

Esami di laboratorio su sangue e urine

Informazioni sulle analisi

Marcatori Tumorali

La logica del marcatore tumorale

I marcatori tumorali sono sostanze prodotte direttamente dal tumore, come ormoni, enzimi o altre proteine, più o meno correlate con la crescita numerica delle cellule tumorali oppure sono sostanze prodotte dall'organismo in risposta al tumore, come le proteine della fase acuta dell'infiammazione.

Il marcatore è un segnale che indica uno stato di malattia prima della comparsa dei sintomi clinici. Il marcatore tumorale è un segnale di neoplasia o di evoluzione di neoplasia in assenza di segni clinici, capace di indirizzare in modo più preciso una diagnosi iniziale o una diagnosi di ripresa di malattia.

I marcatori tumorali che sono entrati nella routine clinica sono i marcatori tumorali circolanti in quanto sono facilmente accessibili con un semplice prelievo di sangue, si possono ripetere nel tempo e sono dosabili in ogni laboratorio.

Caratteristiche del marcatore tumorale

Le caratteristiche che il marcatore tumorale deve avere dipendono dall'informazione che il clinico oncologo vuole avere da questo esame.

Nella diagnosi precoce di neoplasia o addirittura nella identificazione di soggetti a rischio di ammalare di tumore (screening) il marcatore tumorale deve essere a) sensibile, cioè deve essere presente in tutti i pazienti con una determinata neoplasia, e b) specifico, cioè deve essere una caratteristica peculiare del tumore e deve essere assente in tutti i soggetti non neoplastici. Un marcatore tumorale ideale per essere usato nello screening dovrebbe avere una sensibilità e una specificità del 100% per evitare dei valori falsamente negativi (marcatore tumorale negativo in soggetto neoplastico) o dei valori falsamente positivi (marcatore tumorale positivo in soggetto con patologia benigna).

Elevata sensibilità e specificità sono necessarie anche quando il marcatore tumorale è richiesto per identificazione precoce di ripresa di malattia.

Se il marcatore è dosato per monitorare la terapia è necessario che sia correlato alla massa tumorale affinché le variazioni della concentrazione del marcatore riflettano quelle del tumore

La realtà del marcatore tumorale

La ricerca insegue da sempre lo "specifico" del tumore, una caratteristica cioè che il tumore abbia in più, e non in meno, rispetto al normale e sulla quale fare leva per colpire la cellula tumorale. Purtroppo la cellula tumorale sa mimetizzarsi molto bene e presenta caratteristiche molto simili alla cellula normale, nonostante il suo comportamento così poco normale.

Nessuno dei marcatori tumorali che oggi si conoscono è una prerogativa specifica del tumore in quanto sono tutte sostanze presenti anche in altre condizioni, non esclusa la normalità.

Valore soglia del marcatore tumorale

Il marcatore tumorale qualitativo, quello cioè presente solo nel tumore, attualmente non esiste e la discriminazione tra il soggetto neoplastico e non neoplastico avviene su base quantitativa tramite la definizione di un valore soglia. Questo valore deriva dalla valutazione statistica della distribuzione del marcatore tumorale in un gruppo di soggetti sani di riferimento (generalmente sono donatori di sangue) e deve conciliare da un punto di vista clinico il massimo di sensibilità con il massimo di specificità.

Valori falsamente positivi e falsamente negativi del marcatore tumorale

La definizione della soglia di normalità del marcatore tumorale non esclude la possibilità di commettere errori di classificazione.

Valori di marcatore tumorale negativi non escludono la presenza di un tumore ma possono essere dovuti per esempio a un tumore molto piccolo o a un tumore molto grosso, ma poco vascolarizzato, o alla prevalenza nel tumore di cellule che non rilasciano il marcatore. Questi valori sono definiti falsi negativi

Al contrario, valori di marcatore tumorale positivi possono essere dovuti a cause non neoplastiche diverse, tra le quali

- a) la presenza di patologie benigne acute o croniche di tipo reattivo-infiammatorio a carico dell'organo sospettato di tumore,
- b) abitudini di vita, come il fumo o l'alcool,
- c) sport estremi,
- d) manovre diagnostiche,
- e) interventi chirurgici.

Questi valori sono definiti falsi positivi.

Il numero dei valori falsamente positivi o negativi può variare aumentando o diminuendo il valore soglia, ma in questo caso il miglioramento della sensibilità andrà a scapito della specificità e viceversa.

Valori falsamente positivi o falsamente negativi possono essere dovuti anche ai metodi di dosaggio (interferenze, imprecisione, reagenti impiegati, ecc.) o a problemi legati al campione di sangue sul quale viene effettuato il dosaggio del marcatore tumorale.

