno 75 soggetti malati su 100) ed una specificità almeno del 95% (non più del 5% di falsi positivi): attualmente, nessun marcatore tumorale ha questi requisiti

## Condizioni non neoplastiche in cui si possono riscontrare elevate concentrazioni di marcatori tumorali

*Tabella 13.3. Condizioni patologiche non neoplastiche in cui possono osservare elevate concentrazioni di marcatori tumorali. Le conoscenze nel campo sono in continua evoluzione per cui i dati riportati hanno valore didattico esemplificativo*

condizione clinica	marcatore	condizione clinica	marcatore
gravidanza	AFP, HCG, MCA, CA-125	ascite, versamenti pleurici	CA-125
ciclo mestruale	CA-125	endometriosi	CA-125
alcool, fumo	CEA, TPA	pancreatite	CA-19.9, CA-50, CA-125
terapia marziale, trasfusioni	ferritina	nefropatia cronica	CEA, TPA
liposuzione	CA-19.9, CA-50	tireopatie	TG
catetere vescicale	PAP, PSA	ipertrofia prostatica	PSA, PAP
epatopatia cronica	CEA, TPA, MCA, CA-15.3, CA-19.9, CA-50	affezioni respiratorie	CA-15.3, MCA, CEA, TPA
ittero	CEA, TPA, CA-19.9, ferritina	malattie reumatiche	CA19-9
psoriasi	SCC	diabete	CA19-9, CA-50

Pertanto al momento i marcatori tumorali non possono costituire elementi primari per la diagnosi di un tumore, ma la loro principale utilità nella medicina clinica consiste nel confermare il sospetto diagnostico; a questo scopo debbono essere valutati in termini quantitativi e in associazione a marcatori affini

