

93 Ri

Interferenze  
Funzione renale  
Metanefrine libere

VIEW

# INDICE

- 3** Editoriale  
The new normal
- 4** La biotina una molecola importante per gli esseri umani e nei saggi immunologici  
Dr. scient. med. Corina Risch
- 8** Piattaforma esclusiva  
Medicina di laboratorio basata sui sintomi  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA  
Prof. Dr. med. Harald Renz, Direttore
- 10** C'è un intervallo di riferimento appropriato per la creatinina?  
Dr. med. Armin Frohnauer  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA
- 14** Esistono per gli anziani valori di normalità della funzionalità renale adattati per età?  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA  
Dr. sc. nat. ETH Gert Risch  
Dr. med. Clemens Jäger
- 18** Interferenze da anticorpi eterofili  
Dr. scient. med. Corina Risch
- 20** Metanefrina libera nel plasma quale marker dei tumori secernenti catecolamine (PPGL)  
Dr. rer. nat. Jörg Oliver Thumfart
- 24** 26° simposio di diagnostica  
Tutto in mutamento?  
Communication & Marketing  
Gruppo Dr Risch
- 26** Upcoming Events  
Communication & Marketing  
Gruppo Dr Risch
- 27** La ricerca per passione  
Communication & Marketing  
Gruppo Dr Risch
- 28** Dalla quotidianità di un candidato FAMH  
Virginia Grünig  
Andreas Hemmerle
- 30** Il POCT nella quotidianità degli studi medici  
What is it?  
Sandrine Starck

## RiVIEW 93 – Maggio 2022

### Colophon

Responsabili del contenuto di questo numero:  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA  
Dr. med. Martin Risch, FAMH

### Layout / concezione

IDconnect design solutions | id-connect.com  
Dr. Risch, Communications & Marketing, Vaduz



**SN EN ISO / IEC 17025:2018**  
**ISO / IEC 17025:2017**  
Accreditato da SAS \*

# THE NEW NORMAL

## Cara lettrice, caro lettore

La pandemia di coronavirus sembra essere mutata da lupo ad agnello – almeno per il momento. Quindi, nella medicina di laboratorio, l'attenzione può ora essere rivolta maggiormente alle tematiche generali. Ne siamo felicissimi. Al contempo è bene essere consapevoli delle incredibili forze che siamo riusciti – e ancora riusciamo – a mettere in campo per contenere la pandemia. In questa sede ringraziamo di cuore tutti gli interessati con cui abbiamo avuto modo di collaborare, sia all'interno che all'esterno del nostro gruppo, per il loro impegno prezioso.

I precedenti numeri della rivista per i clienti sono stati zeppi di tematiche legate al SARS-CoV-2. Nella presente pubblicazione abbiamo quindi consapevolmente scelto di presentare solamente contenuti che non hanno alcun'attinenza con la pandemia. Tuttavia, ciò non significa assolutamente che abbiamo distolto l'attenzione dal coronavirus, anzi: manteniamo le capacità – in termini di personale, tecnologia informatica e apparecchiature – in modo da essere preparati per un eventuale aumento dei numeri delle infezioni nell'autunno/inverno 2022.

Ci teniamo a dimostrare che, anche durante la pandemia, la medicina «normale» ha continuato a fare il suo corso, com'era giusto che fosse. Ora è finalmente tempo di riassegnare a queste attività il posto che meritano. Il numero attuale comprende pertanto tematiche come interferenze nei test immunologici, questioni d'attualità nella diagnostica della funzionalità renale e scoperte che consentono notevoli miglioramenti nella misurazione di un parametro nella diagnostica dell'ipertensione. Questo mix è integrato con articoli sul ciclo di formazione per FAMH in medicina di laboratorio, su soluzioni pratiche per l'IT e il laboratorio e con indicazioni sugli eventi di aggiornamento.

Un aggiornamento sovregionale è il 26° simposio di diagnostica di Dr. Risch che, dopo due anni di annullamenti e rimandi, può finalmente svolgersi di nuovo. Attendiamo quindi con gioia questo simposio – garantito esente da tematiche legate al SARS-CoV-2 – con contenuti d'attualità e referenti di alta caratura. Attendiamo in particolare l'interscambio specialistico e personale con voi – anche all'«aperitivo Risch» a seguire.

Vi auguriamo una piacevole lettura della RiView e di rimanere in salute. A presto!

Cordiali saluti



Dr. med. Martin Risch, FAMH



Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

# LA BIOTINA

## UNA MOLECOLA IMPORTANTE PER GLI ESSERI UMANI E NEI SAGGI IMMUNOLOGICI

Dr. scient. med. Corina Risch  
candidata FAMH Chimica clinica  
[corina.risch@risch.ch](mailto:corina.risch@risch.ch)

La biotina, nota anche come vitamina B7 o vitamina H, è un coenzima idrosolubile. Nell'organismo umano la biotina interviene nella sintesi degli acidi grassi, nella degradazione di svariati aminoacidi e nella gluconeogenesi<sup>1-4</sup>. L'enzima biotinidasi libera la biotina legata alla proteina e la rende disponibile per il corpo<sup>3</sup>. La biotina è una vitamina essenziale per l'organismo umano; ciò significa che non viene sintetizzata dall'organismo stesso e pertanto deve essere introdotta attraverso il cibo<sup>5</sup>. Fonti naturali di biotina sono il tuorlo d'uovo, la carne di maiale, i cereali e le verdure a foglia verde<sup>1,6</sup>.

### FABBISOGNO QUOTIDIANO NELLE PERSONE SANE E SUPPLEMENTAZIONE IN CASO DI MALATTIA

La dose quotidiana raccomandata di biotina da assumere mediante gli alimenti naturali è di 30 µg per gli adulti a partire dai 19 anni e per le donne in gravidanza. Per le donne che allattano l'apporto quotidiano consigliato è di 35 µg, mentre per i bambini varia tra 5 e 25 µg/die a seconda dell'età<sup>1</sup> (Tab. 1). Data la grande varietà di alimenti che contengono naturalmente biotina, non sono necessarie supplementazioni. Di conseguenza le carenze di biotina da cause dietetiche sono molto rare<sup>7</sup>. Carenze di biotina sono state osservate in soggetti sottoposti a nutrizione artificiale senza supplementazione di biotina<sup>8,9</sup>. Sintomi di una possibile carenza di biotina sono stati rilevati anche in persone che per un periodo prolungato avevano seguito una dieta ad alto contenuto di albume d'uovo<sup>8</sup>. Infatti l'avidina, enzima presente nell'albume d'uovo, lega la biotina biodisponibile nel tratto gastrointestinale impedendone l'assorbimento in quantità sufficiente<sup>8,10</sup>. Nelle persone che hanno seguito diete a base di albume d'uovo si sono manifestati sintomi quali diradamento dei capelli, eruzioni cutanee nelle aree attorno agli occhi, al naso e alla bocca nonché depressione, letargia, allucinazioni e parestesie, più accentuate alle estremità<sup>8</sup>.

Al contrario della carenza, il sovradosaggio o addirittura l'intossicazione da biotina sono estremamente rari. L'assunzione di dosi anche farmacologiche è considerata sicura<sup>8</sup>. Uno studio ha dimostrato che la somministrazione orale ed endovenosa di dosi di biotina 600 volte superiori a quella normale non ha prodotto alcun indizio di sovradosaggio nei soggetti esaminati<sup>8,9</sup>.

La biotina può essere misurata nel siero, che va refrigerato o congelato dopo il prelievo. La determinazione della biotina è un esame a carico del richiedente e non rientra nell'obbligo di assunzione delle prestazioni prescritto per legge dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie. Una concentrazione >0.25 ng/ml indica un apporto ottimale di biotina.

In presenza di difetti congeniti nel metabolismo della biotina (deficit di olocarbossilasi sintetasi e di biotinidasi), per evitare conseguenze gravi, è necessaria l'assunzione di biotina a vita<sup>3,5,11-14</sup>. A seconda della gravità della malattia, la terapia di queste malattie metaboliche prevede la somministrazione di 2.5 - 300 mg/die<sup>3,15</sup>. In Svizzera, nell'ambito dello screening neonatale, viene testato anche l'eventuale deficit di biotinidasi, che ha una prevalenza di 1 su 55'000 neonati a livello regionale. Grazie alla diagnosi precoce e all'immediata somministrazione di biotina è possibile ridurre al minimo i danni<sup>16</sup>. Dosaggi di biotina molto elevati, fino a 300 mg/die, sono stati esaminati in alcuni studi clinici e dosi molto alte di biotina vengono utilizzate anche nella terapia della sclerosi multipla progressiva<sup>17,18</sup>.

#### LA BIOTINA NEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI

Negli anni scorsi la biotina è diventata popolare come integratore alimentare. A questa vitamina viene infatti ascritto un effetto rafforzante per le unghie e i capelli oltre a un miglioramento della qualità della pelle, sebbene tali effetti non siano ancora stati confermati dagli studi scientifici<sup>19</sup>. Sia in Internet che nei supermercati è attualmente possibile acquistare preparati vitaminici contenenti biotina in concentrazioni fino a 10 mg a compressa<sup>20,21</sup>.

#### IL RUOLO DELLA BIOTINA IN LABORATORIO

Dal punto di vista biochimico la biotina è una molecola piccola ed estremamente stabile, che si lega a molte proteine, senza che ciò interferisca con la sua attività biologica. Questa interazione rappresenta il più forte legame non covalente fra proteina e ligando a noi noto<sup>22</sup>. L'interazione biotina-streptavidina è comunemente utilizzata nei saggi immunologici in vitro. L'interazione altamente specifica fra la streptavidina, che è rivestita sulla fase solida di un saggio immunologico, e la biotina, che nel reagente è legata a specifici anticorpi (legame ottenuto tramite la cosiddetta reazione di biotilazione), viene sfruttata per rilevare l'analita<sup>1,4,15,23-30</sup>. Successivamente al legame streptavidina-biotina, sulla fase solida è quindi generato un segnale di misura, che permette di trarre indicazioni sulla concentrazione di un analita.

I saggi immunologici basati su biotina-streptavidina sono utilizzati soprattutto nell'ambito di due principi di prova: i saggi a sandwich e quelli competitivi. Entrambi i procedimenti possono essere suscettibili a interferenze in caso di alte concentrazioni di biotina nel sangue, poiché questa concorre con i reagenti biotinilati per i siti di legame con la streptavidina, con il rischio di ottenere concentrazioni nel paziente errate<sup>4,15,31-35</sup>.

Nel **formato di saggi a sandwich** gli analiti si legano agli anticorpi biotinilati liberi che, a loro volta, si legano quali «complessi a sandwich analita-anticorpo» alla fase solida rivestita con streptavidina<sup>36</sup>. Nel corso di tale processo un segnale di misura diviene tanto più intenso quanto maggiore è la concentrazione di analita. Se, tuttavia, è pre-

ETÀ	DRI (µG/DIE)
0 - 6 mesi	5
7 - 12 mesi	6
1 - 3 anni	8
4 - 8 anni	12
9 - 13 anni	20
14 - 18 anni	25
> 19 anni	30
Donne in gravidanza	30
Donne in allattamento	35

Tab. 1: valori di riferimento (Dietary Reference Intake, DRI) stratificati per età per l'assunzione di biotina secondo le raccomandazioni dalla *Food and Nutrition Board dell'Institute of Medicine: negli USA*<sup>42</sup>.



Fig. 1: diverse ragioni spingono all'assunzione di integratori contenenti biotina. Tali integratori sono anche liberamente disponibili in commercio.

sente tanta biotina libera, questa andrà a saturare i siti di legame non occupati della streptavidina, impedendo ai complessi sandwich di legarsi. Pertanto con il formato di saggio a sandwich si ottengono risultati di misura falsamente bassi rispetto alla concentrazione di analita<sup>37</sup>.

Nei **saggi immunologici competitivi**, una quantità fissa di un analita coniugato con un sistema di segnalazione è aggiunta alla miscela di reazione quale reagente. Questa quantità di analita marcato viene poi fatta legare, assieme alla quantità di analita corporeo presente nel sangue, con un anticorpo biotinilato specifico per l'analita, a sua volta presente nel reagente. I complessi analita-anticorpo (ovvero l'analita del reagente accoppiato al segnale e l'analita corporeo, entrambi legati agli anticorpi biotinilati del reagente) vengono quindi legati dalla streptavidina, a sua volta legata alla fase solida. In questo modo diviene possibile registrare il segnale di misura emesso dagli analiti accoppiati con il segnale presenti nel reagente. Secondo questo principio di misura il segnale è tanto minore quanto più alta è la concentrazione dell'analita nel campione. Tuttavia ciò significa anche che, in presenza di notevoli quantità di biotina libera nel campione, questa si legherà alla streptavidina della fase solida, producendo un segnale falsamente basso. Tale segnale falsamente basso determina quindi un risultato di misura falsamente alto rispetto alla concentrazione effettiva<sup>37</sup>. A seconda del principio del saggio usato per la determinazione di un analita è

quindi possibile che elevate concentrazioni di biotina causino risultati falsamente bassi o falsamente alti.

