

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!**



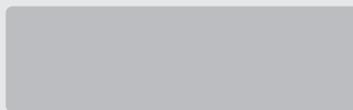
COLLEGATI AL SITO
EDISESUNIVERSITA.IT

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 titol-
lare 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

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.

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 1

● 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 7

● 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 16

● 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 23

● 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 50

● 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 55

● 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 analitiche73
 - Modello basato sull'impatto sull'*outcome* clinico73
 - 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 analitica75

LETTURE CONSIGLIATE 77

CAPITOLO 8 • PRINCIPI DI IMMUNOCHEMICA 78

- Il dosaggio immunochimico78
 - L'analita78
 - La molecola legante.....79
 - Il tracciante79
- 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 biomarcatori94
- 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

- Introduzione102
- Fattori che influenzano la concentrazione plasmatica degli enzimi103
 - Rilascio degli enzimi dalle cellule103
 - Efflusso degli enzimi dalle cellule danneggiate103
 - Produzione alterata di enzimi104
 - Clearance degli enzimi.....104
- Scelta dei test enzimatici.....104
- Enzimi muscolari105
 - Creatinchinasi105
- Enzimi epatici106
 - Transaminasi106
 - Fosfatasi alcalina.....108
 - γ -glutammitransferasi109
- Enzimi pancreatici 110
 - Lipasi110
 - Amilasi (pancreatica).....110
- Enzimi ossei111
 - 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

- Itteri117
 - Metabolismo della bilirubina.....117
 - Classificazione degli itteri.....119
 - Diagnosi.....122
- Epatite124
 - Epatite virale124
 - Epatite iatrogena134
- Steatosi, fibrosi e cirrosi.....136
 - Steatosi epatica non alcolica.....136
 - Epatopatia alcolica137
 - Fibrosi.....139
 - Cirrosi.....141
- Alcolismo144
 - Introduzione144
 - Metabolismo dell'etanolo144
 - Alterazioni cliniche correlate all'alcol.....146
 - Biomarcatori di alcolismo146
- Neoplasie epatiche148

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
• α 1-antitripsina	161
• Aptoglobina.....	162
• β 2-microglobulina	162
• Ceruloplasmina	163
• Sistema del complemento	163
• Fattore reumatoide	164
• Immunoglobuline	164
• Proteina C reattiva.....	164
• Transtiretina	165

LETTURE CONSIGLIATE166

CAPITOLO 13 • BIOMARCATORI DELLO STATO NUTRIZIONALE 167

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

LETTURE CONSIGLIATE172

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 CONSIGLIATE229

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/>	
CAPITOLO 17 • EMOSTASI	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/>	
CAPITOLO 18 • RENE	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/>	
CAPITOLO 19 • ESAME CHIMICO-FISICO E MORFOLOGICO DELLE URINE (ECMU)	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/>	
CAPITOLO 20 • DISORDINI IDRO-ELETTROLITICI	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/>	
CAPITOLO 21 • EMOGASANALISI	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 ₂ e pO ₂	322
• CO ₂ 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 α 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 ¹ 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 ³¹ 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
• α -1 antitripsina.....	668
• β 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'ENDIADE. 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 definitori, 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.