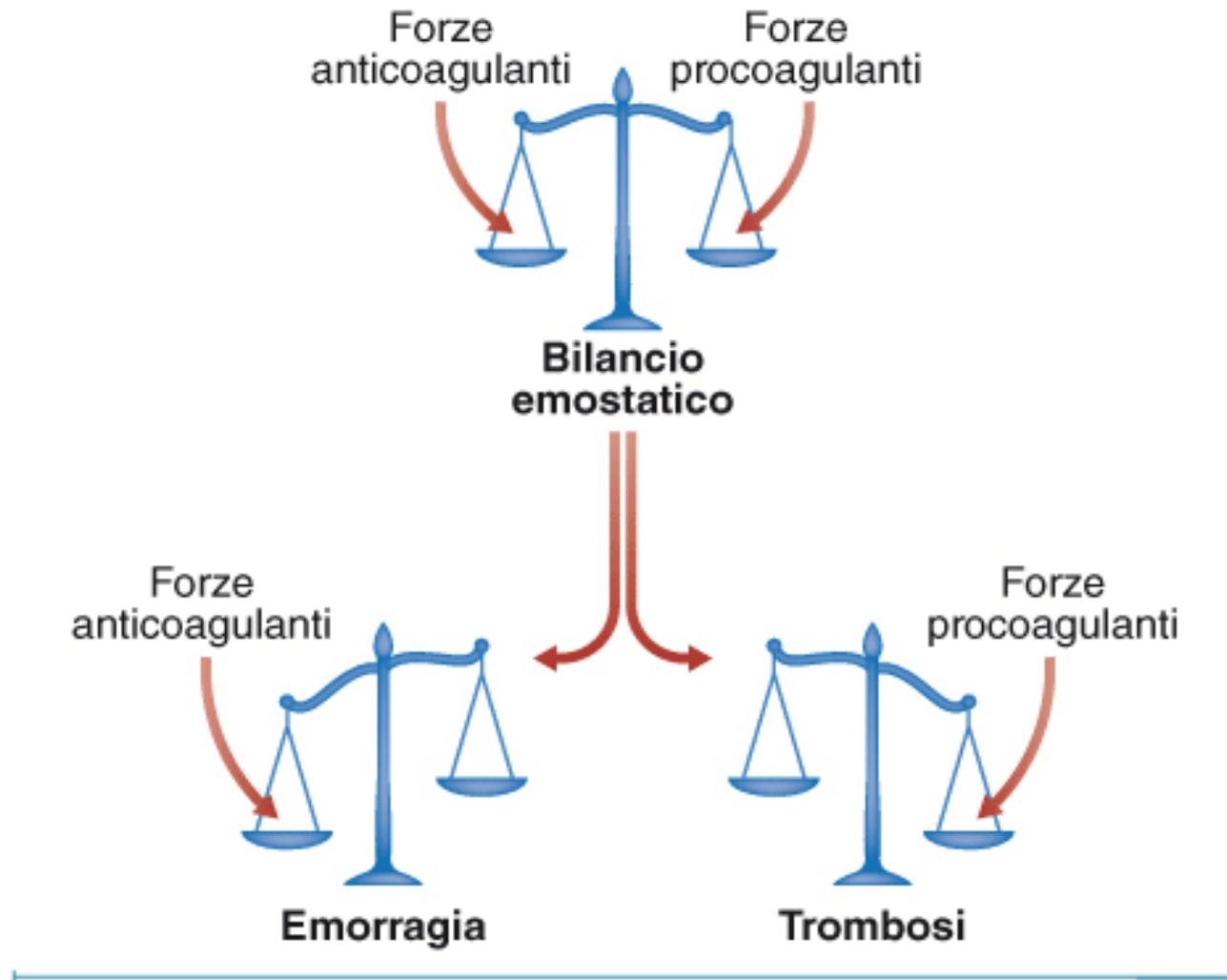
# Indicatori di accuratezza diagnostica

Indicatore	Formula	Definizione
Sensibilità (SS)	$VP/(VP+FN)$	Proporzione di risultati positivi del test nei malati
Specificità (SP)	$VN/(VN+FP)$	Proporzione di risultati negativi del test nei non malati
Valore predittivo positivo (VPP)	$VP/(VP+FP)$	Proporzione di malati negli individui con risultato positivo del test
Valore predittivo negativo (VPN)	$VN/(VN+FN)$	Proporzione di non malati negli individui con risultato negativo del test
Accuratezza diagnostica	$(VP+VN)/(VP+FN)+(VN+FP)$	Proporzione totale di individui correttamente classificati dal test, rispetto al totale dei soggetti esaminati
Rapporto di verosimiglianza (Likelihood ratio) di un risultato positivo (LR+)	$VP/FP$	Rapporto fra la proporzione di test positivi nei malati e nei non malati
Rapporto di verosimiglianza (Likelihood ratio) di un risultato negativo (LR-)	$FN/VN$	Rapporto fra la proporzione di test negativi nei malati e nei non malati

FN: falsi negativi; FP: falsi positivi; VN: veri negativi; VP: veri positivi.  
(Modificata da: [21], con il permesso degli autori)