In un primo momento si era ipotizzato che nei pazienti con regime dietetico normale senza supplementazione fosse improbabile che le concentrazioni di biotina dal sangue del paziente potessero interferire con il saggio immunologico, in quanto le soglie dello stesso per vari analiti sono notevolmente superiori alla concentrazione di biotina naturalmente presente nel sangue. Senza supplementazione, la normale concentrazione di biotina nel siero oscilla fra 0.12 e 0.32 ng/ml<sup>37,38,39</sup>. Con la sempre maggior diffusione della supplementazione e della terapia con biotina, tuttavia, esiste oggi la possibilità che le concentrazioni di biotina nel sangue siano più elevate e che di conseguenza si verifichino potenziali interferenze da biotina in determinati saggi immunologici. È stato dimostrato che 1-2 ore dopo l'assunzione di biotina si raggiungono livelli di picco, che poi calano con relativa celerità<sup>40</sup>. Uno studio di Grimsey e colleghi ha analizzato l'aumento della concentrazione di biotina a seguito dell'assunzione di diverse quantità di questa sostanza. In tale contesto, un'ora dopo l'assunzione di 10 mg di biotina (il dosaggio massimo presente in un integratore da banco) la concentrazione media nel siero risultava di 55 - 140 ng/ml. Alla somministrazione di un dosaggio elevato, pari a 100 mg si sono registrati livelli di picco di 375 - 450 ng/ml<sup>17</sup>. Dal punto di vista farmacocinetico, dopo l'assunzione di integratori per tre giorni si raggiunge una condizione di

steady state<sup>7</sup>. Per supplementi a basso dosaggio (ossia 10 mg) l'emivita è di circa 2 ore<sup>4</sup>; per i dosaggi alti (ovvero 100mg) di circa 18 ore<sup>17</sup>. Nei casi di insufficienza renale, l'eliminazione richiede più tempo. In farmacologia vige la regola empirica che dopo la quarta emivita una sostanza possa considerarsi eliminata. Ciò significa che per le supplementazioni a bassi dosaggi la sostanza è eliminata nell'arco di 8 ore; per quelle ad alti dosaggi dopo 72 ore. Da qualche anno a questa parte chi sviluppa i saggi si sta impegnando per rendere i saggi immunologici basati sulla biotina-streptavidina tolleranti alla biotina. Con i test così modificati, è ora possibile misurare senza interferenze anche in presenza di concentrazioni di biotina nel sangue fino a 1200 ng/ml<sup>41</sup>. Qualora, tuttavia, per un paziente si ottenessero risultati non plausibili, è importante informarsi se siano stati assunti integratori di biotina e comunicare tale informazione al laboratorio. In tal caso il laboratorio potrà procedere a un nuovo prelievo, avendo cura di rispettare un intervallo sufficiente dall'ultima assunzione di biotina oppure giungere a un chiarimento del valore non plausibile rieseguendo la misurazione con un sistema alternativo o un approccio specifico. L'adozione di misure preanalitiche mirate (intervallo di almeno 8 ore fra il prelievo e l'ultima assunzione di biotina) in combinazione con una modifica delle tecniche di misurazione ha permesso di rendere estremamente rare nella prassi clinica le interferenze da biotina, che quindi sono molto improbabili.

## Referenze

- 1 Zempleni J, Kuroishi T: Biotin. *Adv Nutr* 2012, 3(2):213-214.
- 2 McMahon RJ: Biotin in metabolism and molecular biology. *Annu Rev Nutr* 2002, 22:221-239.
- 3 Baumgartner M, Suormula T: Biotin-responsive disorders. In: *Inborn Metabolic Diseases*. Edited by Fenandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, 4th edn. Heidelberg: Springer; 2006: 331-337.
- 4 Li D, Ferguson A, Cervinski MA, Lynch KL, Kyle PB: AACC Guidance Document on Biotin Interference in Laboratory Tests. *J Appl Lab Med* 2020, 5(3):575-587.
- 5 EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. *EFSA Journal* 2014, 12(2):3580.
- 6 Katzman BM, Lueke AJ, Donato LJ, Jaffe AS, Baumann NA: Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department. *Clin Biochem* 2018, 60:11-16.
- 7 Grimsey P, Frey N, Bendig G, Zitzler J, Lorenz O, Kasapic D, Zaugg CE: Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *International Journal of Pharmacokinetics* 2017, 2(4):247-256.
- 8 Zempleni J, Wijeratne SSK, Kuroishi T: Biotin. In: *Present Knowledge in Nutrition*. 2012: 359-374.
- 9 Zempleni J, Mock DM: Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. *Am J Clin Nutr* 1999, 69(3):504-508.
- 10 Spencer RP, Brody KR: BIOTIN TRANSPORT BY SMALL INTESTINE OF RAT, HAMSTER, AND OTHER SPECIES. *Am J Physiol* 1964, 206:653-657.
- 11 Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease [<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/biotin-thiamine-responsive-basal-ganglia-disease>]
- 12 Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B: Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med* 2010, 12(7):464-470.
- 13 Donti TR, Blackburn PR, Atwal PS: Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2016, 7:40 - 44.
- 14 Raha S, Udani V: Biotinidase Deficiency Presenting as Recurrent Myelopathy in a 7-Year-Old Boy and a Review of the Literature. *Pediatric Neurology* 2011, 45(4):261-264.
- 15 Piketty ML, Prie D, Sedel F, Bernard D, Hercend C, Chanson P, Souberbielle JC: High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017, 55(6):817-825.
- 16 Neugeborenen-Screening [[https://www.neoscreening.ch/wp-content/uploads/2022/01/1-Screening-Flyer2022\\_Web\\_de.pdf](https://www.neoscreening.ch/wp-content/uploads/2022/01/1-Screening-Flyer2022_Web_de.pdf)]
- 17 Peyro Saint Paul L, Debruyne D, Bernard D, Mock DM, Defer GL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016, 12(3):327-344.
- 18 Tourbah A, Gout O, Vighetto A, Deburgh-graev V, Pelletier J, Papeix C, Lebrun-Frenay C, Labauge P, Brassat D, Toosy A et al: MD1003 (High-Dose Pharmaceutical-Grade Biotin) for the Treatment of Chronic Visual Loss Related to Optic Neuritis in Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *CNS Drugs* 2018, 32(7):661-672.
- 19 Trüb RM: Serum Biotin Levels in Women Complaining of Hair Loss. *Int J Trichology* 2016, 8(2):73-77.
- 20 Haut & Haare & Nägel [[www.abtei.de/produkte/haut-haare-naegel/](http://www.abtei.de/produkte/haut-haare-naegel/)]
- 21 Abtei Biotin 10mg. [[www.abtei.de/produkte/haut-haare-naegel/biotin/abtei-biotin-10mg/](http://www.abtei.de/produkte/haut-haare-naegel/biotin/abtei-biotin-10mg/)]
- 22 Diamandis EP, Christopoulos TK: The biotin-(strept)avidin system: principles and applications in biotechnology. *Clin Chem* 1991, 37(5):625-636.
- 23 Welsh KJ, Soldin SJ: DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: How reliable are free thyroid and total T3 hormone assays? *Eur J Endocrinol* 2016, 175(6):R255-r263.
- 24 Chenevier-Gobeaux C, Deweerdt L, Cantero AV, Renaud B, Desmaizières B, Charpentier S, Leroy A, Adelaïde E, Collin-Chavagnac D, Bonnefoy-Cudraz E et al: Multi-centre evaluation of recent troponin assays for the diagnosis of NSTEMI. *Pract Lab Med* 2018, 11:23-32.
- 25 Christenson RH, Jacobs E, Uettwiller-Geiger D, Estey MP, Lewandrowski K, Koshy TI, Kupfer K, Li Y, Wesenberg JC: Comparison of 13 Commercially Available Cardiac Troponin Assays in a Multicenter North American Study. *J Appl Lab Med* 2017, 1(5):544-561.
- 26 Giovannini S, Zucchelli GC, Iervasi G, Iervasi A, Chiesa MR, Mercuri A, Renieri A, Prontera C, Conte R, Clerico A: Multicentre comparison of free thyroid hormones immunoassays: the Immunocheck study. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49(10):1669-1676.
- 27 Kazerouni F, Amirasouli H: Performance characteristics of three automated immunoassays for thyroid hormones. *Caspian J Intern Med* 2012, 3(2):400-104.
- 28 Einbinder Y, Benchetrit S, Golan E, Zitzman-Gal T: Comparison of Intact PTH and Bio-Intact PTH Assays Among Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients. *Ann Lab Med* 2017, 37(5):381-387.
- 29 Vieira JG: PTH Assays: Understanding What We Have and Forecasting What We Will Have. *J Osteoporos* 2012, 2012:523246.
- 30 Rulander NJ, Cardamone D, Senior M, Snyder PJ, Master SR: Interference from anti-streptavidin antibody. *Arch Pathol Lab Med* 2013, 137(8):1141-1146.
- 31 Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D: Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev* 2018, 39(5):830-850.
- 32 Barbesino G: Misdiagnosis of Graves' Disease with Apparent Severe Hyperthyroidism in a Patient Taking Biotin Megadoses. *Thyroid* 2016, 26(6):860-863.
- 33 De Roeck Y, Philipse E, Twickler TB, Van Gaal L: Misdiagnosis of Graves' hyperthyroidism due to therapeutic biotin intervention. *Acta Clin Belg* 2018, 73(5):372-376.
- 34 Al-Salameh A, Becquemont L, Brailly-Tabard S, Aubourg P, Chanson P: A Somewhat Bizarre Case of Graves Disease Due to Vitamin Treatment. *J Endocr Soc* 2017, 1(5):431-435.
- 35 Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA, Mazhari A, Holmes EW: BIOTIN INTERFERENCE WITH ROUTINE CLINICAL IMMUNOASSAYS: UNDERSTAND THE CAUSES AND MITIGATE THE RISKS. *Endocr Pract* 2017, 23(8):989-998.
- 36 Colon PJ, Greene DN: Biotin Interference in Clinical Immunoassays. *J Appl Lab Med* 2018, 2(6):941-951.
- 37 Bowen R, Benavides R, Colón-Franco JM, Katzman BM, Muthukumar A, Sadrzadeh H, Straseski J, Klaus U, Tran N: Best practices in mitigating the risk of biotin interference with laboratory testing. *Clin Biochem* 2019, 74:1-11.
- 38 Harthé C, Claustrat B: A sensitive and practical competitive radioassay for plasma biotin. *Ann Clin Biochem* 2003, 40(Pt 3):259-263.
- 39 Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI: Biotin. *Biofactors* 2009, 35(1):36-46.
- 40 Kwok JS, Chan IH, Chan MH: Biotin interference on TSH and free thyroid hormone measurement. *Pathology* 2012, 44(3):278-280.
- 41 Mzougui S, Favresse J, Soleimani R, Fillée C, Gruson D: Biotin interference: evaluation of a new generation of electrochemiluminescent immunoassays for high-sensitive troponin T and thyroid-stimulating hormone testing. *Clin Chem Lab Med* 2020, 58(12):2037-2045.
- 42 Institute of Medicine. Jennifer J. Otten JPH, and Linda D. Meyers, Editors: Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. . Washington, DC: The National Academies Press; 2006.

## PIATTAFORMA ESCLUSIVA

# MEDICINA DI LABORATORIO BASATA SUI SINTOMI

Prof. Dr. med. MPH Lorenz Risch<sup>1</sup>  
Prof. Dr. med. Harald Renz<sup>2</sup>

La «Medicina di laboratorio basata sui sintomi» offre alla clientela del gruppo Dr. Risch un ausilio importante per scegliere le analisi appropriate per una diagnostica di laboratorio veloce e mirata – finalizzata alla miglior assistenza possibile ai pazienti.

La «Medicina di laboratorio basata sui sintomi» è un'opera congiunta redatta dall'Istituto di medicina di laboratorio della clinica universitaria di Giessen/Marburg (UKGM), dalla Philipps Universität di Marburg e dal gruppo Dr. Risch. Nell'ambito di questa stimolante collaborazione sono stati raccolti segni e sintomi clinici frequenti o caratteristici che richiedono un chiarimento basato sulla diagnostica di laboratorio. Inoltre è stata compilata una selezione di analisi mirate, abbinata alle apposite provette per i prelievi. Ovviamente gli operatori sanitari possono anche richiedere una selezione personalizzata dei parametri proposti o far eseguire ulteriori analisi di laboratorio.

### SAPERE - QUEL CHE CONTA

La «Medicina di laboratorio basata sui sintomi» è destinata in particolare ai medici operanti in contesti ambulatoriali o in piccoli ospedali non specializzati. L'obiettivo è duplice: da un lato, di contenuti, dall'altro, organizzativo. Gli operatori sanitari possono ora accedere a una raccolta di esami abbinati a sintomi e segni specifici. La selezione di parametri proposta è basata sulle evidenze e si fonda sulla letteratura attuale, incluse le linee guida nazionali e internazionali. Inoltre offre un supporto organizzativo importante, poiché sulla base dell'indicazione è possibile eseguire direttamente il prelievo di sangue, anche prima del consulto medico.

1 Internista, specialista in diagnostica di laboratorio medica e chimica, gruppo Dr. Risch  
lorenz.risch@risch.ch

2 Direttore, Istituto di medicina di laboratorio della Clinica Universitaria di Giessen e Marburg UKGM  
harald.renz@uk-gm.de

### VELOCE ED EFFICIENTE

Grazie al collegamento diretto fra il sintomo da chiarire, ovvero il motivo per cui i pazienti si rivolgono al medico e la quantità e il tipo di campione da prelevare, è possibile iniziare immediatamente la fase preanalitica. L'operatore sanitario può quindi prescrivere le analisi indicate - previo colloquio e visita medica del paziente - di modo che il laboratorio possa successivamente eseguirle. Il valore aggiunto è palese: le procedure nello studio medico e negli ospedali divengono più efficienti e standardizzate, consentendo agli operatori risparmi di tempo e maggior razionalità. I profili base possono essere richiesti per via elettronica attraverso il sistema di registrazione delle richieste di analisi «**LabOrder**» nel RiPortal o tramite il relativo modulo di richiesta analisi in cartaceo.



