



## PTH: A CHE PUNTO SIAMO CON IL DOSAGGIO?

**M. Marangella**

S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Ordine Mauriziano, Torino

### PTH measurement: where do we stand?

*PTH measurements are widely used by nephrologists because parathyroid function is frequently altered in uremic patients, with clinical implications for bone and the cardiovascular system. This is why both national and international guidelines recommend target values for PTH. However, the reliability of PTH assays is hampered by the presence of many circulating molecular types of the hormone, which are known to have different biological effects. The so-called first-generation methods measuring all C-term fragments were replaced by second-generation ones based on the double-antibody technique; the latter were shown to be more reliable and easy to use. These methods have been widely adopted, proving helpful for diagnosis, prognosis and treatment in clinical settings. However, when different second-generation methods were compared, inconsistent values were obtained. Moreover, it was shown that they cross-reacted with N-truncated fragments, including C-term 7-84 PTH, which do not display PTH activity. The more recently introduced third-generation methods exhibit higher specificity for the 1-84 whole molecule and are not liable to interference by N-truncated fragments. When compared to intact PTH, the whole-PTH methods yield about 50% lower values, but the difference remains constant through the entire range of PTH values. Indeed, despite different absolute results either between whole and intact PTH or within identical-generation methods, there are very close correlations among them, with coefficients above 0.95. Thus, most assays can be considered reliable but the different results, if not correctly interpreted, may give rise to misinterpretation on clinical grounds. It is agreed that these differences depend on the use of both different calibration standards and antibody specificity. We conclude that, irrespective of the method used, one should clearly know what PTH is being measured, using specific reference ranges and applying specific targets. (G Ital Nefrol 2009; 26: 600-7)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Chronic kidney disease, Hyperparathyroidism, Parathyroid hormone, Intact PTH, Whole PTH

### PAROLE CHIAVE:

Insufficienza renale cronica, Iperparatiroidismo, Paratormone, PTH intatto, PTH intero

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Martino Marangella  
S.C. Nefrologia e Dialisi  
A.O. Ordine Mauriziano  
Largo Turati, 62  
10128 Torino  
e-mail: mmarangella@mauriziano.it

### INTRODUZIONE

Il Nefrologo fa ampio uso del dosaggio del paratormone (PTH) in quanto la sregolazione della funzione paratiroidea avviene nella maggior parte dei pazienti in emodialisi ed inizia a manifestarsi abbastanza precocemente in corso di IRC. In una recente casistica su oltre 58000 pazienti in emodialisi negli USA è stato visto che solo una minoranza degli stessi aveva valori compresi entro quelli di riferimento normali, con una distribuzione grossolanamente bimodale fra valori <200 pg/mL e valori >600 pg/mL, questi ultimi

rappresentando circa il 15% della popolazione totale (1). L'aumento del PTH inizia ad essere significativo quando il filtrato glomerulare si riduce al di sotto dei 60 mL/min, e questo in conseguenza della precoce riduzione dell'attività della 1-alfa-idrossilasi renale e della ritenzione fosforica (2).

È ammesso che, nei pazienti con IRC avanzata, il range di valori di PTH ritenuto accettabile è diverso da quello della popolazione normale, e le diverse Linee Guida hanno raccomandato *target* specifici per i pazienti con uremia (3, 4). Inoltre l'armamentario terapeutico a disposizione del Nefrologo per il controllo

dell'iperparatiroidismo secondario (S-HPT) si è arricchito di recente di farmaci potenti, ma anche costosi, quali i calcimimetici e gli analoghi della vitamina D. Dall'intrecciarsi di queste problematiche deriva la necessità di disporre di metodi di dosaggio del PTH affidabili, confrontabili e idonei a coprire l'ampia distribuzione di valori che si trova fra gli uremici. La materia è complicata dalle caratteristiche molecolari del PTH, in quanto le specie chimiche presenti nei campioni biologici usati per il dosaggio sono molteplici, e tali da essere rilevate in modo differenziato da metodi diversi.

In una precedente pubblicazione avevamo sottolineato come i valori misurati di PTH potessero differire a seconda del metodo utilizzato (5). Risultati sostanzialmente analoghi sono stati riportati più recentemente da altri Autori (6). Di quale sia la situazione ad oggi verrà trattato in questo articolo.

## I PTH CIRCOLANTI

Poiché i dosaggi immunometrici utilizzano anticorpi prodotti contro la molecola da dosare, l'identificazione dell'antigene, ed in particolare degli epitopi verso cui viene sviluppato l'anticorpo, riveste un'importanza cruciale. Nel caso del PTH la problematica è complicata dal fatto che le molecole circolanti sono diverse e diversa è la loro attività biologica.

