

CALCITONINA: COME INTERPRETARE I CUT-OFF A STIMOLI DIFFERENTI

Responsabile Editoriale

Vincenzo Toscano

Introduzione

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è un tumore potenzialmente molto aggressivo, soprattutto se diagnosticato in fase avanzata. La diagnosi precoce è pertanto fondamentale nel caso di questa patologia.

Il dosaggio routinario della calcitonina (CT) e, nelle forme familiari, il test genetico per lo studio delle mutazioni di *RET*, consentono di identificare precocemente il CMT. Nonostante sia stato dimostrato che il dosaggio routinario della CT ha un significativo impatto clinico in ampie casistiche, esso rimane una pratica controversa ed è totalmente accettata solo per lo screening del CMT familiare. Il Consenso Europeo lo raccomanda (1), mentre le Linee Guida Americane (2) non ne raccomandano né sconsigliano l'utilizzo. Infine, le recenti Linee Guida congiunte Americane-Europee-Italiane (3) considerano che il dosaggio della CT potrebbe essere un test utile nella valutazione iniziale del nodulo tiroideo, ma non ne raccomandano l'uso routinario. Una ragione alla base di tali controversie è che, in molte situazioni cliniche, la reale rilevanza clinica dei valori di CT superiori alla norma può essere valutata solo dopo stimolo, portando a ulteriori difficoltà legate alla scelta dei migliori cut-off in grado di discriminare tra risposte allo stimolo normali, risposte indicative di CMT e risposte verosimilmente associate a iperplasia delle cellule C (CCH). Quest'ultimo tipo di lesione è da considerarsi pre-neoplastica nel caso del CMT familiare con mutazioni di *RET*. Al contrario, è ancora molto discussa la reale rilevanza clinica della CCH, che si riscontra frequentemente in associazione a patologie tiroidee autoimmuni e nodulari benigne o maligne.

I cut-off per il test con Pentagastrina

Il test con Pentagastrina (Pg) è stato per molti anni ampiamente utilizzato per stimolare la CT, ma è attualmente **difficilmente utilizzabile** per l'estrema difficoltà di approvvigionamento o la completa indisponibilità sul mercato della Pg. La procedura consiste nella somministrazione ev di 0.5 µg/kg di Pg in 5 secondi con prelievi basale, a +2, +5 e +10-15 minuti. Sulla base della maggior parte degli studi è largamente accettata l'indicazione alla chirurgia, per entrambi i sessi, nel caso di livelli di CT stimolata > 100 pg/mL, mentre è ancora discusso il miglior tipo di trattamento per valori di CT stimolata tra 50 e 100 pg/mL. Va comunque tenuto presente che i valori di picco della CT dovrebbero essere valutati non solo come valore assoluto, ma anche considerando di quanto i livelli basali si discostano dal *range* di riferimento e il delta di incremento dopo stimolo (che dovrebbe essere superiore al 150%). Gli effetti collaterali più frequentemente osservati durante test con Pg (nausea, epigastralgia e urgenza minzionale) sono scarsamente tollerati dai pazienti.

Perchè è così difficile stabilire un cut-off unico

Ci sono varie ragioni alla base della difficoltà a stabilire un unico cut-off di CT basale/stimolata in grado di diagnosticare un CMT.

- 1) Metodiche diverse in Centri diversi: sebbene sia raccomandabile che ogni Centro stabilisca il proprio cut-off per la CT basale e stimolata, l'esistenza di *range* diversi contribuisce molto alla difficoltà di identificare un unico valore valido per tutti i laboratori.
- 2) Mancanza di *range* specifici per bambini e differenziati tra uomini e donne: sebbene si consideri che i valori di CT nei bambini siano più alti che negli adulti, i dati ad oggi disponibili sono scarsi. Negli adulti, i valori di CT devono essere interpretati nel contesto di riferimenti specifici per sesso, come suggerito dalle Linee Guida ATA, sebbene ad oggi nella maggior parte dei Centri non esista tale differenziazione. Va invece tenuto presente che i valori di CT, sia basale che stimolata, sono fisiologicamente più elevati nell'uomo rispetto alla donna e i cut-off specifici per sesso sono in grado di predire il CMT occulto in maniera più accurata rispetto ai cut-off unici (4).