Gruppi di analisi selezionate dei seguenti ambiti fungono da base per indicazioni di test più mirate nell'assistenza ai pazienti quotidiana:

- Sintomi generici
- Prevenzione generica, donna e uomo
- Reni, apparato urinario
- Vasi & metabolismo
- Sistema endocrino
- Ematologia, emostasi
- Infettivologia
- Immunologia clinica
- Droghe, farmaci
- Squilibri elettrolitici

I profili sono curati e costantemente aggiornati da esperti, mentre la banca dati elettronica è regolarmente arricchita con nuove conoscenze e indicazioni. Pertanto la «Medicina di laboratorio basata sui sintomi» costituirà anche in futuro un ausilio all'orientamento importante per i clienti del gruppo Dr. Risch.

### ECCEZIONALE LAVORO D'EQUIPE

La «Medicina di laboratorio basata sui sintomi» è il risultato di un lungo periodo di preparazione e di anni di impegno. «Siamo estremamente orgogliosi del lavoro svolto dai tanti esperti medici che hanno fornito un contributo fondamentale alla corretta compilazione dei profili», afferma il co-editore Prof. Dr. med. Lorenz Risch. «La verifica e revisione tra pari dei contenuti hanno generato sinergie che sono state per noi fonte d'ispirazione». Questa partnership collaudata verrà quindi certamente proseguita e portata avanti anche in futuro.

## CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

# C'È UN INTERVALLO DI RIFERIMENTO APPROPRIATO PER LA CREATININA?

Dr. med. Armin Frohnauer<sup>1</sup>  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch<sup>2</sup>

### CASO CLINICO

Una paziente trentacinquenne accusava da tempo dolori muscolari. Il laboratorio aveva riscontrato un valore di creatinina leggermente elevato, pari a 82  $\mu\text{mol/L}$ . Il limite superiore specifico per età e sesso dell'intervallo di riferimento era in questo caso di 80  $\mu\text{mol/L}$ . Il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) era stato calcolato in base alla formula CKD-EPI e aveva portato a ottenere un tasso eGFR di 78 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, valore che, se confermato nell'arco di almeno tre mesi, corrisponde a una malattia renale cronica (CKD) di stadio 2. Siccome la paziente presentava valori elevati di creatinina già da cinque mesi le venne prescritta una visita nefrologica.

1 Specialista in medicina interna generale,  
9001 San Gallo  
armin.frohnauer@hin.ch

2 Internista, specialista in diagnostica  
di laboratorio medica e chimica, Dr. Risch  
lorenz.risch@risch.ch

### **I VALORI DI CREATININA SONO COMPARABILI FRA LABORATORI?**

Di norma sì. La stragrande maggioranza dei metodi di misurazione della creatinina impiegati nel mondo è standardizzata sul metodo di riferimento IDMS e quindi, data la confrontabilità, una valutazione del decorso è significativa, anche per le misurazioni in diversi laboratori.

### **QUALI FATTORI INFLUISCONO SULLA CONCENTRAZIONE DI CREATININA NEL SANGUE?**

Oltre alla funzionalità renale, vi sono diversi fattori non-renali che possono causare alterazioni della creatinina. Quali fattori importanti vanno citati in questo senso il sesso e l'età che fungono anche in particolare da marker surrogati del principale fattore influente non-renale, ossia la massa muscolare. Le formule di calcolo dell'eGFR tengono normalmente conto dell'età e del sesso, sicché la stima risultante dall'eGFR è corretta rispetto ai principali fattori non-renali. Altri fattori influenti non-renali importanti sono eventuali compromissioni della funzionalità epatica, una dieta molto ricca di carne (e quindi di creatina), l'assunzione di determinati farmaci e valori alti di bilirubina (la bilirubina alta può causare valori falsamente bassi di creatinina).

### **GLI INTERVALLI DI RIFERIMENTO SONO COMPARABILI FRA LABORATORI?**

Dovrebbero esserlo. Nel caso in esame, tuttavia, non è stato così. Resta il quesito di quale intervallo fosse quello più appropriato per la paziente. In generale, ogni laboratorio deve decidere autonomamente gli intervalli di riferimento indicati. Per la creatinina i valori di riferimento dovrebbero orientarsi grosso modo ai corrispondenti valori dell'eGFR. Per una donna di 35 anni una creatinina di 80  $\mu\text{mol/l}$  (limite superiore dell'intervallo di riferimento nel primo laboratorio) determina un CKD-EPI

All'esame nefrologico un altro laboratorio aveva misurato un valore di 84  $\mu\text{mol/l}$ , corrispondente a un eGFR di 78  $\text{ml/min/1.73 m}^2$ . L'altro laboratorio aveva indicato per questa paziente un valore di riferimento superiore di 95  $\mu\text{mol/l}$  e classificato il referto come non patologico. Un test della cistatina C aggiuntivo ha rilevato un valore normale di 0.85  $\text{mg/l}$  (intervallo di riferimento: 0.53 - 0.95), cosicché la paziente è stata riaffidata alle cure del medico di famiglia senza alcun'indicazione di un disturbo della funzionalità renale.

Questo caso fa sorgere diversi interrogativi importanti su uno dei parametri di laboratorio più frequentemente analizzati in campo medico. Nel prosieguo vogliamo approfondirli.

eGFR di 83  $\text{ml/min/17.3 m}^2$ , valore relativamente vicino ai 90  $\text{ml/min/1.73 m}^2$  che indicano una funzionalità renale normale. Un valore di creatinina nel siero di 95  $\mu\text{mol/l}$  (limite di riferimento superiore nel secondo laboratorio) risulta in un'eGFR di 67  $\text{ml/min/1.73 m}^2$  che, senza dubbio, è notevolmente più basso di quella che può considerata una funzionalità renale normale. Il valore di 95  $\mu\text{mol/l}$  come limite superiore dell'intervallo di riferimento può pertanto essere considerato eccessivo.

### **QUANTO È RILEVANTE LA SOLA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ RENALE BASATA SULLA CONCENTRAZIONE DI CREATININA?**

In generale la misurazione della creatinina nel sangue andrebbe sempre accompagnata da una stima dell'eGFR<sup>1</sup>. Al contempo si consiglia di eseguire la valutazione della funzionalità renale tramite eGFR<sup>1</sup>. Riguardo alla valutazione della funzionalità renale dei pazienti, anzi, i nefrologi insistono sul principio che si debba «pensare e valutare sempre in termini di GFR» e di non usare in primo luogo la concentrazione di creatinina.

## I cinque stadi delle malattie renali croniche

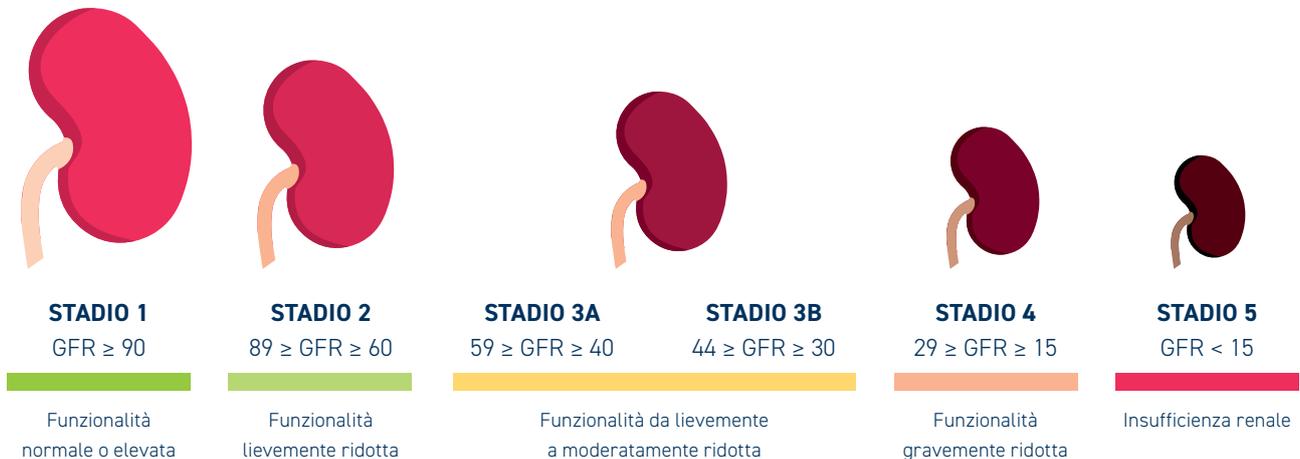


Fig. 1. I cinque stadi delle malattie renali croniche fanno riferimento alla funzionalità renale, che è stimata quale tasso di filtrazione glomerulare (eGFR) in ml/min/1.73m<sup>2</sup> e non alla concentrazione di creatinina.

Se, poi, nel contesto di un quesito specifico, si deve procedere alla valutazione della concentrazione di creatinina, si consiglia di non utilizzare la concentrazione di creatinina assoluta, bensì i valori di creatinina normalizzati<sup>2,3</sup>. Dal punto di vista diagnostico i valori di creatinina normalizzati hanno una significatività simile all'eGFR, ma nella prassi si usano raramente<sup>4</sup>.

### QUALI FORMULE È MEGLIO ADOTTARE PER LA STIMA DELL'eGFR?

Durante la pandemia di COVID-19 due equipe di ricercatori preesistenti hanno pubblicato ciascuna delle equazioni migliorate per la stima dell'eGFR. La prima fa capo a un consorzio di ricerca europeo, autore dell'equazione EKFC (European Kidney Function Consortium)<sup>5</sup>. Questa permette di ottenere stime affidabili della funzionalità renale anche per i bambini, senza indicazione dell'altezza o del peso. Essendo la formula in grado di produrre stime valide sia per i bambini che per gli adulti, permette di coprire bene in particolare la fascia adolescenziale e dei giovani adulti. Nel complesso, l'equazione offre proprietà diagnostiche leggermente migliori con una procedura di stima

unitaria<sup>5,6</sup>. Quattro mesi fa anche la collaborazione CKD-EPI ha pubblicato equazioni basate sulla creatinina e sulla cistatina C migliorate, che escludono il fattore dell'etnicità<sup>7</sup>. Anche se l'impiego delle formule CKD-EPI del 2009/2012 resta conforme alle linee guida, è prevedibile che in futuro si utilizzeranno sempre più le formule CKD-EPI e le equazioni EFKC del 2021<sup>8,9</sup>.

### HA SENSO DETERMINARE LA CISTATINA C IN PRESENZA DI VALORI DI CREATININA NON PLAUSIBILI?

La determinazione della cistatina C è indicata soprattutto nei casi in cui la creatinina non permetta di ottenere indicazioni utili sulla funzionalità renale a causa di influssi non-renali. Anche in questo caso è consigliabile eseguire la stima della eGFR basata sul dosaggio della cistatina C. La cistatina C riveste un ruolo importante anche per chiarire valori di creatinina non plausibili, come nei casi di disfunzione renale lieve e moderata (eGFR ridotto >45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>10</sup>. Ciò, per un verso, è dovuto al fatto che il parametro è molto meno suscettibile alle interferenze e, per un altro, alla sua maggiore sensibilità rispetto alla creatinina. Un valore eGFR

basato sulla cistatina C normale associato a un eGFR basato sulla creatinina basso è di norma indice di funzionalità renale normale e di un aumento della creatinina dovuto a cause non-renali, come probabilmente nel caso della paziente su citata. Il dosaggio della cistatina C non è usato di frequente nemmeno quando le indicazioni di questa determinazione sono correttamente spiegate benché potrebbe offrire spesso un rapido chiarimento. Il parametro viene utilizzato troppo raramente nella valutazione del medico di laboratorio. Attualmente il costo del dosaggio della cistatina C si aggira in Svizzera sui 21 franchi. È prevedibile che a breve il prezzo della cistatina C scenderà.

**PUNTI CHIAVE**

1. Di norma i valori di creatinina sono comparabili fra laboratori diversi.
2. Di conseguenza, anche gli intervalli di riferimento della creatinina dovrebbero esserlo.
3. L'indicazione dei risultati della creatinina dovrebbe essere accompagnata da una stima dell'eGFR.
4. Per la valutazione della funzionalità renale è consigliabile utilizzare l'eGFR stimata, i valori di creatinina non normalizzati sono poco adatti.
5. Vi sono delle nuove equazioni per la stima dell'eGFR (EKFC, 2021 CKD-EPI) che si basano sulle misurazioni della creatinina e/o della cistatina C.
6. La cistatina C aiuta a chiarire valori di creatinina non plausibili e il suo dosaggio è consigliabile in presenza di eGFR basati sulla creatinina bassi (> 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
7. La cistatina C può aiutare a identificare una compromissione della funzionalità renale anche nei pazienti con riduzione della massa muscolare superiore rispetto alla media dell'età (e quindi con conseguente stima dell'eGFR basata sulla creatinina falsamente sovrastimata).