La molecola intera del PTH è, come noto, costituita da 84 residui aminoacidici ma, già all'interno della ghiandola paratiroidea, è soggetta ad idrolisi con produzione di frammenti sia C- che N-terminali. La proteolisi può avvenire in diverse posizioni ed i frammenti risultanti sono molti come evidenziato in Figura 1. I frammenti C-term sono ritenuti privi di attività biologica, mentre quello N-term, il più importante è l'1-34, è biologicamente attivo, ma con emivita molto breve. Tutti questi frammenti sono potenzialmente presenti in un campione di siero per il dosaggio del PTH e, a seconda del metodo utilizzato, vengono letti o meno e con diversa specificità.

In passato si riteneva che gli effetti biologici del PTH derivassero solo dal legame con i recettori specifici per il PTH, in particolare quelli del tipo 1 (PTH/PTHrP-R1) con affinità solo per la molecola intera e per il frammento N-term 1-34. La materia si è complicata con la scoperta che i molti frammenti C-term possono modulare, per lo più in senso inibitorio, l'attività del PTH, agendo su recettori specifici (fin qui non clonati a mia conoscenza) espressi su osteociti ed osteoblasti (7, 8). Questo ha avuto riflessi importanti nella routine del dosaggio del PTH, portando alla proposta di nuovi metodi.

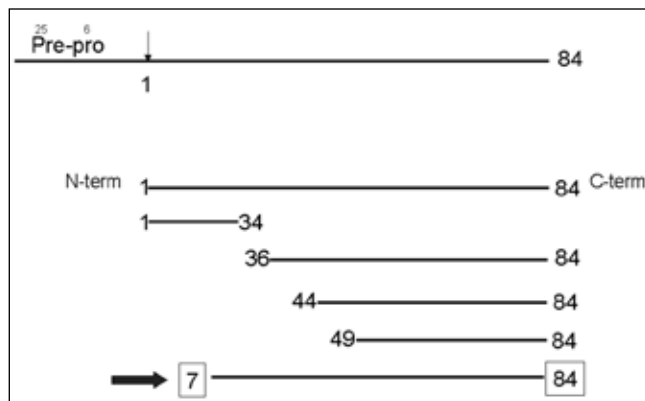


Fig. 1 - Una rappresentazione schematica dei diversi PTH circolanti. Si noti che ad oggi non è stata provata l'esistenza in vivo del frammento 7-84.

## TEST DI VERIFICA

### 1) I recettori PTH/PTHrP-R1 sono specifici per:

- Il PTH 7-84
- Solo per il PTH 1-34
- Solo per il PTH 1-84
- Per tutti i frammenti di PTH circolanti
- b+c.

### 2) L'aumento del PTH in corso di IRC inizia:

- Solo nella IRC stadio V
- Quando la fosforemia eccede i valori di 5 mg/dL
- Quando il filtrato è inferiore a 60 mL/min
- Se i livelli di calcitriolo sono inferiori a 10 pg/mL
- Quando la calcemia è inferiore a 8 mg/dL.

### 3) Fra i frammenti di PTH circolanti non vi è:

- PTH 1-34
- PTH 1-84
- PTH 36-84
- PTH 7-84
- Nessuno dei precedenti.

## CENNI STORICI SUL DOSAGGIO DEL PTH

Vale appena ricordare che i primi metodi di dosaggio del PTH, c.d. di "prima generazione", erano sensibili ai frammenti C-term. Siccome questi hanno una *clearance* soprattutto renale, risultava che in corso di IRC i livelli di PTH fossero enormemente elevati e principalmente a causa dei C-term ritenuti (9). Accanto a questi era stato proposto un metodo sensibile ai frammenti N-term (1-34), con un utilizzo reso difficilmente praticabile nella routine dalla brevissima emivita e dalla bassa concentrazione ematica di questo frammento (10). Un qualche miglioramento fu ottenuto con l'uso