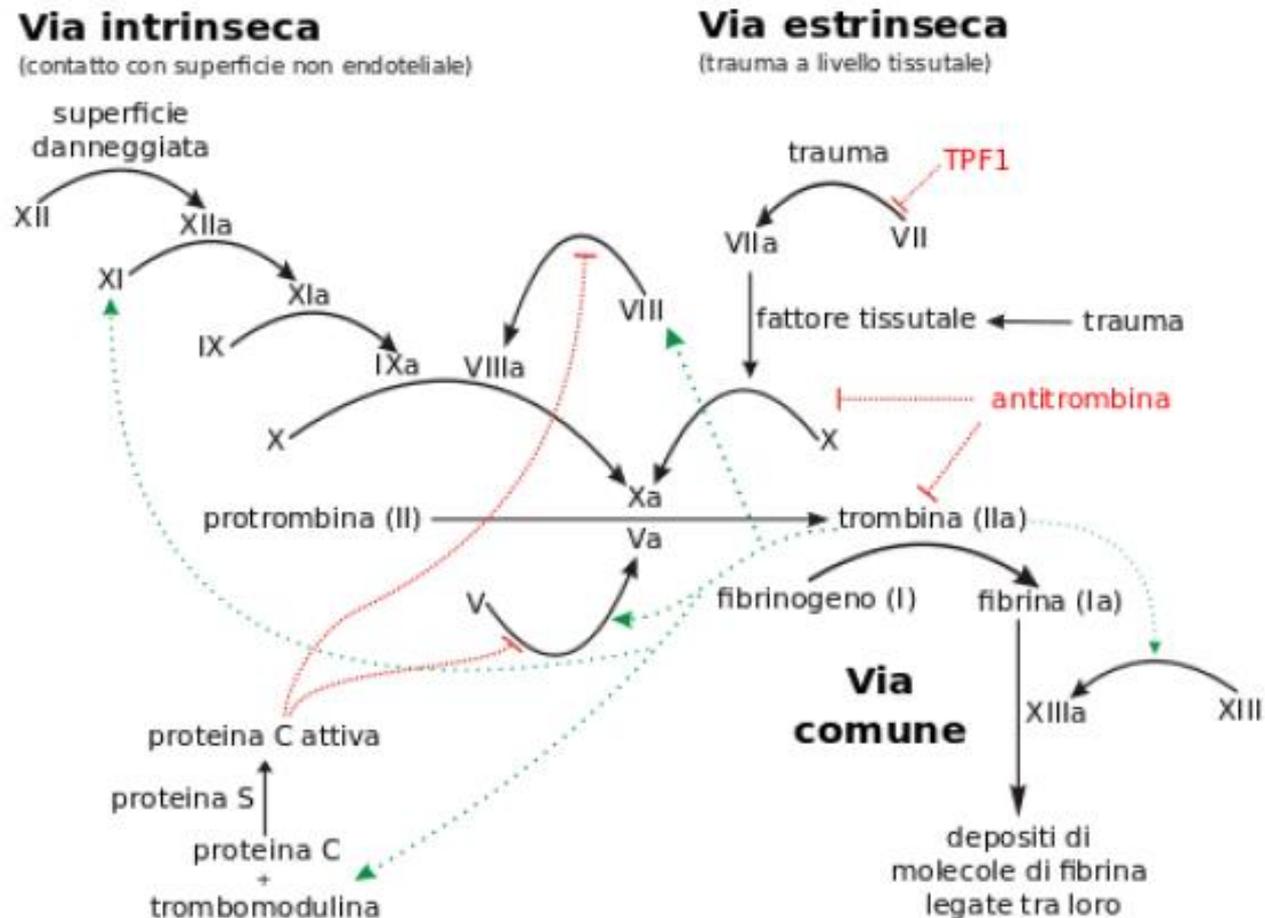


# EMOSTASI



# emostasi

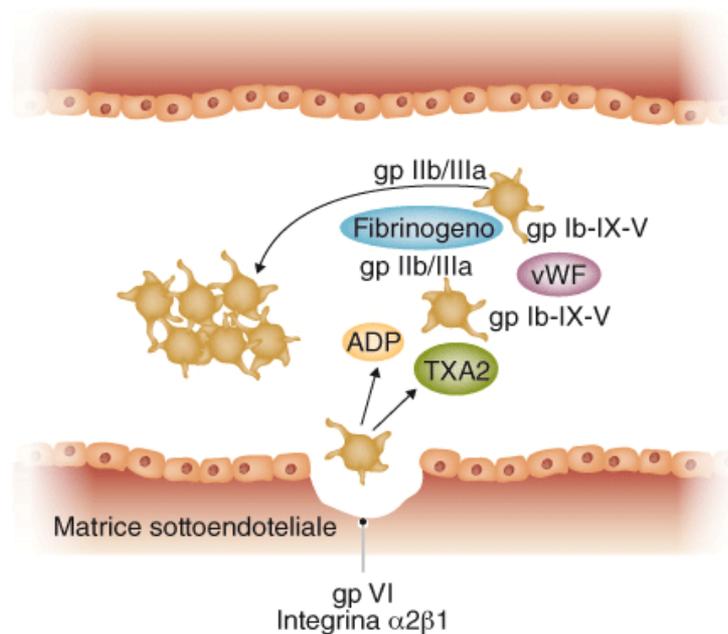
La coagulazione è promossa dalle due vie coagulative intrinseca ed estrinseca. Quest'ultima è quella di maggior rilievo fisiologico:



# Emostasi primaria e secondaria

Il processo emostatico inizia quando il sangue viene a contatto con sostanze diverse da quelle presenti sulla superficie endoteliale delle pareti dei vasi: è costituito da una fase primaria e da una fase secondaria

- l'emostasi primaria consiste nella rapida formazione di un agglomerato di piastrine, chiamato tappo emostatico primario, nella zona della lesione; avviene in pochi secondi ed è fondamentale per arrestare la fuoriuscita di sangue dai vasi capillari e dalle venule e per riparare le micro-lesioni
- l'emostasi secondaria porta, per attivazione del sistema della coagulazione, alla formazione della fibrina, i cui filamenti rafforzano il tappo emostatico primario, dando origine al tappo emostatico secondario; richiede alcuni minuti ed è importante soprattutto per bloccare la fuoriuscita del sangue dai vasi di calibro maggiore



☞ A seguito del danno vascolare, le cellule endoteliali sintetizzano fattori che, in sinergia con fattori piastrinici, attivano la cascata coagulativa

☞ La cascata coagulativa culmina con formazione della **trombina** che riconosce selettivamente come substrato il fibrinogeno (proteina plasmatica solubile) trasformandolo in polimero insolubile: la fibrina  
Trombina e fibrina consolidano il tappo emostatico piastrinico formando il **tappo emostatico secondario**, conferendogli stabilità e resistenza alle sollecitazioni pressorie

Figura 14.2: Emostasi primaria.

L'emostasi sia fisiologica che patologica dipende da tre componenti principali che insieme danno origine al fenomeno della coagulazione:

- la **parete vascolare**
- le **piastrine**
- la cascata dei **fattori plasmatici della coagulazione**

# LA CASCATA COAGULATIVA

I fattori plasmatici della coagulazione (denominati con numeri romani da I a XIII) costituiscono una cascata di enzimi che si attivano e si inattivano in sequenza

In condizioni normali la velocità di questa cascata è relativamente ridotta ma non assente: quindi la vita media dei fattori della coagulazione è generalmente bassa (da alcune ore ad alcuni giorni)

La velocità di questa cascata di reazioni viene accelerata in modo esponenziale dal danno tissutale con produzione di forme attive dei fattori, denominate dalla lettera **a**

Si possono distinguere due vie principali di attivazione della coagulazione: intrinseca ed estrinseca che innescano una via finale comune

---

La cascata coagulativa consiste in una serie di conversioni di pro-enzimi inattivi in enzimi attivi secondo il seguente schema:

- *un enzima (il fattore attivato) agisce su un substrato (il fattore successivo nella forma non attiva) in presenza di un cofattore che accelera la reazione*
-

Tabella 14.1. Fattori della coagulazione: caratteristiche principali. HMWK: high molecular weight kininogen

fattore	denominazione	emivita (h)	concentrazione plasmatica (mg/100mL)	percentuale richiesta per l'emostasi	peso molecolare (kDa)
<b>I</b>	fibrinogeno	90	200-400	30	340
<b>II</b>	protrombina	60	20	40	70
<b>III</b>	fattore tissutale				46
<b>V</b>	pro-accelerina o fattore labile	18	0.5-1	10-15	330
<b>VII</b>	pro-convertina	6	0.2	5-10	48
<b>VIII</b>	fattore anti-emofilico A	14	0.05-0.15	10-40	300
<b>IX</b>	fattore anti-emofilico B (di Christmas)	25	0.3-0.4	10-40	54
<b>X</b>	fattore di Stuart	40	0.6-0.8	10-15	55
<b>XI</b>	precursore plasmatico della tromboplastina	50	0.4	20-30	180
<b>XIII</b>	fattore stabilizzante la fibrina	96	2.5	1-5	320
<b>XII</b>	fattore di Hageman	55	0.3	0	75
<b>HMWK</b>	chininogeno ad alto peso molecolare	168	0.7	0	110
<b>PK</b>	precallicreina (fattore di Fletcher)		0.15-0.5	0	85