**Referenze**

- 1 Inker, L.A.; Astor, B.C.; Fox, C.H.; Isakova, T.; Lash, J.P.; Peralta, C.A.; Kurella Tamura, M.; Feldman, H.I. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014, 63, 713-735, doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
- 2 Pottel, H.; Vrydags, N.; Mahieu, B.; Vandewynckele, E.; Croes, K.; Martens, F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta* 2008, 396, 49-55, doi:10.1016/j.cca.2008.06.017.
- 3 Pottel, H.; Hoste, L.; Dubourg, L.; Ebert, N.; Schaeffner, E.; Eriksen, B.O.; Melsom, T.; Lamb, E.J.; Rule, A.D.; Turner, S.T.; et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016, 31, 798-806, doi:10.1093/ndt/gfv454.
- 4 Pottel, H.; Dubourg, L.; Schaeffner, E.; Eriksen, B.O.; Melsom, T.; Lamb, E.J.; Rule, A.D.; Turner, S.T.; Glasscock, R.J.; De Souza, V.; et al. The diagnostic value of rescaled renal biomarkers serum creatinine and serum cystatin C and their relation with measured glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2017, 471, 164-170, doi:10.1016/j.cca.2017.06.005.
- 5 Pottel, H.; Bjork, J.; Courbebaisse, M.; Couzi, L.; Ebert, N.; Eriksen, B.O.; Dalton, R.N.; Dubourg, L.; Gaillard, F.; Garrouste, C.; et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate: A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med* 2021, 174, 183-191, doi:10.7326/M20-4366.
- 6 Risch, L. EKFC – Gleichung zur Schätzung der Nierenfunktion: one size fits many. *Pipette-Swiss Laboratory Medicine* 2020, 17, 4-6.
- 7 Inker, L.A.; Eneanya, N.D.; Coresh, J.; Tighiouart, H.; Wang, D.; Sang, Y.; Crews, D.C.; Doria, A.; Estrella, M.M.; Froissart, M.; et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021, 385, 1737-1749, doi:10.1056/NEJMoa2102953.
- 8 Inker, L.A.; Schmid, C.H.; Tighiouart, H.; Eckfeldt, J.H.; Feldman, H.I.; Greene, T.; Kusek, J.W.; Manzi, J.; Van Lente, F.; Zhang, Y.L.; et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012, 367, 20-29, doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- 9 Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.L.; Castro, A.F., 3rd; Feldman, H.I.; Kusek, J.W.; Eggers, P.; Van Lente, F.; Greene, T.; et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009, 150, 604-612, doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- 10 Risch, L. Strategien zur Vermeidung von Überdiagnose: Neues bei der Anwendung von herkömmlichen Nierenmarkern. *Der informierte Arzt* 2016, 9, 22-24.

## CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

# ESISTONO PER GLI ANZIANI VALORI DI NORMALITÀ DELLA FUNZIONALITÀ RENALE ADATTATI PER ETÀ?

Prof. Dr. med. Lorenz Risch<sup>1</sup>

Dr. sc. nat. ETH Gert Risch<sup>2</sup>

Dr. med. Clemens Jäger<sup>3</sup>

### CASO CLINICO

Nel corso di un check-up un uomo di 84 anni esegue anche un esame della creatinina e dell'eGFR. Il paziente non presenta sintomi e nella quotidianità svolge un'attività lavorativa che non compromette l'equilibrio tra vita-lavoro e sfera privata. Inoltre, svolge regolarmente attività fisica e con la sua e-bike percorre oltre 3000 km all'anno, affrontando a volte anche lunghi tour.

La concentrazione di creatinina è di 143  $\mu\text{mol/l}$ , che secondo la formula CKD-EPI 2021 corrisponde a una eGFR stimata di 42  $\text{ml/min/1.73 m}^2$ , che equivale a una CKD di stadio 3b (ovvero eGFR compresa fra 30 e 45  $\text{ml/min/1.73 m}^2$ )<sup>1,2</sup>. Il dosaggio della cistatina C indica una concentrazione di 1.26  $\text{mg/l}$ , calcolata mediante l'equazione CKD-EPI 2012 basata sulla cistatina C e corrispondente a un eGFR di 52  $\text{ml/min/1.73 m}^2$  (compatibile con CKD di stadio G3a)<sup>3</sup>. Una successiva analisi dell'albuminuria mostrava un valore della creatinina non anomalo, pari a 0,9  $\text{mg/mmol}$ . Alla visita di controllo dopo sei mesi i valori vengono confermati.

1 Internista, specialista in diagnostica di laboratorio medica e chimica, gruppo Dr. Risch  
lorenz.risch@risch.ch

2 Specialista in medicina di laboratorio FAMH, gruppo Dr. Risch  
gert.risch@risch.ch

3 Specialista in nefrologia e medicina interna generale, Centro di nefrologia Rheintal, Altstätten SG e Schaan FL  
clemens.jaeger@rsnweb.ch

In base alla classificazione KDIGO del 2012, il quadro corrisponde a una CKD di stadio G3a/A1, associata a un rischio di progressione moderato. Ciò richiede un controllo dopo un anno e, nel caso non vi sia alcun peggioramento o non siano insorte complicazioni, non rende necessario un consulto nefrologico specialistico<sup>2</sup>: una fonte utile relativa alla classificazione e alle proposte terapeutiche possibili, si trova in internet ed è riportata in bibliografia al numero<sup>4</sup>.

### QUESITI CLINICI

Il caso esaminato pone due interrogativi di rilievo:

- A Le stime dell'eGFR basate sulla cistatina C e sulla creatinina mostrano valori discrepanti. Qual è quello più corretto in questo caso?
- B È risaputo che, a partire dalla quarta decade di vita, la funzione renale cala di circa 8 ml/min ogni dieci anni<sup>5,6</sup>. Per il paziente in oggetto si tratta quindi di una malattia renale cronica di stadio G3a o piuttosto di un valore nella norma considerata l'età?

### CONFRONTO FRA STIME DEL GFR BASATE SULLA CISTATINA C E SULLA CREATININA

La concentrazione di creatinina nel siero è soggetta a notevoli fattori influenti non-renali<sup>7</sup>. Tali fattori sono considerevolmente minori per la cistatina C. La determinante non-renale più importante per la creatinina è la massa muscolare (Tab. 1), che, invece, non ha alcun influsso sulla concentrazione di cistatina C nel siero. Nelle stime dell'eGFR basate sulla creatinina la massa muscolare entra nell'equazione della stima, per via surrogata, tramite i parametri dell'età e del sesso. Se, come nel caso in esame, una persona anziana ha un fisico robusto e prestante, la maggiore massa muscolare rispetto ai coetanei dello stesso sesso determina concentrazioni di creatinina di origine

non-renale più elevate rispetto a quanto ci si potrebbe aspettare per la popolazione di riferimento con massa muscolare normale. Si può pertanto supporre che, in un caso del genere, la stima dell'eGFR basata sulla creatinina sia troppo bassa e che quindi indichi una compromissione della funzionalità renale più grave di quanto non sia in realtà. In una situazione analoga ci si deve affidare maggiormente alla stima basata sulla cistatina C.

FATTORE	EFFETTO SULLA CREATININA
<b>Età</b>	↓
<b>Sesso femminile</b>	↓
<b>Corporatura</b>	
- muscolosa	↑
- amputazione	↓
- obesità	invariato
<b>Malattie croniche</b>	
- malnutrizione, infiammazioni, sedentarietà (per es. in caso di neoplasie, gravi patologie cardiovascolari, lunghi ricoveri ospedalieri)	↓
- malattie neuromuscolari con perdita di massa muscolare	↓
- epatopatie	↓
<b>Dieta</b>	
- dieta vegetariana / vegana	↓
- consumo di carne cotta	↑
- integrazione di creatina in polvere	↑

Tab. 1. Fattori non-renali che influenzano la produzione di creatinina adattati in base al riferimento bibliografico<sup>7</sup>. La massa muscolare è il fattore influente più importante.

\* Anche l'etnia è stata tradizionalmente indicata come fattore influente sulla creatinina, per cui le persone con pelle nera presentano concentrazioni più elevate, mentre quelle di origine ispanica o asiatica tendono ad averle più basse. Nel 2021 questo fattore è stato abbandonato, in particolare negli Stati Uniti, poiché la razza è da considerarsi più un costrutto socioeconomico che non un fattore biologico. Di conseguenza

sono state pubblicate equazioni eGFR che tralasciano il termine per l'etnia, pur consentendo stime affidabili<sup>1,8-10</sup>. In Europa tale raccomandazione non è stata ancora recepita del tutto<sup>11</sup>. L'introduzione della cistatina C in queste nuove equazioni ha portato a ulteriori miglioramenti e ha permesso di svincolare l'eGFR dal fattore dell'etnia<sup>8</sup>.

### VALORI NORMALI DELLA FUNZIONALITÀ RENALE ADATTATI PER ETÀ

La classificazione KDIGO delle malattie renali croniche (CKD) si fonda soprattutto sulle prognosi associate ai singoli stadi. Come end-point pronosticati vengono utilizzati soprattutto la progressione verso la terapia renale sostitutiva e la mortalità complessiva<sup>2</sup>. Già da tempo i nefrologi dibattono sull'opportunità di includere nella classificazione KDIGO delle CKD il fatto che un certo declino della funzionalità renale è di per sé fisiologico<sup>12,13</sup>. Ciò porterebbe all'adozione di limiti di normalità inferiori dell'eGFR dipendenti dall'età, invece del cut-off di 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> universalmente vigente anche per gli anziani<sup>14</sup>.

Un recente lavoro di review ha dimostrato che gli anziani con eGFR compreso fra 45 e 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (ovvero uno stadio G3a), ma che non presentano proteinuria e malattie sistemiche, come ad esempio il diabete mellito, non hanno un rischio significativamente aumentato di progressione verso l'insufficienza renale terminale o di mortalità<sup>14</sup>. Di conseguenza sono stati stabiliti dei limiti di normalità inferiori adattati per l'età<sup>14</sup>. Questi si abbassano progressivamente a partire dai 40 anni. Nella vignetta del caso dell'uomo di 84 anni, il limite di normalità inferiore è di 47 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Ciò dimostra che l'eGFR basato sulla cistatina C rientra nell'intervallo di normalità, mentre la stima dell'eGFR basata sulla creatinina era troppo bassa.

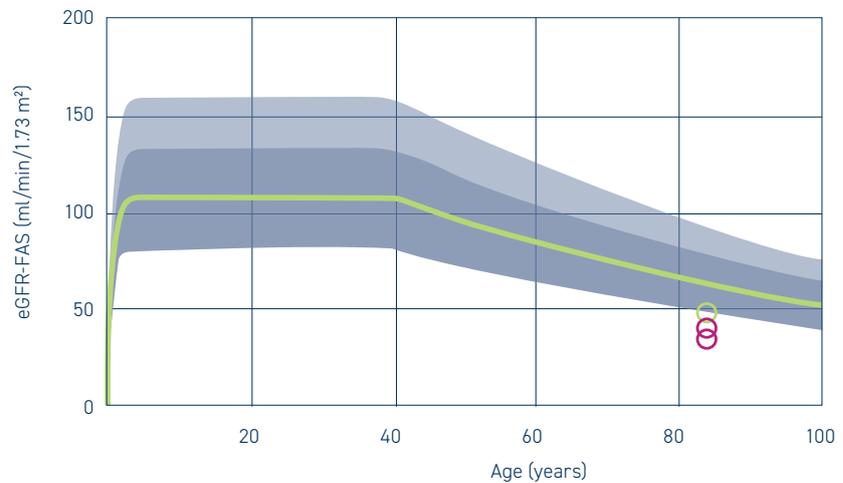


Fig. 1. Per il caso citato del paziente 84enne con massa muscolare maggiore rispetto alla media della sua età, prendendo a riferimento limiti di normalità inferiori adattati per l'età si ottiene un eGFR basato sulla cistatina C (verde) ancora normale rispetto all'età, mentre l'eGFR basato sulla creatinina è basso (rosso; punti diversi a seconda della formula usata per la stima)<sup>14</sup>. L'area ombreggiata in blu scuro corrisponde all'intervallo di normalità per il limite di riferimento inferiore; quella in blu chiaro al limite di riferimento massimo.

### VALUTAZIONE

Nel paziente 84enne in oggetto con massa muscolare maggiore rispetto alla media della sua età, la stima dell'eGFR basata sulla creatinina indicava uno stadio G3b, suggerendo la presenza di una CKD. Tuttavia, la stima dell'eGFR ottenuta con la formula basata sulla cistatina C indicava una CKD di stadio G3a, che per l'eGFR rientra, invece, nell'intervallo di normalità considerata l'età. Importante in questa situazione era, in primo luogo, un controllo dell'albuminuria e, in secondo luogo, una conferma dei referti a distanza di almeno tre mesi. Quale passo successivo l'eGFR basata sulla cistatina C ha permesso di far chiarezza, rivelandosi di gran lunga più significativo della stima basata sulla creatinina. Da ultimo, osservando i valori di normalità adattati per l'età dell'eGFR è stato possibile stabilire che la funzionalità renale del paziente rientrava nell'intervallo di normalità per la rispettiva fascia d'età. In assenza di malattie sistemiche e di albuminuria il paziente in oggetto non

presenta, dunque, un rischio significativamente aumentato di andare incontro a complicazioni associate alla funzionalità renale ed è indicato un controllo dopo un anno.

Questo caso mette in evidenza non solo che esistono valori di normalità dell'eGFR adattati per l'età, ma anche l'importanza del dosaggio della cistatina C, in particolare per confermare gli eGFR basati sulla creatinina da lievemente a moderatamente bassi. Ciò permette infatti di prendere decisioni cliniche basate su fondamenti più solidi. Per questo una task force congiunta fra la National Kidney Foundation degli USA e l'American Society of Nephrology ha consigliato di rendere la misurazione della cistatina C più ampiamente accessibile agli operatori sanitari che lavorano nell'ambito clinico, in modo che possano farne un uso più tempestivo e di routine<sup>10</sup>.

**PUNTI CHIAVE**

- In presenza di valori dell'eGFR bassi paiono indicati
  - A la determinazione della cistatina C,
  - B la misurazione dell'albuninuria nonché
  - C la ripetizione dei dosaggi dopo almeno tre mesi.
- Negli anziani, per riconoscere una funzionalità renale ridotta senza prognosi di peggioramento sono disponibili valori di normalità adattati per l'età.
- Tali valori valgono per i pazienti che non presentano malattie sistemiche come, ad esempio, diabete mellito.
- Ciò permette di stimare meglio la prognosi per i pazienti a basso rischio.
- Nel 2022, il laboratorio stamperà sui referti i valori limite del GFR adattati per l'età.

