

Comprende



versione **Ebook**  
e **Software**  
di simulazione

Marcello Ciaccio

# Trattato di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio

Con il patrocinio di





# Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

## Espandi le tue risorse

un libro che **non pesa**  
e si **adatta** alle dimensioni  
del **tuo lettore!**



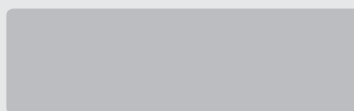
COLLEGATI AL SITO  
**EDISESUNIVERSITA.IT**

ACCEDI AL  
**MATERIALE DIDATTICO**

SEGUI LE  
**ISTRUZIONI**

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edisesuniversita.it** e attivare la tua **area riservata**. Potrai accedere alla **versione digitale** del testo e a ulteriore **materiale didattico**.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie



Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.  
L'**accesso ai contenuti digitali** sarà consentito **per 18 mesi**.

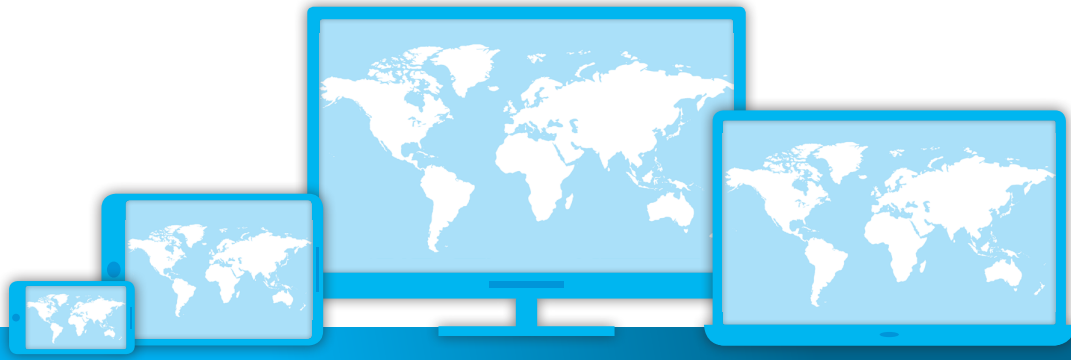
Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edisesuniversita.it** e segui queste semplici istruzioni

### Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

### Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito o autenticali tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edisesuniversita.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



Ulteriori materiali e strumenti didattici sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali** e **servizi** della tua area riservata potrai accedere a:

- **Ebook**: versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.

- **Software di simulazione**: un vastissimo database di quesiti a risposta multipla per effettuare esercitazioni sull'**intero programma** o su **argomenti specifici**.

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito **per 18 mesi**.

Marcello Ciaccio

# Trattato di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio



MARCELLO CIACCIO

Trattato di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio

Copyright © 2021, EdiSES Edizioni S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

2025 2024 2023 2022 2021

*Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata*

*A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.*

L'Editore

*L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto*

*Fotocomposizione:*

EdiSES Edizioni S.r.l.

*Stampato presso la*

Tipolitografia Sograte S.r.l.

Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

*Per conto della*

EdiSES Edizioni S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

ISBN 9788836230440

[www.edisesuniversita.it](http://www.edisesuniversita.it)

[assistenza.edises.it](mailto:assistenza.edises.it)

I curatori, l'editore e tutti coloro in qualche modo coinvolti nella preparazione o pubblicazione di quest'opera hanno posto il massimo impegno per garantire che le informazioni ivi contenute siano corrette, compatibilmente con le conoscenze disponibili al momento della stampa; essi, tuttavia, non possono essere ritenuti responsabili dei risultati dell'utilizzo di tali informazioni e restano a disposizione per integrare la citazione delle fonti, qualora incompleta o imprecisa.

Realizzare un libro è un'operazione complessa e, nonostante la cura e l'attenzione poste dagli autori e da tutti gli addetti coinvolti nella lavorazione dei testi, l'esperienza ci insegna che è praticamente impossibile pubblicare un volume privo di imprecisioni. Saremo grati ai lettori che vorranno inviarci le loro segnalazioni e/o suggerimenti migliorativi sulla piattaforma [assistenza.edises.it](mailto:assistenza.edises.it).

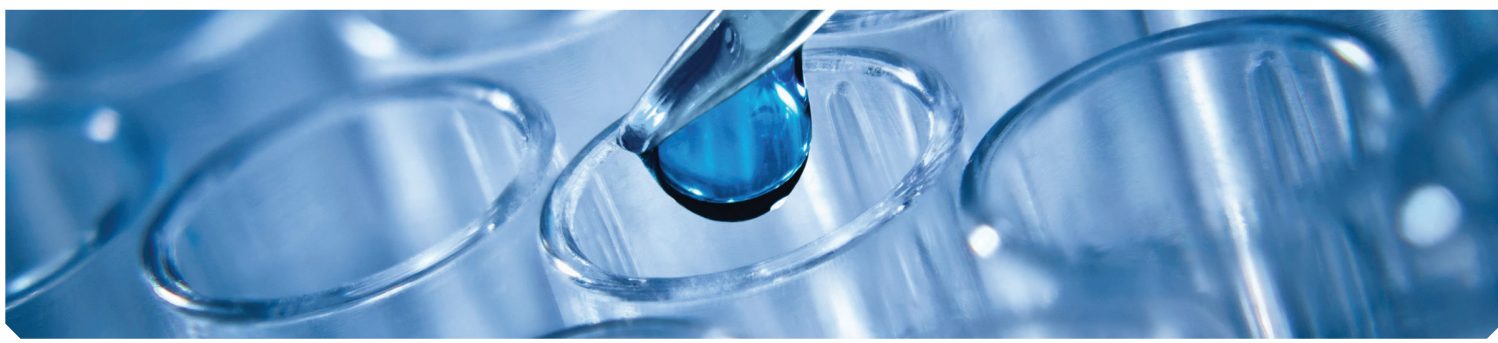
*Ai miei Genitori*

*Ad Anna Maria,  
figlia adorata,  
la persona più importante della mia vita,  
mia grandissima ed unica forza.*

*Marcello Ciaccio*







# Presentazione

---

Nel mondo accademico, negli ultimi due decenni, sono stati redatti diversi Trattati e Manuali sui principali aspetti della Medicina di Laboratorio e della Biochimica Clinica, che rappresentano discipline con un importante impatto sulle Scienze Mediche Cliniche.

In realtà, è solo da poco più di un ventennio che la Medicina di Laboratorio, e le sue principali branche, hanno ricevuto come discipline a sé stanti l'accesso ai *curricula* del Corso di Studio in Medicina e Chirurgia, nonché a quelli delle Lauree triennali delle Scienze Sanitarie il cui obiettivo è formare Professionisti che affiancheranno i Medici nel processo di cura e assistenza.

Nonostante il fervore di cui ho accennato anche in campo editoriale, quando sono stato officiato dall'Autore e Coordinatore di questo nuovissimo Trattato, sono stato molto lieto di fare una presentazione dello stesso, spinto da una doppia motivazione. La prima è stata dettata dal nome e dal valore professionale e accademico dell'Autore, che conosco da anni, e con cui v'è altresì un'ottima amicizia personale, legata soprattutto a sentimenti di stima e di elevata considerazione accademica. L'attenzione è stata incrementata e avvalorata dal "parterre" degli altri Autori dei Capitoli dell'Opera; tutti valorosi Colleghi, nonché esperti nel settore per i quali sono stati coinvolti nella stesura dello stesso Volume. La seconda motivazione è legata altresì al contenuto del Trattato in quanto, per lo meno a giudicare dalle mie conoscenze, si tratta di un'Opera che evidenzia con forza il problema della Medicina di Laboratorio, sottolineando le sue finalità medico-cliniche. Quest'ultime, infatti, rappresentano l'essenza della Disciplina. In altre parole, il taglio che il Trattato vuole dare, non è tanto e non solo la descrizione delle metodologie analitiche che vengono giornalmente adoperate nei laboratori *ad hoc*, e non tanto e non solo la descrizione fisiopatologica degli eventi morbosi che colpiscono i vari tessuti ed organi, ma soprattutto il contributo che l'analisi dei vari componenti biologici ha sull'intero processo assistenziale, dallo *screening* di una malattia al monitoraggio della terapia. È opportuno ricordare che, mentre nella diagnostica per immagini sono necessarie alcune centinaia di migliaia di cellule alterate per poter discriminare il sano dal putativo ammalato, con i metodi sempre più sensibili in Medicina di Laboratorio, basta l'alterazione anche di una singola molecola o l'analisi su "single cell" per poter discriminare in modo affidabile tra patologia e fisiologia.

Nel settore della Medicina Predittiva, ad esempio, il ritrovamento di "single one-base mutation" a livello del DNA della linea geminale può indicare un incrementato rischio di sviluppare una patologia importante, quale un tumore. Attraverso le metodologie di ultima generazione, è possibile, con elevatissimo grado di sensibilità analitica, e di conseguente sensibilità diagnostica, attuare il *follow-up* preventivo per ridurre fortemente il rischio di ritardo sulla decisione clinica conseguente. Tale sensibilità analitica consente altresì di attuare procedure sia mediche che chirurgiche dirette a prevenire la recidiva, le metastasi di tumori, nonché a volte l'insorgenza della stessa patologia (si giunge per gli acidi nucleici a dosare  $10^{-18}$  -femto- moli di sequenze di RNA).

La Medicina di Laboratorio è stata definita, forse un po' scherzosamente o forse anche con un po' di presunzione, l'unica branca della Medicina che svolge "il ruolo della Medicina Interna", oggi sempre più dotata di "complessivo sentore di obsolescenza" a causa della "invasività" della Medicina specialistica suddivisa in tante branche che appaiono spesso come compartimenti stagno, a volte poco comunicanti tra di loro. Solo la diagnostica a tutto campo nell'uomo ed in particolare la Medicina di Laboratorio danno la possibilità di praticare una Medicina più personalizzata, cioè tesa all'analisi complessiva della persona umana, che presenta a volte alterazioni patologiche non prevedibili da un semplice esame obiettivo. La Medicina di Laboratorio consente di

avvicinarsi al Paziente con una visione olistica, che consente di praticare la Medicina personalizzata sull'individuo. È, infatti, proprio la Medicina di Laboratorio che offre al Medico curante una visione complessiva per la cura della multimorbilità, che si accumula lentamente ma progressivamente in ogni singolo individuo.

Il Trattato non manca ovviamente di sottolineare gli elementi essenziali di metodologie operative e concetti fondamentali per una Medicina di Laboratorio che risponda sempre meglio alle necessità della Medicina Clinica.

Rispetto a precedenti Volumi che lo stesso Autore ha brillantemente redatto in precedenti occasioni, quello attuale appare come un vero Trattato di Diagnostica Medica e Medicina di Laboratorio, avendo acquisito una maggiore completezza grazie alla presenza di Capitoli il cui contenuto riflette l'avanzamento delle Scienze Mediche.

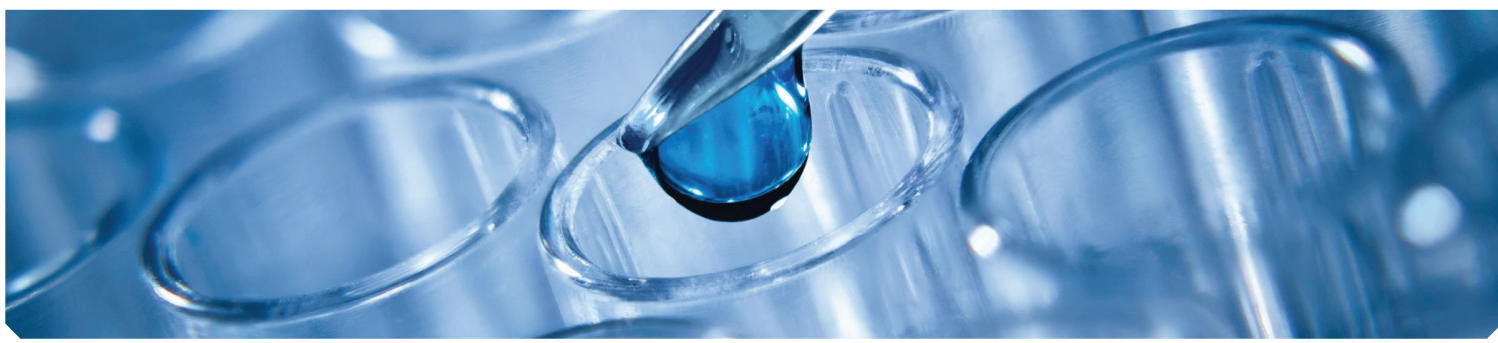
Auguro di tutto cuore a questo Trattato il migliore successo di diffusione non solo tra gli Studenti di Corsi di Studio dell'Area Biomedica, ma anche tra gli Operatori Sanitari, gli Specializzandi e tutti i Professionisti che vogliono aggiornarsi e approfondire questo ampio settore della Medicina.