Ruolo clinico dei marcatori tumorali

Al momento nessun marcatore tumorale ha caratteristiche di sensibilità e specificità tali da essere usato nella diagnosi precoce e/o screening di massa di una neoplasia. Invece, in associazione ad altre indagini strumentali, i marcatori tumorali possono aiutare il clinico nella diagnosi differenziale tra patologia benigna e maligna. La fase nella quale i marcatori tumorali trovano migliore applicazione è l'identificazione precoce di recidive o metastasi nel paziente neoplastico libero da malattia. Infatti, il problema del valore soglia è superato in questo caso dal fatto che si definisce un valore soglia fisiologico per ogni paziente, costruito sull'andamento del marcatore durante il controllo. Un innalzamento del marcatore è fortemente significativo di ripresa di malattia, purché il valore del marcatore sia confermato da altri due o tre dosaggi successivi e sia stata esclusa qualsiasi patologia benigna concomitante. Purtroppo non è vero il contrario, cioè non sempre un valore negativo di marcatore esclude la presenza di malattia. Il marcatore tumorale può essere richiesto dal clinico anche durante il monitoraggio della terapia in quanto le variazioni della concentrazione del marcatore riflettono per lo più il successo o l'insuccesso di una terapia. Anche in questo caso, però, valori negativi di marcatore non sono sempre significativi di risposta alla terapia.

Dosaggio dei marcatori tumorali circolanti

I marcatori tumorali circolanti si dosano nel siero con metodi immunometrici che utilizzano anticorpi che riconoscono in modo specifico un dato marcatore (anticorpi monoclonali). Questi metodi hanno dimostrato di avere una sensibilità e una specificità analitica migliore di altri test.

Gli anticorpi monoclonali hanno la caratteristica di essere prodotti in quantità illimitate, di essere identici tra loro e quindi di garantire la ripetibilità dei risultati, per lo meno all'interno di ogni tipo di kit commerciale.

Il dosaggio prevede che gli anticorpi monoclonali riconoscano nel sangue il marcatore che di volta in volta si vuole misurare e che la quantità di marcatore riconosciuto sia rilevata attraverso un "tracciante" legato agli anticorpi monoclonali.

Questo tracciante può essere un radioisotopo (¹²⁵I) (dosaggio IRMA o RIA) o sostanze alternative, come enzimi, sostanze fluorescenti o chemiluminescenti (dosaggi EIA, FIA, LIA).

I metodi IRMA sono considerati i metodi di riferimento ma, per ragioni pratiche, nei laboratori vengono maggiormente usati i metodi alternativi.

- **Alfafetoproteina (AFP)**

E' presente nei tessuti fetali e dopo la nascita diminuisce fino a raggiungere nell'adulto valori molto bassi.

E' il marcatore del tumore al fegato (epatocarcinoma), ma può innalzarsi anche in presenza di rigenerazione epatica, come nella cirrosi e nella epatite virale. In questi casi, però, l'innalzamento è temporaneo.

Viene anche usata come marcatore di alcuni tumori del testicolo e dell'ovaio in fase diagnostica, durante monitoraggio della ripresa di malattia e durante il monitoraggio della terapia.

- **Antigene carboidrato 15-3 (CA 15-3)**

E' associato al tumore mammario, ma solo negli stadi avanzati

Dosaggi ripetuti nel tempo sono utili per il riconoscimento precoce di ripresa di malattia e di risposta al trattamento.

Valori falsamente positivi possono essere causati da patologie reumatiche.

- **Antigene carboidrato 19-9 (CA 19-9)**

Rappresenta il marcatore più utile per il tumore pancreatico, ma può essere usato anche per tumori del colon-retto in associazione con il CEA, delle vie biliari e dello stomaco.

Il dosaggio del CA 19-9 è raccomandato in fase di valutazione della estensione del tumore e di monitoraggio post-operatorio. Valori molto elevati si possono osservare in presenza di valori alti di bilirubina.

- **Antigene carboidrato 125 (CA 125)**

E' il marcatore del tumore ovarico.

Valori falsamente positivi si possono trovare in presenza di versamento pleurico o versamento ascitico di natura benigna e anche in caso di cisti ovarica. Il CA125 è utile nel monitoraggio delle pazienti con tumore ovarico operato: un incremento persistente di CA 125 è invariabilmente associato a una ripresa di malattia. Durante la chemioterapia, il dosaggio del CA 125 può fornire informazioni sulla risposta al trattamento: valori elevati sono generalmente associati a una non risposta al trattamento.

- **Antigene carcinoembrionario (CEA)**

E' considerato il marcatore clinicamente più utile nelle neoplasie maligne del colon-retto, anche se nel 50% di questi tumori il CEA ha valori normali (inferiori a 5 ng/ml).

Il CEA può innalzarsi anche in presenza di altre patologie neoplastiche, (come la mammella, il polmone, lo stomaco, il pancreas), di patologie infiammatorie a carico di diversi organi (colon-retto, fegato, polmone, rene), o in assenza di patologie specifiche, come nei fumatori.

E' utile soprattutto per la identificazione precoce di recidive o metastasi durante il controllo del tumore colon-rettale post-intervento chirurgico e per monitorare la risposta ai trattamenti. Il CEA test può anche essere usato nel controllo del tumore polmonare e della mammella.