**Referenze**

- 1 Inker, L.A.; Eneanya, N.D.; Coresh, J.; Tighiouart, H.; Wang, D.; Sang, Y.; Crews, D.C.; Doria, A.; Estrella, M.M.; Froissart, M.; et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021, 385, 1737-1749, doi:10.1056/NEJMoa2102953.
- 2 Stevens, P.E.; Levin, A.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013, 158, 825-830, doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- 3 Inker, L.A.; Schmid, C.H.; Tighiouart, H.; Eckfeldt, J.H.; Feldman, H.I.; Greene, T.; Kusek, J.W.; Manzi, J.; Van Lente, F.; Zhang, Y.L.; et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012, 367, 20-29, doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- 4 Anonymous. eGFR Calculator. Available online: [https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator) (accessed on 15.4.2022).
- 5 Musso, C.G.; Oreopoulos, D.G. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiol* 2011, 119 Suppl 1, p1-5, doi:10.1159/000328010.
- 6 Eriksen, B.O.; Stefansson, V.T.N.; Jenssen, T.G.; Mathisen, U.D.; Schei, J.; Solbu, M.D.; Wilsgaard, T.; Melsom, T. Elevated blood pressure is not associated with accelerated glomerular filtration rate decline in the general non-diabetic middle-aged population. *Kidney Int* 2016, 90, 404-410, doi:10.1016/j.kint.2016.03.021.
- 7 Stevens, L.A.; Coresh, J.; Greene, T.; Levey, A.S. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006, 354, 2473-2483, doi:10.1056/NEJMra054415.
- 8 Hsu, C.Y.; Yang, W.; Parikh, R.V.; Anderson, A.H.; Chen, T.K.; Cohen, D.L.; He, J.; Mohanty, M.J.; Lash, J.P.; Mills, K.T.; et al. Race, Genetic Ancestry, and Estimating Kidney Function in CKD. *N Engl J Med* 2021, 385, 1750-1760, doi:10.1056/NEJMoa2103753.
- 9 Williams, W.W.; Hogan, J.W.; Ingelfinger, J.R. Time to Eliminate Health Care Disparities in the Estimation of Kidney Function. *N Engl J Med* 2021, 385, 1804-1806, doi:10.1056/NEJMoa2114918.
- 10 Delgado, C.; Baweja, M.; Crews, D.C.; Eneanya, N.D.; Gadegbeku, C.A.; Inker, L.A.; Mendu, M.L.; Miller, W.G.; Moxey-Mims, M.M.; Roberts, G.V.; et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021, doi:10.1681/ASN.2021070988.
- 11 Delanaye, P.; Pottel, H.; Glassock, R.J. Americanism in estimation of glomerular filtration rate equations. *Kidney Int* 2022, doi:10.1016/j.kint.2022.02.022.
- 12 Glassock, R.J. Con: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29, 774-779; discussion 779-782, doi:10.1093/ndt/gft306.
- 13 Conte, G.; Minutolo, R.; De Nicola, L. Pro: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age-dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29, 770-774; discussion 780-772, doi:10.1093/ndt/gft324.
- 14 Delanaye, P.; Jager, K.J.; Bokenkamp, A.; Christensson, A.; Dubourg, L.; Eriksen, B.O.; Gaillard, F.; Gambaro, G.; van der Giet, M.; Glassock, R.J.; et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol* 2019, 30, 1785-1805, doi:10.1681/ASN.2019030238.

### CASO CLINICO

Una bambina di tre anni aveva accusato tre episodi di forte emicrania con vertigini una settimana dopo la varicella. Un'ampia serie di accertamenti - sia di diagnostica per immagini che di medicina di laboratorio - aveva fatto emergere quale unico riscontro patologico un valore del D-dimero estremamente alto, pari a 9000 µg/l. Era stato possibile escludere un evento tromboembolico. Il valore del D dimero era stato ricontrollato un anno dopo e risultava invariato. Un consulto con il laboratorio ha portato ad accertare la presenza di anticorpi eterofili, che, com'è noto, possono interferire con i saggi immunologici come il D-dimero. Il laboratorio è riuscito a eliminare gli anticorpi eterofili dal campione destinato all'analisi e successivamente ha accertato valori del D-dimero normali<sup>1</sup>.

Dr. scient. med. Corina Risch  
candidata FAMH Chimica clinica  
corina.risch@risch.ch

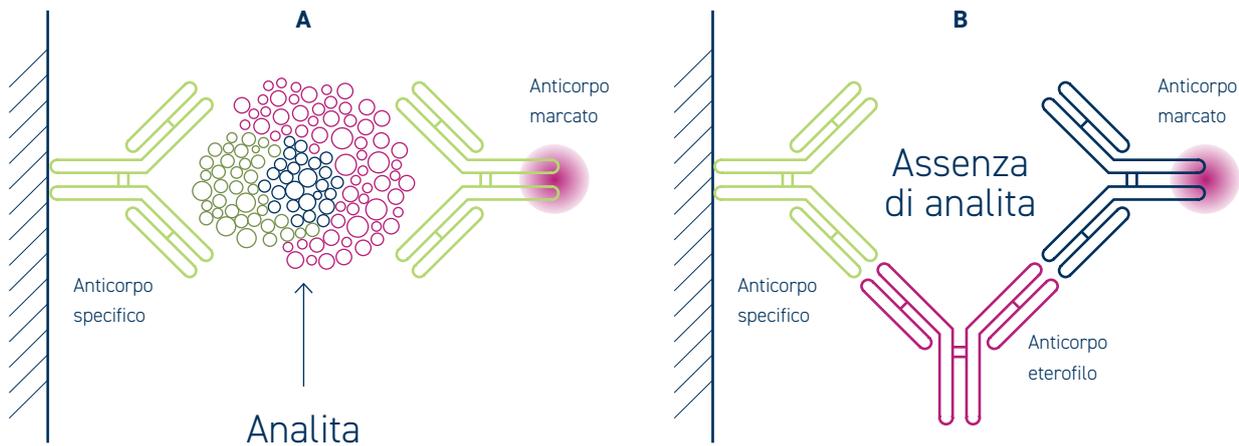
# INTERFERENZE DA ANTICORPI ETEROFILI

### RISULTATI DI LABORATORIO NON PLAUSIBILI IN CASO DI INTERFERENZE

Di tanto in tanto vi sono risultati di laboratorio che non combaciano con il quadro clinico. Le cause possono essere i classici fattori di emolisi, ittero e lipidemia, che spesso possono essere corretti con un secondo prelievo di sangue. Nel caso dei saggi immunologici vi sono anche gli effetti perturbanti dei fattori interferenti. Fattori reumatoidi, proteine monoclonali e anticorpi eterofili, questi ultimi rilevabili nel sangue umano e diretti contro gli antigeni di altre specie animale (p.es topo, capra, coniglio, pecora, bovini), possono essere i componenti perturbanti di un campione<sup>2</sup>.

### RILEVANZA CLINICA E DIAGNOSTICA DEGLI ANTICORPI ETEROFILI

Dal punto di vista meramente clinico, la presenza di anticorpi eterofili è irrilevante. Tuttavia, gli anticorpi eterofili possono potenzialmente legarsi agli anticorpi di origine animale contenuti nei reagenti dei saggi immunologici. Tale interferenza può condurre a risultati di laboratorio falsi e riproducibili, risultati che dal punto di vista clinico non sono plausibili e che talvolta possono avere come conseguenza misure diagnostiche e/o terapeutiche inutili, costose e non prive di eventuali effetti collaterali. Può accadere che, a seconda del sistema d'analisi impiegato, in un paziente con anticorpi eterofili l'interferenza riguardi anche diversi analiti singoli, poiché i medesimi formati di test degli anticorpi sono utilizzati in diversi saggi differenti. Tra gli analiti possono essere interessati tutti i parametri misurati con saggi immunologici, come ad es. ormoni, proteine, parametri dell'infettivologia sierologica<sup>3,4</sup>.



## CAUSE

Anticorpi eterofili possono formarsi a seguito di infezioni, dopo il contatto immunologico con animali o molecole, ovvero porzioni molecolari (p. es. anticorpi umanizzati) di origine animale, nell'ambito di fenomeni autoimmuni o per cause ignote e divengono quindi rilevabili nel sangue<sup>2</sup>. L'esempio più classico della presenza temporanea di anticorpi eterofili è quello dell'infezione acuta da virus di Epstein-Barr. Nell'ambito del quadro clinico della mononucleosi infettiva ciò è addirittura sfruttato ai fini diagnostici con appositi test specifici.

## FREQUENZA E PROCEDERE

La prevalenza di anticorpi eterofili rilevanti a fini diagnostici non è nota con esattezza, ma si suppone che sia superiore a quanto ipotizzato e che sia nell'ordine percentuale. Nella quotidianità del laboratorio le richieste al riguardo sono molto rare, motivo per cui con questo articolo ci teniamo a far presente la problematica. A nostro avviso è importante che quando i medici operanti a livello clinico si trovano di fronte a risultati non plausibili pensino alla possibilità di anticorpi eterofili e si consultino con il laboratorio. Il laboratorio dispone infatti di protocolli che permettono di eliminare gli anticorpi eterofili e i fattori reumatoidi da un campione, in modo da poter quindi effettuare l'esame desiderato senza interferenze. Un'altra strategia diagnostica consiste nel verificare il risultato non plausibile tramite un metodo alternativo. L'esempio degli anticorpi eterofili è uno fra molti che illustrano in maniera paradigmatica l'importanza di uno stretto scambio di informazioni fra medici operanti a livello clinico e gli specialisti del laboratorio medico. Assieme, si possono affrontare correttamente anche le tematiche diagnostiche più complesse.

Fig. 1.

A Analita catturato sia dall'anticorpo specifico (capture antibody) che dall'anticorpo marcato (label antibody) in un cosiddetto complesso sandwich. Quanto maggiore è la presenza di analita nel campione tanto più forte sarà il segnale emesso dagli anticorpi marcati legati.

B Effetto degli anticorpi eterofili, che reagiscono contemporaneamente sia con l'anticorpo specifico che con quello marcato: in questo caso il segnale viene emesso anche in assenza di analiti nel campione.

## Referenze

- 1 Lippi G, Ippolito L, Tondelli MT, Favaloro EJ: Interference from heterophilic antibodies in D-dimer assessment. A case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014, 25(3):277-279.
- 2 Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML: Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Ann Lab Med* 2022, 42(1):3-23.
- 3 Rauch P, ZA, Dankbar N., Specht C., Spertling D.: Assayoptimierung:Störeffekte bei Immunoassays erkennen und vermeiden. In: *Laborwelt - Das Biotechnologie Themenheft*. vol. 6: Laborwelt; 2005.
- 4 Dietrich CG, Stiegler H, Gressner AM, Matern S: Heterophile Antikörper, fehlende Kommunikation und das diagnostische Dilemma. *Medizinische Klinik* 2001, 96(9):539-544.

# METANEFRINA

## LIBERA NEL PLASMA QUALE MARKER DEI TUMORI SECERNENTI CATECOLAMINE (PPGL)

Dr. rer. nat. Jörg Oliver Thumfart  
FAMH Chimica clinica e Microbiologia medica  
(BS), EuSpLM  
joerg.thumfart@risch.ch

### FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA - PPGL

Feocromocitomi e paragangliomi (PPGL) hanno origine dalle cellule cromaffini della midollare del surrene (per l'80 - 85%) o nei gangli simpatici del torace, dell'addome o delle anche (15 - 20%). I tumori surrenalici sono chiamati feocromocitomi, quelli extra-surrenalici paragangliomi. I PPGL si caratterizzano principalmente per una produzione eccessiva e incontrollata di catecolamine e dei relativi cataboliti inattivi - della metanefrina. La dinamica, quantità e composizione delle catecolamine secrete e, conseguentemente anche l'andamento clinico dei tumori, possono essere molto diversi.

Le metanefrine vengono determinate principalmente nella diagnostica di routine clinica nelle diagnosi differenziali di pazienti ipertesi per escludere un PPGL. Metanefrina (MN), normetanefrina (NMN) e 3-metossitiramina (3-MT) (Fig. 1) derivano dagli ormoni attivi adrenalina, noradrenalina o dopamina.

PPGL sono tumori rari nella popolazione totale, con una prevalenza di 0.8 casi ogni 100'000 persone. I pazienti ipertesi hanno un rischio aumentato dello 0.2 - 0.6% di ammalarsi di PPGL, secondo il criterio «quanto più giovane è il paziente, tanto più è alta la probabilità» (bambini 1.7%). Il massimo rischio di PPGL grava sui portatori di una mutazione solitamente ereditaria. Il 30 - 40% dei pazienti affetti da PPGL hanno una predisposizione genetica. L'età media alla diagnosi è di 40 anni, tuttavia il tumore può manifestarsi in qualunque età della vita. I sintomi classici (cfr. Tab. 1) si osservano solitamente nei PPGL che insorgono spontaneamente. Il sospetto di un PPGL sorge spesso nella diagnosi differenziale degli ipertesi refrattari alla terapia o alla comparsa di crisi ipertensive potenzialmente fatali, che possono essere provocate dall'improvviso rilascio di grandi quantità di catecolamine da parte del tumore. Tra le cause scatenanti ci possono essere anche dei farmaci (cfr. Tab. 2). Circa un quarto dei PPGL diagnosticati vengono scoperti casualmente nel corso di procedimenti di diagnostica per immagini ai reni (incidentalomi surrenalici), molti altri solamente dopo il decesso in sede di autopsia.

