

**MEDICINA  
DI  
LABORATORIO**

*Logica &  
Patologia Clinica*

*Dello stesso Editore:*

- Alessio/Apostoli** – Manuale di Medicina del lavoro e igiene industriale
- Arienti** – Le basi molecolari della nutrizione
- Attena** – Epidemiologia e valutazione degli interventi sanitari
- Auxilia/Pontello** – Igiene e medicina preventiva
- Avvisati** – Ematologia di Mandelli
- Betterle** – Autoanticorpi
- Betterle** – Le malattie autoimmuni
- Boari/Macori** – Emocromo: guida all'interpretazione ragionata
- Boscaro** – Guida pratica di Endocrinologia
- Cao/Dallapiccola/Notarangelo** – Malattie genetiche: molecole e geni
- Carlson** – Fisiologia del comportamento
- Cella/Di Giulio/Gorio/Scaglione** – Farmacologia generale e speciale per le lauree sanitarie
- Cevenini** – Microbiologia clinica
- Cevenini/Sambri** – Microbiologia e microbiologia clinica per le lauree triennali
- Chiaranda** – Guida illustrata delle emergenze (con DVD interattivo multimediale)
- Chiaranda** – Urgenze ed emergenze: istituzioni
- D'Amico** – Chirurgia generale
- De Negri** – Neuropsichiatria dell'età evolutiva
- De Vincentiis/Gallo** – Manuale di Otorinolaringoiatria
- Dizionario Medico Enciclopedico**
- Eyquem** – Trattato di Microbiologia clinica
- Farina** – Atlante di Anatomia umana descrittiva
- Fitzpatrick** – Manuale ed atlante di Dermatologia clinica
- Fogari** – Semeiotica medica e metodologia clinica
- Foye/Lemke/Williams/Roche/Zito** – Principi di Chimica farmaceutica
- Fradà** – Semeiotica medica nell'adulto e nell'anziano
- Furlanut** – Farmacologia generale e clinica
- Furlanut** – Farmacologia: principi e applicazioni
- Ganong/Barrett/Barman/Boitano/Brooks** – Fisiologia medica
- Garrett /Grisham** – Biochimica
- Giberti/Rossi** – Manuale di psichiatria
- Gilman/Newman** – Neuroanatomia e neurofisiologia
- Greenspan/Gardner/Shoback** – Endocrinologia generale e clinica
- Janeway/Murphy** – Immunobiologia
- Katzung/Masters/Trevor** – Farmacologia generale e clinica
- Katzung/Trevor** – Farmacologia: quesiti a scelta multipla e compendio della materia
- Laposata** – Medicina di laboratorio. La diagnosi di malattia nel laboratorio clinico
- Larizza** – Trattato di Medicina interna
- Vol. I/1-2: Malattie del sangue e degli organi emopoietici. Immunologia clinica
- Vol. II: Malattie infettive
- Vol. III: Malattie delle ghiandole endocrine, del metabolismo e della nutrizione
- Vol. IV: Malattie osteoarticolari e del connettivo; Malattie da agenti fisici, chimici e ambientali; Malattie della pelle, oculari, otorinolaringoiatriche e ginecologiche
- Vol. V/1-2: Malattie dell'apparato respiratorio
- Vol. VI/1-2: Malattie del cuore e dei vasi
- Vol. VII: Malattie del rene, delle vie urinarie e dell'apparato genitale maschile
- Vol. VIII: Malattie del canale digerente
- Vol. IX: Malattie del fegato, delle vie biliari e del pancreas
- Vol. X: Malattie del sistema nervoso
- Manuale di segni e sintomi**
- Mariuzzi** – Anatomia patologica e correlazioni anatomo-cliniche
- Maurizi** – Clinica otorinolaringoiatrica
- Pontieri** – Fisiopatologia generale
- Pontieri** – Patologia generale
- Rhoades/Pflanzer** – Fisiologia generale e umana
- Rohen/Yokochi/Lütjen Drecoll** – Atlante a colori di Anatomia umana
- Russo/Fadini** – L'interpretazione dell'elettrocardiogramma
- Sborgia/Delle Noci** – Malattie dell'apparato visivo
- Scuderi/Rubino** – Chirurgia plastica
- Siliprandi/Tettamanti** – Biochimica medica
- Sorbo/Piccolo** – Manuale pratico di elettrocardiografia e aritmologia
- Thaler** – L'unico libro sull'ECG di cui avrai bisogno
- Tierney/McPhee/Papadakis** – Diagnostica medica e terapia attuale
- Tintinalli** – Medicina di Emergenza-Urgenza
- Tintinalli** – Medicina d'urgenza: l'essenziale
- Tomei/Candura/ Sannolo et al.** – Manuale di Medicina del lavoro
- Valletta/Bucci/Matarasso** – Odontostomatologia

ITALO ANTONOZZI

ELIO GULLETTA

**MEDICINA  
DI  
LABORATORIO**

*Logica &  
Patologia Clinica*

Terza Edizione

**PICCIN**

Opera coperta dal diritto d'autore – tutti i diritti sono riservati.  
Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

Immagine in copertina: ©iStock.com/emreogan

#### **Avvertenza**

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, l'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno dovesse venire arrecato a persone o beni per negligenza o altro, oppure uso od operazioni di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti in questo libro. L'Editore raccomanda soprattutto la verifica autonoma delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali, attenendosi alle istruzioni per l'uso e controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi.

ISBN 978-88-299-2973-3

Stampato in Italia

*A mia moglie Mietta*

I.A.

*Ai miei carissimi nipoti Carmelo ed Elio*

E.G.