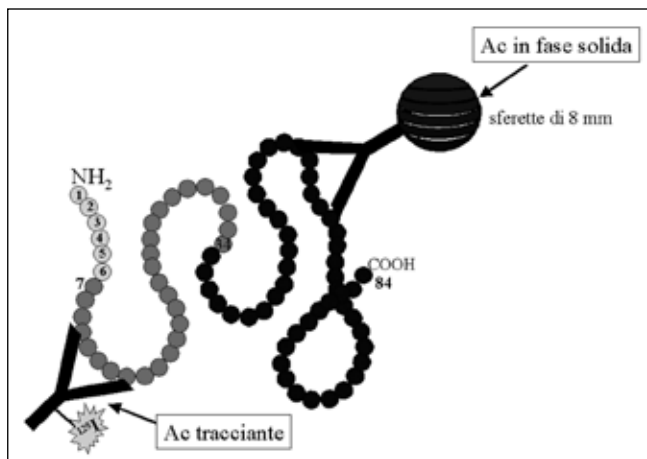


Fig. 2 - Dosaggio del PTH con metodi c.d. di II generazione. Il metodo illustrato in figura si basa sulla tecnica del doppio anticorpo, l'uno di cattura ed in fase solida, l'altro tracciante. I due anticorpi riconoscono epitopi in posizione diversa nella molecola del PTH, in modo tale da escludere dalla misurazione i frammenti C-term, tipo 39-68, 53-84, 44-68, 39-84.

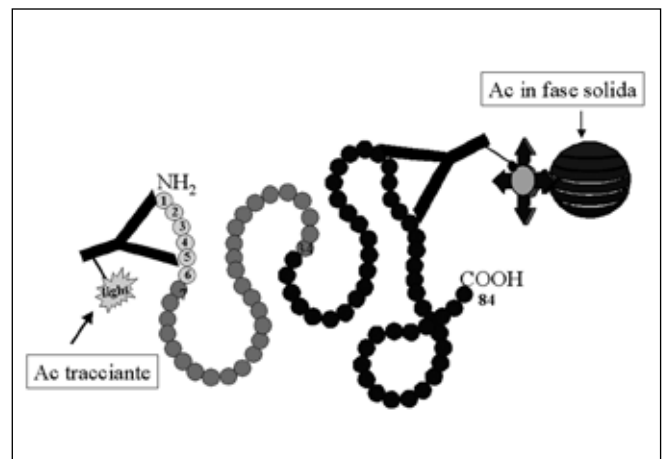


Fig. 3 - Metodi di dosaggio di III generazione. Questi dosano solo la molecola intera (1-84). Il principio del dosaggio è schematizzato in figura: l'anticorpo di cattura si lega ad epitopi in posizione 39-84, mentre l'anticorpo tracciante è rivolto verso epitopi in posizione 1-5. Pertanto la formazione del complesso sandwich avviene solo in presenza di PTH (1-84), e cioè della molecola intera.

di kit sensibile al PTH c.d. media-molecola (frammenti 44-68), ma rimaneva il problema dell'influenza della funzione renale sul dosaggio (11). Il passo avanti decisivo derivò dalla introduzione dei metodi c.d. di "seconda generazione", che dosano il PTH Intatto, e che utilizzano il metodo del doppio anticorpo. Il metodo originale, di tipo immunoradiometrico (IRMA), fu commercializzato dalla Nichols con il nome di Allegro®, e si caratterizzò rispetto ai precedenti per un deciso miglioramento di sensibilità e specificità, ampiezza del range di rilevazione, accorciamento del tempo di incubazione (12). Il principio del metodo è illustrato in Figura 2. Si vede come l'anticorpo di "cattura" in fase solida sia diretto verso la parte C-termine della molecola (35-84), mentre quello "tracciante" e solubile è diretto verso la parte N-termine (7-34). Per oltre 20 anni i metodi di II generazione, di cui si sono resi disponibili in commercio diversi kit, si sono diffusi a livello mondiale con impiego sia in ambito nefrologico che in quello endocrinologico ed internistico. Negli anni più recenti i metodi di dosaggio IRMA sono stati sostituiti da quelli chemiluminometrici (ICMA), che non usano marcatori radioattivi. Per chi, come lo scrivente, ha memoria storica delle problematiche relative al PTH, l'introduzione del dosaggio del PTH intatto ha segnato una svolta decisiva nella gestione dei pazienti con patologia paratiroidea. Vi fu ad esempio, nei primi anni di utilizzo del metodo, un incremento marcato delle diagnosi di iperparatiroidismo primitivo e secondario e, conseguentemente, degli interventi di paratiroidectomia. In effetti i metodi di II generazione hanno caratteristiche di semplicità e di maneggevolezza che ne

hanno consentito l'impiego di larga scala alla portata della maggior parte dei laboratori, soprattutto dopo la sostituzione degli IRMA con gli ICMA.