### RILEVANZA CLINICA

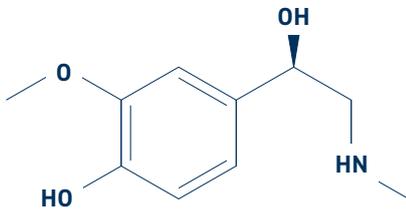
Gran parte dei sintomi dei PPGL sono aspecifici e la probabilità di una diagnosi positiva è estremamente bassa. Tuttavia, l'esecuzione delle prime analisi biochimiche per i PPGL dovrebbe venir valutata anche in presenza di uno solo dei sintomi elencati (Tab. 1), in quanto gli effetti di un tumore non trattato costituiscono spesso una minaccia per la vita e i PPGL devono essere distinti, mediante diagnosi differenziale, dalle altre cause di questa sintomatologia. Le elevate secrezioni di catecolamina nei PPGL provocano crisi ipertensive che possono essere causa di eventi cardiovascolari gravi, come emorragie cerebrali o morte cardiaca improvvisa. Se si accerta che la causa del tumore è una mutazione ereditaria, è possibile effettuare tempestivamente specifiche indagini anche nei familiari ed eventualmente trattare il problema. Il rischio cardiovascolare può essere immediatamente ridotto mediante somministrazione di medicinali (alfabloccanti). In molti casi anche l'asportazione chirurgica del tumore rende la guarigione del paziente possibile.

### METABOLISMO DELLE AMMINE BIOGENE

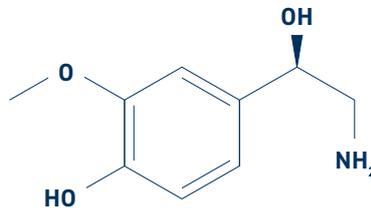
Il fatto che la determinazione della metanefrina - piuttosto che quella degli ormoni attivi - sia più adatta alla diagnostica dei PPGL dipende dal metabolismo delle catecolamine ed è motivata dalle differenze nel metabolismo delle cellule tumorali rispetto a quello delle cellule sane delle ghiandole surrenali o delle cellule nervose.

La metabolizzazione delle catecolamine avviene nelle terminazioni nervose del sistema simpato-adrenergico tramite l'enzima monoamino ossidasi (MAO) e nelle cellule cromaffini della midollare del surrene sia mediante l'enzima MAO che tramite quello catecol-O-metiltransferasi (COMT). Nelle cellule dei PPGL l'enzima COMT è solitamente espresso in quantità eccessive, mentre non vi è produzione di MAO. Tuttavia le catecolamine vengono accumulate, sia nelle cellule sane che in quelle degenerate, nelle vescicole intracellulari e sono rilasciate solamente per esocitosi. Questo processo non ha

METANEFRINA (MN)



NORMETANEFRINA (NMN)



3-METOSSITIRAMINA (3-MT)

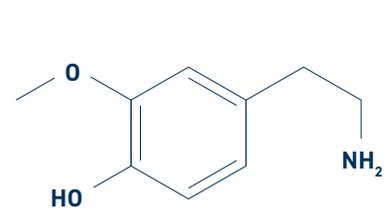


Fig. 1: strutture chimiche della metanefrina

un andamento costante e spesso determina improvvisi incrementi dei livelli ematici. L'aumentata produzione di catecolamine nei tumori comporta quindi, in associazione all'attività COMT più marcata, una maggior formazione di cataboliti metilati delle ammine biogene e della metanefrina. Poiché tali metaboliti inattivi, contrariamente agli ormoni attivi, diffondono all'esterno della cellula attraverso la membrana cellulare, si riversano costantemente nel torrente circolatorio (Fig.2). Di conseguenza nel tratto gastrointestinale si formano rapidamente i corrispondenti solfati, che vengono quindi escreti per via renale. Data l'eccessiva produzione direttamente nel tumore e il costante riversamento nel torrente circolatorio e nell'urina, le metanefrine plasmatiche e urinarie sono particolarmente adatte come marker specifici dei PPGL.

SINTOMI	FREQUENZA
Mal di testa	80%
Sudorazione	71%
Tachicardia	64%
Pallore	42%
Nausea	42%
Tremore	31%
Astenia	28%
Nervosismo	22%
Dispnea	19%
Dolore toracico	19%
Flushing	18%

Tab. 1: sintomi più frequenti dei PPGL

## CLASSE DI PRINCIPI ATTIVI

Antagonisti dei recettori dopaminergici D2

Betabloccanti

Simpaticomimetici

Antidolorifici oppiacei

Inibitori della ricaptazione della noradrenalina

Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Inibitori delle monoamino ossidasi (MAO)

Glucocorticoidi

Peptidi

Miorilassanti

## ESEMPI DI FARMACI

Metoclopramide, amisulpride, clorpromazina, droperidolo

Propranololo, sotalolo, timololo, nadololo, labetalolo

Efedrina, pseudoefedrina, metilfenidato, dexamfetamina

Morfina, petidina, tramadolo

Amitriptilina, imipramina

Paroxetina, fluoxetina

Tranilcipromina, moclobemide

Desametasone, prednisone, idrocortisone, betametasona

ACTH, glucagone

Succinilcolina, tubocurarina, atracurio

Tab. 2: principi attivi che possono scatenare rilascio di catecolamine

## ANALITICA DELLE AMMINE BIOGENE

La metanefrina si è quindi dimostrata essere il biomarker più specifico e sensibile per l'accertamento o lo screening dei tumori secernenti catecolamine. La maggior precisione diagnostica della determinazione della metanefrina rispetto alla misurazione diretta delle catecolamine è stata dimostrata in molti studi (Endocrine Society 2014). In generale, l'analitica delle catecolamine nella diagnosi differenziale dei PPGL è considerata obsoleta.

Per quanto riguarda il termine «metanefrina» usato nel gergo di laboratorio, va detto che è da intendersi come una designazione collettiva. Secondo le attuali linee guida gli analiti MN, NMN e 3-MT vengono refertati sempre in maniera distinta e separata (= frazionati). La misurazione congiunta non è più

corrispondente allo stato della tecnica. Inoltre è stato dimostrato che la misurazione della «metanefrina totale», ovvero la determinazione dopo scissione del gruppo solfato, non fornisce alcun valore aggiunto in termini diagnostici rispetto a quella della metanefrina «libera». Pertanto, la diagnostica moderna e conforme alle linee guida si fonda sulla determinazione della metanefrina libera frazionata (NMN, MN e 3-MT) nel plasma.

Grazie a procedimenti di analisi sofisticati, come HPLC con rilevamento mediante spettrometria di massa (LC-MS/MS) o elettrochimico (LC-ECD), la misurazione della metanefrina può venir eseguita con valore diagnostico praticamente equivalente sia sul plasma che sulle urine delle 24 ore. Le misurazioni sui due materiali dei campioni

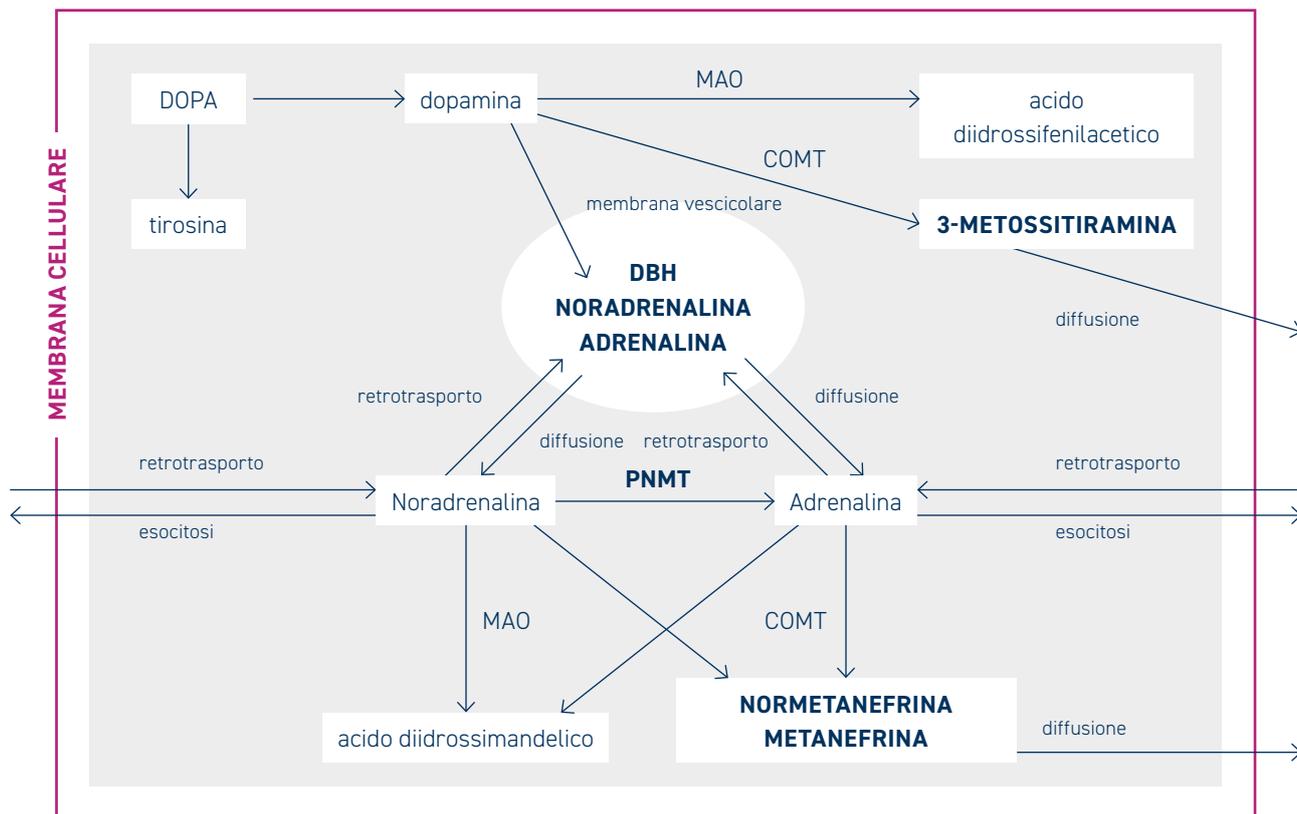


Fig. 2: rappresentazione semplificata del metabolismo delle catecolamine in una cellula cromaffine della midollare del surrene.

(Abbreviazioni: DOPA = 3,4-diidrossifenilalanina, MAO = monoamino ossidasi, COMT = C-O-metiltransferasi, DBH = dopamina beta-idrossilasi, PNMT = feniletanolammina-N-metiltransferasi)

portano ad ottenere sensibilità e specificità analogamente elevate. Tuttavia, le determinazioni dei livelli plasmatici di metanefrina sono lievemente superiori rispetto alle misurazioni urinarie: ciò presuppone però una preparazione dei pazienti ottimale. Se questa non è possibile (ad es. prelievo in posizione coricata), la metanefrina libera nel plasma perde il proprio vantaggio diagnostico e l'analitica sull'urina da raccolta costituisce un'alternativa ammissibile.

#### PREPARAZIONE DEL PAZIENTE, PREANALITICA

Nella misurazione delle ammine biogene la preparazione del paziente e la preanalitica rivestono la massima importanza. Sia determinati alimenti che alcuni farmaci possono causare un aumento delle ammine biogene; a questi si aggiungono anche lo stress e il movimento fisico.

Diversi **farmaci** influenzano la misurazione della metanefrina; principalmente quelli che influenzano direttamente la secrezione delle catecolamine. Simpaticomimetici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SSNRI), anti-depressivi triciclici, inibitori delle monoamino ossidasi, antipertensivi, alfabloccanti (cfr. Tab. 2) e L-DOPA (degradazione in 3-MT) possono causare risultati falso positivi. Pertanto, otto giorni prima del prelievo devono, per quanto possibile, essere sospesi o sostituiti con medicinali che non causino interazioni. Nel caso una sostituzione o una carenza del medicinale siano impossibili, ciò va tenuto presente nell'interpretazione dei risultati. La possibilità di interferenze analitiche si è fortemente ridotta grazie all'uso delle metodologie moderne. Solamente per la metformina si osserva ancora una compromissione diretta dell'analisi per l'NMN (valori falsamente bassi).

Per quanto riguarda gli **alimenti**, banane, cioccolata, formaggio e bevande contenenti caffeina possono causare valori errati e quindi non devono esse-

re consumati prima dell'analisi (prelievo di sangue al mattino a digiuno). Per maggiori dettagli si consiglia espressamente di studiare le linee guida liberamente disponibili «Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (Endocrine Society 2014). Questo punto è trattato anche nelle linee guida più recenti (ad es. Garcia-Carbonero 2021).

Nella determinazione della metanefrina libera nel plasma, per evitare valori falsamente aumentati, durante il prelievo di sangue occorre assicurare un **ambiente meno stressante possibile** per il paziente. Dopo l'inserimento dell'accesso venoso, egli deve rimanere tranquillo e coricato per 30 minuti e solo successivamente si deve procedere al prelievo di sangue, sempre in posizione coricata. Se il paziente dovesse mettersi seduto o alzarsi in piedi aumenta il rischio di risultati falso positivi. Se per i prelievi in posizione seduta o senza previo riposo si osserva un lieve aumento dei valori di metanefrina, per conferma si dovrebbe eseguire sempre un secondo test con preanalitica corretta.