*“... Disse benissimo il mio illustre maestro Baccelli: l'esatta diagnosi è la sovrana potenza del pratico. Però non bisogna intendere per diagnosi il battesimo affibbiato ad un malato.*

*Chi di voi non conosce qualcuno di questi sapienti che pretendono di far la diagnosi senza pur aver veduto l'infermo? Uno dirà: datemi una boccetta di urina e vi dirò la diagnosi; l'altro dice: fatemi fare una coltura di sangue e vi dirò la diagnosi. Pretese compassionevoli nella loro ignoranza.*

*È inutile che vi ripeta, che costoro sapranno qualche cosa della malattia, ma la diagnosi esatta, che dà al pratico quella potenza, non può essere stabilita che da chi sa sviscerare tutto intero il complesso dei fatti, che si intrecciano nell'ammalato.”*

A. MURRI, Lezione di apertura al Corso di Clinica Medica  
Università degli Studi di Bologna, Anno Accademico 1906-1907

*“... the gap between the clinician and the basic scientist ... needs to be closed, but, unlike many, I don't believe it will be resolved by clinicians learning more genetics; rather it is the geneticists and biochemists who need to learn some medicine”.*

J. REES, Complex disease and the new clinical sciences, Science 2002;296-698

# Prefazione alla terza edizione

*Cari Lettori, quando, insieme ad Italo Antonozzi, abbiamo considerato la stesura della III edizione di questo testo universitario, rendendoci conto del tempo trascorso dalla precedente, non eravamo certi di procedere. Il parere favorevole dell'Editore e la nostra caparbia ci hanno spinto ad andare avanti.*

*Nel 2013 è stata stampata la prima edizione di questo Manuale di Patologia Clinica, ed avevamo qualche perplessità sul successo di un testo che, per impostazione generale e per ampiezza degli argomenti trattati, non corrispondeva ai più diffusi testi universitari del settore. Dubbi superati già nel 2015, con l'uscita della seconda edizione e dell'edizione in lingua spagnola, tanto che è stata messa in cantiere una terza edizione per proseguire l'impegno a svolgere un compito significativo nei confronti delle persone che, a diverso titolo, avrebbero tratto vantaggio culturale dal libro.*

*In pochi mesi, grazie alla collaborazione di vecchi e nuovi Colleghi, abbiamo potuto raggiungere l'obiettivo ed oggi siamo certi di dare alle stampe un'edizione rinnovata, aggiornata ed ancora più completa di un testo che ha dimostrato la sua utilità per gli studenti di Medicina, gli specializzandi e i professionisti delle diverse branche della Medicina di Laboratorio e per il Clinico.*

*Tutti i capitoli sono stati aggiornati, in molti casi con revisioni sostanziali del testo, sono stati aggiunti alcuni argomenti che mancavano nelle precedenti edizioni, si è cercato di fornire le indicazioni più*

*recenti per gli approfondimenti bibliografici, sono stati aggiunti molti test a risposta multipla, l'iconografia risulta significativamente migliorata.*

*Siamo sempre più convinti di quanto scritto nella prefazione alla I edizione, circa le finalità e l'identità scientifica, culturale e didattica della Patologia clinica e della centralità del Paziente nella nostra attività di laboratoristi e quindi dell'opportunità che, accanto agli ottimi testi in lingua inglese oggi disponibili, siano utili, anzi necessari, testi che riflettano lo stato dell'arte in Italia.*

*Ci auguriamo che questa "ulteriore fatica" possa essere accolta favorevolmente e possa rappresentare un testo di riferimento per i cultori della Medicina di Laboratorio oltre ad offrire un seppur modesto contributo allo sviluppo e alla caratterizzazione della disciplina alla quale abbiamo dedicato la maggior parte della nostra vita di Docenti.*

*Ringraziamo tutti i Coautori nella stesura dei diversi capitoli per la loro critica e fattiva collaborazione, nella speranza che tra di loro qualcuno voglia proseguire questa impresa e questa scommessa nel futuro di un testo italiano di Medicina di Laboratorio.*

*In particolare ringraziamo la casa editrice Piccin Nuova Libreria che, ancora una volta, ha dimostrato la capacità di investire culturalmente in settori innovativi della Medicina, mettendo a disposizione un livello di collaborazione e un patrimonio di professionalità e di know-how editoriale di assoluto rilievo.*

ITALO ANTONOZZI, ELIO GULLETTA





# Prefazione alla prima edizione

*Caro Lettore, questo testo rappresenta il raggiungimento di un obiettivo fortemente perseguito da qualche anno. Esso vuole presentare, in modo non scontato e, per certi versi originale, i contenuti formativi e professionalizzanti della Patologia clinica, disciplina peculiare e di primaria importanza nell'ambito della Medicina di Laboratorio, parte integrante dei piani di studio di molti Corsi di laurea di area sanitaria.*

*La Patologia clinica ha la precisa ed ineludibile finalità di formare, in maniera completa ed aggiornata, i medici ed i professionisti specialisti del laboratorio biomedico, nel corretto ed appropriato utilizzo del dato di laboratorio. Ciò ai fini di contribuire, in maniera essenziale e pertinente, alla decisione clinica in risposta alle attese di salute del paziente.*

*La Patologia clinica ha, quindi, una sua definita identità scientifica, didattica e culturale. Essa si contraddistingue per le finalità della ricerca scientifica, volta in maniera precipua alla fase traslazionale ed applicativa delle alterazioni fisiopatologiche e dei meccanismi patogenetici delle malattie dell'uomo.*

*La Patologia clinica si distingue dalle altre discipline dell'area della Medicina di Laboratorio per i contenuti didattici e formativi. Al centro delle sue finalità è, difatti, il paziente con la sua storia clinica da cui deriva l'appropriatezza della scelta delle indagini di laboratorio, degli algoritmi diagnostici, delle linee guida da elaborare, dell'interpretazione del dato di laboratorio sul piano della concretezza del referto. In quest'ottica, i laboratori di Patologia clinica sono l'asse portante della Medicina di Laboratorio.*

*Il testo che presentiamo ha l'ambizione di essere di supporto soprattutto alla formazione del medico, ma anche di utilità ai colleghi non medici per com-*

*prendere l'importanza delle informazioni prodotte dal laboratorio biomedico per il paziente. È nostra convinzione che il medico debba conoscere sempre meglio i meccanismi molecolari e fisiopatologici delle malattie e che tutti i professionisti, medici e non medici della Medicina di Laboratorio, comprendano la logica del processo clinico-diagnostico.*

*Sono disponibili molti testi anche in lingua inglese. Autorevoli Colleghi ritengono che la formazione debba avvenire su questi testi, al punto che alcune università organizzano corsi di laurea in Medicina tenuti in lingua inglese. Non c'è uniformità di pareri a questo riguardo. È nostra opinione che l'inglese sia la lingua della comunicazione scientifica ma non possa essere anche quella della formazione, almeno iniziale, del professionista dell'area medica. In questo testo abbiamo usato espressioni inglesi che non trovano un corrispettivo in lingua italiana, ce ne scusiamo, anche se è solo dovuto all'uso della terminologia più comune.*

*Con questo nostro lavoro, noi vogliamo contribuire a far crescere in autonomia l'area culturale, professionale e disciplinare della Patologia clinica alla stregua di quanto avviene in altri paesi nei quali è ben definita una valida organizzazione sanitaria.*

*Ringraziamo tutti i Colleghi che hanno contribuito alla stesura dei capitoli e l'Editore, che, con la sua cortesia, affidabilità e competenza, ha permesso la realizzazione di quest'opera.*