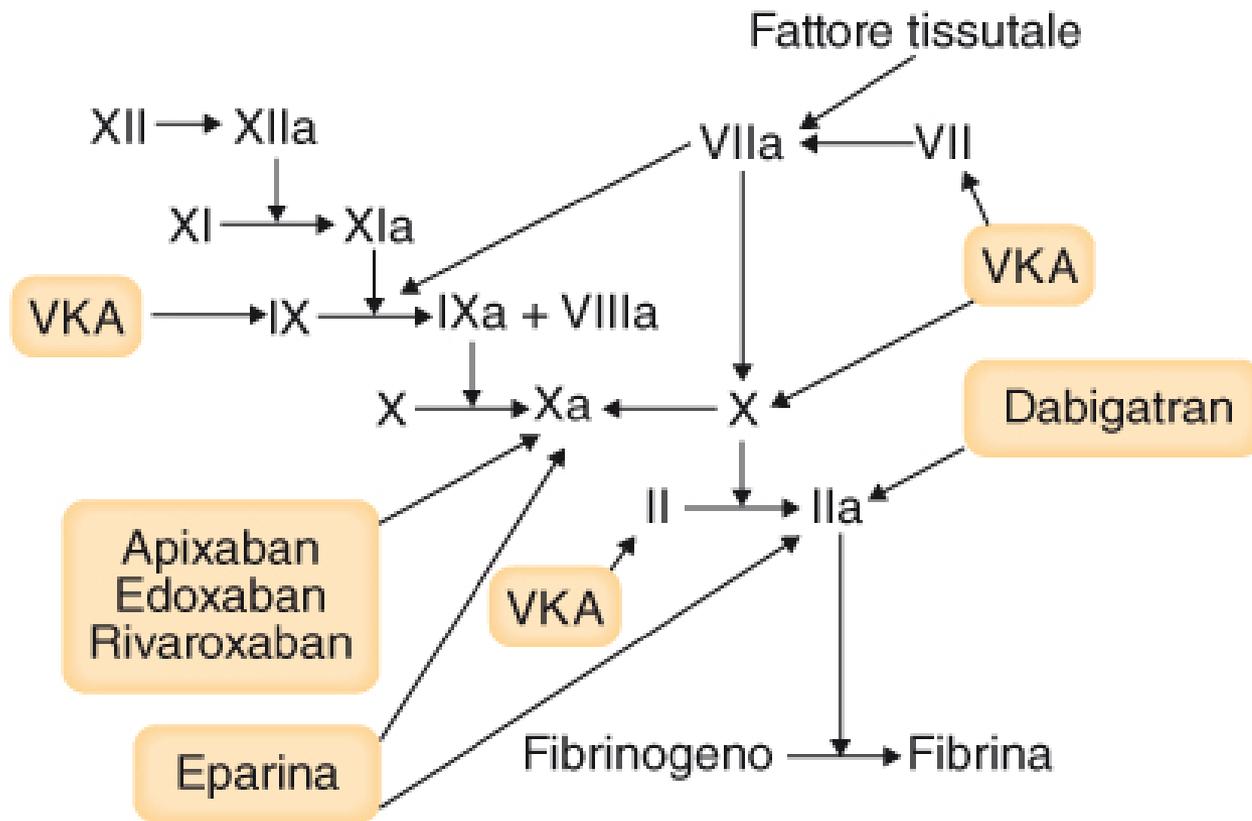
**Tabella 14.1** Numerazione dei fattori (F) della coagulazione