In anni più recenti sono apparsi metodi c.d. di III generazione, che dosano il PTH 1-84 o PTH "intero". La premessa per la loro introduzione deriva da un punto debole dei II generazione costituito dal fatto che l'anticorpo tracciante è diretto verso la porzione 7-34 della molecola. È stato notato con studi di cromatografia, che una percentuale variabile fra il 30 ed il 50% del PTH circolante è costituito da frammenti N-troncati in posizione 1-9 della molecola, in particolare il frammento 7-84, biologicamente inattivi e cross-reagenti con gli assays per il PTH intatto (13). Il principio su cui si basano i metodi di III generazione è quello di utilizzare come tracciante un anticorpo diretto verso epitopi in posizione 1-5 della molecola, e per questo immuni da interferenza dei frammenti N-troncati in posizione precoce (Fig. 3). I valori ottenuti con il dosaggio del PTH intero sono mediamente inferiori del 40-50% rispetto a quelli per il PTH intatto, sia nei pazienti con IRC di vario grado, sia in quelli con normale funzione renale. Questo viene ascritto alla interferenza dovuta ai frammenti N-troncati in posizione 1-7 (14).

### CONFRONTO FRA METODI

Il confronto è fra i diversi metodi di II generazione, per il dosaggio classico del PTH intatto, e poi fra metodi di II e III generazione, e quindi PTH intatto vs PTH intero.

Dopo la prima introduzione negli anni '80 del dosaggio del PTH intatto da parte della Nichols, molti altri kit sono stati proposti, ed i metodi di rilevazione, inizialmente IRMA, sono stati in parte sostituiti dai metodi ICMA. In un lavoro precedente il nostro gruppo mise a confronto 4 diversi metodi per il dosaggio del PTH intatto, due IRMA e 2 ICMA, concludendo che, pur con una ottima correlazione fra metodi, i risultati assoluti differivano in modo significativo nei soggetti normali, nei pazienti con calcolosi renale e/o iperparatiroidismo primitivo, ed in quelli in emodialisi (5). Le differenze fra metodi erano tali da consigliare di utilizzare intervalli di riferimento specifici per ciascuno.

Un lavoro analogo è stato pubblicato più recentemente da Souberbielle et al. pervenendo in pratica alle stesse conclusioni (6). In questo lavoro sono stati messi a confronto ben 15 diversi dosaggi, di cui 13 relativi al PTH intatto. Come metodo di riferimento è stato assunto quello Allegro. Il PTH è stato dosato su 47 *pool* di siero da pazienti in emodialisi. I risultati in sintesi sono stati i seguenti: 1) ottima correlazione lineare fra metodi; 2) *bias* fra Allegro ed altri metodi variabile da -45% a +123%; 3) *cross*-reattività con frammento 7-84 aggiunto, variabile a seconda del metodo, con recuperi compresi fra 47% e 128%; 4) recuperi del PTH 1-84 variabili dal 71 al 216%. Alle stesse conclusioni è giunto un altro lavoro di confronto fra 7 diversi metodi di dosaggio per il PTH intatto, sia con IRMA che con ICMA (15). In entrambi i lavori le grossolane differenze fra metodi sono attribuite in parte a diversa specificità degli anticorpi utilizzati ed in parte a problemi di standardizzazione.

In effetti non esiste ad oggi uno standard Internazionale universalmente accettato, in quanto alcune aziende utilizzano un PTH sintetico (hPTH 1-84), mentre altre ricorrono a un PTH ricombinante umano (rPTH 1-84). Dai controlli di qualità fatti da UKNEQAS, cui hanno aderito 277 laboratori che utilizzano 12 metodi diversi per il PTH intatto, il recupero medio di hPTH (1-84) è stato di  $119 \pm 3.8\%$  con variazioni comprese fra 89 e 157%. I recuperi medi ottenuti con aggiunta il PTH ricombinante (denominato RR 95/646) sono stati di  $180 \pm 6\%$  con variazioni fra 135 e 229%. I controlli di qualità hanno evidenziato valori medi stabili su misure fatte a 5 mesi di distanza sullo stesso *pool* di sieri (16). Nel *report* emesso nel Marzo 2008, si conclude che le differenze di calibrazione spiegano in larga misura la discrepanza fra metodi e che vi è urgente bisogno di adottare uno standard Internazionale per il PTH.