*Chiediamo a tutti di voler essere comprensivi nei nostri riguardi per le inesattezze che possono essere presenti nel testo e sollecitiamo tutti i suggerimenti che possano aiutarci a migliorare la qualità dei contenuti.*

ITALO ANTONOZZI, ELIO GULLETTA



# Autori

## Letizia Antonilli

Ricercatore universitario di Farmacologia  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

## Italo Antonozzi\*

Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

## Simone Baldovino

Ricercatore universitario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Torino

## Francesco Beguinot

Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

## Carla Carducci

Professore associato di Patologia clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

## Giovanni Casiraghi

Dirigente Medico, Direzione Sanitaria,  
A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

## Desiree Lucy A.R. Caudullo

UOC Oncologia, Responsabile Qualità  
ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania

## Massimiliano Marco Corsi Romanelli

Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Milano

## Emilio D'Erasmo\*

Professore ordinario di Medicina interna  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

## Angelina Di Carlo

Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

## Vincenza Dolo

Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di L'Aquila

## Daniela Patrizia Foti

Professore associato di Patologia clinica  
Università degli Studi di Catanzaro "Magna Græcia"

## Ricciarda Galandrini

Professore ordinario di Patologia generale  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

## Emanuela Rita Galliera

Ricercatore universitario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Milano

## Loredana Gandini†

Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

## Gabriella Girelli

Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

## Ilaria Giusti

Assegnista, Università degli Studi di L'Aquila

## Agostino Gnasso

Professore ordinario di Medicina Interna  
Università degli Studi di Catanzaro "Magna Græcia"

## Marta Greco

Ricercatore universitario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Catanzaro "Magna Græcia"

## Anna Rita Guarini

Professore associato di Malattie del Sangue  
Dipartimento di Medicina Molecolare  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

## Elio Gulletta\*

Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Catanzaro "Magna Græcia"

## Pierluigi Ialongo\*

Professore associato di Biochimica clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"

---

\* Fuori ruolo

**Luca Laurenti**

*Dirigente Biologo, Azienda Policlinico Umberto I  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Andrea Lenzi**

*Professore ordinario di Endocrinologia  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Domenico Lio\***

*Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Palermo*

**Giuseppe Lippi**

*Professore ordinario di Biochimica clinica  
Università di Verona*

**Francesco Lombardo**

*Professore associato di Scienze Tecniche  
Mediche Applicate  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Nicola Maffulli**

*Centre for Sports and Exercise Medicine, Barts and  
The London School of Medicine and Dentistry  
London, UK*

**Fabrizio Mainiero**

*Professore ordinario di Patologia generale  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Roberta Malaguarnera**

*Ricercatore universitario di Endocrinologia  
Università degli Studi di Catanzaro "Magna Græcia"*

**Miranda Menniti**

*Specialista in Patologia clinica  
Dottore di Ricerca in Oncologia molecolare  
ed Immunologia sperimentale  
Università degli Studi di Catanzaro "Magna Græcia"*

**Stefania Morrone**

*Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Paolo Nencini\***

*Professore ordinario di Farmacologia  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Giuseppe Stefano Netti**

*Ricercatore universitario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Foggia*

**Francesco Pallotti**

*Dottorando di Ricerca, Dipartimento di Medicina  
Sperimentale, Sezione Fisiopatologia Medica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Donatella Paoli**

*Ricercatore universitario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Roberto Pascone**

*Ricercatore universitario di Patologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina Sperimentale,  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Antonio Pavan**

*Professore ordinario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Isabella Quinti**

*Ricercatore universitario di Medicina interna  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Elena Ranieri**

*Professore associato di Patologia clinica  
Università degli Studi di Foggia*

**Carlo Ristori**

*Direttore di A-ELLE srl, Società di formazione  
specializzata nell'educazione continua in Medicina*

**Dario Roccatello**

*Professore ordinario di Nefrologia  
Università degli Studi di Torino*

**Isabella Sacco**

*Specialista in Patologia clinica  
Università degli Studi di Catanzaro "Magna Græcia"*

**Maurizio Sorice**

*Professore ordinario di Patologia generale  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Francesco Trapasso**

*Professore associato di Patologia generale  
Università degli Studi di Catanzaro "Magna Græcia"*

**Stefania Vaglio**

*Ricercatore universitario di Patologia clinica  
Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

**Valeria Ventura**

*Specialista in Patologia clinica, Dottore di Ricerca in  
Biotecnologie mediche, Dirigente Biologo, AOU, Trieste*

*Gli AA ringraziano per il contributo professionale che hanno voluto fornire i Colleghi Angela Sciacqua, Salvatore De Rosa, Danilo Villalta e il Dott. Valerio Mazzei.*

# Indice generale

## Sezione I **◆ BASI ORGANIZZATIVE, REGOLAMENTARI E DELLA QUALITÀ**

### CAPITOLO 1

#### **Struttura e organizzazione del laboratorio di Patologia clinica.....3**

*Italo Antonozzi*

1.1 Clinica e laboratorio .....	3
1.2 Organizzazione generale del laboratorio .....	4
Struttura e processo.....	5
<i>Laboratorio di reparto</i> .....	6
<i>Laboratorio generale centrale</i> .....	6
<i>Laboratori specializzati</i> .....	8
Come funziona un laboratorio .....	9
1.3 La richiesta di analisi e il referto .....	12
Motivazione delle richieste .....	12
Il referto analitico .....	15
<i>Identificazione del campione</i> .....	15
<i>Identificazione dell'esame eseguito</i> .....	15
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	17
<b>Test di autovalutazione</b> .....	18

### CAPITOLO 2

#### **La qualità nel laboratorio clinico: controllo del processo e del prodotto..... 19**

*Italo Antonozzi, Carlo Ristori, Roberto Pascone*

2.1 Introduzione ai Sistemi Qualità .....	20
2.2 Cos'è un Sistema Qualità .....	22
2.3 Accreditemento e certificazione .....	23
Strategie di implementazione .....	24
Organizzazione .....	27
Sistema Qualità .....	27
Controllo dei documenti .....	27
Servizi esterni e forniture .....	28
Non conformità ed errori .....	28
Rapporto con gli utenti .....	29
Azioni preventive e correttive .....	29
Documenti di registrazione .....	29
Verifiche ispettive .....	30
Riesame da parte della Direzione .....	30
Personale .....	30
Condizioni ambientali, impianti, apparecchiature .....	31
Procedure preanalitiche .....	31
Procedure analitiche .....	31
Procedure post-analitiche .....	31