*Francesco Salvatore, MD, Ph.D.*

Membro dell'Accademia Nazionale delle Scienze (detta dei XL) – Roma

Professore di Biochimica Umana, Emerito, Dipartimento di Medicina Molecolare  
e Biotecnologie Mediche – Università di Napoli Federico II

Fondatore e *Principal Investigator*, già Presidente  
e Coordinatore Scientifico del CEINGE – Biotecnologie Avanzate, Napoli



## Prefazione

---

La Medicina di Laboratorio è una disciplina altamente dinamica, che nel corso degli anni ha subito un'importante evoluzione e rivoluzione. L'innovazione tecnologica rappresenta il filo conduttore del cambiamento, caratterizzato non solo dall'introduzione di metodiche con elevate prestazioni analitiche ma anche da una maturata considerazione del valore e della valenza della Medicina di Laboratorio. Quest'ultima ha, infatti, subito un'importante transizione da una visione *essenzialista*, focalizzata esclusivamente sull'aspetto analitico, ad una visione *olistica*, centrata sul Paziente e sul Suo problema clinico. Infatti, obiettivo comune alla Medicina di Laboratorio e alla Medicina Clinica è migliorare l'*outcome* del Paziente. Sebbene la Medicina di Laboratorio sia una disciplina "senza volto", ha un ruolo centrale nel Sistema Sanitario essendo parte integrale ed integrata dei percorsi clinico-assistenziali, dallo *screening*, alla diagnosi, alla prognosi ed al monitoraggio della terapia.

Nel futuro, il Laboratorio Clinico acquisirà un ruolo sempre più centrale nel panorama della Medicina Clinica, guidandone il cambiamento da una concezione generalizzata di salute e malattia ad un approccio individualizzato, che comporta decisioni e interventi su misura per il singolo Paziente, in base alle risposte individuali o al rischio di malattia. In passato, la Medicina era praticata secondo i segni ed i sintomi presentati dal Paziente e si basava esclusivamente sulla conoscenza individuale del Medico. Attualmente, la Medicina si basa sulle prove prodotte dalla ricerca scientifica, compresi gli studi clinici, ed è nota come Medicina Basata sull'Evidenza (*Evidence Based Medicine*). Infatti, i progressi della scienza e della tecnologia così come lo sviluppo delle "Scienze Omiche" hanno determinato un significativo aumento della conoscenza della fisiopatologia di molte malattie. La comprensione delle differenze associate ad una malattia a diversi livelli, inclusi genoma, trascrittoma, proteoma e metaboloma, rappresenta la base per lo sviluppo della Medicina di Precisione. In tal contesto, la Medicina di Laboratorio ha un ruolo da protagonista mettendo a disposizione un ampio pannello di biomarcatori genetici, epigenetici e circolanti, che consentono di definire il profilo molecolare di un individuo al fine di ottenere una descrizione "personale" dello stato di salute.

Il Trattato di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio è stato redatto con l'obiettivo di realizzare un Testo in cui ogni argomento è presentato in modo esaustivo, dalla spiegazione dei meccanismi fisiopatologici, con particolare *focus* sulle caratteristiche biochimico-cliniche, alla descrizione dei principali quadri clinici, evidenziando l'importanza del ruolo della Medicina di Laboratorio e fornendo gli strumenti per il corretto utilizzo ed interpretazione del dato di Laboratorio, in accordo alle più recenti linee guida ed evidenze scientifiche.

In particolare, sono descritte sia patologie con un'elevata incidenza nella popolazione, quali il Diabete Mellito, le Malattie Cardiovascolari, le Dislipidemie e le Malattie Autoimmuni, sia patologie più rare, quali le Malattie Metaboliche Ereditarie. Inoltre, sono presenti argomenti originali, quali la Biochimica Clinica della Mente, ed argomenti di grande attualità, quali i Farmaci Biologici, le Biobanche, l'Health Technology Assessment e le Scienze Omiche. Infine, è stato dedicato un Capitolo alla nuova emergenza sanitaria, la pandemia di SARS-CoV-2.

Il Trattato è rivolto a tutti i Professionisti delle Scienze Mediche che desiderano avere una conoscenza ampia, completa e approfondita della Biochimica Clinica e della Medicina di Laboratorio e che desiderano approfondire aspetti specifici del Laboratorio Clinico ed aggiornarsi sui progressi tecnologici e biotecnologici in ambito medico.

Marcello Ciaccio





## Coordinatore

---

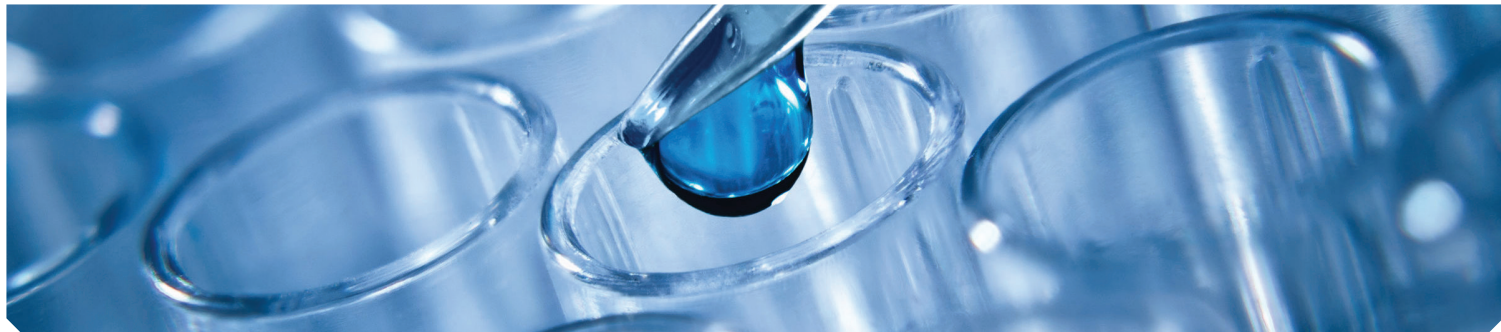
### Prof. Marcello Ciaccio, MD, PhD

Il Professore Marcello Ciaccio, specialista in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, è Professore Ordinario di Biochimica Clinica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Palermo e Direttore del Dipartimento e dell'Unità Operativa Complessa di Medicina di Laboratorio del Policlinico Universitario "P. Giaccone" di Palermo. È, inoltre, Preside della Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Palermo e *Past President* Nazionale della SIBioC – Medicina di Laboratorio (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica).

Il Prof. Ciaccio è impegnato in un'intensa attività di ricerca, come attestato dalle oltre 400 pubblicazioni scientifiche su riviste con rilevanza a livello nazionale ed internazionale. In particolare, la sue ricerche sono, principalmente, rivolte all'identificazione e validazione clinica di nuovi biomarcatori nell'ambito di malattie cardiovascolari, metaboliche e neurodegenerative. È, inoltre, membro dell'*Editorial Board* di numerose riviste internazionali e ha partecipato alla stesura di Linee Guida e Documenti di Consenso su diverse patologie e condizioni cliniche.







# Autori

---

## **Luisa AGNELLO**

Ricercatore di Biochimica Clinica  
Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare  
Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di  
Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi  
di Palermo

## **Gaetano BERNARDI**

UO Patologia Clinica e Genetica Medica, Istituto Neu-  
rologico Carlo Besta, Milano

## **Sergio BERNARDINI**

Ordinario di Biochimica Clinica  
UOC Laboratorio di Biochimica Clinica, Università de-  
gli Studi di Roma "Tor Vergata"  
*Past President SIBioC - Medicina di Laboratorio*

## **Paolo BERRETTA**

Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Supe-  
riore di Sanità, Roma

## **Giulia BIVONA**

Ricercatore Biochimica Clinica  
Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare  
Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di  
Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi  
di Palermo

## **Chiara BONAGURI**

SS Diagnostica delle Malattie Autoimmuni, Laborato-  
rio di Diagnostica Ematochimica, Azienda Ospedalie-  
ro-Universitaria, Parma

## **Chiara BOVO**

Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria  
Integrata di Verona

## **Federica BRAGA**

Centro di Ricerca per la Riferibilità Metrologica in Me-  
dicina di Laboratorio (CIRME), Università degli Studi  
di Milano

## **Claudio BRENTGANI**

Università degli Studi di Verona

## **Sabrina BUORO**

Unità di Urologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

## **Anna CALDINI**

Laboratorio Generale, Dipartimento Aziendale Inte-  
grato dei Servizi, Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Careggi, Firenze

## **Ettore Domenico CAPOLUONGO**

Ordinario di Biochimica Clinica  
Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecno-  
logie Mediche, Università degli Studi "Federico II" di  
Napoli

## **Paolo CARRARO**

Laboratorio Analisi, Azienda ULSS12 Veneziana, Mestre

## **Giuseppe CASTALDO**

Ordinario di Scienze Tecniche di Medicina di Laboratorio  
Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie  
Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
e CEINGE - Biotecnologie avanzate, Napoli  
*Past President SIBioC - Medicina di Laboratorio*

## **Ferruccio CERIOTTI**

Laboratorio Analisi, Dipartimento Servizi e Medicina  
Preventiva, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano  
*Past President SIBioC - Medicina di Laboratorio*

**Gianfranco CERVELLIN**

Dipartimento interaziendale di Emergenza-urgenza dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

**Marcello CIACCIO (Coordinatore)**

Ordinario di Biochimica Clinica  
Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Palermo, Dipartimento e UOC di Medicina di Laboratorio del Policlinico Universitario di Palermo  
*Past President* SIBioC - Medicina di Laboratorio

**Aldo CLERICO**

Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

**Carlo CORBETTA**

Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi" – ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

**Maria Grazia DAIDONE**

Fondazione IRCCS – Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

**Elisa DANESE**

Ricercatore di Biochimica Clinica  
Sezione di Biochimica Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona

**Valeria D'ARGENIO**

Associato di Biochimica Clinica  
Università Telematica San Raffaele, Roma

**Carlo DIONISI VICI**

UOC Patologia Metabolica – Dipartimento Pediatrie Specialistiche Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

**Aline S.C. FABRICIO**

Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS Padova

**Davide FARCI SANTARCANGELI**

Medicina di Laboratorio IRCCS MultiMedica, Milano

**Giorgio FEDERICI †**

Ordinario di Biochimica Clinica f.r.  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

**Lucrezia FERRARIO**

LIUC Università Cattaneo, Castellanza

**Emanuela FOGLIA**

LIUC Università Cattaneo, Castellanza

**Antonio FORTUNATO**

UOC Patologia Clinica – ASUR Marche Area Vasta 5 – Ascoli Piceno

**Massimo FRANCHINI**

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova

**Elisabetta GARAGIOLA**

LIUC Università Cattaneo, Castellanza

**Gianluca GESSONI**

Primario Servizio di Medicina Trasfusionale della ULSS 12 Veneziana

Direttore Dipartimento InterAziendale di Medicina Trasfusionale della Provincia di Venezia, Ospedale dell'Angelo

**Davide GIAVARINA**

Laboratorio Analisi, Ospedale San Bortolo, Vicenza

**Massimo GION**

Centro e Programma Regionale Biomarcatori Diagnostici, Prognostici e Predittivi, AULSS3 Serenissima, Ospedale Santi Giovanni e Paolo, Venezia

**Maria Stella GRAZIANI**

Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona

**Gian Cesare GUIDI**

Emerito di Biochimica Clinica  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona

**Ilenia INFUSINO**

UOC Patologia Clinica, Ospedale "Luigi Sacco" – Polo Universitario, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

**Marialuisa LAVITRANO**

Ordinario in Patologia Generale  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano

**Giuseppe LIPPI**

Ordinario di Biochimica Clinica  
Sezione di Biochimica Clinica  
Scuola di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Verona  
Segretario della European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM)



**Bruna LO SASSO**

Ricercatore di Biochimica Clinica  
Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare  
Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di  
Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi  
di Palermo

**Raffaele LODI**

Ordinario di Neuroradiologia  
Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie,  
Alma Mater Studiorum, Università degli Studi di Bologna

**Barbara LOMBARDO**

Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie  
Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
e CEINGE - Biotecnologie Avanzate, Napoli

**Nicola MAFFULLI**

Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria,  
Scuola Medica Salernitana, Salerno

**Fabio MANONI**

Dipartimento dei Servizi di Diagnosi e Cura ULSS6 Euganea,  
Ospedale Madre Teresa di Calcutta, Schiavonia (PD)