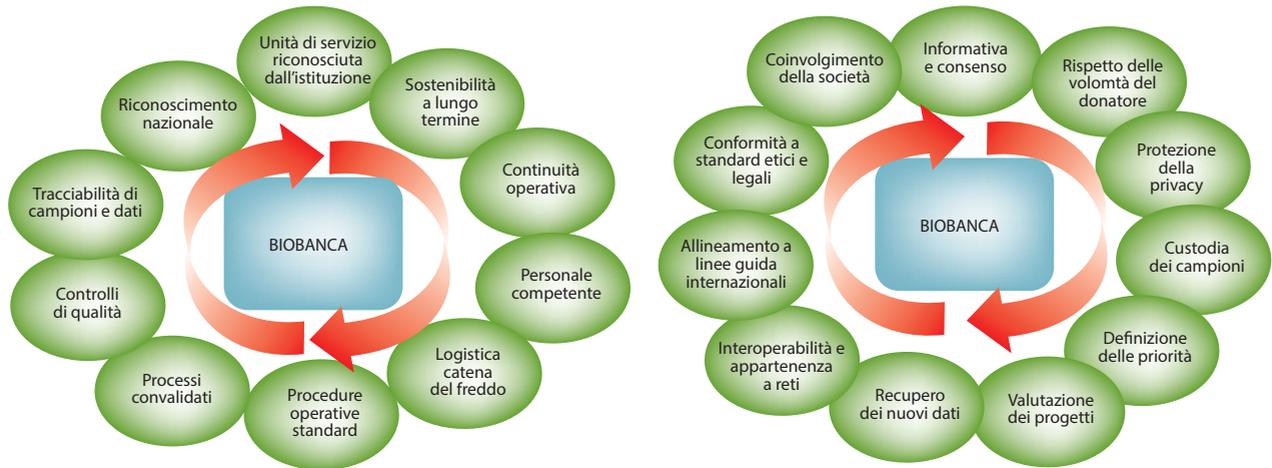
Introduzione

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.

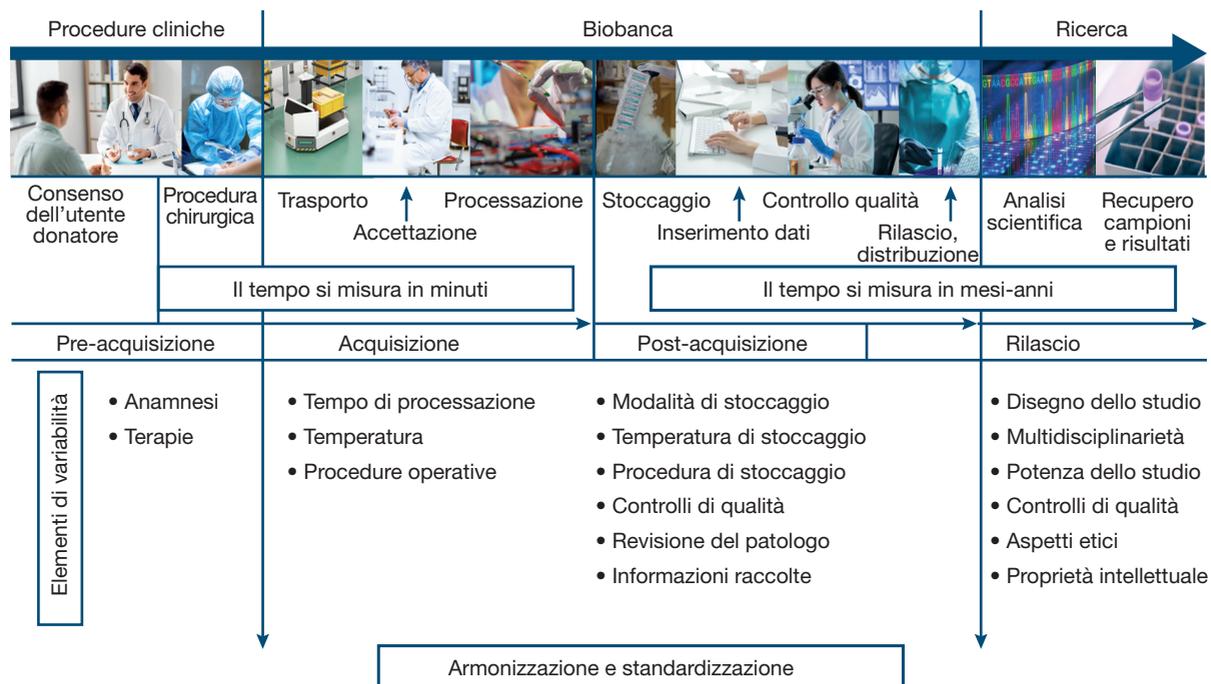
● I processi del *biobanking*

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