2.4 Controllo del prodotto.....	32
Il controllo di qualità interno .....	33
<i>Le carte di Levey-Jennings</i> .....	34
<i>Il metodo della media dei normali</i> .....	37
<i>Il metodo del Delta Check</i> .....	37
<i>Le carte CUSUM</i> .....	38
Il controllo di qualità esterno (VEQ) .....	39
<i>Il sistema Six Sigma</i> .....	41
2.5 Conclusioni .....	43
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	43
<b>Test di autovalutazione</b> .....	44

### CAPITOLO 3

#### **Aspetti medico-legali e gestionali..... 47**

*Giovanni Casiraghi, Desiree Caudullo*

3.1 Il contesto legale.....	48
La responsabilità dell'operatore .....	48
<i>Responsabilità amministrativa</i> .....	48
<i>Responsabilità civile</i> .....	48
<i>Responsabilità penale</i> .....	49
<i>Responsabilità d'équipe</i> .....	49
<i>Legge 8 marzo 2017 n. 24 e Linee guida</i> .....	49
Documentazione sanitaria .....	50
<i>Atto pubblico</i> .....	51
<i>Registri di sorveglianza</i> .....	51
3.2 La legislazione specifica .....	52
Le regole per l'abilitazione alla professione medica.....	52
Il nuovo ordine "multi professione".....	53
3.3 Educazione continua in Medicina .....	54
3.4 Codice della Privacy e consenso informato.....	55
La trasparenza: Regolamento Europeo 679/2016.....	55
Il consenso informato e le disposizioni anticipate di trattamento .....	56
eHealth, nuova frontiera della Sanità .....	57
Linee Guida AgID per la dematerializzazione del consenso informato .....	59
3.5 Organizzazione .....	61
Qualità .....	61
<i>Gestione della qualità all'interno dell'organizzazione</i> .....	62
<i>Attori coinvolti nel processo di certificazione</i> .....	63
<i>Audit di certificazione ISO 9001:2015</i> .....	65
<i>La norma UNI EN ISO 9001:2015</i> .....	65
Accreditemento e organizzazione .....	67
Il modello "Italia" .....	68
<i>Strutture di ricovero pubbliche e private accreditate</i> .....	68
<i>Piano nazionale esiti</i> .....	69
<i>Health Technology Assessment (HTA)</i> .....	69

<i>Il modello Hub &amp; Spoke</i> .....	71
<i>Il modello POCT</i> .....	72
<b>3.6 Linee Guida per gli eventi avversi in Sanità</b> .....	73
Risk Communication .....	73
<b>3.7 Rischio professionale</b> .....	76
Obblighi del laboratorio e del laboratorista .....	76
Buona pratica professionale .....	77
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	80
<i>Test di autovalutazione</i> .....	81

## Sezione II ♦ LOGICA DI LABORATORIO E CONCETTO DI BIOMARCATORE

### CAPITOLO 4

#### Interpretazione del segnale di laboratorio .. 85

*Italo Antonozzi*

<b>4.1 Introduzione all'interpretazione dei dati di laboratorio</b> .....	86
<b>4.2 Le fonti di variabilità</b> .....	87
<b>4.3 Variabilità della misura: fase preanalitica</b> .....	90
La raccolta del campione .....	91
<i>Catena di custodia</i> .....	91
<i>Il prelievo di sangue</i> .....	91
<i>La raccolta delle urine</i> .....	94
<i>Il prelievo del liquor</i> .....	95
<i>La raccolta delle feci</i> .....	95
<i>Saliva, sudore e lacrime</i> .....	95
Trasporto e conservazione dei campioni .....	95
<b>4.4 Variabilità della misura: fase analitica</b> .....	98
Performance analitica .....	98
Gerarchia dei metodi analitici .....	103
<b>4.5 Fonti di variabilità biologica</b> .....	104
<b>4.6 Traguardi analitici</b> .....	109
Traguardi di inesattezza .....	110
Traguardi di imprecisione .....	110
Massimo errore accettabile .....	111
<b>4.7 Interpretazione della variabilità biologica: i valori di riferimento</b> .....	112
Definizione dei valori di riferimento .....	116
<i>Definizione della popolazione</i> .....	116
<i>Selezione degli individui di riferimento</i> .....	117
<i>Analisi statistica per i valori di riferimento</i> .....	118
Valori di riferimento multivariati .....	121
Valori di riferimento individuali .....	122
<i>Variabilità totale intraindividuale</i> .....	122
<i>Differenza critica</i> .....	123
<i>Indice di individualità</i> .....	123
<i>Delta Check</i> .....	124
<b>4.8 Uso clinico del dato di laboratorio</b> .....	124
Spettro della malattia e spettro del test .....	124
Performance clinica dei test .....	125
<i>Sensibilità diagnostica</i> .....	129
<i>Specificità diagnostica</i> .....	129
<i>Efficienza del test</i> .....	129
Predittività e prevalenza .....	130
<i>Valore predittivo</i> .....	130

<i>Odds Ratio</i> .....	131
<i>Rapporto di verosimiglianza</i> .....	131
<i>Il teorema di Bayes</i> .....	133
<i>Le curve ROC</i> .....	136
<b>4.9 Errore in laboratorio</b> .....	138
<b>4.10 L'analisi decisionale</b> .....	140
<b>4.11 L'approccio Evidence Based</b> .....	144
Paziente: come formulare quesiti .....	147
Intervento: come scegliere il test .....	147
Comparatore: come valutare il test .....	148
Outcome: interpretazione e azione .....	148
<b>4.12 L'interfaccia clinica</b> .....	150
Supporto preanalitico e analitico .....	152
Reflex testing e reflexive testing .....	152
Referto interpretativo .....	153
I sistemi esperti .....	154
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	156
<i>Test di autovalutazione</i> .....	158

### CAPITOLO 5

#### Biomarker e Medicina di Laboratorio ..... 163

*Italo Antonozzi*

<b>5.1 Introduzione</b> .....	163
<b>5.2 Genomica e biomarker genomici</b> .....	169
<b>5.3 Proteomica e biomarker proteici</b> .....	170
<b>5.4 Metaboloma e biomarker metabolici</b> .....	172
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	175
<i>Test di autovalutazione</i> .....	176