**Simona MARTELLO**

Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università  
degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

**Camilla MATTIUZZI**

Servizio Governance Clinica, Azienda Provinciale per i  
Servizi Sanitari di Trento

**Alessandra MELEGARI**

Laboratorio di Patologia Clinica, Tossicologia e Dia-  
gnostica avanzata, Ospedale Baggiovara, Modena

**Salvatore MILANO**

UOC Medicina di Laboratorio, Policlinico "Paolo Giac-  
cone", Palermo

**Martina MONTAGNANA**

Associato di Biochimica Clinica  
Sezione di Biochimica Clinica  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi  
di Verona

**Andrea MOSCA**

Ordinario di Biochimica Clinica  
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e  
dei Trapianti, Università degli Studi di Milano  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi  
di Milano

**Michele MUSSAP**

Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Scienze Chi-  
rurgiche, Università di Cagliari

**Antonello NONNATO**

SC Biochimica Clinica, AOU Città della Salute e della  
Scienza di Torino, Presidio Molinette

**Cosimo OTTOMANO**

Synlab Italia, Monza

**Roberta PACIFICI**

Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Supe-  
riore di Sanità, Roma  
*Past President* SIBioC – Medicina di Laboratorio

**Franca PAGANI**

Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Fondazione  
Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia

**Barbara PAGANO**

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

**Mauro PANTEGHINI**

Ordinario di Biochimica Clinica  
UOC Patologia Clinica, Ospedale "Luigi Sacco", Uni-  
versità degli Studi di Milano  
Centro di Ricerca per la Riferibilità Metrologica in Me-  
dicina di Laboratorio (CIRME), Università degli Studi  
di Milano

**Barbara PARODI**

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

**Lucio PASTORE**

Ordinario di Biochimica Clinica  
Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie  
Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
e CEINGE – Biotecnologie Avanzate, Napoli

**Manuela PELLEGRINI**

Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Supe-  
riore di Sanità, Roma

**Silvia PELLEGRINI**

Ordinario di Biochimica Clinica  
Università degli Studi di Pisa

**Simona PICHINI**

Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Supe-  
riore di Sanità, Roma

**Pietro PIETRINI**

Ordinario di Biochimica Clinica  
Scuola IMT Alti Studi Lucca

**Mario PLEBANI**

Ordinario di Biochimica Clinica  
Dipartimento di Medicina - DIMED, Medicina di Laboratorio, Università degli Studi di Padova  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Padova  
*Past President SIBioC – Medicina di Laboratorio*

**Orazio RUZZENENTE**

Università degli Studi di Verona

**Gian Luca SALVAGNO**

Associato di Biochimica Clinica  
Sezione di Biochimica Clinica  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona

**Francesco SALVATORE**

Emerito di Biochimica Clinica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”  
CEINGE – Biotecnologie Avanzate, Napoli  
*Past President SIBioC - Medicina di Laboratorio*

**Giulia SANCESARIO**

IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

**Alda Tiziana SCACCHETTI**

Dipartimento Interaziendale ad Attività Integrata “Medicina di laboratorio e Anatomia Patologica”, Ospedale Baggiovara, Modena

**Fabrizio SCHETTINI**

LIUC Università Cattaneo, Castellanza

**Claudia TESTA**

Ricercatore di Biochimica Clinica  
Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Alma Mater Studiorum, Università degli Studi di Bologna

**Caterina TONON**

Ordinario di Biochimica Clinica  
Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Alma Mater Studiorum, Università degli Studi di Bologna

**Tommaso TRENTI**

Dipartimento Interaziendale ad Attività Integrata “Medicina di laboratorio e Anatomia Patologica”, Ospedale Baggiovara, Modena

**Chiara TREVISIOL**

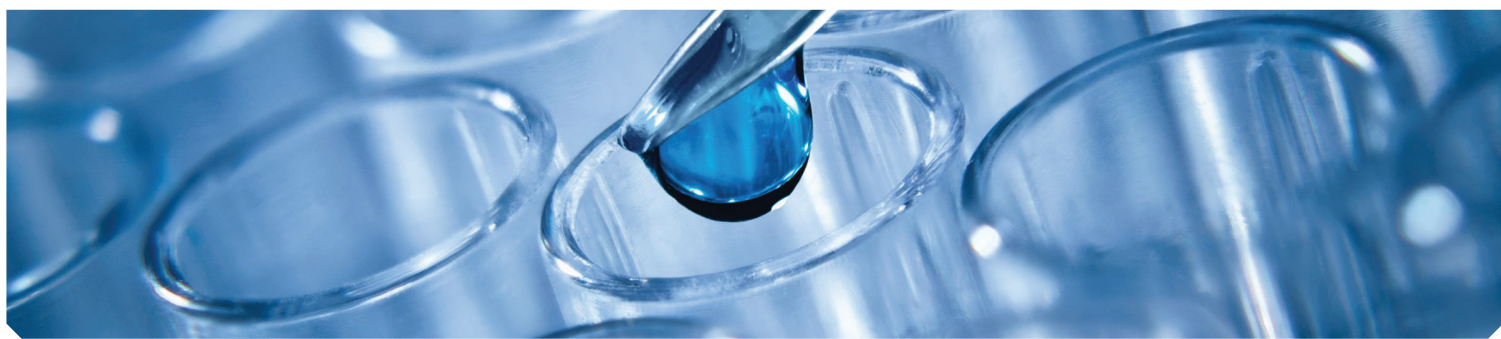
Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS Padova

**Matteo VIDALI**

Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Martina ZANINOTTO**

Dipartimento Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Padova  
Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Padova



# Indice generale

## CAPITOLO 1 • IL RUOLO DELLA MEDICINA DI LABORATORIO NEL CONTESTO CLINICO

● Introduzione .....	1
● Integrazione tra laboratorio e clinica.....	2
● Appropriately in medicina di laboratorio .....	2
● Medicina di precisione .....	4
LETTURE CONSIGLIATE .....	6

## CAPITOLO 2 • IL PROCESSO DIAGNOSTICO DI LABORATORIO

● Il processo diagnostico .....	7
● Il processo diagnostico di laboratorio.....	8
● L'informazione di laboratorio e il ragionamento diagnostico.....	10
● Come migliorare il processo diagnostico di laboratorio.....	11
● Indicatori di qualità e di esito.....	13
LETTURE CONSIGLIATE .....	14

## CAPITOLO 3 • ELEMENTI DI ORGANIZZAZIONE DI LABORATORIO BIOMEDICO

● I settori del laboratorio biomedico .....	16
● Il collegamento informatico .....	19
● Modelli organizzativi della rete dei laboratori.....	19
● I ruoli e le mansioni del personale di laboratorio analisi.....	20

## CAPITOLO 4 • RUOLO DELLA STATISTICA NELLA MEDICINA DI LABORATORIO

● Strumenti statistici di base .....	23
• Campioni e popolazioni .....	23
• Statistica descrittiva.....	23
• Distribuzioni di probabilità e la distribuzione normale.....	25
• Statistica inferenziale: gli intervalli di confidenza e i test di ipotesi.....	27
● Valutazione delle prestazioni analitiche .....	32
• Precisione.....	32
• Esattezza e bias.....	35

• Limite del bianco (LOB), limite di rilevabilità o di sensibilità (LOD), limite di quantificazione (LOQ) .....	39
• Linearità.....	42
● Variabilità biologica.....	43
• Confronto dei risultati attuali con i risultati precedenti dello stesso soggetto: la differenza critica .....	43
• Definizione e utilizzo degli intervalli di riferimento.....	44
• Indice di individualità.....	45
• Livelli decisionali .....	46
● Prestazioni di un test diagnostico .....	46
• Le curve ROC.....	48
LETTURE CONSIGLIATE .....	49

## CAPITOLO 5 • ELEMENTI DI METROLOGIA

● Introduzione .....	50
● Metrologia in laboratorio .....	51
● Standardizzazione in laboratorio.....	52
• Produzione di standard di riferimento .....	52
• Controllo nella produzione di calibratori.....	53
• Protocolli di validazione dei metodi e loro applicabilità strumentale.....	53
LETTURE CONSIGLIATE .....	54

## CAPITOLO 6 • LA FASE PRE-ANALITICA

● Introduzione .....	55
● Variabili legate al paziente .....	56
• Variabilità biologica .....	56
• Variabilità pre-pre-analitica, legata alla preparazione e allo stato del paziente.....	57
● Variabili legate al campione.....	59
• Richiesta di esame inappropriato o esame necessario non richiesto (appropriatezza della richiesta) .....	59
• Errore di identificazione del paziente e dei campioni .....	59
• Errore di tipo di contenitore.....	60
• Campione insufficiente .....	60
• Campione coagulato.....	61
• Campione emolizzato .....	61
• Campione lipemico .....	62
• Campione itterico .....	62

- Misura degli indici di siero in laboratorio.....62
- Ordine campionamento (leggenda metropolitana?)..... 63
- Contaminazione da via di infusione ..... 63
- Raccomandazioni per il prelievo venoso ..... 63
- Raccomandazioni per l'accettabilità del campione..... 63
- Problemi di trasporto ..... 63
- Problemi di trattamento pre-analitico in laboratorio.....66
- Indicatori di qualità pre-analitica.....66

LETTURE CONSIGLIATE ..... 66

**CAPITOLO 7 • LA QUALITÀ DEL RISULTATO DI LABORATORIO: FONTI DI VARIABILITÀ, MODALITÀ DI VALUTAZIONE E STIMA DEL LORO IMPATTO CLINICO** 69

- Fonti di variabilità del risultato..... 69
  - Variabilità analitica: principali fonti di errore e loro definizione ..... 69
  - Variabilità biologica ..... 71
- Definizione delle specifiche delle prestazioni analitiche .....73
  - Modello basato sull'impatto sull'*outcome* clinico .....73
  - Modello basato sulla variabilità biologica dell'analita .....74
  - Modello basato sullo stato dell'arte della misura .....74
  - Utilizzo delle APS e loro importanza nella valutazione e nella sorveglianza della qualità analitica .....75

LETTURE CONSIGLIATE ..... 77

**CAPITOLO 8 • PRINCIPI DI IMMUNOCHEMICA** 78

- Il dosaggio immunochimico .....78
  - L'analita .....78
  - La molecola legante.....79
  - Il tracciante .....79
- Architettura del dosaggio immunochimico ..... 83
  - Dosaggio competitivo.....83
  - Dosaggio non competitivo .....84
  - Dosaggio in fase eterogenea .....85
  - Dosaggio in fase omogenea .....86
  - Formazione del complesso Ag-Ab e reazione all'equilibrio...87
- Metodi immunochimici senza tracciante..... 88
  - Turbidimetria e nefelometria.....89
- Relazione tra segnale analitico e concentrazione.....90
  - Metodi di interpolazione e di regressione .....90
- Interferenze nei metodi immunochimici.....92

LETTURE CONSIGLIATE ..... 92

**CAPITOLO 9 • GENERALITÀ SUGLI ESAMI DI LABORATORIO E SUI BIOMARCATORI** 94

- Introduzione agli esami di laboratorio e ai biomarcatori .....94
- Le caratteristiche ideali di un biomarcatore .....95
- Possibili cause di aumento dei biomarcatori .....99
- Efficienza ed efficacia diagnostiche.....100

- Glossario utile.....100

LETTURE CONSIGLIATE ..... 101

**CAPITOLO 10 • PRINCIPALI DETERMINAZIONI ENZIMATICHE E LORO IMPIEGO CLINICO** 102

- Introduzione .....102
- Fattori che influenzano la concentrazione plasmatica degli enzimi .....103
  - Rilascio degli enzimi dalle cellule .....103
  - Efflusso degli enzimi dalle cellule danneggiate .....103
  - Produzione alterata di enzimi .....104
  - Clearance degli enzimi.....104
- Scelta dei test enzimatici.....104
- Enzimi muscolari .....105
  - Creatinchinasi .....105
- Enzimi epatici .....106
  - Transaminasi .....106
  - Fosfatasi alcalina.....108
  - $\gamma$ -glutamilmiltransferasi .....109
- Enzimi pancreatici .....110
  - Lipasi .....110
  - Amilasi (pancreatica).....110
- Enzimi ossei .....111
  - Fosfatasi alcalina (isoforma ossea) .....111
  - Fosfatasi acida (isoforma 5b tartrato-resistente).....112
- Altri enzimi.....112
  - Lattato deidrogenasi.....112
  - Colinesterasi (pseudocolinesterasi) .....113