MATERIALE DEL CAMPIONE	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ
Urina delle 24 ore	95 - 97%	69 - 91%
Plasma	89 - 100%	89 - 97%

Tab. 3: performance diagnostica della determinazione della metanefrina nei PPGL

Per la determinazione della metanefrina nel plasma è sufficiente inviare al laboratorio il campione rapidamente trattato e refrigerato. La conservabilità dei campioni refrigerati è di tre giorni.

Per una misurazione significativa della metanefrina urinaria è richiesta la raccolta corretta e completa dell'urina delle 24 ore con acidificazione. Gli errori imputabili ai pazienti sono sempre possibili e non possono essere completamente esclusi mediante determinazione del quoziente metanefrina-creatinina.

#### INTERVALLI DI RIFERIMENTO E VALUTAZIONE CLINICA DEI RISULTATI DELL'ANALISI

Anche per gli analiti MN, NMN e 3-MT vale il principio che, a seconda del collettivo di riferimento e del design dello studio, sia per il plasma che per l'urina, vi sono intervalli di riferimento differenti per i soggetti sani. Questi sono stati dettagliatamente confrontati e valutati nella letteratura (Endocrine Society 2014). Questa valutazione comprende anche le indicazioni dei valori di riferimento utilizzati in Dr. Risch (Tab. 4) e provenienti da un collettivo svizzero.

Tutte le indicazioni dei valori di riferimento per la diagnostica differenziale in caso di sospetto PPGL sono ideate prediligendo una sensibilità elevata. Ciò significa che, a fronte dei potenziali rischi acuti dei PPGL e degli alti tassi di remissione, nella valutazione del risultato si dovrebbero avere meno classificazioni falso negative possibili. Con ciò, tuttavia, ci si assume consapevolmente il rischio di risultati falso positivi. Per le sensibilità >98 % a cui si mira, va messo in preventivo fino a un 14 % di risultati

falso positivi (Endocrine Society 2014). È associato che, al crescere dello scostamento dei risultati al di sopra dell'intervallo limite, la probabilità di un PPGL aumenta.

A seconda di quali valori di metanefrina risultano aumentati, è anche possibile trarre conclusioni riguardo alla localizzazione. I paragangliomi non producono MN (valori NMN aumentati in casi isolati), mentre nei feocromocitomi le MN e NMN sono di norma aumentate. Per i rarissimi tumori che sovraesprimono solamente dopamina, in casi isolati si riscontrano anche valori di 3-MT aumentati. Tuttavia, in questi casi è sempre necessario accertare che il paziente abbia evitato alimenti ricchi di triptofano e che siano stati esclusi farmaci con derivati della dopamina.

Nel 25% circa delle diagnosi di PPGL si riscontrano valori aumentati al limite, mentre il 75% delle diagnosi di PPG sono associate a livelli dei marcatori nettamente incrementati. La causa più frequente di valori falso positivi sono tuttavia errori nella preparazione del paziente (ad es. nella dieta) e della pre-analitica (ad es. prelievi in posizione seduta). Questi possono venir esclusi perlopiù mediante una seconda analisi eseguita in condizioni corrette. Se i risultati rimangono invariati, per approfondire, può venir eseguito un test di soppressione della clonidina. Anche il confronto tra due valori di misura dopo un lungo tempo d'attesa (almeno sei mesi) può contribuire a far chiarezza, in quanto per un tumore di piccole dimensioni ma in crescita, ci si può attendere un aumento dei valori. Tuttavia, se si ottengono valori di NMN e MN contemporaneamente aumentati o se si riscontra un singolo valore spiccata-

ANALISI	INTERVALLO DI RIFERIMENTO
Metanefrina, libera	< 0.85 nmol/l
Normetanefrina, libera	< 1.39 nmol/l
Metossitiramina, libera	< 0.06 nmol/l

Tab. 4: intervalli di riferimento di Dr. Risch per la metanefrina libera da plasma

mente alto (il triplo del valore limite superiore) e nel caso la sintomatologia sia chiara, la probabilità di un risultato falso positivo è scarsa. Il referto biochimico è quindi anomalo e le linee guida prescrivono l'immediata esecuzione della diagnostica per immagini per la ricerca del tumore. Per i casi positivi con valori al limite va preferita l'analitica di conferma.

In conclusione mi sento di dover ringraziare C. Seger e C. Timm per l'introduzione di questa analitica in Dr. Risch.

#### Referenze

Grouzmann E, Zulewski H. Diagnostik und Behandlung Phäochromozytom. Schweiz Med Forum 2017; 17 (37): 790-796.

Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 1915-1942.

<sup>1</sup><https://academic.oup.com/jcem/article/99/6/1915/2537399>

Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, Pamporaki C, Masjkur J, Rogowski-Lehmann N, Langton K, Tsourdi E, Pęczkowska M, Fliedner S, Deuschlein T, Megerle F, Timmers HJLM, Sinnott R, Beuschlein F, Fassnacht M, Januszewicz A, Lenders JWM. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. Clin Chem. 2018; 64: 1646-1656.

Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, Alvarez-Escola C, Arístegui M, Bella-Cueto MR, Ferrer-Albiach C, Hanzu FA. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Clin Transl Oncol; 2021; 23(10): 1995-2019.



# 26 SIMPOSIO DI DIAGNOSTICA TUTTO IN MUTAMENTO?

Aggiornamento per medici con il patronato della Ärztekammer (Camera dei medici) del Liechtenstein, dell'Associazione dei medici Werdenberg-Sargans e dell'Università Privata del Principato del Liechtenstein

Dopo due anni di pausa siamo lieti di potervi finalmente annunciare il 26° simposio di diagnostica. Il nostro tradizionale evento formativo per medici si svolgerà

Giovedì

**2 GIUGNO 2022**

presso il centro congressi  
SAL di Schaan

ore 15.00 - 18.45

**APERITIVO «RISCH»**

di seguito

Con il tema di quest'anno affrontiamo una delle poche costanti della vita: il cambiamento. Un complesso fenomeno multicausale che nell'ambito della medicina si alterna tra l'essere causa ed effetto di innovazioni rivoluzionarie, miglioramenti essenziali e nuove scoperte. Sei massimi esperti della Endocrinologia, Medicina di laboratorio, Infettivologia, Cardiologia e Medicina interna generale referiranno su i propulsori del cambiamento, svelandoci i suoi volti e i suoi limiti.

Ci farà piacere avervi tra i partecipanti.

Saremo lieti di ricevere la vostra iscrizione entro e non oltre il 30 maggio 2022.



## Programma

- 15.00 - 15.05 Accoglienza e benvenuto
- 15.05 - 15.35 **Gestione pratica dei lipidi - un aggiornamento**  
del Prof. Dr. med. Christoph Säly, medico specialista in medicina interna, endocrinologia e cardiologia
- 15.35 - 16.05 **Noncommunicable diseases; in che direzione stiamo andando? Una prospettiva globale**  
del Prof. Dr. med. Harald Renz, docente universitario e direttore dell'Istituto di medicina di laboratorio, Clinica Universitaria di Giessen e Marburg
- 16.05 - 16.35 **Terapia antibiotica personalizzata**  
del Prof. Dr. med. Andreas Widmer, sostituto medico capo emerito Clinica di infettivologia e capo divisione dell'igiene ospedaliera, Ospedale universitario di Basilea
- 16.35 - 17.15 Pausa
- 17.15 - 17.45 **Diagnostica dell'infarto miocardico acuto a un cambio di paradigma?**  
del Prof. Dr. med. Christian Müller, medico capo e capo ricerca clinica e cardiologia stazionaria, Ospedale universitario di Basilea
- 17.45 - 18.15 **Clinical Reasoning: metodi e insidie nell'assistenza di base**  
del Dr. med. Stefan Markun, specialista in medicina interna generale, Istituto di Medicina dei medici di famiglia, Ospedale universitario di Zurigo
- 18.15 - 18.45 **Trasformazione digitale nella sanità. Il fenomeno, al di là di app sanitarie e dispositivi di misura smart.**  
della Prof. Dr. Andréa Belliger, co-direttrice IKF, Vicerettrice dell'Alta scuola pedagogica di Lucerna
- Dalle 18.45 Aperitivo «Risch»

Sentite grazie ai nostri partner e sponsor

# UPCOMING EVENTS

## GIUGNO 2022

02.06.2022 ore 15.00 - 18.45  
SAL – Saal am Lindaplatz  
Landstrasse 19, 9494 Schaan, Liechtenstein

### **26° SIMPOSIO DI DIAGNOSTICA**

Il tradizionale aggiornamento per medici di Svizzera, Liechtenstein e Austria

08.06.2022 ore 13.30 - 16.30  
Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz, Liechtenstein

### **POMERIGGIO DI ORIENTAMENTO**

Formazione tecnico/a in analisi biomediche dipl. SSS

16.06.2022 ore 19.00 - 20.30  
Hotel Thurgauerhof,  
Thomas-Bornhauser-Strasse 10, 8570 Weinfelden

### **MST MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI**

Aggiornamento per operatori sanitari

23.06.2022 - 25.06.2022  
Olma Messen, Splügenstrasse 12, 9008 San Gallo

### **CONGRESSO ANNUALE GYNÉCOLOGIE SUISSE**

Venite a scoprire il mondo dei laboratori del gruppo Dr. Risch presso il nostro stand.

## AGOSTO 2022

25.08.2022 ore 19.00 - 20.30  
Hotel Blumenstein, Oberstadtstr. 4, 8500 Frauenfeld

### **DALLA MEDICINA LEGALE ALLE MODERNE SCIENZE FORENSI**

Aggiornamento per operatori sanitari

## SETTEMBRE 2022

15.09.2022 ore 19.00 - 20.30  
Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz, Liechtenstein

### **DISTURBI AFFETTIVI : QUANDO ANSIA E COMPULSIONE GOVERNANO LA VITA**

Formazione per operatori sanitari

21.09.2022 ore 13.30 - 16.30  
Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz, Liechtenstein

### **POMERIGGIO DI ORIENTAMENTO**

Tecnico/a in analisi biomediche dipl. SSS

22.09.2022 ore 19.00 - 20.30  
Ospedale Linth, Gasterstrasse 25, 8730 Uznach

### **PERCHÉ SONO COME SONO?**

Workshop sulla comunicazione  
Aggiornamento per operatori sanitari

29.09.2022 ore 19.00 - 20.30  
Ristorante Schönbühl,  
Ungarbühlstrasse 4, 8200 Sciaffusa

### **DISTURBI AFFETTIVI : QUANDO ANSIA E COMPULSIONE GOVERNANO LA VITA**

Formazione per operatori sanitari

Tutti gli eventi  
attuali a colpo  
d'occhio



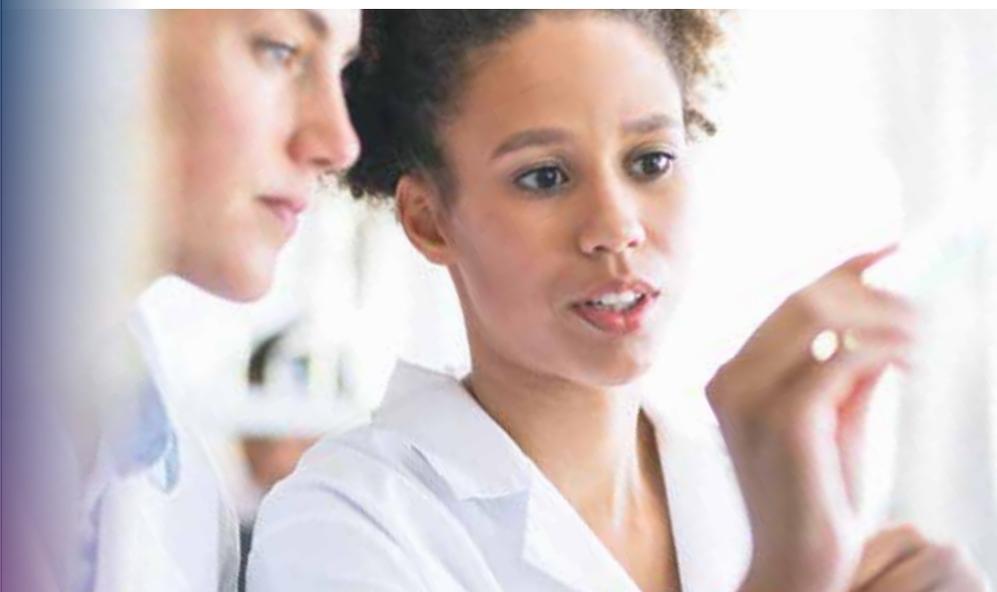
L'attività del gruppo Dr. Risch è incentrata sulla salute umana e sulla scienza. Oltre all'analitica medica, le questioni diagnostiche sono inoltre oggetto di studi.

Con una solida infrastruttura e competenze altamente produttive, Dr. Risch è un partner privilegiato per i progetti di ricerca e di sviluppo in materia di progettazione, supervisione e organizzazione.

Le attività di ricerca svolte per conto proprio riguardano i fattori di rischio cardiovascolare, la salute delle donne, la medicina geriatrica e l'infezione da coronavirus (COVID-19), inclusi gli studi a lungo termine, quale lo studio GAPP, finalizzato alla ricerca delle cause dell'ipertensione e di altri fattori di rischio per le malattie cardiovascolari.

Per quanto attiene la ricerca, Dr. Risch collabora con una rete di partner universitari strategici, pubblici e privati, in Svizzera, nel Liechtenstein, in Germania e Austria.