- **Antigene prostatico specifico (PSA)**

E' un marcatore specifico della prostata ma non del tumore prostatico in quanto può elevarsi anche in caso di ipertrofia prostatica benigna.

Il dosaggio del PSA è utile per la diagnosi di tumore prostatico, in associazione con l'esplorazione rettale e l'ecografia.

Generalmente i soggetti normali hanno livelli di PSA inferiori a 4 ng/ml, ma questi valori possono alzarsi con l'età.

Valori compresi tra 4 e 10 ng/ml (detta zona grigia) sono generalmente dosati nei soggetti con patologia prostatica benigna, ma possono essere presenti anche in una elevata percentuale di tumori prostatici

In caso di dubbio diagnostico viene effettuata la biopsia prostatica.

Valori di PSA superiori a 10 ng/ml sono fortemente suggestivi di presenza di tumore prostatico, ma possono essere presenti anche nelle patologie prostatiche benigne. Con questi valori la biopsia prostatica viene sempre eseguita.

Il PSA nel siero può essere legato o in forma libera (PSA libero), e la somma delle due forme costituisce il PSA totale.

Il rapporto tra il PSA libero e il PSA totale (FPSA/TPSA) è stato introdotto nella routine clinica per migliorare la diagnosi differenziale tra patologia prostatica benigna e maligna nella zona grigia di PSA e ridurre le biopsie prostatiche.

Il dosaggio del PSA è molto utile per il rilievo di ripresa di malattia e per controllare l'andamento della terapia.

- **Calcitonina (CT)**

E' il marcatore del carcinoma midollare della tiroide ed è l'unico esempio di marcatore con sensibilità e specificità tale da essere utilizzato sia nello screening di rischio di tumore che nella diagnosi di tumore.

Infatti la calcitonina viene usata nello screening dei familiari dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide a rischio di ammalare di questo tumore che viene trasmesso geneticamente.

Inoltre, valori di calcitonina superiori al valore soglia assumono significato diagnostico in quanto riferibili solo alla patologia neoplastica.

Nei pazienti operati, il dosaggio della calcitonina viene richiesto per controllare la ripresa di malattia.

- **Carcinoma a cellule squamose (SCC)**

E' usato come marcatore dei tumori squamosi della cervice uterina, del polmone e dell'esofago.

Si innalza soprattutto negli stadi avanzati della malattia ed è utile per il monitoraggio della terapia.

- **Cromogranina A**

E' un marcatore utilizzato in alcuni casi di tumore neuroendocrino, come il feocromocitoma, il neuroblastoma, il carcinoide intestinale e il tumore polmonare a piccole cellule, sia come ausilio diagnostico che per monitorare la terapia. Sembra inoltre che la presenza della cromogranina A possa dare informazioni utili sulla aggressività di alcuni tumori non neuroendocrini, come il tumore prostatico, e, di conseguenza, sul piano terapeutico.

- **Enolasi neurone specifica (NSE)**

E' usato come marcatore del tumore polmonare a piccole cellule, una delle forme di tumore del polmone, e dei tumori neuroendocrini.

Può essere richiesto come ausilio diagnostico, ma è particolarmente utile per valutare la risposta alla terapia.

- **Frammento 21-1 della citocheratina 19 (Cyfra 21-1)**

E' usato come marcatore di diversi tipi di tumore polmonare e il suo valore nel sangue è proporzionale alla massa del tumore e alla sua aggressività.

Valori oltre la norma possono essere dovuti a cause non neoplastiche, come alcune patologie benigne polmonari associate a infezione acuta.
E' utile nel predire la risposta alla terapia.

- **Gonadotropina corionica umana (HCG)**

Viene usata come marcatore di alcuni tumori del testicolo e dell'ovaio in associazione con l'AFP e con la stessa utilità clinica.
Inoltre, l'HCG è fondamentale per la diagnosi e il monitoraggio del corioncarcinoma.

- **S 100**

E' il marcatore usato per monitorare il paziente operato di melanoma.
Un innalzamento dell'S100 durante il controllo del paziente dopo asportazione del melanoma è fortemente suggestivo di ripresa di malattia.
L'S100 viene utilizzato anche per monitorare la risposta alla terapia.

- **Tireoglobulina (TG)**

E' usato come marcatore di metastasi nel controllo del paziente con tumore tiroideo, dopo asportazione chirurgica.
Valori elevati possono essere dovuti anche a ipertiroidismo o a tiroiditi tossiche.

Chimica Clinica

- **Albuminemia**
v.n. 3.5–5.0 g/dl

L'albumina costituisce il 60% delle proteine del sangue e ha la funzione principale di mantenere costante il volume plasmatico attraverso la regolazione dell' equilibrio osmotico del sangue (scambio dei liquidi tra il sangue e i vari tessuti). Svolge inoltre un ruolo nel trasporto di alcune molecole, quali gli acidi grassi, bilirubina, ormoni e farmaci, rendendole solubili nel siero.