LETTURE CONSIGLIATE ..... 115

**CAPITOLO 11 • FEGATO** 117

- Itteri .....117
  - Metabolismo della bilirubina.....117
  - Classificazione degli itteri.....119
  - Diagnosi.....122
- Epatite .....124
  - Epatite virale .....124
  - Epatite iatrogena .....134
- Steatosi, fibrosi e cirrosi.....136
  - Steatosi epatica non alcolica.....136
  - Epatopatia alcolica .....137
  - Fibrosi.....139
  - Cirrosi.....141
- Alcolismo .....144
  - Introduzione .....144
  - Metabolismo dell'etanolo .....144
  - Alterazioni cliniche correlate all'alcol.....146
  - Biomarcatori di alcolismo .....146
- Neoplasie epatiche .....148

LETTURE CONSIGLIATE ..... 150

**CAPITOLO 12 • DIAGNOSTICA PROTEICA** 152

● Discrasie plasmacellulari.....	152
• Rilevanza clinica .....	152
• Tecnologia separativa.....	154
• Diagnostica di laboratorio .....	157
● Principali proteine sieriche di rilevanza clinica .....	161
• Albumina .....	161
• $\alpha$ 1-antitripsina .....	161
• Aptoglobina.....	162
• $\beta$ 2-microglobulina .....	162
• Ceruloplasmina .....	163
• Sistema del complemento .....	163
• Fattore reumatoide .....	164
• Immunoglobuline .....	164
• Proteina C reattiva.....	164
• Transtiretina .....	165

LETTURE CONSIGLIATE .....166

**CAPITOLO 13 • BIOMARCATORI DELLO STATO NUTRIZIONALE** 167

● Introduzione .....	167
● Malnutrizione .....	167
● Valutazione dello stato nutrizionale .....	169
• Biomarcatori dello stato nutrizionale.....	170

LETTURE CONSIGLIATE .....172

**CAPITOLO 14 • DISLIPIDEMIE** 173

● Lipoproteine.....	173
• Chilomicroni e chilomicroni <i>remnants</i> .....	174
• VLDL e IDL.....	174
• LDL .....	174
• HDL .....	175
• Lp(a).....	175
● Apolipoproteine .....	175
● Molecole coinvolte nel metabolismo delle lipoproteine .....	175
• Recettore delle LDL.....	175
• Recettore <i>scavenger</i> di classe B tipo 1 (SR-B1) .....	176
• Trasportatore di membrana ATP-dipendente A1 (ABCA1) ....	176
• Trasportatore di membrana ATP-dipendente G1 (ABCG1) ....	176
• Trasportatori di membrana ATP-dipendenti G5 e G8 (ABCG5/ABCG8).....	177
• AcilCoA-colesterolo aciltransferasi (ACAT).....	177
• Lipoproteina lipasi (LPL) .....	177
• Lipasi epatica.....	177
• Lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT).....	177
• Proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP).....	177
● Metabolismo delle lipoproteine e dei lipidi .....	177
• Via esogena del metabolismo lipidico .....	177
• Via endogena del metabolismo lipidico .....	178

• Trasporto inverso del colesterolo .....	179
● Classificazione delle dislipidemie .....	180
• Classificazione di Fredrickson.....	180
• Classificazione patogenetica.....	180
● Dislipidemie e rischio cardiovascolare .....	183
● Diagnosi delle dislipidemie.....	184
• Determinazione del profilo lipidico .....	185
• Diagnosi delle dislipidemie familiari .....	187
● Trattamento e terapia .....	189
• Modificazioni dello stile di vita per migliorare il profilo lipidico .....	189
• Terapia farmacologica.....	190
LETTURE CONSIGLIATE .....	191

**CAPITOLO 15 • DIAGNOSTICA EMATOLOGICA** 192

● Definizione di anemia.....	192
● Esame emocromocitometrico.....	193
• Misura dell'emoglobina.....	193
• Misura dell'ematocrito .....	193
• Conte cellulari .....	194
• Indici eritrocitari e misure di distribuzione.....	196
• Indici piastrinici e piastrinocrito .....	199
• Reticolociti e indici reticolocitari.....	200
• Conta differenziale dei leucociti (formula leucocitaria) .....	203
• Conta differenziale al microscopio .....	204
• Conta differenziale automatizzata.....	204
● Le principali forme di anemia.....	205
• Anemie microcitiche.....	205
• Anemie normocitiche.....	214
• Anemie macrocitiche .....	224
● Alterazioni delle piastrine.....	226
• Valutazione della funzione piastrinica <i>in vitro</i> con PFA-100.....	228

LETTURE CONSIGLIATE .....229

**CAPITOLO 16 • IMMUNOEMATOLOGIA** 230

● Immunoeematologia eritrocitaria .....	230
• Antigeni gruppo-ematici eritrocitari .....	230
• Anticorpi .....	232
• Reazione antigene-anticorpo in immunoeematologia eritrocitaria .....	232
• Sistemi antigenici gruppo-ematici eritrocitari.....	233
● Elementi di immunoeematologia granulocitaria e piastrinica .....	242
• Immunoeematologia granulocitaria .....	242
• Immunoeematologia piastrinica .....	242
● Aspetti analitici di immunoeematologia eritrocitaria.....	243
• Determinazione del gruppo ABO.....	243
• Determinazione del tipo D e del fenotipo Rh .....	245
• Studio degli antigeni appartenenti ad altri sistemi gruppo-ematici eritrocitari.....	245
• Ricerca degli anticorpi anti-eritrocitari.....	246

• Test indiretto all'antiglobulina (test di Coombs indiretto) ...	246
• Test diretto all'antiglobulina (test di Coombs diretto) .....	248
• Applicazioni della biologia molecolare all'immunoematologia eritrocitaria .....	249
LETTURE CONSIGLIATE .....	250
<hr/>	
<b>CAPITOLO 17 • EMOSTASI</b> .....	251
● Sistema vascolare .....	251
● Bilancio emostatico .....	252
● Fasi dell'emostasi .....	252
• Emostasi primaria .....	252
• Emostasi secondaria .....	256
• Fibrinolisi .....	260
● Disordini congeniti dei fattori della coagulazione .....	261
● Esami di laboratorio per lo studio dell'emostasi .....	262
• Campione biologico .....	263
• Tempo di protrombina (PT) .....	264
• Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) .....	264
• Dosaggio del fibrinogeno (Fbg) .....	265
• Tempo di trombina (TT) .....	265
• Test di miscela .....	265
● Terapia anticoagulante .....	266
• Eparine e fondaparinux .....	266
• Inibitori della vitamina K (VKA) .....	267
• Inibitori diretti dei fattori II e X .....	267
• Terapia antiaggregante .....	267
<hr/>	
<b>CAPITOLO 18 • RENE</b> .....	268
● Malattia renale .....	268
• Malattia renale cronica (CKD) .....	268
• Danno renale acuto (AKI) .....	270
• Nefropatia acuta da mezzo di contrasto .....	271
● Diagnostica di laboratorio delle malattie renali .....	272
• Esame standard dell'urina .....	273
• Azoto .....	274
• Urea .....	274
• Creatinina .....	275
• Stima del filtrato glomerulare mediante formule .....	277
• Proteine plasmatiche di basso peso molecolare .....	279
• Biomarcatori di lesione tubulo-interstiziale .....	280
• NGAL .....	281
• Proteinurie .....	281
• Albuminuria .....	283
LETTURE CONSIGLIATE .....	286
<hr/>	
<b>CAPITOLO 19 • ESAME CHIMICO-FISICO E MORFOLOGICO DELLE URINE (ECMU)</b> .....	288
● Introduzione .....	288
● Fase pre-analitica .....	289
• Raccolta del campione .....	289
• Conservazione del campione .....	289
• Arrivo al laboratorio .....	290
● Fase analitica .....	290
• Ispezione visiva .....	290
• Esame chimico-fisico .....	291
• Conteggio e morfologia della componente corpuscolata .....	296
● Fase post-analitica .....	302
• Il referto dell'esame chimico-fisico e morfologico delle urine (ECMU) .....	303
LETTURE CONSIGLIATE .....	303
<hr/>	
<b>CAPITOLO 20 • DISORDINI IDRO-ELETTROLITICI</b> .....	305
● Cenni di fisiopatologia .....	305
● Bilancio idrico .....	306
● Bilancio del sodio .....	307
• Iponatremia .....	308
• Ipernatremia .....	310
● Bilancio del potassio .....	313
• Ipokaliemia .....	314
• Iperkaliemia .....	315
LETTURE CONSIGLIATE .....	318
<hr/>	
<b>CAPITOLO 21 • EMOGASANALISI</b> .....	319
● Introduzione .....	319
● Cenni di fisiopatologia .....	319
• Stato dell'ossigenazione .....	319
• Equilibrio acido-base .....	320
● Strumentazione .....	321
● Principali variabili misurate e calcolate .....	322
• pH .....	322
• pCO <sub>2</sub> e pO <sub>2</sub> .....	322
• CO <sub>2</sub> concentrazione totale .....	322
• Bicarbonati .....	322
• Eccesso di basi .....	322
• Eccesso di basi nel sangue .....	322
• Emoglobina totale .....	322
• Frazioni dell'emoglobina .....	322
• Saturazione di ossigeno .....	323
• Tensione di ossigeno di semi-saturazione (p50) .....	323
● Fase pre-analitica .....	323
• Preparazione del paziente .....	323
• Materiali per il prelievo .....	323
• Sede del prelievo arterioso .....	323
• Trasporto e conservazione .....	325
● Analisi .....	325
● Validazione .....	326
● Controllo di qualità .....	326

● Referto.....	327
● Emogasanalisi in varie situazioni .....	327
• Pronto soccorso .....	327
• Sala operatoria .....	327
• Terapia intensiva e unità coronarica.....	327
• Valutazione pneumologica.....	327
• Trattamenti dialitici .....	327
● Interpretazione dei risultati .....	328
• Interpretazione classica.....	328
• Approccio quantitativo di Stewart .....	328
• Approccio clinico.....	329
● Gestione integrata del POCT .....	330
LETTURE CONSIGLIATE .....	330

## CAPITOLO 22 • BIOMARCATORI CARDIACI 331

● Introduzione .....	331
● Biomarcatori di danno miocardico.....	333
• Caratteristiche biochimiche e funzione biologica delle troponine .....	333
• Rilevanza clinica della misura delle troponine .....	333
• Specifiche di qualità dei metodi di misura delle troponine.....	334
• Interpretazione clinica dei risultati ottenuti con i metodi a elevata sensibilità analitica .....	335
● Biomarcatori di funzionalità cardiaca.....	336
• Caratteristiche biochimiche e attività biologica dei peptidi natriuretici cardiaci.....	336
• Rilevanza clinica della misura dei peptidi natriuretici cardiaci.....	337
• Interpretazioni fisiopatologica e clinica delle variazioni dei livelli circolanti del BNP/NT-proBNP.....	337
● Biomarcatori di rimodellamento e fibrosi del miocardio.....	339
• Fibrosi cardiaca.....	340
• Biomarcatori di sintesi e degradazione del collagene .....	341
• Biomarcatori di fibrosi miocardica.....	342
● Biomarcatori "genetici" associati alle malattie cardiovascolari.....	344
LETTURE CONSIGLIATE .....	345

## CAPITOLO 23 • BIOMARCATORI DI ICTUS 347

● Definizione di ictus .....	347
● Diagnosi e terapia.....	349
● Biomarcatori .....	349
• Lp-PLA2.....	350
• ADMA .....	350
• MMP-9.....	351
• S100-β.....	351
• Peptidi recettori dell'NMDA .....	351
• GFAP.....	351
• PARK7.....	351
• NDKA.....	351
LETTURE CONSIGLIATE .....	352

## CAPITOLO 24 • TROMBOFILIA 353

● Cause ereditarie ed acquisite di trombofilia .....	353
● <i>Screening</i> trombofilico.....	354
• Indicazioni per l'esecuzione dello <i>screening</i> trombofilico .....	354
● Diagnosi di laboratorio.....	354
● Fattori interferenti con lo <i>screening</i> trombofilico .....	356
LETTURE CONSIGLIATE .....	356

## CAPITOLO 25 • SISTEMA ENDOCRINO 357

● IPOFISI .....	357
• Cenni di anatomia.....	357
• Adenoipofisi.....	357
• Neuroipofisi .....	367
● TIROIDE .....	376
• Cenni di anatomia.....	376
• Ormoni tiroidei .....	377
• Indagini di laboratorio .....	380
• Diagnosi e terapia .....	382
● PARATIROIDI .....	383
• Cenni di anatomia.....	383
• Paratormone (PTH) .....	383
• Regolazione della calcemia e dell'omeostasi calcio-fosforo.....	385
• Indagini di laboratorio .....	389
● SURRENE.....	390
• Cenni di anatomia.....	390
• Ormoni della corticale del surrene .....	390
• Ormoni della midollare del surrene.....	402
● TESTICOLO .....	408
• Cenni di anatomia.....	408
• Fisiologia .....	409
• Patologie del testicolo .....	411
• Indagini di laboratorio .....	412
• Diagnosi e terapia .....	414
• Tumori germinali del testicolo.....	415
● OVAIO .....	416
• Cenni di anatomia.....	416
• Fisiologia.....	417
• Patologie endocrine dell'ovaio.....	420
• Indagini di laboratorio .....	423
• Diagnosi e terapia .....	425
LETTURE CONSIGLIATE .....	429