### CAPITOLO 6

#### Biomarcatori genomici ..... 177

*Carla Carducci, Italo Antonozzi*

<b>6.1 Genomica e Medicina di Laboratorio</b> .....	178
I test molecolari nella diagnosi di malattia .....	179
I test molecolari nella valutazione prognostica .....	180
I test molecolari nella terapia .....	182
<b>6.2 Bioinformatica</b> .....	183
<b>6.3 Le mutazioni</b> .....	184
Nomenclatura .....	185
<b>6.4 Le tecnologie molecolari</b> .....	186
Estrazione e purificazione degli acidi nucleici .....	186
PCR (Polymerase Chain Reaction) .....	188
<i>Allestimento di una PCR</i> .....	190
Elettroforesi degli acidi nucleici .....	192
Analisi dei "Restriction Fragment Length Polymorphisms" (RFLP) .....	193
<i>Alcune applicazioni degli RFLP</i> .....	194
Tecniche di ibridazione .....	194
<i>Le sonde</i> .....	195
<i>Ibridazione su filtro</i> .....	196
Gli analizzatori automatici .....	197
Applicazioni: la fibrosi cistica .....	198
PCR Real Time .....	201
Metodi di screening mutazionali .....	205
Il sequenziamento genico .....	206

<i>Potenzialità e limiti del test</i> .....	207
<i>Interpretazione del risultato</i> .....	208
Next generation sequencing .....	208
Le mutazioni dinamiche .....	210
Delezioni intrageniche .....	211
<b>6.5 La qualità</b> .....	213
Validazione e verifica .....	214
<b>6.6 Refertazione</b> .....	214
<b>6.7 Prospettive future</b> .....	215
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	215
<i>Test di autovalutazione</i> .....	217

**CAPITOLO 7****Biomarcatori proteomici** ..... 221

Giuseppe Stefano Netti, Elena Ranieri

<b>7.1 Introduzione</b> .....	221
<b>7.2 Aree di indagine della proteomica</b> .....	222
<b>7.3 Tecnologie di indagine proteomica</b> .....	224
<b>7.4 Ricerca di biomarcatori proteomici</b> .....	230
<b>7.5 I biomarcatori proteomici nella patologia umana</b> .....	233
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	235
<i>Test di autovalutazione</i> .....	236

**CAPITOLO 8****Protidogramma sierico e urinario** ..... 239

Miranda Menniti

<b>8.1 Le tecniche di separazione elettroforetiche</b> .....	241
Elettroforesi zonale .....	241
Elettroforesi capillare (CE) .....	243
Tecniche di immunosottrazione (ISE) .....	244
Elettroforesi/Immunofissazione (IFE) .....	245
<b>8.2 Principali componenti proteiche</b> .....	246
Prealbumina .....	246
Albumina .....	246
Regione $\alpha$ -1 .....	247
$\alpha_1$ -Antitripsina (AAT) .....	247
Regione $\alpha$ -2 .....	248
Ceruloplasmina (Cp) .....	248
$\alpha_2$ -Macroglobulina (AMG) .....	248
Aptoglobulina (Hp) .....	248
Regione $\beta$ -1 .....	249
$\beta$ -Lipoproteina .....	249
Transferrina (Tf) .....	249
Regione $\beta$ -2 .....	250
Complemento .....	250
Fibrinogeno (Fb) .....	250
Proteina C reattiva (PCR) .....	250
Pentraxina .....	250
$\beta_2$ -Microglobulina .....	250
Regione $\gamma$ .....	251
Immunoglobuline .....	251
<b>8.3 Uso diagnostico del protidogramma</b> .....	251
Profilo infiammatorio .....	251
Profilo renale .....	252

Profilo epatico .....	252
Profilo malnutrizione .....	253
<b>8.4 Alterazioni plurime della frazione gamma</b> .....	253
Profilo ipogammaglobulinico .....	253
Profilo ipergammaglobulinemico policlonale .....	253
<b>8.5 Componenti monoclonali</b> .....	253
Proteina di Bence-Jones (PBJ) .....	256
Malattie da catene pesanti (HCD) .....	257
Macrolobulinemia di Waldenström .....	258
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	260
<i>Test di autovalutazione</i> .....	261

**CAPITOLO 9****Biomarcatori enzimatici** ..... 265

Italo Antonozzi

<b>9.1 Classificazione e nomenclatura</b> .....	266
<b>9.2 La misura degli enzimi in Chimica Clinica</b> .....	267
Misura dell'enzima in termini di attività .....	268
<i>Effetto delle condizioni di reazione</i> .....	269
<i>La curva concentrazione/effetto</i> .....	270
<i>Misura, standardizzazione del metodo e controllo di qualità</i> .....	272
<i>Le unità di misura</i> .....	273
Misura degli enzimi in termini di massa .....	274
Gli isoenzimi .....	274
<b>9.3 Gli enzimi di interesse diagnostico</b> .....	276
Ingresso e uscita dell'enzima dall'ECF .....	278
<i>Uscita degli enzimi dalle cellule</i> .....	278
<i>Alterata produzione degli enzimi</i> .....	280
<i>La clearance degli enzimi</i> .....	280
<i>Il meccanismo dell'aumento della concentrazione di enzima nel sangue</i> .....	281
<b>9.4 Gli enzimogrammi d'organo</b> .....	284
Transaminasi .....	286
Glucammato deidrogenasi .....	289
Creatina chinasi .....	289
Aldolasi .....	292
Lattico deidrogenasi .....	292
Glicogeno fosforilasi, isoenzima BB .....	295
Fosfatasi alcalina .....	295
Fosfatasi acida .....	297
Gamma glutamil transferasi .....	298
5'-Nucleotidasi .....	299
Amilasi .....	299
Lipasi .....	302
Tripsina .....	302
Chimotripsina .....	303
Colinesterasi .....	303
Enzima di conversione dell'angiotensina .....	304
<b>9.5 Integrazione di enzimi e altre proteine come marcatori d'organo</b> .....	304
Patologia miocardica .....	305
Biomarcatori epatici .....	307
<i>Il quadro di danno epatico acuto</i> .....	309
<i>Il quadro di danno epatico cronico</i> .....	313
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	314
<i>Test di autovalutazione</i> .....	315