Un aumento dell'albumina nel sangue si osserva negli stati di grave disidratazione (vomito prolungato, diarrea, ustioni estese).

Una diminuzione dell'albumina si osserva in caso di insufficiente apporto (digiuno prolungato, dieta ipoproteica), ridotto assorbimento (vomito, diarrea, ecc), ridotta sintesi di albumina (epatopatie acute e croniche), perdita (nefropatie, emorragie, versamenti pleurici e ascitici, ecc), diluizione del sangue (somministrazione di preparati in vena, scompenso cardiaco), patologie neoplastiche, stati catabolici cronici.

- **Albuminuria**
v.n. < 150 mg/dl

Il dosaggio dell'albumina nelle urine è utile in caso di diminuita concentrazione nel sangue.

- **Amilasemia**
v.n. 28-100 U/l

L'alfa-amilasi è un enzima digestivo capace di scindere a pH neutro i polisaccaridi in disaccaridi. E' prodotta dal pancreas, ghiandole salivari, fegato, intestino tenue, ovaio e reni ed è eliminata attraverso le urine. In condizioni di normalità, la alfa-amilasi è presente nel sangue solo in piccole quantità, essendo invece secreta nel dotto pancreatico attraverso il quale fluisce nel duodeno per partecipare ai processi digestivi. Si distingue l'amilasi pancreatica (P) da quelle extrapancreatiche (S).

Un aumento dell'alfa-amilasi nel sangue si osserva nelle affezioni pancreatiche (pancreatite acuta, pancreatite cronica, complicanze delle pancreatiti, trauma pancreatico, calcolosi dei dotti pancreatici, tumore pancreatico) e nelle affezioni extrapancreatiche (orecchioni, epatite, cirrosi, calcoli biliari, ulcera peptica, infarto intestinale, alcolismo, neoplasie varie, ustioni, shock traumatico, ipertiroidismo).

Il dosaggio associato della amilasemia e della lipasemia, il cui aumento è un segno inequivocabile di danno pancreatico, consente una diagnosi differenziale di patologia a carico del pancreas. Aumenti di 5 volte della amilasi e di 3 volte della lipasi sono fortemente indicativi di pancreatite acuta.

Per il dosaggio dell'amilasi sospendere l'assunzione di alcolici e di farmaci interferenti (morfina, codeina, clorotiazina, corticosteroidi, contraccettivi orali, pancreozimina, secretina).

- **Amilasuria**
v.n. 460 U/l

L'impiego del dosaggio dell'amilasi nelle urine è limitato alla diagnosi di pancreatite acuta, dove l'amilasi aumenta fino a 3 volte e tale aumento permane per 7-10 giorni dopo il ritorno a livelli normali della amilasi del sangue.

- **Azotemia**
v.n. 10-50 mg/dl

Nel sangue esiste azoto legato a proteine (azoto proteico) con funzione biologica e azoto legato ai prodotti di degradazione delle proteine (azoto non proteico). L'azotemia è la quantità di azoto non proteico, derivante cioè da aminoacidi, acido urico, creatina, creatinina, urea, presente nel sangue. In particolare l'azotemia riflette il contenuto di urea nel sangue, che è il principale prodotto di degradazione delle proteine.

L'urea è sintetizzata dal fegato ed eliminata quasi totalmente per via urinaria.

Un aumento della azotemia si osserva principalmente nelle insufficienze renali croniche (glomerulonefrite, pielonefrite, diabete mellito) e acute (ipertensione maligna, glomerulonefrite). Condizioni di iperazotemia si riscontrano anche in caso di ostruzione del tratto urinario, di ipercatabolismo proteico, di malattie del sistema nervoso centrale, di endocrinopatie, di squilibrio idroelettrico (disidratazione, iperidratazione) e di assunzione di farmaci (cortisonici, antibiotici e diuretici).

- **Azoturia**
v.n. 12-20 g/24h

L'urea è escreta dal rene per il 90%. La quantità eliminata varia secondo il contenuto proteico della dieta.

Un aumento di azoto nelle urine si osserva in caso di dieta iperproteica, di ipercatabolismo proteico (febbre, ipertiroidismo, ustioni, diabete mellito, infezioni gravi) di epatopatie da ritenzione idrosalina.

Una diminuzione di azoto nelle urine si osserva in caso di dieta ipoproteica, di epatopatie gravi (cirrosi), di insufficienza renale e ipotiroidismo.

- **AST-ALT (Aminotransferasi o Transaminasi sieriche)**
v.n. AST donna 0-32 U/l
v.n. ALT donna 0-31 U/l
v.n. AST uomo 0-38 U/l
v.n. ALT uomo 0-41 U/l

Le transaminasi sono enzimi che catalizzano il trasferimento reversibile di un gruppo amminico tra un aminoacido e un chetoacido.

Le transaminasi più note sono l'alanina aminotransferasi (ALT), precedentemente nominata glutamico-piruvico transaminasi (GPT), e la aspartato aminotransferasi (AST), precedentemente nominata glutamico-ossalacetico transaminasi (GOT). Entrambe richiedono la presenza della vitamina B6 per esplicare la loro attività enzimatica.