## LA RICERCA PER PASSIONE



# DALLA QUOTIDIANITÀ DI UN CANDIDATO FAMH

La FAMH (*Foederatio Analyticorum Medicinalium Helveticorum*) - da non confondere con la FMH (Federazione dei medici svizzeri) - è l'Associazione Svizzera dei Responsabili di Laboratori d'Analisi Mediche. A essa competono, tra l'altro, lo svolgimento e la sorveglianza del ciclo di formazione postgraduata per specialisti in medicina di laboratorio in Svizzera. Tale competenza è stata attribuita alla FAMH dall'Accademia svizzera delle scienze mediche. La formazione postgraduata per specialista in medicina di laboratorio è assolta in parallelo all'attività professionale ed è suddivisa in cinque branche: chimica clinica, microbiologia medica, immunologia clinica, ematologia e genetica medica. I candidati devono scegliere una branca quale materia principale, a cui possono aggiungere una o massimo due materie secondarie. Un'eccezione è costituita dalla genetica medica, che può essere assolta esclusivamente come materia principale, senza materie secondarie.

Virginia Grünig  
candidata FAMH  
Microbiologia medica  
Dr. Risch  
[virginia.gruenig@risch.ch](mailto:virginia.gruenig@risch.ch)

Andreas Hemmerle  
candidato FAMH  
Chimica clinicat  
Dr. Risch  
[andreas.hemmerle@risch.ch](mailto:andreas.hemmerle@risch.ch)

Per essere ammessi alla formazione postgraduata, i candidati devono attestare di essere in possesso di un master o un dottorato in medicina umana, dentale o veterinaria, chimica, biochimica, farmacia o biologia molecolare e devono superare un esame di ammissione, durante il quale le loro conoscenze di base vengono valutate da esperti di tutte le branche summenzionate.

La formazione postgraduata è successivamente svolta presso una o più delle 130 sedi di formazione attualmente riconosciute in Svizzera. Quattro laboratori del gruppo Dr. Risch - ossia Pregassona, Vaduz, Buchs e Berna - sono riconosciuti dalla FAMH come sedi di formazione. Attualmente nel gruppo Dr. Risch lavorano dieci persone che si dedicano alla formazione nelle materie chimica clinica, microbiologia medica, immunologia clinica e genetica medica. Per portare a termine la formazione postgraduata i candidati devono inoltre lavorare e studiare per almeno un anno nel laboratorio di un ospedale universitario o cantonale. Anche a questo proposito per la branca della genetica medica vige un regolamento speciale. La durata minima prevista per l'anno esterno è di almeno 18 mesi. Durante tale anno esterno i candidati hanno modo di far pratica con le procedure di un grande laboratorio ospedaliero e di instaurare contatti importanti con medici e altri specialisti in medicina di laboratorio. Per tutte le branche, i candidati FAMH devono frequentare anche un CAS in medicina di laboratorio presso l'università di Zurigo o Ginevra, che copre i tre ambiti tematici: fondamenti scientifici e organizzazione della medicina di laboratorio, gestione del laboratorio e procedure diagnostiche. A conclusione della formazione almeno quadriennale si deve sostenere un esame finale davanti a una commissione di esperti della FAMH. Nell'ambito dell'esame, della durata di un'ora, due esperti verificano, in forma orale, le conoscenze dei candidati nella loro materia principale. L'esame delle eventuali materie secondarie dura invece mezz'ora e, anche in questo caso, è svolto da un comitato di esperti della relativa branca.

### **SCORCI NELLA QUOTIDIANITÀ DI UN CANDIDATO FAMH NEL LABORATORIO DR. RISCH (BUCHS)**

La mia giornata lavorativa inizia con la validazione medica dei risultati delle analisi ottenuti nel turno della sera precedente. Le urgenze sono già state validate dai colleghi in servizio la sera precedente tra le 20 e le 21. Nella validazione viene verificata la plausibilità dei risultati delle analisi. Ciò include l'esame dei valori precedenti e dei dati clinici dei pazienti eventualmente disponibili. I risultati di alcune analisi vengono commentati e refertati, quelli non plausibili vengono ripetuti e, nel caso i valori siano nuovamente non plausibili, vengono discussi con il richiedente. Attraverso la validazione dei risultati, quale candidato FAMH si viene in contatto praticamente con l'intero spettro di analisi della propria branca principale. Ciò offre la possibilità di familiarizzare con le singole analisi e le rispettive correlazioni in base a esempi pratici e di discuterle con i formatori (titolari FAMH).

Grazie al gran numero di titolari FAMH che lavorano nel gruppo Dr. Risch, noi candidati possiamo sempre contare su un interlocutore, magari sovraordinato rispetto alle sedi. Una delle mansioni di noi candidati FAMH è quella di fornire informazioni, sia al telefono che per mail, in risposta alle domande dei clienti riguardanti le analisi di laboratorio e

le loro interpretazioni. Anche per questa attività abbiamo sempre il sostegno dei titolari FAMH, a cui possiamo rivolgere le nostre domande e discuterne assieme. La quotidianità dei candidati FAMH include anche progetti comprendenti un po' di tutto - dall'adattamento dei valori di riferimento, all'implementazione delle procedure basate sulle nuove direttive, fino all'introduzione di nuovi analizzatori - quel che riguarda il funzionamento di un laboratorio medico. Grazie alla possibilità di lavorare assieme alle postazioni del laboratorio ho la possibilità di impraticarmi nella routine e vengo a conoscenza dei problemi e delle criticità che non sono contemplati dalla pura teoria. Oltre al «learning by doing» posso dedicare del tempo anche allo studio in autonomia, su libri di testo e riviste specialistiche piuttosto che partecipando agli eventi di perfezionamenti.

### **SCORCI NELLA QUOTIDIANITÀ DI UNA CANDIDATA FAMH NELL'ANNO ESTERNO (CHUV | CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS)**

La mia giornata a Losanna inizia di solito con la gestione delle emocolture positive della notte precedente. Per la validazione medica e la tracciabilità delle emocolture positive, per ogni singolo caso è predisposto un documento separato in cui vengono riepilogati tutti i dati clinici rilevanti della cartella del paziente. Inoltre è documentato il numero di emocolture prelevate, quante di queste sono risultate positive, se sono disponibili eventuali referti precedenti e quali analisi aggiuntive sono ancora in sospeso. Quindi i risultati sono comunicati per telefono direttamente al medico curante. La mia giornata prosegue poi con la validazione medica delle altre analisi di routine. Durante la validazione si è comunque il referente per eventuali domande del laboratorio e, nei casi dubbi, si decide sull'ulteriore procedere oppure ci si consulta con i formatori. Tutti i referti importanti vengono annotati, come per le emocolture e le informazioni cliniche vengono riepilogate in modo da poterle successivamente comunicare agli infettivologi.

Nell'anno esterno svolgono un ruolo fondamentale, oltre alla diagnostica di laboratorio, anche gli aspetti clinici. Questi vengono approfonditi combinando le informazioni cliniche dei casi interessanti e mediante discussione dei risultati con gli altri titolari FAMH. Inoltre al CHUV si tiene ogni giorno, alle ore 14, uno scambio tra i FAMH e gli infettivologi dell'ospedale. In questa riunione vengono condivisi e discussi tutti i risultati delle emocolture e i casi importanti della giornata. In aggiunta durante la settimana si svolgono diverse riunioni ed eventi di perfezionamento del reparto di microbiologia e infettivologia in cui viene riferito su determinati ambiti tematici oppure vengono presentati e discussi i casi complessi.

In conclusione, si può certamente affermare che nel gruppo Dr. Risch è offerta, in tutte le branche, una formazione FAMH estremamente istruttiva, variegata e interessante che, oltretutto, può essere ottimamente integrata con l'anno esterno.

# IL POCT NELLA QUOTIDIANITÀ DEGLI STUDI MEDICI

## WHAT IS IT?

Sandrine Starck  
Sales Representative  
sandrine.starck@risch.ch

POCT è l'abbreviazione di «Point of Care Testing» e designa la diagnostica immediata in prossimità al sito di cura ed assistenza del paziente. Questa metodologia consente diagnosi rapide senza grossi dispendi. Di certo non eguaglia mai lo «standard aureo» del laboratorio, tuttavia questa soluzione merita un suo posto in ogni studio.

### COME FUNZIONA IL POCT?

Vengono utilizzati apparecchi più o meno piccoli, ma che integrano una grande tecnologia. Gran parte di essi funzionano con reagenti in cassette. Servono solamente poche gocce di sangue o di urina. Per alcune analisi i risultati si ottengono molto velocemente, mentre per quelle più complesse, come ad es. i marcatori cardiologici, entro qualche minuto. Gli esami più semplici non richiedono grandi competenze. Gli operatori sanitari sono formati per usare queste apparecchiature.

### DR. RISCH FA LA DIFFERENZA!

Il gruppo Dr. Risch si contraddistingue per essere l'unico laboratorio di grandi dimensioni ad avere un team dedicato al POCT con un FAMH al suo vertice.

Il comitato direttivo del POCT è composto da cinque membri permanenti, ovvero un POCT Manager, uno specialista ICT, uno specialista tecnico, una Quality Manager e una Sales Representative. La funzione del comitato centrale è quella di definire la strategia POCT dell'azienda. In particolare decide quali apparecchi o analisi vengono offerte ai diversi clienti. Il comitato direttivo è responsabile anche della valutazione e della verifica delle apparecchiature POCT, della qualità dei risultati e della compatibilità con i sistemi informatici dello studio medico o della clinica. Inoltre coordina la redazione dei contratti con i diversi partner e fornitori, oltre all'approvvigionamento degli apparecchi, dei reagenti e dei materiali necessari per poter utilizzare gli apparecchi POCT. In aggiunta organizza il supporto clienti per gli apparecchi POCT mediante hotline o mail.

### QUALI APPARECCHI VENGONO OFFERTI?

Sono a disposizione della nostra clientela 12 apparecchi dei produttori più famosi. Vengono verificati tutti, integralmente e centralmente, dal laboratorio Dr. Risch. Pertanto Dr. Risch è garante della qualità analitica degli apparecchi consigliati.

Gli apparecchi vengono offerti a noleggio e in gran parte anche per l'acquisto. Sono installati da tecnici specializzati e gli operatori sanitari approfittano di una formazione di alto livello. Per poter utilizzare gli apparecchi in tutta tranquillità, l'offerta del noleggio comprende anche un contratto di manutenzione. Inoltre i clienti del gruppo Dr. Risch usufruiscono di interessanti offerte per reagenti e test di controllo della qualità.

### LABCUBE, PICCOLO E INTELLIGENTE

Dr. Risch collabora esclusivamente con l'azienda LabCube, leader di mercato nella connessione degli apparecchi POCT. L'omonimo box, piccolo e discreto, consente la comunicazione dati tra le apparecchiature del laboratorio e i software dello studio. A un LabCube possono essere connessi fino a 10 dispositivi. Tutti gli apparecchi offerti alla nostra clientela si prestano a essere connessi. Grazie alla collaborazione con LabCube i clienti di Dr. Risch approfittano di prezzi straordinariamente convenienti per connessioni semplici e rapide.



Dr. phil. II Fabrice Stehlin, Tihomir Djuric, Beatrice Amann, Manuel Seiler e Sandrine Starck

**Il Dr. phil. II Fabrice Stehlin**, Responsabile progetti del gruppo Dr. Risch, FAMH in chimica clinica, ematologia (BS) ed immunologia (BS), è anche manager del team POCT. In questa veste è garante della qualità scientifica e medica dei risultati.

Lo specialista tecnico, **Djuric Tihomir**, vanta un'esperienza lunga e di ampio respiro nel settore POCT. Lo specialista tecnico è responsabile dell'installazione dei POCT sul posto, della loro manutenzione e della formazione dei clienti. È anche il referente per i contatti con Disposan. Assieme allo specialista scientifico partecipa al supporto clienti ed è responsabile, unitamente allo specialista ICT, della connessione dei POCT ai diversi sistemi informatici.

La Quality Manager POCT **Beatrice Amann** è invece incaricata della corretta valutazione e verifica di tutti i POCT, come definite nella strategia aziendale. Gestisce con modalità centralizzate la documentazione di tutti gli apparecchi POCT (valutazione e verifica, istruzioni per i test e gli apparecchi) e la aggiorna regolarmente. Il laboratorio di formazione di Vaduz ha in dotazione almeno un modello di ciascun apparecchio. La Quality Manager POCT organizza e coordina anche il supporto clienti, in stretta collaborazione con lo specialista tecnico e il fornitore di attrezzature mediche Disposan.

Lo specialista ICT dei POCT **Manuel Seiler** ha un diploma in informatica e una lunga esperienza nel campo della medicina di laboratorio. Allo specialista ICT dei POCT compete la comunicazione in ambito clinico. Inoltre è responsabile della selezione strategica delle attrezzature IT.

La Sales Representative **Sandrine Starck** ha studiato da operatrice socio-sanitaria e successivamente ha maturato grande esperienza nell'ambito della medicina di laboratorio. Sa come offrire ai clienti consulenze e assistenza su misura. È in grado di consigliare la clientela, in base alle necessità, riguardo alla tipologia di apparecchi e alla loro integrazione nello studio medico. Forma i colleghi del servizio esterno, di modo che i clienti di tutto il gruppo possano contare su consulenze estremamente competenti.

**IL VOSTRO NUMERO PER TUTTE LE  
RICHIESTE RIGUARDANTE IL POCT:**

**+41 58 523 37 00**

Il nostro supporto POCT è a disposizione per qualsiasi richiesta riguardante il POCT, come ad es. controlli qualità, ordini di reagenti o eliminazione di anomalie funzionali!

I nostri Sales Representative saranno lieti di affiancarvi nella realizzazione di progetti negli studi.



Il vostro laboratorio –  
oggi e domani

**RISCH.CH**

- Laboratorio
- Centro prelievi

**CONTATTO**