## Sezione III ◆ SEMEOTICA DI LABORATORIO DEGLI ORGANI E DEI SISTEMI

### CAPITOLO 10

#### Apparato cardiovascolare ..... 323

*Elio Gulletta, Agostino Gnasso*

<b>10.1 I fattori di rischio cardiovascolare</b> .....	324
Omocisteina .....	326
<i>Metabolismo</i> .....	326
Lipidi e lipoproteine .....	330
Altri fattori di rischio cardiovascolare .....	335
<i>Proteina C reattiva (PCR)</i> .....	335
<b>10.2 Diagnostica dell'insufficienza cardiaca e dell'insufficienza coronarica</b> .....	336
<b>10.3 Marcatori di lesione miocardica</b> .....	337
Creatin-kinasi (CK) ed isoenzimi della lattico-deidrogenasi (LDH) .....	337
Mioglobina .....	338
Troponine .....	338
Test multiparametrici .....	342
Diagnosi dell'infarto miocardico acuto .....	343
Altre applicazioni dei marker miocardici .....	345
<i>Stratificazione del rischio nei soggetti con insufficienza coronarica</i> .....	345
<i>Valutazione della ri-perfusione</i> .....	345
<i>Diagnosi del reinfarto</i> .....	345
<b>10.4 Marcatori di funzione miocardica</b> .....	346
<b>10.5 Diagnostica dell'ipertensione arteriosa</b> .....	347
<b>10.6 Trombosi venosa profonda</b> .....	347
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	348
<i>Test di autovalutazione</i> .....	349

### CAPITOLO 11

#### Fegato e vie biliari ..... 351

*Domenico Lio*

<b>11.1 Semeiotica di laboratorio</b> .....	351
<b>11.2 Marcatori di citolisi</b> .....	353
Aminotransferasi (transaminasi) .....	353
Gamma-glutamyl-transpeptidasi (γ-GT) .....	357
Lattico-deidrogenasi (LDH) .....	358
<b>11.3 Marcatori di colestasi</b> .....	358
Fosfatasi alcalina (ALP) .....	358
Gamma-glutamyl-transpeptidasi (γ-GT) .....	359
Bilirubina .....	359
<b>11.4 Marcatori di protidosintesi</b> .....	359
Albumina .....	359
Pseudocolinesterasi .....	359
Tempo di protrombina (PT) o tempo di Quick .....	360
<b>11.5 Marcatori di coniugazione</b> .....	361
Bilirubina .....	361
<b>11.6 Altri marcatori di danno</b> .....	363
Ammoniemia .....	363
Transferina .....	364
Ceruloplasmina .....	365

Alfa-fetoproteina .....	365
Immunoglobuline e autoanticorpi .....	366
Biomarcatori per la valutazione della fibrosi epatica .....	368
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	368
<i>Test di autovalutazione</i> .....	370

### CAPITOLO 12

#### Pancreas e funzionalità intestinale ..... 371

*Domenico Lio*

<b>12.1 Enzimi pancreatici e diagnostica pancreatico</b> ..	372
Pancreatite acuta .....	372
Pancreatite cronica .....	373
<b>12.2 Esame della funzionalità gastrica</b> .....	375
<b>12.3 Diagnostica dell'infezione da <i>Helicobacter pylori</i></b> .....	376
<b>12.4 I biomarcatori di assorbimento intestinale</b> ....	378
Esame delle feci .....	379
<i>Ricerca del sangue occulto fecale</i> .....	379
<i>Test del DNA fecale</i> .....	380
Test di assorbimento del d-xiloso .....	380
Breath test al lattosio .....	381
Test di Schilling .....	381
Diagnosi di laboratorio della celiachia .....	381
<b>12.5 I biomarcatori di patologia infiammatoria</b> ....	382
Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) ....	382
Autoanticorpi nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa .....	383
Marcatori sierologici di infiammazione .....	384
<i>Proteina C reattiva</i> .....	384
Marcatori fecali di infiammazione .....	385
<i>Mieloperossidasi fecale</i> .....	385
<i>Lattoferrina fecale</i> .....	385
<i>Calprotectina fecale</i> .....	385
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	386
<i>Test di autovalutazione</i> .....	387

### CAPITOLO 13

#### Ipofisi e ipotalamo ..... 389

*Daniela P. Foti, Elio Gulletta*

<b>13.1 Raccordo fisiopatologico</b> .....	390
<b>13.2 Ormoni dell'ipofisi anteriore</b> .....	390
Ormone della crescita (GH) .....	390
Prolattina (PRL) .....	391
Corticotropina (ACTH) .....	391
Tireotropina (TSH) .....	391
Gonadotropine (FSH e LH) .....	392
<b>13.3 Ormoni della neuroipofisi</b> .....	392
Ossitocina .....	392
Vasopressina o adiuretina (ADH) .....	392
<b>13.4 Ipofunzione dell'adenoipofisi</b> .....	393
Deficit di GH .....	393
Deficit di TSH .....	394
Deficit di ACTH .....	394
Deficit di PRL .....	394
Deficit di gonadotropine .....	394



<b>13.5 Iperfunzione dell'adenoipofisi</b> .....	394
Iperproduzione di PRL .....	394
Iperproduzione di GH .....	395
Iperproduzione di ACTH .....	396
Iperproduzione di TSH .....	396
Iperproduzione di gonadotropine .....	396
Adenomi clinicamente non funzionanti .....	397
<b>13.6 Patologie della neuroipofisi</b> .....	397
Alterazioni della produzione di ossitocina .....	397
Deficit di ADH .....	397
Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) ..	397
<b>13.7 Problematiche di laboratorio: metodologie e interpretazione</b> .....	397
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	399
<i>Test di autovalutazione</i> .....	400

## CAPITOLO 14

### Tiroide ..... 401

*Italo Antonozzi*

<b>14.1 Raccordo fisiopatologico</b> .....	401
Regolazione dell'omeostasi tiroidea .....	402
<b>14.2 I dosaggi degli ormoni tiroidei e sostanze correlate</b> .....	404
Ormoni tiroidei: T4 e T3 .....	405
Proteine di trasporto .....	409
Determinazione del TSH .....	409
Determinazione degli anticorpi antitiroidei (TPOAb, TgAb, TRAb) .....	412
<i>Anticorpi antitireoperossidasi (TPOAb)</i> .....	413
<i>Anticorpi antitireoglobulina (TgAb)</i> .....	414
<i>Anticorpi antirecettore del TSH (TRAb)</i> .....	415
Tireoglobulina .....	417
Test di laboratorio correlati all'azione degli ormoni tiroidei .....	420
Determinazione della calcitonina .....	420
Misura dello iodio urinario .....	421
Test di stimolo .....	422
<b>14.3 Approccio integrato all'uso dei test di funzionalità tiroidea</b> .....	422
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	428
<i>Test di autovalutazione</i> .....	430