Il test con calcio

La ridotta o assente disponibilità di Pg sul mercato ha fatto nascere l'esigenza di utilizzare sostanze e standardizzare metodi diversi dalla Pg per stimolare la CT. Il test con calcio (Ca), utilizzato sporadicamente negli anni '70 ed '80, abbandonato negli ultimi 30 anni per vari motivi (dosi diverse in protocolli diversi; mancanza di una precisa descrizione della dose di Ca; diversità nei tempi di somministrazione; protocolli con somministrazione sia di Pg che di Ca; mancanza di dati relativi ai cut-off da utilizzare nell'identificazione pre-operatoria di CCH o CMT), è stato rivalutato nel 2009 da Doyle et al, che, utilizzando una dose di 2.5 mg/kg di Ca elementare, hanno concluso che il test è più potente e meglio tollerato della Pg (5).

Al fine di standardizzare ulteriormente il test con Ca, abbiamo recentemente utilizzato lo stesso protocollo di Doyle et al. in soggetti normali di controllo, pazienti con gozzo multinodulare e pazienti con CMT sporadico e familiare, sia in persistenza che in remissione (6). Nei pazienti con CMT e nei pazienti con gozzo nodulare, è stata da noi rilevata un'ottima correlazione tra i due test, senza differenze significative nei livelli di CT stimolata con Pg o Ca. Tuttavia, in molti pazienti i livelli di CT stimolata risultavano più alti dopo Ca che dopo Pg, indicando una maggiore potenza del test con Ca. Sono state utilizzate le curve ROC per valutare le soglie di CT basale e stimolata capaci di differenziare tra normale, CCH e CMT, per uomini e donne. I risultati ottenuti hanno mostrato che le soglie di CT stimolata con Ca capaci di individuare i pazienti con CMT erano > 180 pg/mL per le femmine e > 1600 pg/mL per i maschi. Per quanto riguarda il delta di elevazione della CT dopo stimolo, il CMT era associato a incrementi variabili tra 5.6 e 64.8 volte per le donne e tra 5.9 e 92.3 volte per i maschi.

Test di stimolo con calcio: procedura ed effetti collaterali

L'esecuzione del test con Ca prevede la somministrazione per via ev di Ca gluconato alla dose di 25 mg/kg con una velocità 10 mL/min (questo corrisponde a 2.3 mg/Kg o a 0.12 mEq/Kg di Ca elementare). Nella pratica clinica si raccomanda l'uso di Ca gluconato al 10%: ogni fiala da 10 mL contiene 950 mg di Ca gluconato (corrispondenti a 88.3 mg o 4.41 mEq di Ca elementare). A titolo esemplificativo, per un soggetto di 70 Kg la dose di Ca gluconato da iniettare sarà di $25 \times 70 = 1750$ mg. Il calcolo successivo sarà:

$$950 : 10 = 1750 : x \text{ (dove } x = 18.42 \text{ mL della soluzione di Ca gluconato al 10\%).}$$

I tempi dei prelievi sono gli stessi sopra riportati per il test con Pg (basale, +2, +5, +10-15 min).

In generale, il numero, l'intensità e la durata degli **effetti collaterali** sono significativamente minori durante il test con Ca e i pazienti dichiarano di preferirlo al test con Pg. In particolare, la sensazione di calore, che è il più frequente e spesso l'unico effetto collaterale riportato durante test con Ca, non viene considerato sgradevole nella maggior parte dei casi. Il Ca aumenta la contrattilità cardiaca e può portare a picchi ipertensivi e a bradicardia.

Prima di eseguire il test è necessario raccogliere dati anamnestici relativi a eventuali cardiopatie o bradicardie o ipertensione grave. In casi selezionati, il test può essere eseguito sotto monitoraggio ECG. Il test è stato eseguito, senza effetti collaterali, anche in pazienti con iperparatiroidismo.

Conclusioni

In conclusione, il test con Ca gluconato alla dose di 25 mg/Kg (corrispondenti a 2.3 mg/Kg di Ca elementare) è equivalente alla Pg nella stimolazione della CT. Essendo i valori di CT stimolati con Ca superiori a quelli ottenuti con Pg, vanno probabilmente utilizzati cut-off specifici e distinti per i due test al fine di ottimizzare la diagnosi differenziale tra normali, CCH e CMT. In considerazione dell'ampia disponibilità e del basso costo, il test con Ca può essere utilizzato per la diagnosi e il follow-up del CMT e renderà forse più diffuso l'impiego del dosaggio routinario della CT. Sono necessari ulteriori dati, relativi a varie casistiche testate con lo stesso protocollo, per stabilire valori di cut-off più precisi e riproducibili.