Diversi laboratori hanno confrontato fra loro i dosaggi di PTH intatto e di PTH intero. Vengono da tutti riportate ottime correlazioni fra i due metodi, con  $r > 0.97$  (5, 6). Tuttavia, il PTH intatto dà valori più elevati compresi fra il 30 ed il 50% rispetto all'intero e questo è

ascritto alla interferenza dei frammenti C-term, N-troncati in posizione iniziale (14). È stato proposto che la differenza fra PTH intatto e PTH intero possa costituire una stima dei frammenti non 1-84 circolanti, e che questo possa avere un rilievo clinico alla luce del teorico effetto antagonistico di questi frammenti a livello osseo (7, 8). L'elevato coefficiente di correlazione, ottenuto su un *range* di concentrazioni del PTH da valori normali e valori tipici dell'iperparatiroidismo uremico (5), indica che la interferenza si mantiene abbastanza costante in tutto l'intervallo di valori, e non confermerebbe l'ipotesi di un aumento percentuale dei frammenti in corso di IRC associata ad osteopatia a basso *turnover*. Infatti, l'idea che il rapporto PTH intero/PTH intatto potesse essere assunto come indice predittivo di osteopatia ad alto (>1) o basso (<1) *turnover* (17), non è stata confermata da studi successivi (5, 18).

Merita anche ricordare la scoperta di un frammento N-term strutturalmente integro in posizione 1-4, ma modificato in posizione 15-20, riconosciuto dal metodo per il PTH intero, ma non da quello per il PTH intatto. Questa frazione molecolare, il cui significato clinico non è ad oggi chiaro, rappresenta oltre il 20% del PTH circolante nei pazienti con HPT primitivo e secondario (19).

Infine, si noti che quando sono stati effettuati confronti fra dosaggi diversi per il PTH intero si sono riscontrate differenze significative, dell'ordine di quasi il 30%, ad indicare che il problema della scarsa comparabilità dei dosaggi esiste anche per i metodi di III generazione (20, 21).

#### TEST DI VERIFICA

##### 4) La correlazione fra metodi diversi di II generazione:

- Ha un coefficiente  $< 0.9$
- Ha pendenze variabili a seconda del *range* di valori
- Ha in genere coefficienti  $> 0.95$
- Non è corretto un confronto basato su correlazioni
- Spesso ha una pendenza di  $45^\circ$ .

##### 5) I metodi di II e di III generazione differiscono per:

- Quelli di III generazione non usano la tecnica del doppio anticorpo
- La specificità dell'anticorpo di "cattura"
- La specificità dell'anticorpo "tracciante"
- Usano *standard* di riferimento costituiti da molecole diverse di PTH
- Quelli di II generazione non *cross*-reagiscono con frammenti di C-term.

**6) Il rapporto fra PTH intatto e PTH intero è:**

- a. Molto variabile a seconda del range di valori
- b. Differisce di poco da 1
- c. Compreso fra 1.5 e 2.0
- d. Compreso fra 0.5 e 0.6
- e. Spesso <1.

## IMPIEGO CLINICO DEL DOSAGGIO DEL PTH

Il dosaggio del PTH è uno strumento indispensabile al Nefrologo per la gestione del paziente uremico e/o in emodialisi. Le principali Linee Guida consigliano una misura del PTH con cadenza variabile a seconda del grado di insufficienza renale e della severità dell'HPT (3, 4). Si raccomanda il dosaggio almeno annuale del PTH a partire da IRC stadio III, con aumento di frequenza al progredire della IRC (3). In emodialisi, mentre nel paziente stabile può essere sufficiente un dosaggio trimestrale, l'intervallo deve ridursi anche a soli 15-30 giorni in pazienti con disfunzione severa, specie se avviati a terapia con farmaci costosi e potenti quali cinacalcet e paracalcitolo.

I risultati del dosaggio hanno una valenza diagnostica e prognostica, in quanto abbastanza predittivi del tipo di patologia osteodistrofica (22) e, in minor misura, di quella cardio-vascolare (1). Inoltre, i valori di PTH orientano nella scelta e nella modulazione della terapia farmacologica. A questo riguardo le Linee Guida ci soccorrono suggerendo *target* ritenuti appropriati sia nel paziente in terapia conservativa che nel dializzato, e da questi deriva la necessità di avere valori affidabili di PTH da assumere come soglia decisionale.

I risultati del dosaggio del PTH hanno un impatto critico sulle scelte terapeutiche nel singolo paziente. Le Figure 4A e 4B illustrano due casi emblematici dell'importanza del dosaggio del PTH nell'orientare la terapia con paracalcitolo e con cinacalcet. Se si assumono *target* assoluti di PTH compresi fra 150-300 pg/mL la decisione su modifiche o sospensione della terapia iniziata può differire in modo significativo a seconda del kit usato per il dosaggio.