## CAPITOLO 15

### Ghiandole surrenali ..... 435

*Angelina Di Carlo, Roberta Malaguarnera*

<b>14.1 Ormoni della midollare</b> .....	436
Feocromocitoma .....	436
Neuroblastoma .....	438
<b>14.2 Fisiopatologia della corticale</b> .....	438
Disordini congeniti del cortico-surrene (deficit enzimatici) .....	439
<i>Deficit di StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein)</i> .....	439
<i>Deficit di 3<math>\beta</math>-idrossisteroide deidrogenasi</i> .....	441
<i>Deficit di 17<math>\alpha</math>-idrossilasi</i> .....	441

<i>Deficit di 21-idrossilasi</i> .....	441
<i>Deficit di 11<math>\beta</math>-idrossilasi</i> .....	442
<i>Deficit di 18-idrossilasi (deficit di aldosterone sintetasi)</i> ..	442
Glucocorticoidi (cortisolo) .....	443
Iperglucocorticoidismo (ipercortisolismo) .....	446
Insufficienza surrenalica .....	447
Asse renina-aldosterone .....	448
Ipermineralcorticoidismo .....	450
<i>Iperaldosteronismo primario (sindrome di Conn)</i> .....	450
<i>Iperaldosteronismo secondario</i> .....	451
<i>Pseudo-iperaldosteronismo</i> .....	451
Ipominalcorticoidismo .....	451
<i>Ipoaldosteronismo primario</i> .....	451
<i>Ipoaldosteronismo secondario</i> .....	451
<i>Pseudo-ipoaldosteronismo</i> .....	451
Androgeni del cortico-surrene .....	452
Carcinomi .....	452
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	453
<i>Test di autovalutazione</i> .....	454

## CAPITOLO 16

### Gonadi ..... 455

*Roberta Malaguarnera, Angelina Di Carlo*

<b>16.1 Gli ormoni gonadici</b> .....	456
Testosterone .....	456
Estrogeni .....	457
Progesterone .....	457
Inibine .....	458
Ormone anti-mülleriano (AMH) .....	459
<b>16.2 Asse ipotalamo-ipofisi-testicolo</b> .....	459
<b>16.3 Asse ipotalamo-ipofisi-ovaio</b> .....	460
<b>16.4 Indagini di laboratorio nella valutazione della funzionalità gonadica</b> .....	462
Funzionalità gonadica maschile .....	462
Funzionalità gonadica femminile .....	463
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	466
<i>Test di autovalutazione</i> .....	468

## CAPITOLO 17

### Diabete mellito ..... 469

*Francesco Beguinot*

<b>17.1 Il diabete mellito: significato, richiami di fisiopatologia e definizioni</b> .....	470
<b>17.2 Richiami di epidemiologia del diabete mellito</b> ..	471
<b>17.3 Classificazione del diabete mellito</b> .....	471
Diabete tipo 1 .....	472
Diabete tipo 2 .....	472
Altri tipi specifici .....	472
Diabete gestazionale .....	474
Forme rare di diabete immuno-mediato .....	474
<b>17.4 Complicanze del diabete mellito</b> .....	474
<b>17.5 Diagnosi di diabete mellito: ruolo del laboratorio</b> .....	474
Criteri dell'OMS .....	475
Criteri dell'ADA .....	475

Emoglobina A1c .....	476
HbA1c, glicemia a digiuno e OGTT come predittori di diabete. ....	476
<b>17.6 Screening del diabete mellito: ruolo del laboratorio</b> .....	480
Test di screening .....	480
Raccomandazioni per lo screening .....	481
<b>17.7 Screening e diagnosi di diabete durante la gravidanza</b> .....	482
L'emoglobina glicata .....	484
Il test diagnostico .....	485
<b>17.8 Complicanze del diabete: ruolo del laboratorio</b> .....	485
<b>17.9 Predizione del diabete: ruolo del laboratorio</b> .....	486
Predizione del diabete tipo 2 .....	487
Modelli di predizione .....	488
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	488
<i>Test di autovalutazione</i> .....	489

## CAPITOLO 18

### Esame del liquido seminale..... 491

*Loredana Gandini, Donatella Paoli,  
Francesco Pallotti, Andrea Lenzi,  
Francesco Lombardo*

<b>18.1 Cenni storici</b> .....	492
<b>18.2 Introduzione</b> .....	492
Infertilità maschile e diagnostica di laboratorio.....	492
Analisi del liquido seminale .....	493
<b>18.3 Fase pre-analitica</b> .....	493
Norme per la raccolta del campione seminale.....	493
<i>Giorni di astinenza</i> .....	493
<i>Modalità e sede di raccolta</i> .....	494
<i>Tipo di contenitore</i> .....	494
<i>Modalità di trasporto e consegna</i> .....	494
Norme per la processazione del campione seminale ....	494
<b>18.4 Fase analitica</b> .....	494
Valutazione macroscopica.....	495
<i>Volume</i> .....	495
<i>pH</i> .....	495
<i>Aspetto</i> .....	495
<i>Fluidificazione</i> .....	495
<i>Viscosità</i> .....	495
Valutazione microscopica .....	495
<i>Componente cellulare gametica</i> .....	496
<i>Valutazione della componente non nemaspermica</i> .....	500
<b>18.5 Fase post-analitica</b> .....	501
<b>18.6 Controllo di qualità in Seminologia</b> .....	503
Controllo di qualità interno.....	503
<i>Carta S e Carta X</i> .....	503
<i>Costruzione Carta S</i> .....	504
<i>Analisi della varianza a due vie (ANOVA)</i> .....	505
Controllo di qualità esterno .....	505
<b>18.7 Conclusioni</b> .....	505
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	506
<i>Test di autovalutazione</i> .....	507

## CAPITOLO 19

### Gravidanza..... 509

*Elio Gulletta, Isabella Sacco, Marta Greco*

<b>19.1 Biologia della gravidanza</b> .....	510
La fecondazione .....	510
La placenta .....	510
Dall'embrione al feto .....	512
Il parto .....	515
Il puerperio .....	517
<b>19.2 Fisiopatologia della gravidanza</b> .....	517
Regolazione endocrina della gravidanza.....	517
Immunologia della gravidanza .....	518
<b>19.3 Marker di laboratorio</b> .....	522
Marker di riserva ovarica .....	522
<i>Inibine</i> .....	522
<i>AMH</i> .....	522
Marker di diagnosi di gravidanza .....	524
<i>Estrogeni</i> .....	524
<i>β-hCG</i> .....	525
Marker della gravidanza fisiologica e del parto .....	527
Marker di possibili complicanze in gravidanza.....	527
<i>Cistatina C</i> .....	527
<i>IL-17</i> .....	529
Il parto pretermine: marker predittivi .....	529
<i>Fibronectina fetale</i> .....	530
<i>PhIGFBP-1</i> .....	530
<i>Citochine</i> .....	531
<i>Proteina C reattiva</i> .....	531
<i>Metalloproteinasi di matrice</i> .....	531
<i>PAPP-A</i> .....	531
<i>sFlt1, sEng e PlGF</i> .....	532
Marker della sofferenza fetale .....	532
<i>Bilirubina nel liquido amniotico</i> .....	532
<i>Test per la maturità polmonare</i> .....	533
<i>Test di screening</i> .....	535
<i>Valutazione del DNA fetale</i> .....	541
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	543
<i>Test di autovalutazione</i> .....	544