## CAPITOLO 26 • DIABETE MELLITO: DALLA DEFINIZIONE ALLA TERAPIA 432

● Definizione .....	432
● Cenni storici.....	432
● Regolazione della glicemia .....	432
● Classificazione del diabete mellito .....	435

● Epidemiologia.....	436
● Eziopatogenesi.....	436
• Diabete di tipo 1.....	436
• Diabete di tipo 2.....	438
• Diabete gestazionale.....	440
• Altri tipi di diabete.....	440
● Diagnosi.....	441
● Complicanze.....	445
● Monitoraggio.....	446
● Terapia.....	447
LETTURE CONSIGLIATE.....	448

## CAPITOLO 27 • DIABETE MELLITO: IL RUOLO DEL LABORATORIO 449

● Introduzione.....	449
• Ruolo del laboratorio nello <i>screening</i> e nella diagnosi.....	449
• Ruolo del laboratorio nella sorveglianza.....	450
● Anticorpi.....	450
● Glucosio.....	451
• Glicemia a digiuno.....	451
• Glicemia post-prandiale.....	453
• Curva da carico orale di glucosio.....	453
• Automonitoraggio della glicemia mediante strumentazione POCT.....	454
• Variabilità glicemica.....	456
● Corpi chetonici.....	456
● Albuminuria.....	457
● Emoglobina glicata.....	458
● Albumina glicata e fruttosamina.....	461
● Insulina e peptide C.....	462
LETTURE CONSIGLIATE.....	463

## CAPITOLO 28 • SINDROME METABOLICA 464

● Definizione.....	464
● Patogenesi.....	464
● Diagnosi.....	465
● Terapia.....	466
LETTURE CONSIGLIATE.....	467

## CAPITOLO 29 • IPOGLICEMIA 468

● Introduzione.....	468
● Epidemiologia.....	468
● Sintomi.....	469
● Ipoglicemia nel diabete.....	470
● Ipoglicemia in assenza di diabete.....	471
• Farmaci.....	471
• Malattie croniche e acute.....	472
• Deficit ormonali.....	472

• Tumori non insulari.....	472
• Iperinsulinismo endogeno.....	472
• Ipoglicemia <i>factitia</i> .....	472
● Diagnosi.....	472
LETTURE CONSIGLIATE.....	475

## CAPITOLO 30 • IL LABORATORIO NELLA GRAVIDANZA 476

● Esami fase pre-concezionale.....	476
• Test di Coombs indiretto.....	476
• TORCH.....	477
• Emocromo e assetto emoglobinico.....	481
• Glicemia.....	482
• Pap test.....	482
● Accertamento di gravidanza.....	482
● Esami in gravidanza.....	483
● Diabete gestazionale.....	485
● Pre-eclampsia ed eclampsia.....	487
● <i>Screening</i> prenatale per la sindrome di Down.....	490
LETTURE CONSIGLIATE.....	491

## CAPITOLO 31 • MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE 492

● Introduzione.....	492
● Aspetti clinici.....	493
• Definizione ed eziologia.....	493
• Classificazione.....	493
● Caratteristiche cliniche (principali e comuni).....	494
● Terapia.....	494
● Strategie di laboratorio per lo <i>screening</i> e la conferma diagnostica di MME.....	495
• Conferma diagnostica di sospetto clinico di MME.....	495
• Processo di <i>screening</i> neonatale.....	497
LETTURE CONSIGLIATE.....	503

## CAPITOLO 32 • IPERFENILALANINEMIE, TIROSINEMIE, GLICOGENOSI, IPERAMMONIEMIE 504

● Iperfenilalaninemie.....	504
• Diagnosi e terapia.....	505
• Fenilchetonuria materna.....	506
● Tirosinemie.....	506
● Glicogenosi.....	507
• Diagnosi.....	508
● Iperammoniemie.....	508
• Forma neonatale.....	509
• Forma infantile.....	509
• Forme della pubertà e dell'età adulta.....	509
LETTURE CONSIGLIATE.....	510



### CAPITOLO 33 • MARCATORI CIRCOLANTI IN ONCOLOGIA: AMBITI DI APPLICAZIONE, CRITICITÀ E PROSPETTIVE 512

● Marcatori in oncologia: un concetto in evoluzione.....	512
● Limiti riconosciuti e approcci proposti per il miglioramento.....	514
● Marcatori nel sangue e nel tessuto: ambiti di impiego e criticità.....	515
● Marcatori circolanti: quali utilizzare nella pratica clinica.....	518
● Le prospettive: marcatori associati a meccanismi biologici.....	522
LETTURE CONSIGLIATE.....	525

### CAPITOLO 34 • BIOPSIA LIQUIDA 527

● Introduzione.....	527
● Cellule tumorali circolanti.....	528
• Tecnologie per l'isolamento delle CTC.....	528
• Caratterizzazione molecolare delle CTC.....	529
● DNA tumorale circolante.....	530
• Tecnologie per l'isolamento del ctDNA.....	531
• Analisi mutazionale del ctDNA.....	531
● Applicazione della biopsia liquida al carcinoma polmonare non a piccole cellule.....	532
● Applicazione della biopsia liquida ad altre neoplasie.....	533
LETTURE CONSIGLIATE.....	533

### CAPITOLO 35 • LIQUIDI BIOLOGICI 535

● Fisiopatologia.....	535
● Tipi di analisi.....	536
• Analisi macroscopica.....	536
• Esame citometrico.....	536
● Liquido pleurico.....	538
• Valutazione macroscopica e analisi cellulare.....	539
• Biochimica.....	540
● Liquido pericardico.....	540
• Valutazione macroscopica e analisi cellulare.....	541
• Biochimica.....	541
● Liquido ascitico o da versamento peritoneale.....	542
• Valutazione macroscopica e analisi cellulare.....	542
• Biochimica.....	543
● Liquido sinoviale.....	544
• Fisiopatologia.....	544
• Valutazione macroscopica, ricerca di cristalli e analisi cellulare.....	544
• Biochimica.....	545
● Liquido cefalorachidiano.....	547
• Valutazione macroscopica e analisi cellulare.....	548
• Biochimica.....	548
• Infettivologia.....	549
LETTURE CONSIGLIATE.....	550

### CAPITOLO 36 • DIAGNOSI DI LABORATORIO DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI 552

● Introduzione.....	552
● Malattie reumatiche autoimmuni.....	553
● Il monitoraggio dei farmaci biologici.....	556
• Monitoraggio terapeutico di autoanticorpi e farmaci inibitori del TNF $\alpha$ in pazienti in trattamento per patologie infiammatorie croniche immunomediate.....	556
● Malattia celiaca.....	558
• Generalità.....	558
• La genetica nella diagnosi di celiachia: ruolo dell'HLA DQ2 e DQ8.....	559
• Biomarcatori e algoritmi per la diagnosi e il monitoraggio della celiachia.....	560
• Specifiche di qualità della determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi.....	561
● Malattie epatiche autoimmuni.....	562
LETTURE CONSIGLIATE.....	566

### CAPITOLO 37 • DIAGNOSTICA DI LABORATORIO NELLE MALATTIE ALLERGICHE 568

● Introduzione.....	568
● Scoperta delle immunoglobuline E.....	568
● Mastociti e basofili.....	568
● Allergeni.....	569
● Uso di allergeni ricombinanti in diagnostica allergologica.....	571
● Diagnostica allergologica <i>in vitro</i> .....	571
• Determinazione delle IgE totali.....	571
• Ricerca di IgE specifiche.....	572
● Diagnostica allergologica molecolare.....	572
• Metodiche analitiche utilizzate per la diagnostica molecolare.....	573
● Conclusioni.....	574
LETTURE CONSIGLIATE.....	575

### CAPITOLO 38 • MARCATORI BIOCHIMICI DI RIMODELLAMENTO OSSEO 577

● Biochimica del tessuto osseo.....	577
● Marcatori di formazione ossea.....	579
• Fosfatasi alcalina ossea.....	579
• Osteocalcina.....	579
• Peptidi terminali del procollagene di tipo I.....	580
● Marcatori di riassorbimento osseo.....	580
• Cross-links del collagene.....	580
• Telo-peptidi amino- e carbossi-terminale del collagene di tipo I.....	581
• Fosfatasi acida tartrato-resistente.....	582
● Nuovi marcatori.....	582
• RANK-RANKL-OPG.....	582
• Catepsina K.....	583
• Sclerostina.....	584

• Fattore di crescita dei fibroblasti ( <i>Fibroblast-Growth Factor 23, FGF23</i> ).....	584
• Determinanti genetici .....	585
■ Fonti di variabilità dei marcatori di rimodellamento osseo.....	585
■ Utilizzo clinico dei marcatori biochimici di rimodellamento osseo .....	586
■ Marcatori biochimici di rimodellamento osseo in varie condizioni cliniche a impatto sul metabolismo del tessuto osseo .....	587
• Marcatori ossei nell'osteoporosi da glucocorticoidi.....	587
• Marcatori ossei nell'osteoporosi indotta da immobilizzazione.....	587
• Marcatori ossei nelle patologie infiammatorie dell'intestino.....	588
• Marcatori ossei nell'artrite reumatoide .....	588
• Marcatori ossei nell'iperparatiroidismo primitivo.....	588
• Marcatori ossei nelle patologie tumorali.....	588
• Marcatori ossei nella malattia di Paget.....	589
• Marcatori ossei nel mieloma multiplo .....	589
■ Marcatori biochimici di rimodellamento osseo nell'osteoporosi post-menopausale .....	590
• Predizione della perdita ossea .....	590
• Predizione del rischio di frattura .....	591
• Monitoraggio della terapia .....	591
• Valutazione dell'aderenza alla terapia .....	592
■ Conclusioni.....	592
LETTURE CONSIGLIATE .....	593

## CAPITOLO 39 • MALATTIA DI ALZHEIMER E ALTRE DEMENZE NEURODEGENERATIVE 601

■ Introduzione .....	601
■ Il liquido cefalorachidiano come fonte principale di biomarcatori .....	601
■ La malattia di Alzheimer.....	602
■ Le demenze frontotemporali e vascolari.....	603
■ Le malattie da prioni.....	604
■ La malattia di Parkinson e le sinucleinopatie.....	605
■ Variabilità e standardizzazione dell'esame liquorale .....	605
LETTURE CONSIGLIATE .....	607

## CAPITOLO 40 • BIOCHIMICA CLINICA *IN VIVO* 608

■ Tecnica di spettroscopia di risonanza magnetica: principi di base .....	608
■ Spettroscopia RM <i>in vitro, ex vivo e in vivo</i> .....	610
• Strumentazione .....	610
• Specie nucleari rilevabili e corrispondenti vie metaboliche.....	611
• Applicazioni in cellule, tessuti (biopsie) ed estratti .....	612
■ Spettroscopia RM del protone <i>in vivo</i> .....	614
• Contesto operativo.....	614
• Spettroscopia RM del protone .....	615
• Analisi qualitativa e quantitativa degli spettri del protone.....	616
• Metaboliti cerebrali .....	617
• Principali quadri di patologie neurologiche valutate con la <sup>1</sup> H-MRS.....	619
• Altre applicazioni della spettroscopia del protone .....	622

■ Spettroscopia RM del fosforo <i>in vivo</i> .....	625
• Muscolo scheletrico .....	625
• Preparazione e <i>set-up</i> del paziente.....	626
• Principali quadri di patologia muscolo-scheletrica valutati con <sup>31</sup> P-MRS muscolare.....	626
LETTURE CONSIGLIATE .....	629

## CAPITOLO 41 • BIOCHIMICA CLINICA DELLA MENTE 630

■ Introduzione .....	630
• I disturbi mentali.....	630
• Marcatori biologici di malattia mentale.....	631
■ L'impiego delle metodologie di esplorazione morfologica e funzionale del sistema nervoso centrale .....	631
• Il concetto di endofenotipo .....	632
■ Le scienze <i>omiche</i> .....	633
• La genomica .....	633
• La proteomica.....	633
• La metabolomica.....	636
• La lipidomica .....	637
• L'epigenomica .....	637
■ Lo studio del microbiota intestinale.....	637
■ Uno sguardo al futuro.....	638
LETTURE CONSIGLIATE .....	641