L'affidabilità del dosaggio può influenzare anche le politiche sanitarie di scala. A questo riguardo sembra emblematica la storia del dosaggio del PTH Intatto prodotto dalla *Nichols Institute Diagnostics* e raccontata da Cantor (20) in un lavoro non del tutto disinteressato. Questa Azienda fu la prima a produrre ed a commercializzare nel 1987 il dosaggio del PTH Intatto, con metodo IRMA, denominato Allegro®. Nel 1992 fu introdotto un metodo ICMA automatizzato chiamato Advantage®. Il confronto iniziale

fra i due metodi, che usavano lo stesso anticorpo, aveva evidenziato una buona corrispondenza di valori. Tuttavia, in anni successivi, Advantage mostrò una tendenza alla sovrastima compresa fra il 24 ed il 52% rispetto ad Allegro. Poiché negli USA fra il 1999 ed il 2005, la quasi totalità dei dosaggi del PTH nei dializzati usava il metodo Advantage, le prime Linee Guida K-DOKI stabilirono *target* di PTH fra 150-300 pg/mL ottenuti con quel metodo nei primi anni di utilizzo (3). È stato ipotizzato che la tendenza alla sovrastima del PTH dosato con Advantage abbia indotto un incremento delle paratiroidectomie e del consumo di vitamina D e, di conseguenza, ad un aumento dei costi di assistenza per i pazienti in emodialisi (20, 23). Non sappiamo se quanto sopra causò la cessazione della commercializzazione dei kit per il PTH da parte di Nichols.

È da notare che queste oscillazioni nella resa analitica dei dosaggi sono comuni alla maggior dei kit del commercio, ma si cerca di mantenerne l'ampiezza entro limiti accettabili (16). È stato suggerito che un metodo per testare la stabilità di un dato kit, sia quello di costituire, all'interno di ogni laboratorio o di ogni centro dialisi, aliquote di siero congelate a -20 °C, riferite stabili fino a 4 anni, da usare come controllo interno di qualità (20).

## CONCLUSIONI

Quanto sopra esposto ci consente di trarre qualche conclusione in relazione sia agli aspetti metodologici di dosaggio sia alla loro utilizzazione clinica.

1) La significativa variazione di valori fra i diversi metodi, siano essi PTH intatto o intero, ci porta a concludere che non disponiamo ad oggi di un metodo da assumere come *golden standard* per il dosaggio del PTH.

2) Vi sono oscillazioni nell'ambito di un determinato dosaggio fra lotto e lotto. Questo consiglia di costituire controlli interni di qualità.

3) Si rileva la mancanza di uno standard di riferimento universalmente accettato ed utilizzato, sia esso PTH 1-84 sintetico o PTH ricombinante.

4) L'ottima correlazione fra metodi, siano essi PTH intatto o PTH intero, è indicativa di una buona affidabilità dei dosaggi oggi in commercio.

5) Le differenze dei valori assoluti impongono di costituire valori di riferimento specifici per un determinato metodo.

6) Per ogni metodo in commercio l'azienda produttrice dovrebbe dichiarare ed il clinico dovrebbe sapere, quale PTH venga riconosciuto e dosato e quali le interferenze attese.

7) La soglia decisionale ed i *target* di valori racco-



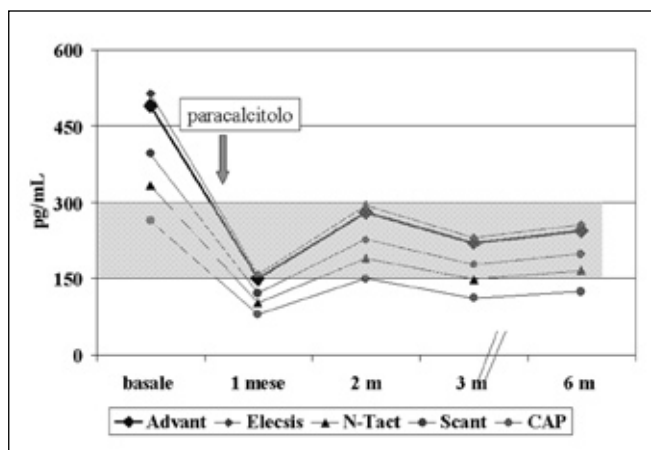


Fig. 4a - La soglia decisionale relativa alla modulazione o sospensione della terapia può essere diversa a seconda del metodo utilizzato per il dosaggio del PTH. In figura un esempio di paziente in terapia con paracalcitolo, in cui il PTH è stato dosato con 5 diversi metodi.