Sono presenti in molti tessuti, anche se i livelli più alti sono nel fegato. Negli epatociti, l'attività AST è di circa 3-4 volte più elevata di quella ALT e l'AST, oltre che nel fegato, è presente in quantità notevole anche nel miocardio e nel muscolo scheletrico.

Un aumento di AST e ALT si osserva in presenza di epatopatie (epatiti virali, epatiti con o senza ittero, epatiti da mononucleosi, avvelenamento da Amanita falloide, epatopatie da farmaci, epatopatia alcolica acuta, epatite cronica, cirrosi, carcinomi epatici, fegato da shock, fegato da stasi, granulomi epatici, ittero ostruttivo), malattie sistemiche (lupus e altre collagenopatie), pancreatopatie.

Un aumento di AST si osserva in caso di miopatie (miosite, distrofie muscolari, delirium tremens, ematomi intramuscolari, traumi, interventi chirurgici), emopatie (anemia emolitica, leucemia), miocardiopatie.

- **Bilirubina sierica totale e frazionata (diretta e indiretta)**
v.n. Bilirubina totale 0.2-1.1 mg/dl
v.n. Bilirubina diretta 0.0-0.3 mg/dl
v.n. Bilirubina indiretta 0.2-0.8 mg/dl

La bilirubina deriva dalla distruzione fisiologica dei globuli rossi al termine del loro ciclo vitale e dalla degradazione della emoglobina. La quota prodotta è riversata nel sangue dove si lega all'albumina, viene captata dagli epatociti nei quali è legata ad acido glicuronico ad opera delle UDP glucuronil transferasi (bilirubina diretta) e secreta attraverso la bile nell'intestino. Qui la bilirubina coniugata è ridotta dalla flora batterica a pigmenti biliari (bilinogeni), parte dei quali è eliminata con le feci (stercobilinogeni) e parte riassorbita dal fegato e nuovamente escreta con la bile. Una parte dei bilinogeni non è captata dal fegato ed è eliminata dal rene (urobilinogeni).

La bilirubina indiretta è la bilirubina non coniugata ad acido glucuronico.

Un aumento della bilirubina diretta nel sangue si osserva in presenza di colestasi intra ed extraepatica.

Un aumento della bilirubina indiretta nel sangue si osserva nel caso di eccesso di produzione (anemie emolitiche, anemia perniziosa), di difetto di captazione da parte degli epatociti (sindrome di Gilbert tipo I,

ittero epatocellulare), di difetto di attività della UDP glucuroniltransferasi (sindrome di Gilbert tipo II, ittero dei prematuri, ittero familiare neonatale, ittero da latte materno).

Farmaci che possono causare un aumento della bilirubina: steroidi, sulfonamidi, solfaniluree, barbiturici, antibiotici, caffeina, teofillina, indometacina, allopurinolo, antitumorali.

- **Calcio sierico**
v.n. 8.6-10.2 mg/dl

Il calcio è un minerale che partecipa a diversi processi biologici, quali l'ossificazione, la coagulazione, la contrattilità dei muscoli scheletrici e del cuore, la regolazione dell'equilibrio acido-base. Il 99% del calcio è depositato nelle ossa, in equilibrio dinamico con il calcio dei liquidi extracellulari. Per mantenere questa situazione di equilibrio è necessario l'intervento di due ormoni, il paratormone (PTH) che mobilizza il calcio delle ossa e la tireocalcitonina (TCT) che favorisce la deposizione del calcio a livello osseo. La quantità eccedente di calcio viene eliminata attraverso le urine. La vitamina D permette l'assorbimento del calcio introdotto con gli alimenti.

Un aumento del calcio nel sangue si osserva in caso di eccessivo funzionamento delle ghiandole parotidi, che hanno il compito di regolare il contenuto del calcio, e in presenza di distruzione ossea (osteoporosi, tumori alle ossa primitivi o metastatici, sarcoidosi, morbo di Paget, immobilizzazione prolungata, intossicazione da vitamina D, mieloma e leucosi, patologie epatiche croniche in fase avanzata).

Una diminuzione del calcio nel sangue si osserva in caso di ipoparatiroidismo, resezione intestinale, malassorbimento e malnutrizione, cirrosi epatica, deficit di vitamina D, osteomalacia, insufficienza renale cronica.

Terapie con barbiturici e idantoinici diminuiscono i livelli di calcemia, mentre terapie diuretiche possono dare valori falsamente aumentati.

- **Calcio urinario**
v.n. 100-300 mg/24h

Il dosaggio del calcio urinario dà indicazioni sulla funzionalità renale e sulla presenza di calcoli renali.