Numero	Nome	Origine	Funzione
F1	Fibrinogeno	Fegato	Precursore della fibrina; stabilizza il coagulo
FII	Protrombina	Fegato	Precursore della trombina; attiva fibrinogeno, FV, FVIII, FXI, FXIII e si lega a trombomodulina per attivare la proteina C
FIII	Fattore tissutale (TF); tromboplastina tissutale	Endotelio	Contenuto nei fibroblasti perivascolari e nelle cellule epiteliali; si lega al FVII per formare il complesso estrinsecasi che attiva la cascata coagulativa
FIV (Ca)	Calcio		Media il legame dei terminali gamma-carbossilici dei fattori della coagulazione ai fosfolipidi della parete delle piastrine
FV	Proaccelerina; fattore labile	Piastrine, granuli $\alpha$	Cofattore di FXa nel complesso protrombinasico che attiva la protrombina
FVII	Proconvertina; fattore stabile	Fegato	Lega il TF per formare il complesso extrinsecasi che attiva la cascata coagulativa
FVIII	Fattore anti-emofilico A	Endotelio	Cofattore di FIXa nel complesso tenasico che attiva FX
FIX	Fattore anti-emofilico B; Fattore di Christmas	Fegato	Si lega al FVIII a formare il complesso tenasico; attiva FX
FX	Fattore di Stuart-Prower	Fegato	Si lega al FV a formare il complesso protrombinasico; attiva la protrombina
FXI	Fattore anti-emofilico C; antecedente tromboplastinico plasmatico	Fegato	Attiva FIX
FXII	Fattore di Hageman	Fegato	Attiva prekallikreina e FXI; attivatore della via intrinseca (principalmente in vitro)
FXIII	Fattore stabilizzante la fibrina	Fegato	Attivato dalla trombina; catalizza la formazione di legami covalenti tra due monomeri adiacenti di fibrina, per rendere la fibrina e il coagulo stabili
PK	Precallicreina; fattore di Fletcher	Endotelio	Attiva il FXII
HMWK	Chininogeno ad alto peso molecolare; fattore di Fitzgerald	Fegato ed endotelio	Cofattore della via intrinseca e mediatore di infiammazione; non ha attività catalitica intrinseca
VWF	Fattore di von Willebrand	Endotelio e megacariociti	Si lega e stabilizza il FVIII; media l'aggregazione piastrinica

Tabella 14.3 Test dell'emostasi

Test di I livello (screening)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT)</li><li>• Tempo di protrombina (PT)</li><li>• Fibrinogeno (metodo funzionale)</li><li>• Conta piastrinica</li><li>• Test di funzionalità piastrinica (es. PFA)</li></ul>
Test di II livello (approfondimento)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Test di miscela</li><li>• Tempo di trombina</li><li>• Determinazione dei fattori della coagulazione con metodi coagulativi</li><li>• Fattore di Von Willebrand antigenico (WVF:Ag)</li><li>• Fattore di Von Willebrand come cofattore ristocetinico (WVF:RCo)</li><li>• Aggregazione piastrinica</li></ul>
Test di III livello
<ul style="list-style-type: none"><li>• Determinazione dei fattori della coagulazione con metodi immunologici</li><li>• Fibrinogeno (metodo antigenico)</li><li>• Fattore di Von Willebrand come attività di legame al collagene (WVF:CB)</li><li>• Fattore di Von Willebrand multimerico</li><li>• <math>\alpha</math>2-antiplasmina</li><li>• Biologia molecolare</li><li>• Citofluorimetria e microscopia elettronica per lo studio delle piastrine</li></ul>