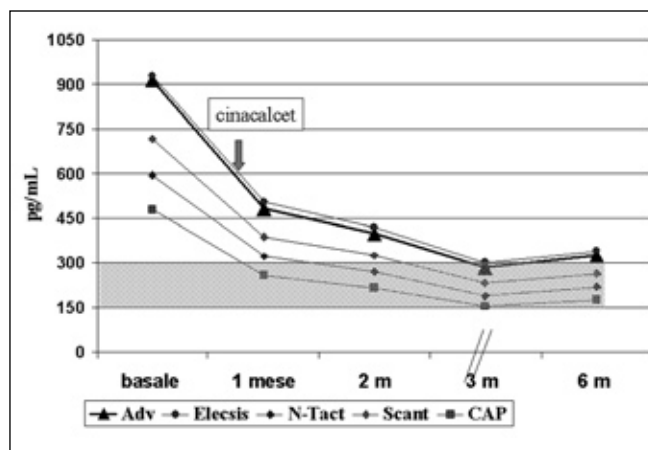


Fig. 4b - Stesse considerazioni applicate ad un paziente in terapia con cinacalcet.

mandati dovranno essere espressi in relazione ai valori di riferimento, ed il confronto fra metodi dovrebbe utilizzare fattori di correzione basati sulla pendenza delle rette di regressione calcolate.

In quanto alla scelta se usare metodi di II o di III generazione non vi è al momento accordo in letteratura. A chi argomenta che l'uso di un metodo specifico per la molecola intera di PTH (1-84) assicura una più accurata valutazione clinica dell'attività paratiroidea, si risponde che i metodi classici per il PTH intatto hanno il vantaggio di essere stati validati in lavori di correlazione clinico-istologica su ampie casistiche (1, 18). Inoltre quando il valore predittivo del tipo di osteodistrofia dei due metodi è stato confrontato, non sono state riscontrate differenze significative (24, 25). È stato anche sottolineato che l'unico kit oggi disponibile per il dosaggio del PTH (1-84) è un immunoradiometrico e questo ne limita la diffusione (26). Infine, il valore diagnostico della stima del PTH 7-84, ottenuta come differenza fra PTH intatto e PTH intero, non ha avuto convincenti conferme. Queste potranno venire quando siano disponibili metodi per la misurazione diretta di frammenti N-troncati e quando ai dosaggi del PTH si aggiungano quelli di altri marker di struttura ossea e di patologia cardiovascolare correlata ad HPT (26).

## TEST DI VERIFICA

### 7) Le Linee Guida consigliano di effettuare il dosaggio del PTH:

- Una volta al mese a partire da IRC stadio III
- Una volta all'anno nel paziente in emodialisi
- Ogni 15-30 giorni nell'uremico con HPT severo
- Non vengono consigliati intervalli precisi
- Una volta al mese nel paziente stabile in dialisi.

### 8) Il confronto fra i kit Allegro ed Advantage per il dosaggio del PTH Intact:

- Il kit Advantage ha dato spesso sovrastime rispetto ad Allegro
- Ha dato risultati sempre identici
- Ha dimostrato differenze sempre stabili nel corso degli anni
- Non sono stati effettuati confronti sistematici
- Non ha importanza nella gestione clinica del paziente.

### 9) Nella gestione del paziente in terapia con cinacalcet o paracalcitolo è consigliabile:

- Utilizzare metodi per il dosaggio del PTH intero 1-84, in quanto più precisi
- Utilizzare metodi per il dosaggio del PTH intact in quanto più sperimentati
- Possono essere utilizzati in modo intercambiabile
- Usare sempre lo stesso metodo, conoscendone i valori di riferimento
- Usare sempre entrambi i metodi.

## RIASSUNTO

Il nefrologo fa largo uso del dosaggio del paratormone (PTH) data la elevata frequenza di alterazioni della funzione paratiroidea nel paziente uremico. Questo ha conseguenze cliniche significative in relazione sia alla patologia ossea dell'uremico sia a quella cardio-vascolare. Per questo le Linee Guida Nazionali ed Internazionali raccomandano target entro cui è consigliabile mantenere i livelli di PTH. Il dosaggio del PTH presenta a tutt'oggi problematiche dipendenti dalla molteplicità delle specie molecolari circolanti e del loro effetto biologico. I metodi di I generazione che dosavano i frammenti C-term sono stati sostituiti da quelli di II generazione, con doppio anticorpo, più affidabili e semplici da usare. Questo ne ha favorito l'ampia diffusione, con un impiego clinico di valenza diagnostica, prognostica e di orientamento alla terapia. È più recente l'introduzione di metodi di III generazione, specifici per la molecola intera (1-84) e scevri da interferenze di frammenti N-troncati in posizione precoce della molecola. Il confronto fra questi e