## CAPITOLO 42 • INDAGINI DI BIOLOGIA MOLECOLARE CLINICA 645

■ Introduzione e applicazioni.....	645
• Tipologia di test e campione biologico.....	645
■ Diagnosi di suscettibilità .....	646
• L'esempio della trombofilia .....	646
• L'esempio della farmacogenomica.....	647
• Un esempio di guida alla terapia in oncologia: il test <i>BRCAl/2</i> .....	647
■ Diagnosi precoce .....	648
■ Diagnosi di malattia .....	648
• L'esempio di una malattia autosomica recessiva: la fibrosi cistica .....	649
• L'esempio di malattie legate al cromosoma X: emofilia A e B.....	650
• Una criticità dei test molecolari: l'identificazione di nuove mutazioni.....	652
• Aspetti bioetici: le malattie a sviluppo tardivo .....	652
■ Diagnosi di portatore.....	652
• Analisi a cascata .....	652
• <i>Screening</i> del portatore.....	653
■ Diagnosi prenatale.....	653
• Diagnosi prenatale di malattie genetiche non ereditarie.....	653
• Diagnosi prenatale delle malattie genetiche ereditarie.....	654
• Diagnosi pre-impianto .....	655
■ Stadiazione della malattia: l'esempio delle cellule tumorali circolanti.....	656

● Leucemia mieloide cronica, gene <i>BCR-ABL</i> e monitoraggio della malattia.....	657
LETTURE CONSIGLIATE .....	658

### CAPITOLO 43 • FEBBRE DI ORIGINE SCONOSCIUTA 659

● Definizione di febbre.....	659
● Definizione di febbre di origine sconosciuta.....	660
● Cause di FUO .....	661
● Diagnosi.....	662
LETTURE CONSIGLIATE .....	663

### CAPITOLO 44 • BIOMARCATORI DI FLOGOSI 664

● Definizione di flogosi.....	664
● Proteine di fase acuta.....	665
• Proteina C reattiva.....	665
• Velocità di eritrosedimentazione .....	667
• Procalcitonina .....	667
• $\alpha$ -1 antitripsina.....	668
• $\beta$ 2-microglobulina.....	669
• Fibrinogeno .....	669
• Proteina siero amiloide A.....	669
● Approccio diagnostico .....	670
LETTURE CONSIGLIATE .....	670

### CAPITOLO 45 • BIOMARCATORI DI SEPSI 671

● Definizione di sepsi .....	671
● Epidemiologia della sepsi.....	673
● Ruolo del laboratorio nella sepsi.....	674
● Biomarcatori di sepsi .....	674
• Proteina C reattiva.....	675
• Procalcitonina .....	676
• Presepsina.....	677
• Adrenomedullina.....	677
LETTURE CONSIGLIATE .....	678

### CAPITOLO 46 • MEDICINA DI LABORATORIO ED ESERCIZIO FISICO 680

● Effetti acuti della prestazione sportiva sui parametri di laboratorio .....	680
● Effetti a medio-lungo termine dell'attività fisica sui parametri di laboratorio.....	682
LETTURE CONSIGLIATE .....	683

### CAPITOLO 47 • BIOCHIMICA CLINICA DELL'ESERCIZIO FISICO 684

● I benefici del movimento.....	684
● Quantificazione della spesa energetica.....	685
● Generalità sulla struttura e biochimica del muscolo scheletrico .....	686
● Biochimica clinica dei substrati metabolici .....	687
● I parametri biochimici della prestazione atletica .....	689
● L'adattamento biochimico.....	689
● Il doping.....	693
LETTURE CONSIGLIATE .....	695

### CAPITOLO 48 • ESAMI PREOPERATORI 696

LETTURE CONSIGLIATE .....	699
---------------------------	-----

### CAPITOLO 49 • IL LABORATORIO IN URGENZA/ EMERGENZA 700

● Introduzione .....	700
● Alterazione dello stato di coscienza.....	700
● Astenia.....	701
● Diatesi emorragica.....	702
● Dispnea.....	702
● Dolore addominale.....	703
● Dolore toracico.....	703
● Trauma maggiore o politrauma .....	703
● Ustioni.....	705
LETTURE CONSIGLIATE .....	707

### CAPITOLO 50 • FARMACI BIOLOGICI 708

● Introduzione .....	708
● Principali differenze tra farmaci biologici e farmaci tradizionali.....	710
● Immunogenicità dei farmaci biologici.....	711
● Ambiti di applicazione dei farmaci biologici.....	711
● Farmaci biologici in gastroenterologia: malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa .....	712
● Farmaci biologici in reumatologia: artrite reumatoide e spondilite anchilosante .....	713
● Farmaci biologici in dermatologia: psoriasi e artropatia psoriasica.....	715
● Farmaci biologici in oncologia .....	717
● Conclusioni.....	719
LETTURE CONSIGLIATE .....	719

## CAPITOLO 51 • LA SPETTROMETRIA DI MASSA IN BIOCHIMICA CLINICA E MEDICINA DI LABORATORIO 720

● Introduzione .....	720
● Dosaggio terapeutico dei farmaci.....	724
• Steroidi .....	724
● Droghe d'abuso.....	726
● Screening neonatale.....	726
● Proteomica.....	729
LETTURE CONSIGLIATE .....	731

## CAPITOLO 52 • TOSSICOLOGIA E FARMACOLOGIA ANALITICA 732

● Tossicologia.....	732
• Interazione tra sostanze chimiche.....	733
• Relazione dose-risposta.....	735
• Tossicologia analitica .....	739
● Tossicologia clinica.....	739
• Ruolo del laboratorio.....	740
• Tecniche analitiche.....	741
● Tossicologia forense.....	743
• Sostanze stupefacenti e psicoattive.....	744
• Cenni di legislazione .....	747
• Scelta della matrice biologica.....	749
• Valenza medico-legale delle analisi tossicologiche.....	750
• Procedure analitiche.....	751
• Certificazione e accreditamento nel laboratorio di tossicologia forense.....	752
● Farmacologia clinica .....	752
• Monitoraggio terapeutico del farmaco.....	752
• Requisiti dei farmaci da monitorare.....	753
• Farmaci che rispondono ai requisiti del TDM.....	753
• Obiettivi del TDM.....	753
• Appropriatezza del prelievo .....	753
LETTURE CONSIGLIATE .....	754

## CAPITOLO 53 • FARMACOTOSSICOLOGIA DELLE SOSTANZE D'ABUSO 755

● Meccanismi d'azione ionotropici e metabotropici delle sostanze d'abuso .....	755
● Fattori che influenzano l'abuso e la dipendenza da sostanze...759	
• Proprietà farmacologiche e fisico-chimiche delle sostanze d'abuso .....	759
• Disturbi della personalità e psichiatrici.....	759
• Fattori genetici .....	759
• Pericolosità delle sostanze d'abuso.....	759
• Valutazione dei danni.....	760

● Principali classi delle sostanze d'abuso e meccanismo d'azione .....	761
• Oppioidi .....	761
• Cocaina .....	764
• Cannabinoidi.....	765
• Amfetamine .....	768
• Allucinogeni .....	770
• Alcol etilico.....	771
• Benzodiazepine.....	773
• Nuove sostanze psicoattive.....	774
LETTURE CONSIGLIATE .....	780

## CAPITOLO 54 • APPLICAZIONI DELLE SCIENZE "OMICHE" IN LABORATORIO 783

● Introduzione alle scienze "omiche", definizioni e generalità .....	783
● Dal Progetto Genoma al Progetto 1000 genomi: applicazioni della genomica alla medicina di laboratorio .....	784
● Individuazione di alterazioni genomiche: il CGH-array .....	784
● Trascrittomica ed espressione genica.....	786
● Epigenomica e meccanismi di regolazione dell'espressione genica .....	787
● Metagenomica, analisi del microbioma e associazione a patologie umane .....	788
● Nutrigenomica e medicina della nutrizione.....	790
● Farmacogenomica e terapia personalizzata .....	790
LETTURE CONSIGLIATE .....	792

## CAPITOLO 55 • COVID-19 795

● Introduzione .....	795
● SARS-CoV-2 .....	795
● COVID-19.....	796
• Trasmissione.....	796
• Decorso biochimico-clinico.....	797
● Diagnosi .....	798
• Test molecolari (NAAT, <i>Nucleic Acid Amplification Test</i> ).....	800
• Test sierologici .....	801
• Test per la ricerca dell'antigene .....	802
● Monitoraggio .....	803
• Biomarcatori infiammatori.....	803
• Biomarcatori cardiaci.....	805
• Biomarcatori epatici.....	805
• Biomarcatori renali.....	805
● Terapia .....	805
● Vaccini .....	806
LETTURE CONSIGLIATE .....	807

## CAPITOLO 56 • DALL'INVECCHIAMENTO ALLA LONGEVITÀ IN BUONA SALUTE: DA UN OSSIMORO AD UN'ENDIADIE. IL CONTRIBUTO DELLA MEDICINA DI LABORATORIO ALLA MEDICINA PERSONALIZZATA 808

● L'equilibrio omeostatico dell'organismo: fattori genetici e ambientali .....	808
● Invecchiamento o longevità in buona salute .....	809
● L'invecchiamento come malattia multifattoriale .....	811
● La medicina personalizzata e la medicina di laboratorio .....	811
● Le tipologie di medicina denominate come multiple P .....	812
● Considerazioni conclusive e di nuova progettualità in medicina di laboratorio .....	813
LETTURE CONSIGLIATE .....	816

## CAPITOLO 57 • BIOBANCHE DI INTERESSE BIOMEDICO 817

● Introduzione .....	817
● Cellule e tessuti umani per la ricerca .....	817
● Definizioni di biobanca di ricerca, collezione di campioni per ricerca, archivio di documentazione diagnostica .....	818
• Biobanca di ricerca .....	818
• Collezione di campioni .....	818
• Archivi di documentazione diagnostica .....	818
● Centri di Risorse Biologiche .....	819
● Criteri organizzativi .....	819
● Criteri strutturali e tecnologici .....	819
● Criteri qualitativi .....	820
• Criteri qualitativi relativi ai campioni di tessuto .....	820
• Criteri qualitativi relativi ai dati clinico-patologici e di <i>follow-up</i> del paziente .....	821
● Raccolta e prelievo dei campioni di sangue e altri fluidi biologici .....	821
● I processi del <i>biobanking</i> .....	821

● <i>Privacy</i> e Consenso informato .....	821
• <i>Privacy</i> e protezione dei dati .....	821
• Consenso informato .....	823
● Modalità di accesso .....	823
● Buone pratiche per l'uso di linee cellulari stabilizzate .....	824
• Norme minime di comportamento per la manipolazione cellulare .....	824
• Autenticazione di linee cellulari umane .....	824
LETTURE CONSIGLIATE .....	825

## CAPITOLO 58 • HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN MEDICINA DI LABORATORIO 826

● L'HTA: dalla teoria alla pratica .....	826
● Aspetti definitivi, metodologici e applicativi dell'HTA .....	827
● Il ruolo del medico di laboratorio nella produzione di informazioni utili per l'HTA .....	830
● Aspetti critici e di rilievo dello sviluppo dell'HTA nella medicina di laboratorio .....	832
● Caso studio: valutazione di HTA delle nuove tecnologie per il controllo di qualità in emogasanalisi .....	833
• Il contesto della ricerca .....	833
• Obiettivo e metodologia utilizzata .....	833
• Risultati .....	834
• Conclusioni .....	836
LETTURE CONSIGLIATE .....	838

## APPENDICE A • RACCOMANDAZIONI PER IL CORRETTO PRELIEVO DI SANGUE VENOSO 839

## APPENDICE B • TABELLA VALORI DI RIFERIMENTO E DECISIONALI DEI PRINCIPALI BIOMARCATORI 849

Indice analitico .....	851
------------------------	-----



# Biobanche di interesse biomedico

Marialuisa Lavitrano • Barbara Parodi • Maria Grazia Daidone

con il contributo di Mattia Barbrareschi • Aldo Scarpa • Matteo Macilotti • Sara Casati • Rita Lawlor