Bibliografia

1. Pacini F, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* [2006, 154: 787-803](#).
2. Cooper DS, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2009, 19: 1167-214](#).
3. Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* [2010, 33: 287-91](#).
4. Machens A, et al. Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* [2009, 16: 1291-8](#).
5. Doyle P, et al. Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium *versus* pentagastrin in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 2970-4](#).
6. Colombo C, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 905-13](#).
7. Guglielmi R. Test di stimolo della calcitonina con calcio. Endowiki.
(http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=379&Itemid=571&lang=it&limitstart=2)

Protocolli per l'esecuzione del test con Calcio (Ca) riportati in letteratura

Autore	Anno di pubblicazione	Numero di controlli/pazienti	Dose di soluzione madre somministrata*	Dose di Ca elementare somministrata*	Tempo di infusione ev	Soluzione Fisiologica
Hennessy et al **	1974	38 pazienti	Gluconato di Ca: 161 mg/kg	15 mg/kg	4 ore	500 mL
Parthemore et al	1974	4 pazienti	Clorato di Ca: 550 mg	150 mg	5-10 min	50 mL
Sizemore & Go	1975	4 pazienti	Gluceptato di Ca	15 mg/kg	4 ore	500 mL
Parthemore et al	1978	11 controlli	Clorato di Ca: 11 mg/kg	3 mg/kg	10 min	-
		10 controlli	Gluconato di Ca: 22 mg/kg	2 mg/kg	1 min	
Verdy et al	1978	39 membri di famiglia	Gluconato di Ca: 81 mg/kg	7.5 mg/kg	2 ore	250 mL
Graze et al	1978	107 membri di famiglia	Gluconato di Ca: 161 mg/kg	15 mg/kg	4 ore	-
Wells et al	1978	21 controlli; 26 pazienti	Gluconato di Ca: 22 mg/kg	2 mg/kg	1 min	-
			Clorato di Ca: 11 mg/kg	3 mg/kg		
Emmertesen et al	1980	6 pazienti	Levulinato di Ca	2 mg/kg	1 min	-
McLean et al	1984	31 controlli; 13 pazienti	Clorato di Ca: 11 mg/kg	3 mg/kg	5 mL/min	50 mL
Gharib et al	1987	92 controlli; 12 pazienti	Gluconato di Ca: 22 mg/kg	2 mg/kg	1 mL/min	50 mL
Doyle et al ***	2009	50 controlli	Gluconato di Ca: 27 mg/kg	2.5 mg/kg	10 mL/min	-
Kudo et al	2011	20 pazienti con tireopatie diverse da CMT	Gluconato di Ca: 20.2 mg/kg	1.9 mg/kg	1 min	-
Colombo et al	2012	56 pazienti con CMT in persistenza o in remissione; 60 pazienti con GMN; 16 controlli	Gluconato di Ca: 25 mg/kg	2.3 mg/kg	10 mL/min	-
Giovannella	2012	96 controlli	Gluconato di Ca: 2.5 mg/kg	0.2 mg/kg	10 mL/min	-

*vengono riportate sia la dose di Ca gluconato o clorato che le dosi corrispondenti di Ca elementare, in accordo con lo strumento di calcolo degli equivalenti del Ca disponibile al sito web <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/cacalc.htm>

** la somministrazione di Ca era preceduta o seguita dall'iniezione di Pentagastrina (0.5 µg/Kg)

***Da notare che gli Autori hanno richiesto la variazione del seguente testo riportato nella sezione Materiali e Metodi del lavoro originale (J Clin Endo Metab 2009, 94: 2970—4): "...calcium gluconate (Calcium Braun 10%; Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) as an iv injection of 2.5 mg/kg at 10 ml/min" con il seguente: "...calcium, 2.5 mg/kg, was given as a calcium gluconate solution (Calcium Braun 10%; Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) containing approximately 9 mg/ml calcium, injected iv at 10 ml/min" (erratum in J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 4629)