

## MARCATORI BIOCHIMICI DI TURNOVER OSSEO: POSSONO ESSERE UTILIZZATI DI PIÙ E MEGLIO?

I marcatori di *turnover* osseo (MTO) sono un esempio emblematico di come un intero filone di studi e ricerche sperimentali, basato su accurate basi teoriche, possa poi trovare difficoltà quasi insormontabili nell'essere applicato alla pratica clinica in modo efficace, continuo e appropriato. Un recente richiamo della *National Bone Health Alliance* (1) offre lo spunto per un aggiornamento.

Da oltre trent'anni sono state prese in considerazione molecole di ogni tipo per cercare di aggiungere strumenti efficaci nel monitoraggio del trattamento dell'osteoporosi e delle osteopatie più diffuse. Alla lunga e faticosa selezione non sono sopravvissuti esami praticati per molti decenni (l'idrossiprolina e le piridinoline urinarie, per citarne solo due).

Da qualche anno si è raggiunto un soddisfacente accordo nell'indicare come  **clinicamente utili solo due molecole plasmatiche**, e cioè il telopeptide C-terminale del collagene tipo I (**CTX-I**) e il propeptide di estensione N-terminale del collagene tipo I (**PINP**). Richiesti insieme, i due esami sono **in grado di monitorare efficacemente sia la fase di riassorbimento (il primo) che di neoformazione (il secondo)**. Entrambi si sono dimostrati utili nella predizione del rischio di fratture e, soprattutto, nel monitoraggio del trattamento. Sia la *International Osteoporosis Foundation* che la *International Federation of Clinical Chemistry* hanno raccomandato CTX e PINP come MTO di riferimento. Tuttavia, **l'utilizzo nella pratica clinica di questi marcatori non è così diffuso**. I **motivi** sono da ricercare in difficile riproducibilità dei risultati, eccessiva eterogeneità e variabilità analitica ancora troppo elevata (2).

Può forse essere utile allora, cercare di riassumere le principali variabili che contribuiscono alla poca affidabilità dei dati, nella convinzione che una più attenta osservanza delle raccomandazioni possa migliorare il rapporto costo/beneficio di queste indagini. Si distinguono variabili legate al prelievo e al trattamento del campione e altre dipendenti dalle condizioni del paziente. Di seguito un breve, schematico riassunto delle principali notazioni (3).

### Paziente

Il prelievo andrebbe effettuato al mattino (h 7.30 – 10.00), a digiuno. Questa raccomandazione si basa sulla constatazione che il picco di concentrazione di CTX-I avviene nelle prime ore del mattino e che il digiuno riduce sensibilmente la variabilità intra-individuale, specialmente nelle donne in post-menopausa. Il giorno prima del prelievo devono essere evitati gli sforzi fisici intensi e prolungati. Non sono riportate variazioni stagionali della concentrazione di MTO.

### Tipo di campione

Possono essere utilizzati sia il plasma che il siero. Se l'esame non viene eseguito subito, è preferibile il campione in EDTA (le provette da emocromo, per intendersi), perché in questa matrice le molecole sono più stabili. Per intervalli più prolungati è preferibile congelare il campione a -20°C.

### Condizioni cliniche concomitanti

Osteopatie (iperparatiroidismo, acromegalia, m. di Paget): aumentano MTO.

Metastasi ossee: possono elevare le concentrazioni basali di CTX-I, ma non in modo eclatante, in quanto si tratta di forme immature della molecola, che non vengono normalmente rilevate dagli anticorpi utilizzati nel test.

Deficit di vitamina D (per iperparatiroidismo secondario e conseguente incremento PTH): aumenta MTO.

Fratture ossee: provocano incremento marcato di MTO, con picco di CTX-I dopo un mese e di PINP dopo 3 mesi.

Insufficienza renale di grado severo: causa un aumento significativo della concentrazione di CTX-I, tanto che i risultati vanno interpretati con estrema cautela in pazienti con filtrato glomerulare < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Per quanto riguarda PINP, invece, la forma intatta non viene eliminata dal rene ma dal fegato, pertanto il dosaggio di questa molecola è affidabile anche in caso di ridotta funzionalità renale.



### Situazioni particolari

Si riscontrano casi in cui i due MTO mostrano comportamento differente: ad esempio, nelle acuzie di artrite reumatoide (AR), nel mieloma multiplo (MM) e nella sindrome di Cushing. In AR, CTX-I può essere anche marcatamente aumentato, senza un parallelo innalzamento di PINP, a indicare una ridotta neoformazione. In fase di remissione entrambi i MTO tendono a normalizzarsi. Differenze simili si ritrovano nel MM, nel quale PINP resta normale in fase stazionaria e diminuisce significativamente in progressione di malattia.

### Monitoraggio terapia e tempistiche di prelievo

L'utilizzo più appropriato di MTO è nel monitoraggio dell'efficacia della terapia. Non è questa la sede per indicazioni dettagliate, pertanto si riportano qui solo le raccomandazioni più condivise.

Farmaci anti-riassorbimento:

- se bisfosfonati orali, dosare CTX-I dopo 3 mesi di terapia e PINP dopo 6 mesi;
- se bisfosfonati endovena o denosumab, dosare CTX-I dopo 1 mese e PINP dopo 3 mesi. A dosaggi terapeutici, è lecito attendersi una riduzione del 30-40% delle concentrazioni basali di CTX-I.

Terapie anabolizzanti (es. teriparatide): è raccomandato il dosaggio dopo tre mesi di trattamento. In questi casi, PINP aumenta dopo 4-12 settimane di trattamento, mentre il CTX-I aumenta più tardi, con picco dopo 12-48 settimane.

### Conclusioni

Da più parti si manifesta la convinzione che una più attenta gestione nella raccolta del campione e un'accurata valutazione di tutte le singole variabili associate al paziente in valutazione possano effettivamente trasferire i MTO dai laboratori di ricerca accademica alla *routine* clinica del mondo reale. È necessario, come sempre, uno sforzo combinato di tutti gli attori coinvolti, non escluse le aziende produttrici (4), che devono garantire la standardizzazione e la riproducibilità del materiale diagnostico fornito. Il prossimo futuro ci dirà se ne sarà valsa la pena.

### Bibliografia

1. National Bone Health Alliance: Bone turnover marker standardization initiative update. [2016](#) (consultato 16/05/2019).
2. Powers JL. Reducing preanalytical variability of bone turnover markers. *Clinical Laboratory News* [2019, 45: 32](#).
3. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, et al. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int* [2017, 28: 2541-56](#).
4. Bauer D, Krege J, Lane N, et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporosis Int* [2012, 23: 2425-33](#).