*Per realizzare a pieno la promessa della medicina di precisione, il cui obiettivo è offrire a ciascun malato le migliori cure disponibili, è necessario avere accesso a grandi numeri di campioni biologici accuratamente raccolti, conservati e correlati con dati clinico-patologici e di stili di vita completi. Tali materiali biologici e i relativi dati associati, oltre ad essere di elevata qualità intrinseca, devono rispondere a requisiti di carattere etico-giuridico, cioè essere stati raccolti e trattati nel rispetto delle norme nazionali ed internazionali, che attengono alla protezione della privacy dei cittadini e al loro diritto di autodeterminazione. Nel tempo sono state create presso numerosissime istituzioni delle collezioni di materiali biologici e di informazioni ad essi associate, con varie caratteristiche di tipologia di materiali, metodiche di raccolta, conservazione e gestione dei dati clinico-patologici. Tali collezioni si sono progressivamente trasformate in entità sempre meglio organizzate e complesse, alle quali, a partire dalla seconda metà anni '90 del secolo scorso, viene attribuito il termine di biobanche.*

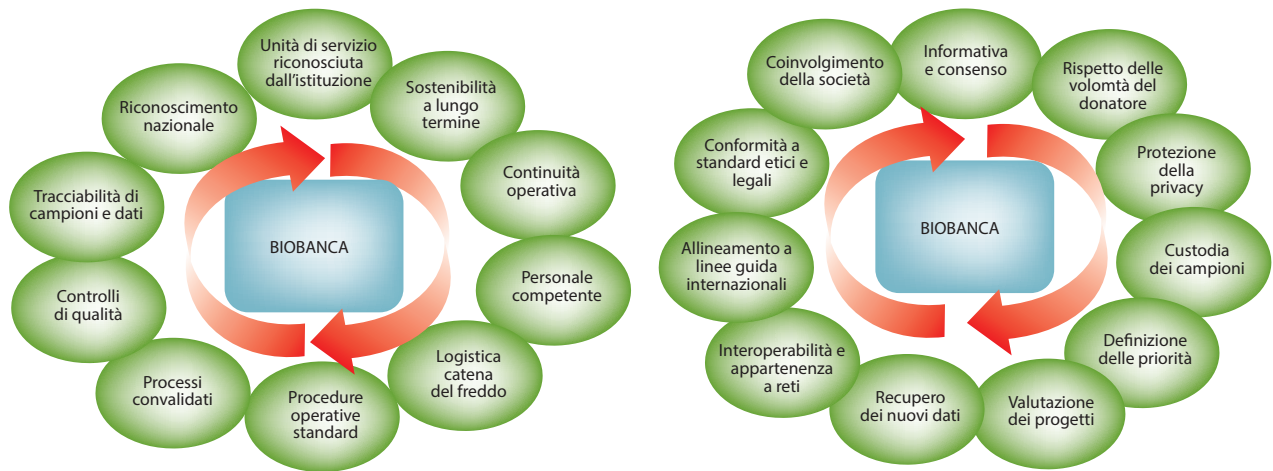
## Introduzione

Il progresso della ricerca genomica e biomedica e la disponibilità di tecnologie innovative permettono oggi di differenziare le malattie multifattoriali in entità diagnostiche più precise, condizione indispensabile per lo sviluppo della medicina di precisione, e di perseguire l'obiettivo di rendere i trattamenti terapeutici più efficaci, di ridurre gli effetti collaterali, di ottimizzare il disegno dei protocolli clinici, di migliorare la prevenzione. Per chiarire l'eziologia delle malattie complesse è necessario avere a disposizione ampie raccolte omogenee di campioni biologici e dati epidemiologici, clinici, bio-molecolari su grandi numeri di pazienti e soggetti sani. I campioni di tessuto tumorale, in particolare, rappresentano una risorsa preziosa per la ricerca clinica e sperimentale in campo oncologico: con l'avvento di nuove tecnologie per la valutazione del genoma umano, delle complesse reti di interazione tra molecole e delle conseguenze funzionali di tali alterazioni, gli studi su campioni umani sono critici nel processo di scoperta di nuovi meccanismi di cancerogenesi, progressione, resistenza al trattamento. La raccolta e l'analisi di campioni biologici è una procedura necessaria per la diagnosi e lo stretto coinvolgimento dei servizi di Medicina di

Laboratorio e di Anatomia Patologica nei centri di raccolta del materiale è essenziale per l'uso corretto dei campioni conservati. Si può prevedere che in un futuro non lontano la valutazione di diversi parametri molecolari diventerà un requisito indispensabile non solo per la diagnostica ma anche per il *follow up* dei pazienti, e lo sviluppo di Biobanche e di Centri di Risorse Biologiche (CRB) diventerà parte integrante della pratica medica.

## Cellule e tessuti umani per la ricerca

I campioni biologici di origine umana (cellule: PBMC, staminali; linee cellulari: primarie, stabilizzate; tessuti solidi congelati e fissati; liquidi biologici: sangue e derivati, liquor, urine; DNA, RNA) e il loro utilizzo in sistemi *in vitro* possono costituire una valida alternativa alla sperimentazione animale in molte applicazioni nella ricerca biomedica e biotecnologica. Lo sviluppo di centri di raccolta di campioni di cellule e tessuti è alla base di tre settori innovativi delle scienze biomediche: l'epidemiologia molecolare e genetica (indirizzata a valutare le basi genetiche e ambientali del cancro nella popolazione generale e nelle famiglie); la patologia molecolare (per lo sviluppo di pro-



■ **Figura 57.1:** Caratteristiche che definiscono una biobanca.

cedure molecolari per la classificazione e la diagnosi in oncologia); la farmacogenetica (per la predizione della risposta individuale dei pazienti al trattamento). Presupposto fondamentale per l'affidabilità dei sistemi *in vitro* è la qualità dei campioni e dei dati. Le biobanche e i Centri di Risorse Biologiche ufficialmente riconosciuti sono le strutture che possono garantire qualità di campioni e dati, armonizzazione, rispetto dei diritti dei partecipanti.

## Definizioni di biobanca di ricerca, collezione di campioni per ricerca, archivio di documentazione diagnostica

### Biobanca di ricerca

Una biobanca di ricerca si configura come struttura di servizio, senza scopo di lucro, organizzata con criteri di qualità, ordine e destinazione, finalizzata alla raccolta, processazione, conservazione e distribuzione di campioni biologici umani e dei dati ad essi afferenti per finalità di ricerca e diagnosi. Le biobanche sono ufficialmente riconosciute dalle autorità sanitarie competenti, applicano un sistema qualità e garantiscono i diritti dei soggetti coinvolti. Esse devono assicurare la qualità della conservazione dei materiali e delle informazioni, garantendo la tracciabilità degli scambi e la protezione della confidenzialità dei dati sensibili dei soggetti, e aderire a principi etici inter-

nazionalmente riconosciuti, quali il consenso libero ed informato. L'organizzazione delle biobanche presuppone quindi un sistema di qualità consolidato, in conformità con gli standard internazionali di riferimento, che si affiancano ai criteri delle *Good Laboratory Practices* e di qualità gestionale.

In **Figura 57.1** sono rappresentate le caratteristiche che definiscono una biobanca dal punto di vista della qualità gestionale e tecnica, delle competenze professionali, dell'attenzione agli aspetti etici, legali e sociali alla base della raccolta e dell'uso di campioni biologici umani per la ricerca.

### Collezione di campioni

Una collezione di campioni biologici per ricerca è una raccolta di materiali biologici generalmente relativa a specifici progetti e/o specifici protocolli clinici. Si tratta generalmente di raccolte limitate a campioni di un organo o una determinata malattia, e per le quali viene raccolto un consenso specifico per una determinata attività di ricerca.

### Archivi di documentazione diagnostica

Un archivio di documentazione diagnostica è la raccolta di materiali biologici (ad esempio la raccolta di tessuti effettuata presso le Anatomie Patologiche o presso i Centri di Medicina di Laboratorio) conservati a titolo di "documentazione diagnostica", a norma di legislazione vigente riguardante i materiali prelevati a scopo diagnostico. Infatti, il Ministero



scheda anagrafica dei pazienti. L'allocazione dei campioni deve essere chiaramente identificabile nel *database* gestionale e possibilmente registrata utilizzando tecnologie di lettura dei codici a barre delle scatole ove sono conservati i campioni, siano essi armadi a temperatura ambiente per i tessuti inclusi in paraffina che strumenti di crioconservazione quali freezer o contenitori di azoto liquido.

### ● Criteri qualitativi relativi ai dati clinico-patologici e di *follow-up* del paziente

I parametri di qualità dei dati clinici e di *follow-up* sono relativi ai processi di raccolta e di aggiornamento:

- a. La raccolta dei dati dovrebbe essere effettuata attraverso sistemi automatizzati di importazione dei dati dai sistemi operativi ospedalieri di anagrafe e dai sistemi gestionali dei centri di Medicina di Laboratorio, dei reparti di anatomia patologica, di oncologia medica, chirurgia o altri reparti coinvolti. In caso di impossibilità, la raccolta deve essere effettuata attraverso una procedura standardizzata messa a punto dal responsabile della biobanca. Per standardizzare le informazioni relative al procesamiento del materiale biologico e facilitare la comunicazione intra- e inter-gruppo, è opportuno utilizzare il sistema BRISQ (*Biospecimen Reporting for Improved Study Quality, Biopreservation and Biobanking, 2011*). Relativamente ai dati patologici è opportuna l'importazione della diagnosi completa e della sua codifica (ad es. codifica SNOMED o ICDO); relativamente ai dati clinici deve essere definito un *dataset* minimo che consenta una rapida valutazione dei parametri clinico-patologici, di sopravvivenza e di eventuale risposta alla terapia e l'afferenza a specifici protocolli di trattamento.
- b. L'aggiornamento dei dati, garantito da un apporto continuo, è un elemento cruciale e tale processo dovrebbe essere effettuato automaticamente per via informatica oppure, in caso di impossibilità, attraverso la consultazione periodica della cartelle cliniche. La verifica dell'aggiornamento dei dati è compito del responsabile della qualità.

### ● Raccolta e prelievo dei campioni di sangue e altri fluidi biologici

La biobanca può, oltre al campione chirurgico/istologico, raccogliere e conservare anche sangue e suoi

derivati e/o altri liquidi biologici del paziente, previo consenso informato. Questa raccolta può rientrare nella tipologia sopradescritta del campione chirurgico e pertanto si conserva una quota-parte del liquido biologico ridondante ai fini del processo diagnostico/terapeutico. In alternativa, quando si tratti di sangue, è possibile procedere a un vero e proprio prelievo a scopo di ricerca, un prelievo "in più" rispetto alle esigenze diagnostico/terapeutiche. Tuttavia, il prelievo diretto per scopi scientifici profila un ambito delicato di azione, dal punto di vista della medicina legale e della bioetica per il rischio dell'esposizione del paziente ad un danno inappropriato, per cui la qualità del consenso informato e l'autorizzazione di un Comitato Etico indipendente sono dirimenti.

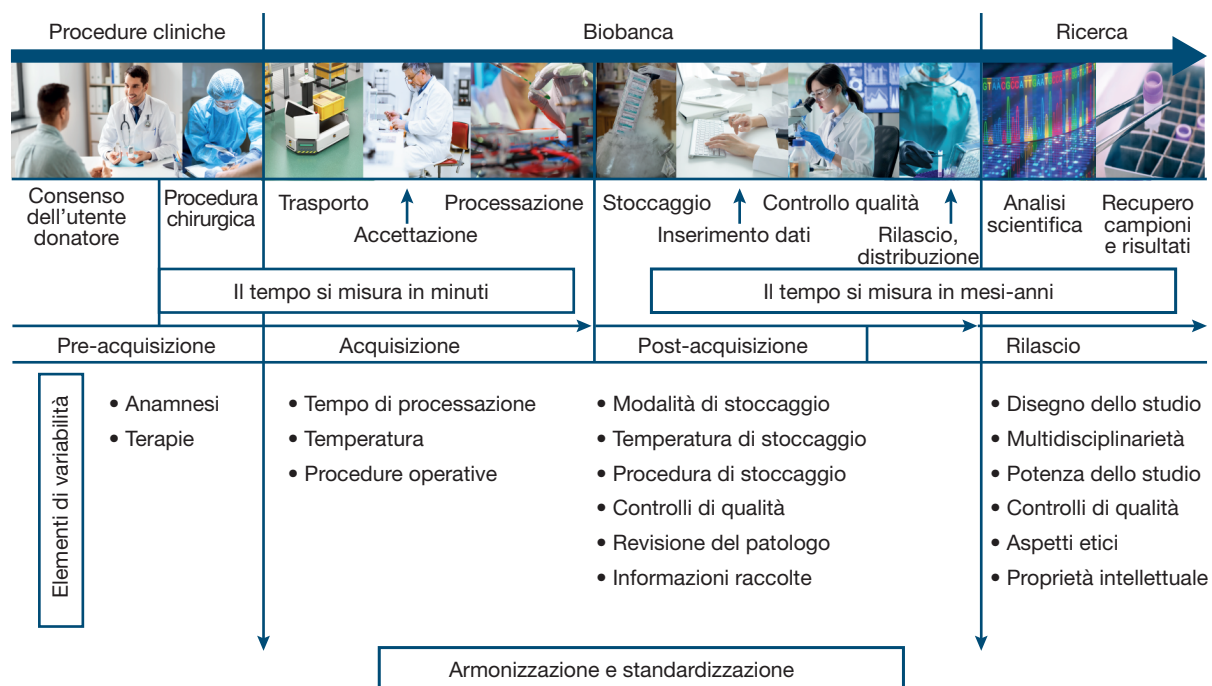
### ● I processi del *biobanking*

I processi di una biobanca non iniziano con la raccolta dei campioni, ma molto prima, e comprendono le modalità di coinvolgimento dei partecipanti/pazienti, la raccolta del consenso, la registrazione delle procedure cliniche e chirurgiche, dell'anamnesi e delle terapie a cui i pazienti sono sottoposti (Figura 57.2). Dopo la distribuzione dei campioni per la ricerca, la biobanca è coinvolta nella verifica che gli elementi contenuti nel consenso siano rispettati dai ricercatori e nel recupero dei risultati degli studi, al fine di arricchire il valore scientifico dei campioni conservati