- Valutazione via estrinseca: indagata attraverso il **tempo di protrombina** o **“tempo di Quick”**.
  - Al campione viene aggiunto un eccesso di **calcio** annullando gli effetti anticoagulanti e consentendo al sangue di tornare a coagulare; e **tromboplastina**, estratto tissutale che mima il fattore tissutale liberato normalmente dalle cellule traumatizzate che attiva la via estrinseca. Questo esame consente di valutare l'andamento di tutti i fattori che compongono via estrinseca e comune inoltre consente di valutare l'efficacia degli anticoagulanti orali.
- Valutazione via intrinseca: indagata attraverso il **tempo di tromboplastina parziale attivata**.
  - Al campione viene aggiunto un eccesso di **calcio** annullando gli effetti anticoagulanti e consentendo al sangue di tornare a coagulare; e un attivatore della fase di contatto come **fosfolipidi** anionici, silice... Il termine "parziale" sta a indicare che tra i reagenti non vi è la tromboplastina. Questo esame consente di valutare l'andamento di tutti i fattori che compongono via intrinseca e comune. Inoltre consente di valutare l'efficacia della terapia anticoagulante con eparina sul paziente.



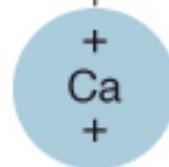
**Figura 14.7:** Azione dei farmaci anticoagulanti.

Il sistema di controllo deputato alla regolazione della coagulazione è un sistema di tipo inibente affidato a sostanze anticoagulanti fra cui le principali sono:

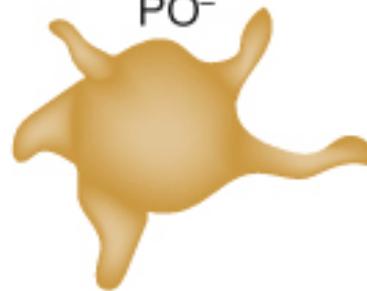
- **Antitrombina III**: l'antitrombina rappresenta il più importante inibitore della trombina (IIa) e di molti altri fattori della coagulazione, soprattutto Xa. L'azione di questa proteina è notevolmente potenziata dall'eparina.
- **Plasmina**: deriva dall'attivazione del plasminogeno operata da attivatori tissutali del plasminogeno, trombina, fibrina, la reazione catalizzata dall'enzima attivo è la trasformazione della fibrina insolubile, propria del coagulo, in prodotti di degradazione della fibrina.
- **Trombomodulina**: è attivata dall'interazione con due proteine circolanti: proteina C + proteina S.
- Una volta attivata la trombomodulina lega la trombina variandone la specificità, la quale degrada il fattore V e fattore VIII che sono fattori acceleranti fino a 400 mila volte la coagulazione. Chiaro che se vengono inibiti questi fattori inibita sarà la coagulazione stessa.

Fattore della coagulazione

COO<sup>-</sup>



PO<sup>-</sup>



**Figura 14.3:** Ruolo del calcio nell'emostasi secondaria.

## Tipi di sostanze anticoagulanti

☞ Al di fuori del circolo il sangue può essere mantenuto liquido rimuovendo tutto il fibrinogeno oppure aggiungendo sostanze anticoagulanti

Si distinguono due gruppi di sostanze ad azione anticoagulante:

- sostanze chelanti il calcio, che di fatto sottraggono il calcio alla cascata coagulativa
- inibitori della trombina

## Sostanze chelanti il calcio

*Tabella 14.2. Utilizzo delle sostanze chelanti il calcio. Diverse molecole ad attività anticoagulante vengono utilizzate per impedire la formazione del coagulo in vitro a seconda del tipo di analisi che si vuol compiere. VES: velocità di eritro-sedimentazione; EDTA: acido etilendiamminotetracetico*

sostanza	caratteristiche peculiari	utilizzo	codice colore
citrato	azione reversibile non tossico	trasfusioni determinazione della VES conta delle piastrine quantificazione dei fattori della coagulazione	provetta con tappo blu chiaro
fluoruro di sodio		glicemia	provetta con tappo grigio per glicemia contenente inibitore della glicolisi
EDTA	azione irreversibile soluzione di sali di Na e K	emocromo	provetta con tappo viola/lavanda
eparina	esalta l'attività dell'anti-trombina	non può essere usata per emocromo perché induce aggregati di leucociti e piastrine	provetta con tappo verde