- **CK (Creatinichinasi sierica)**
v.n. donna 26-167 U/l
v.n. uomo 38-190 U/l

La creatina chinasi, altrimenti detta creatinfosfochinasi, è un enzima che catalizza il trasferimento di un gruppo fosfato tra la creatina fosfato e l'ADP, con formazione di creatina e ATP. La creatina può essere riutilizzata dalla cellula e l'ATP fornisce l'energia per le reazioni richieste dal metabolismo cellulare.

La CK è formata da due subunità proteiche, M e B, che possono dare origine a isoenzimi diversi (MM, BB, MB).

I tessuti più ricchi di CK sono il cervello (isoenzima BB), il miocardio (isoenzima MM e MB) e il muscolo scheletrico (isoenzima MM). L'aumento di CK nel sangue è di origine muscolare, in quanto l'isoenzima cerebrale passa difficilmente la barriera ematoencefalica.

Un aumento molto elevato di CK, pari a 5 o più volte il normale, si osserva in caso di miopatia (polimiosite, dermatomiosite, infarto miocardico), distrofia muscolare.

Un aumento moderato di CK, pari a 2-4 volte il normale, si osserva a seguito di sforzi muscolari intensi, traumi, interventi chirurgici, iniezioni muscolari profonde, infarto polmonare, edema polmonare, psicosi acute deliranti.

- **Cloro sierico**
v.n. 98-110 mEq/l

Il cloro è introdotto nell'organismo sotto forma di NaCl. È distribuito quasi esclusivamente nello spazio intercellulare dove contribuisce con il sodio e altri elettroliti al mantenimento della pressione osmotica. La richiesta giornaliera di cloro è di circa 5 gr., quasi completamente assorbito a livello del piccolo intestino, e una quota analoga è escreta attraverso le urine. Le variazioni sieriche del cloro sono associate a variazioni opposte dei bicarbonati.

Un aumento del cloro nel sangue si osserva nell'insufficienza renale acuta, nell'acidosi tubulare tipo 1 e 2, nell'acidosi metabolica, nell'alcalosi respiratoria, nello scompenso cardiaco.

Una diminuzione del cloro nel sangue si osserva in caso di vomito e diarrea, acidosi respiratoria cronica, nell'alcalosi metabolica, nel morbo di Addison.

La terapia con acetazolamide può elevare il dosaggio del cloro nel sangue.

- **Cloro urinario**
v.n. 150-250 mEq/24h

L'escrezione del cloro nelle urine è normalmente proporzionale alla escrezione del sodio.

- **Colesterolo sierico**
v.n. < 200 mg/dl

Il colesterolo è una sostanza presente in tutti i tessuti e in particolare nel cervello, nella bile e nel sangue. E' fondamentale per l'organismo umano in quanto interviene nella formazione degli ormoni sessuali e steroidei, della vitamina D, dei sali biliari e delle membrane cellulari. Il colesterolo presente nel sangue è sintetizzato dal fegato (colesterolo endogeno) ed è anche introdotto con i cibi di origine animale (colesterolo esogeno). La produzione è di circa 1 grammo al giorno, mentre l'organismo ne assume 300-600 mg con i cibi; un aumento di colesterolo nella dieta diminuisce la quota di colesterolo endogeno.

Il colesterolo è trasportato dal fegato ai tessuti da lipoproteine a bassa densità LDL (colesterolo cattivo) e dalle arterie al fegato da lipoproteine ad alta densità HDL (colesterolo buono). Le LDL possono depositare il colesterolo sulla parete delle arterie, favorendo la formazione di placche ateromatose che restringono il lume delle arterie. Al contrario le HDL rimuovono il colesterolo dalla parete delle arterie e ne favoriscono l'eliminazione dall'organismo. Il colesterolo è eliminato con la bile.

Il colesterolo nel sangue è aumentato nell'ipercolesterolemia poligenica, iperlipemia familiare multipla, malattia da accumulo di esteri di colesterolo, ipotiroidismo, sindrome nefrosica, disglobulinemia, ittero colestatico, malattia di Cushing, diabete mellito, pancreatite cronica, glomerulonefriti.

Il colesterolo nel sangue è diminuito nell'ipertiroidismo, insufficienza epatica, anemia, cachessia, malnutrizione, morbo di Addison, broncopneumopatia cronica ostruttiva, gravi infezioni.

- **Colesterolo-HDL sierico**
v.n. > 35 mg/dl

E' contenuto in lipoproteine ad alta densità.

E' aumentato nelle diete ricche di acidi grassi poliinsaturi, terapie farmacologiche (contraccettivi orali, insulina, vitamina C, idantoinici, clofibrato), assunzione di alcool, cirrosi biliare primitiva, epatite cronica.

E' diminuito nel diabete mellito, nefropatia, epatopatia, malattie infettive. La sua diminuzione costituisce un fattore di rischio aterogenico (infarto miocardico, vasculopatie cerebrali, periferiche, ecc.).