### ● Privacy e Consenso informato

#### ● Privacy e protezione dei dati

È essenziale che nell'intero processo di biobancaggio sia assicurata la riservatezza dei soggetti coinvolti. A questo fine tutti i campioni devono essere identificati soltanto attraverso un codice, la cui assegnazione può essere automatizzata attraverso l'utilizzo di algoritmi informatici. Soltanto il responsabile della biobanca e il personale da lui espressamente delegato potranno connettere l'anagrafica del soggetto a cui il campione si riferisce con il campione stesso. Il responsabile del trattamento dei dati dovrà predisporre le procedure necessarie ad assicurare la correttezza del trattamento dei dati nonché l'aggiornamento dei dati stessi. I ricercatori dovranno utilizzare i campioni soltanto in forma strettamente codificata (anonimizzazione



● Figura 57.2: Processi del biobanking.

o pseudonimizzazione). Il codice dovrà essere predisposto in modo tale da non consentire ai ricercatori di riconoscere indirettamente l'identità della persona alla quale il campione si riferisce.

Si sottolinea che la anonimizzazione non è un evento istantaneo, in cui si recide ogni nesso tra il campione ed il paziente a cui esso si riferisce, ma può essere meglio descritta come un processo durante il quale il campione è identificato, prelevato, associato a un determinato set di dati patologici e clinici, a termine del quale, prima dell'inizio delle attività di ricerca, avviene la rescissione del collegamento con i dati anagrafici.

Nel caso in cui si vogliano acquisire nel tempo ulteriori informazioni di *follow-up*, come previsto dalla normativa vigente, è necessario che i campioni siano pseudonimizzati. La pseudonimizzazione è una tecnica che consiste nel conservare i dati in una forma che impedisce l'identificazione del soggetto senza l'utilizzo di informazioni aggiuntive (utilizzo di codici di identificazione). Tutte le procedure devono essere attuate nel rispetto della normativa vigente (Regolamento generale sulla protezione dei dati, GDPR, Regolamento UE 2016/679, entrato in vigore in Italia il 25 maggio 2018).

I sistemi informativi della biobanca dovranno essere dotati di tutti gli *standard* tecnici necessari ad assicurare la riservatezza dei dati, secondo quanto previsto dall'allegato (B) del Codice della privacy (D.Lgs. 196 del 2003):

- autenticazione informatica;
- adozione di procedure di gestione delle credenziali di autenticazione;
- utilizzazione di un sistema di autorizzazione;
- aggiornamento periodico dell'individuazione dell'ambito del trattamento consentito ai singoli incaricati e addetti alla gestione o alla manutenzione degli strumenti elettronici;
- protezione degli strumenti elettronici e dei dati rispetto a trattamenti illeciti di dati, ad accessi non consentiti e a determinati programmi informatici;
- adozione di procedure per la custodia di copie di sicurezza, il ripristino della disponibilità dei dati e dei sistemi;
- tenuta di un aggiornato documento programmatico sulla sicurezza;
- adozione di tecniche di cifratura o di codici identificativi per determinati trattamenti di dati idonei a rivelare lo stato di salute o la vita sessuale effettuati da organismi sanitari.

# Health Technology Assessment in Medicina di Laboratorio

Lucrezia Ferrario • Elisabetta Garagiola • Fabrizio Schettini • Emanuela Foglia

## ■ L'HTA: dalla teoria alla pratica

Numerosi sono gli esempi, all'interno della storia del settore sanitario tanto a livello locale quanto nazionale, di processi di presa di decisione non in linea con linee guida, evidenze primarie o, più in senso generale, affrontati senza un approccio quantitativo ed *evidence-based*. Ulteriore elemento critico è rappresentato da quei processi di presa di decisione che sono stati approcciati sulla base del proprio *status* professionale e non in coerenza con il raggiungimento di obiettivi aziendali di ottimizzazione delle risorse e dei processi sanitari.

Con l'avvento però della crisi economico-finanziaria che ha colpito un po' tutti i mercati a livello internazionale, anche i Servizi Sanitari dei Paesi a economia più avanzata sono stati protagonisti di continue azioni di rivisitazione della spesa sanitaria e di tagli al *budget*, per una sostanziale incapacità di far fronte ai reali fabbisogni. Da qui la necessità di trovare dei criteri sostenibili e al tempo stesso attuali, per adeguare al contesto economico le modalità di garantire la risposta ai bisogni di salute.

La crescita delle aspettative di mantenimento dello stato di salute, alimentata tra gli altri fattori da una non sempre corretta comunicazione generata a livello divulgativo e da parte dei *mass media*, si è sommata al continuo incremento dell'età media della popolazione, oltre che al numero di comorbidità diagnosticate alla medesima. Tutte queste variabili, insieme, rappresentano importanti determinanti della spesa sanitaria e soprattutto della sua crescita. Al tempo stesso, queste ultime variabili, che devono necessariamente

essere gestite e conosciute, rappresentano le basi per la pianificazione e soprattutto programmazione sanitaria, pur non potendo essere oggetto di contenimento. La spesa, invece, legata alla tecnologia rappresenta un interessante punto per i nostri decisori di spesa, che cercano di comprendere quanto possa essere ottimizzata o, in alcuni casi e per specifiche aree terapeutiche, addirittura ridotta.

Per tutto questo ordine di ragioni diviene necessario monitorare, controllare e gestire in maniera accurata le risorse finanziarie destinate alla Sanità, imponendo che le decisioni di politica sanitaria siano a tutti i livelli "informate" e "consapevoli", in particolare modo quelle che possono avere un elevato impatto a livello economico-finanziario, esattamente come avviene per l'introduzione di innovazione tecnologica nei processi di assistenza e cura dei pazienti. È importante però sottolineare come, nonostante la loro diffusione, sia di particolare rilievo non utilizzare la sola leva di controllo economico-finanziario, ossia il tetto di spesa, così come la riduzione del *turnover* (ossia la riduzione del personale contrattualizzato disponibile all'interno del settore sanitario), ma diviene sempre più essenziale entrare nel merito della validità degli aspetti tecnico-organizzativi attraverso approcci che salvaguardino la visione del clinico e del coordinatore del percorso di cura del paziente.

Questo può essere garantito solo attraverso una visione per processo sanitario, all'interno della quale siano applicati i principi propri della *Clinical Governance*, ossia "un sistema attraverso cui le organizzazioni sanitarie sono responsabili del continuo miglioramento della qualità dei loro servizi e della salvaguardia di elevati standard di assistenza attra-

verso la creazione di un ambiente in cui possa svilupparsi l'eccellenza dell'assistenza sanitaria" (Scally & Donaldson, 2008). Ruolo essenziale perché questo possa avvenire è la responsabilizzazione del medico specialista, che deve divenire coordinatore di questi principi all'interno delle aree cliniche di riferimento, nonché creare quella comunione di intenti con gli amministratori ospedalieri e i *manager* utile al fine di costruire un continuo dibattito che stimoli una abitudine al confronto strutturato e alla presa di decisioni basata su evidenze non solo economiche, ma anche cliniche.

Differente e ampia è la rosa degli strumenti che fanno capo alla *Clinical Governance* e che possono supportare il sistema nella sua revisione dei processi, sulla base dell'attenzione all'*outcome* e alla possibilità di un suo miglioramento, grazie a una applicazione condivisa tra amministrazione ospedaliera e clinici di riferimento: "il *clinical risk management*, l'*audit* clinico, il sistema di valutazione delle *performance*, ma soprattutto l'*Health Technology Assessment*".

Per quanto tutti abbiano una particolare rilevanza e utilità, tra i sopra citati strumenti, è senza ombra di dubbio l'*Health Technology Assessment* (in questo capitolo HTA) a rappresentare il *tool* maggiormente in grado di supportare la presa di decisioni, rappresentando l'apice dell'approccio multidisciplinare della *Clinical Governance*, poiché grazie a esso si ha la possibilità di generare una strutturata e proficua collaborazione tra medici e *manager*, in condivisione di intenti e di linguaggi, che raggiungono traduzioni comuni, proprio per far fronte all'annoso problema dell'appropriatezza delle decisioni in tema di tecnologie sanitarie, giacché sono proprio le decisioni relative agli investimenti tecnologici a essere cruciali. Questo perché le innovazioni tecnologiche divengono rilevanti per la tutela e il miglioramento della salute della popolazione, obiettivo che accomuna tutti i sistemi sanitari europei, e internazionali.

Se chiudiamo un attimo gli occhi e immaginiamo lo scenario sopra descritto, vediamo delle immagini chiare: arriva una nuova tecnologia, si deve prendere una decisione sulla sua acquisizione, si struttura quindi un tavolo di lavoro, i cui risultati in termini quantitativi vengono poi valutati da un ulteriore tavolo di lavoro che prenderà delle decisioni sulla sua adozione o meno. Ma per quali innovazioni questo approccio può essere utilizzato? Quale impatto ha nella medicina di laboratorio? Può o deve essere utilizzato? Quale ruolo può avere un medico di labora-

torio? Cercheremo di rispondere a queste domande e farvi comprendere la rilevanza di approcciare attraverso questi strumenti metodologici.

## Aspetti definitivi, metodologici e applicativi dell'HTA

Innanzitutto è importante comprendere cosa si intenda per innovazione o tecnologia. Una "tecnologia sanitaria" è rappresentata non solo dalle apparecchiature e attrezzature utilizzate nella pratica clinica, ma anche dall'insieme di farmaci, presidi sanitari, procedure mediche, chirurgiche e di laboratorio a disposizione dell'operatore per raggiungere il risultato assistenziale. Tutti gli elementi che modificano l'organizzazione di un processo sanitario sono a tutti gli effetti tecnologie sanitarie e, in quanto tali, possono meritare di essere valutate nella logica di comprenderne le dimensioni e la bontà dell'impatto.

Tale impatto può essere valutato *ex ante* oppure *ex post*. Ossia, posizionandosi sulla linea del tempo, i decisori di spesa potrebbero necessitare di una valutazione prima di attuare una scelta di politica sanitaria e quindi prima che la tecnologia sanitaria sia stata introdotta in un processo sanitario, oppure potrebbero necessitare di comprendere, a introduzione tecnologica avvenuta, se la scelta attuata ha performato secondo le attese e le indicazioni di letteratura o in modo peggiorativo. A prescindere che il momento sia il primo o il secondo, ossia prima o dopo aver avuto un test empirico dell'utilizzo della tecnologia nella realtà di tutti i giorni, l'approccio tecnico della metodica non varia, ma si introduce ovviamente un grado di variabilità e di difficoltà maggiore in caso di effettuazione di valutazione *ex ante*: in questo caso non è detto che si valuti effettivamente la *performance* della tecnologia, ma il "come" la tecnologia ci si aspetta che performi nella pratica clinica quotidiana.

Come poter, dunque, limitare la variabilità connessa nel processo decisionale e migliorare l'attendibilità del processo valutativo stesso? Sicuramente aumentando la certezza che si sono prese in considerazione tutte le variabili che possono effettivamente impattare su di una scelta di politica sanitaria e di modifica di un processo organizzativo. Per questo motivo si ritiene importante ma limitativo fare solo riferimento alle dimensioni di valutazione di costo e di efficacia, e l'HTA nasce proprio per fornire un quadro che sia il più possibile completo e valido.



Marcello Ciaccio

# Trattato di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio

Con il patrocinio di



Accedi all'ebook e ai contenuti digitali > Espandi le tue risorse > con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.



€ 64,00