quelli per il PTH intatto mostra che quest'ultimo dà valori di circa il 40-50% più elevati. La differenza si mantiene costante in un ampio range di valori e il coefficiente di correlazione è  $>0.95$ . Lo stesso vale per il confronto fra metodi di pari generazione. Si hanno pertanto differenze nei valori assoluti che, se non interpretate correttamente, possono ripercuotersi sulla gestione clinica e terapeutica del paziente. Le ragioni di questa persistente mancanza di confrontabilità fra metodi è nell'uso di standard di riferimento diversi e nella diversa specificità degli anticorpi usati. Di qui la necessità di adozione di cautele a livello laboratoristico, con costanti controlli di qualità, ed a livello clinico, con la corretta interpretazione delle soglie decisionali.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80. Epub 2006 Jul 5.
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-15. Epub 2005 May 25.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines: bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 Suppl. 3): S1-201.
- Mazzaferro S, Cozzolino M, Marangella M, Strippoli GF, Messa P. Calcimimetics, phosphate binders, vitamin D and its analogues for treating secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: guideline from the Italian Society of Nephrology. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): 107-24.
- Marangella M, Migliardi M, Dutto F, et al. Intact whole bioactive parathormone: problems arising from comparing different methods. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 467-75.
- Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006; 70: 240-3.
- Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000; 58: 753-61.
- Divieti P, Geller AI, Suliman G, Jüppner H, Bringhurst FR. Receptors specific for the carboxyl-terminal region of parathyroid hormone on bone-derived cells: determinants of ligand binding and bioactivity. *Endocrinology* 2005; 146: 1863-70. Epub 2004 Dec 29.
- Martin KJ, Hruska KA, Lewis J, Anderson C, Slatopolsky E. Renal handling of parathyroid hormone. Role of peritubular uptake and glomerular filtration. *J Clin Invest* 1977; 60: 808-14.
- Endres D, Brickman A, Goodman W, Maloney D, Sherrard D. N- and C-terminal PTH radioimmunoassays in assessment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1982; 21: 132.
- Mallette LE, Tuma SN, Berger RE, Kirkland JL. Radioimmunoassay for the middle region of human parathyroid hormone using an homologous antiserum with a carboxy-terminal fragment of bovine parathyroid hormone as radioligand. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1017-24.
- Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987; 33: 1364-7.
- Lepage R, Roy L, Brossard JH, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44: 805-9.
- John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Jüppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4287-90.
- Cantor T, Yang Z, Caraianni N, Ilamathi E. Lack of comparability of intact parathyroid hormone measurements among commercial assays for end-stage renal disease patients: implication for treatment decisions. *Clin Chem* 2006; 52: 1771-6. Epub 2006 Jul 20.
- UK NEQAS reports. Distribution 104. 25 March 2008.
- Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1460-8.
- Coen G, Bonucci E, Ballanti P, et al. PTH 1-84 and PTH "7-84" in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 348-54.
- D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, Roy L, Gao P, Cantor T. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in

- primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem* 2003; 49: 2037-44.
20. Cantor T. Parathyroid hormone assay drift: an unappreciated problem in dialysis patient management. *Semin Dial* 2005; 18: 359-64.
  21. Terry AH, Orrock J, Meikle AW. Comparison of two third-generation parathyroid hormone assays. *Clin Chem* 2003; 49: 336-7.
  22. Lehmann G, Stein G, Hüller M, Schemer R, Ramakrishnan K, Goodman WG. Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry. *Kidney Int* 2005; 68: 1206-14.
  23. Foley RN, Li S, Lui J, Gilbertson DT, Chen SC, Collins AJ. The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients 1992 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 210-8. Epub 2004 Nov 24.
  24. Lehmann G, Stein G, Hüller M, Schemer R, Ramakrishnan K, Goodman WG. Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry. *Kidney Int* 2005; 68: 1206-14.
  25. Godber IM, Parker CR, Lawson N, et al. Comparison of intact and 'whole molecule' parathyroid hormone assays in patients with histologically confirmed post-renal transplant osteodystrophy. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 314-7.
  26. Drüeke TB, Fukagawa M. Whole or fragmentary information on parathyroid hormone? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1106-7. Epub 2007 Oct 10.