- **Colinesterasi sierica (pChE)**
v.n. 5300-12900 U/l

Le colinesterasi sono enzimi che idrolizzano vari esteri della colina. La colinesterasi sierica è detta pseudocolinesterasi per distinguerla dalla acetilcolinesterasi, detta anche colinesterasi vera, contenuta nei globuli rossi, nelle strutture nervose, nei muscoli e nella placenta. La pseudocolinesterasi è presente in elevata quantità nel sangue, nel fegato e nelle cellule gliali del sistema nervoso.

La acetilcolinesterasi scinde l'acetilcolina, neurotrasmettitore che depolarizza la fibra muscolare contraendola, in colina e acido acetico, interrompendo lo stimolo. L'incapacità di interrompere lo stimolo causa paralisi. La pseudocolinesterasi è in grado di idrolizzare, rispetto alla acetilcolinesterasi, una gamma più ampia di esteri della colina. Per esempio la acetilcolinesterasi non idrolizza la succinilcolina, miorelaxante che viene somministrato dagli anestesisti per ottenere una rapida paralisi e facilitare le manovre di intubazione tracheale del paziente da operare. La pseudocolinesterasi, al contrario, è inattiva in pochi secondi. Alcuni soggetti omozigoti per una variante allelica nel gene della pseudocolinesterasi non sono in grado di inattivare la succinilcolina e quindi, se trattati con tale sostanza, andrebbero incontro a paralisi persistente con apnea.

Questi soggetti a rischio possono essere identificati valutando l'effetto della dibucaina sull'attività pseudocolinesterasica. Infatti tale attività nei soggetti normali è inibita dalla dibucaina, mentre nei soggetti con variante allelica è normale.

- **Creatinina sierica**
v.n. donna 0.5-0.95 mg/dl
v.n. uomo 0.7-1.2 mg/dl

La creatinina è il prodotto terminale del metabolismo della creatina. La creatina è presente soprattutto nel muscolo scheletrico, dove partecipa, come creatina fosfato, all'immagazzinamento dell'energia. La quantità di creatinina prodotta da un individuo è proporzionale alla sua massa muscolare scheletrica. La creatinina è eliminata dal rene e viene dosata come indice di funzionalità renale.

Un aumento nel sangue della creatinina si osserva in caso di insufficienza renale, poliartrite, scompenso cardiocircolatorio, ipertiroidismo.

Una riduzione nel sangue della creatinina si osserva in caso di atrofie muscolari.

Una eccessiva attività fisica alcune ore prima del test può alterare i livelli della creatinina.

- **Creatinina urinaria**

I valori normali della creatinina urinaria dipendono soprattutto dalla massa muscolare totale.

v.n. donna 0.8-1.7 g/24 h

v.n. uomo 1.0-1.9 g/24 h

Un aumento della creatinina urinaria si osserva negli stati di ipercatabolismo (febbre, digiuno ecc), iperattività muscolare, crisi convulsive, ipotiroidismo.

Una riduzione della creatinina urinaria si osserva in caso di insufficienza renale, miopatie, ipertiroidismo, anemia e leucosi.

- **Fosfatasi alcalina sierica**

v.n. 91-258 U/l

La fosfatasi alcalina è un enzima pressochè ubiquitario con un ruolo metabolico fondamentale. Ne sono ricchi le ossa, il fegato, l'intestino, il rene, i leucociti e la placenta. E' possibile distinguere isoenzimi della fosfatasi alcalina organo-specifici.

Un aumento molto elevato (5 o più volte il normale) si osserva nella ostruzione delle vie biliari, cirrosi biliare, morbo di Paget (osteite deformante), sarcoma osteogenico

Un aumento moderato (3-5 volte il normale) si osserva nelle epatopatie, mononucleosi infettiva, metastasi ossee, osteopatie metaboliche.

Un aumento lieve (sino a 3 volte il normale) si osserva nelle epatiti virali, fratture in via di guarigione, gravidanza, bambini.

Una riduzione si osserva nell'ipotiroidismo, cachessia, scorbuto, anemie gravi.

- **gamma Glutamil transpeptidasi (gammaGT sierica)**

v.n. donne 5-36 U/l

v.n. uomini 8-61 U/l

La gammaGT è un enzima che catalizza il trasferimento di residui di acido glutammico tra peptidi e aminoacidi. E' presente in elevata quantità nel rene (tubuli renali), pancreas e fegato, localizzazioni tipiche anche della fosfatasi alcalina.

E' un indicatore molto specifico di diverse epatopatie e per questo può essere di aiuto per dimostrare se un aumento della fosfatasi alcalina sia dovuto o meno a una patologia epatica. E' un enzima indotto da farmaci e da alcool e il suo dosaggio può essere molto utile per seguire l'andamento e i risultati di terapie disintossicanti

Un aumento di gammaGT si osserva in caso di epatopatia, epatopatie alcolica acuta e cronica, metastasi epatiche, colestasi intra ed extraepatica, assunzione di fenobarbital, neoplasie renali, nefropatia diabetica, tumore del pancreas, pancreatite cronica.

- **LDH (Lattico deidrogenasi sierica)**

v.n. 240-480 U/l

L'enzima LDH catalizza la conversione reversibile del lattato in piruvato. E' praticamente ubiquitario e si presenta sotto forma di 5 isoenzimi con specificità tissutale diversa. LDH 1 e LDH 2 sono elevate nel cuore e negli eritrociti; LDH 4 e LDH 5 sono elevate nel fegato e nel muscolo; LDH 3 è elevato nel rene e nel cervello.

L'attività totale di LDH risulta elevata in qualunque patologia con danno o morte cellulare, senza specificità d'organo.

La determinazione dei livelli di attività LDH nei versamenti pleurici permette una diagnosi differenziale tra trasudato, con bassa attività LDH, ed essudato, con alta attività LDH.

Un aumento di LDH si osserva in caso di malattie cardiovascolari (infarto del miocardio, polmone, rene), epatopatie (epatite virale, metastasi, colangite), emopatie (anemie emolitiche e megaloblastiche, leucemie, linfomi), miopatie, nefropatie.

Una riduzione di LDH si osserva in caso di irradiazione.

- **Lipasi**

v.n. 13-60 U/l

Le lipasi sono enzimi prodotti dal pancreas che catalizzano la scissione dei trigliceridi contenuti nella dieta in acidi grassi e glicerolo.

Data la specificità tissutale, un aumento delle lipasi è altamente indicativo di una patologia pancreatica. Al contrario, l'amilasi, l'altro enzima importante per la diagnosi di pancreatopatie, è prodotta anche da altri tessuti e quindi è meno specifica. Inoltre, rispetto alla amilasi, i livelli di lipasi rimangono elevati anche dopo che l'amilasi si è normalizzata.

I livelli più elevati di lipasi si osservano in presenza di pancreatite acuta.

- **Sodio sierico**

v.n. 135-150 mEq/L

Il corpo umano contiene circa 60 mmol / kg di sodio, il 40% delle quali è contenuto nelle ossa e il resto nei liquidi extracellulari. L'assunzione alimentare giornaliera di sodio è di circa 150 mmol. L'eliminazione del sodio avviene per via renale, con il sudore e con le feci.

Il sodio è lo ione extracellulare quantitativamente più importante che gioca un ruolo fondamentale nella regolazione della idratazione intra ed extracellulare. L'omeostasi cellulare è mantenuta dalla pompa sodio-potassio, che trasporta il sodio all'esterno e il potassio all'interno della cellula.

Un aumento del sodio nel sangue si osserva in caso di perdite idriche non compensate (sudorazione, diarrea, diuresi osmotica, poliuria, cachessia senile, iperpiressia, coma, confusione mentale), assunzione eccessiva di sodio con scarsa assunzione di acqua, malattie endocrine (sindrome di Cushing, iperaldosteronismo).

Una diminuzione del sodio nel sangue si osserva in caso di iperlipidemia, iperprotidemia, iperglicemia, cirrosi epatica, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, vomito, diarrea, ustioni, assunzione abnorme di birra.

- **Sodio urinario**
v.n. 50-200 mEq/24h

La quantità di sodio eliminata con le urine corrisponde di solito a quella introdotta. Il dosaggio del sodio nelle urine delle 24 ore consente di valutare l'apporto giornaliero di sodio.

- **Uricemia**
v.n. donna 2.4-5.7
v.n. uomo 3.4-7.0

L'acido urico rappresenta il prodotto finale del catabolismo delle basi puriniche (costituenti degli acidi nucleici DNA e RNA) esogene ed endogene. E' scarsamente solubile in ambiente acquoso ed è presente nel sangue legato a proteine (per es. albumina).

Quando l'acido urico viene prodotto in eccesso o non viene eliminato (per lo più per via renale) con sufficiente rapidità tende ad accumularsi nel sangue e tessuti provocando diverse manifestazioni morbose:

- gotta articolare acuta, quando i cristalli di acido urico si depositano nel liquido e nei tessuti delle articolazioni
- tofi per accumulo di acido urico nei tessuti molli
- calcoli renali o nefropatia uratica quando l'acido urico precipita nelle vie urinarie o nel tessuto renale, rispettivamente
- sindrome di Lesch-Nyhan.

Un aumento dell'acido urico nel sangue si osserva per aumentato apporto alimentare di purine (legumi, frattaglie), per aumentata produzione endogena (gota primaria, malattie linfocitarie e mieloproliferative, emolisi, iperparatiroidismo, neoplasie, ascessi, ustioni, psoriasi, radio-chemioterapia) o per ridotta escrezione (nefropatie croniche, etilismo, digiuno e diete dimagranti, terapie con diuretici tiazidici e dell'ansa, salicilati a basse dosi, etambutolo).

Una diminuzione dell'acido urico nel sangue si osserva durante terapie con salicilati ad alte dosi, ACTH e cortisonici, estrogeni, dicumarolici, sulfipirazone, allopurinolo.

- **Uricosuria**
v.n. 250-750 mg/24 h

Nel 75% dei casi di gotta l'acido urico nelle urine è diminuito.