## CAPITOLO 20

### Osso e connettivi..... 547

*Italo Antonozzi, Emilio D'Erasmus,  
Massimiliano M. Corsi Romanelli,  
Emanuela R. Galliera*

<b>20.1 Fisiopatologia dell'osso, biomarcatori elettrolitici e ormonali</b> .....	548
<i>I. Antonozzi, E. D'Erasmus</i>	
Gli elettroliti regolati .....	552
<i>Calcio</i> .....	555
<i>Fosfato</i> .....	558
<i>Magnesio</i> .....	560
Ormoni e vitamine regolatori del turnover osseo .....	560
<i>Paratormone (PTH)</i> .....	561
<i>Parathyroid hormone related protein (PTHrP)</i> .....	564
<i>Vitamine D</i> .....	564
<i>Fosfatoinone</i> .....	567

Calcitonina .....	568
Diagnostica integrata del metabolismo minerale.....	568
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	575
<b>20.2 Biomarcatori della matrice extracellulare e tessuto connettivo</b> .....	577
<i>M.M. Corsi Romanelli, E.R. Galliera</i>	
Turnover della matrice extracellulare .....	577
<i>Turnover osseo e biomarcatori della matrice</i> .....	577
Biomarcatori di formazione ossea.....	580
<i>Fosfatasi alcalina ossea</i> .....	580
<i>Osteocalcina</i> .....	581
<i>Propeptidi N-terminale e C-terminale del procollagene di tipo I</i> .....	582
<i>Osteoprotegerina (OPG)</i> .....	582
Marcatori di riassorbimento osseo.....	583
<i>Sialoproteina dell'osso</i> .....	583
<i>Fosfatasi acida</i> .....	583
<i>Piridinolina e deossipiridinolina cross-link del collagene</i> .....	583
<i>Telopeptidi cross-link del collagene di tipo I</i> .....	584
<i>Idrossiprolina</i> .....	584
<i>Idrossilisina</i> .....	585
<i>Metalloproteinasi come biomarcatori di rimodellamento osseo</i> .....	585
Fattori fisiologici che possono alterare le concentrazioni urinarie e sieriche dei marcatori ossei.....	585
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	586
<b>Test di autovalutazione</b> .....	588

## CAPITOLO 21

### Malattie neurologiche..... 593

*Ilaria Giusti, Vincenza Dolo, Antonio Pavan*

<b>21.1 L'analisi del liquido cefalorachidiano</b> .....	594
Raccolta del campione .....	594
Esame macroscopico.....	595
<i>Xantocromia</i> .....	595
Esame microscopico .....	596
<i>Conta cellulare totale</i> .....	596
<i>Conta differenziale</i> .....	596
Esame chimico.....	597
<i>Analisi delle proteine</i> .....	597
<i>Altri parametri biochimici</i> .....	601
Esame microbiologico.....	602
<i>Meningiti batteriche</i> .....	602
<i>Meningiti virali</i> .....	603
<i>Meningiti fungine</i> .....	603
<i>Neurosifilide</i> .....	603
<i>Meningoencefaliti primarie amebiche (PAM)</i> .....	603
<i>Meningiti croniche</i> .....	603
Profilo proteomico .....	604
<b>21.2 Sclerosi multipla</b> .....	605
<b>21.3 Autoanticorpi nelle malattie neurologiche immuno-mediate</b> .....	606
<b>21.4 Sindromi autoimmuni paraneoplastiche</b> .....	607
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	610
<b>Test di autovalutazione</b> .....	612

## CAPITOLO 22

### Malattia neoplastica..... 613

*Angelina Di Carlo, Francesco Trapasso*

<b>22.1 Neoplasia e regolazione della crescita</b> .....	614
<b>22.2 Identificazione dei biomarcatori di neoplasia</b> ..	616
<b>22.3 Classificazione dei marcatori tumorali</b> .....	617
Applicazioni cliniche .....	618
<i>Screening</i> .....	618
<i>Diagnosi</i> .....	619
<i>Prognosi: recidive, metastasi e sopravvivenza</i> .....	620
<i>Monitoraggio della risposta al trattamento</i> .....	620
Linee guida per la richiesta dei marcatori tumorali .....	620
<b>22.4 Singoli marcatori tumorali</b> .....	623
Antigeni oncofetal (proteine carcinoembrionali).....	623
Citocheratine .....	624
Mucine .....	624
Enzimi .....	626
Ormoni.....	629
Oncoproteine.....	631
<i>Fattori di crescita</i> .....	631
<i>Recettori per i fattori di crescita</i> .....	632
<i>Oncoproteine nucleari</i> .....	632
Citochine e neoplasie .....	635
Semiotica di laboratorio.....	635
<b>22.5 Marcatori genetici</b> .....	638
Identificazione dei marcatori di rischio.....	639
<i>Oncogeni</i> .....	639
<i>Geni oncosoppressori</i> .....	642
<i>Geni di riparazione del DNA</i> .....	644
<i>microRNA</i> .....	645
Biomarcatori oncologici.....	645
<b>22.6 Test genetici e di biologia molecolare</b> .....	648
Metodologie diagnostiche .....	648
<i>Immunisto chimica</i> .....	649
<i>Bioteχνologie molecolari per l'identificazione di marcatori tumorali</i> .....	649
<b>22.7 Conclusioni e prospettive</b> .....	652
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	653
<b>Test di autovalutazione</b> .....	654

## CAPITOLO 23

### Errori congeniti del metabolismo..... 657

*Italo Antonozzi*

<b>23.1 Patogenesi generale</b> .....	659
Gruppo 1: Malattie con disturbo da intossicazione .....	660
Gruppo 2: Malattie con disturbo del metabolismo energetico.....	661
Gruppo 3: Malattie delle molecole complesse e degli organelli subcellulari.....	662
<b>23.2 Il fenotipo clinico</b> .....	662
<b>23.3 Il fenotipo biochimico: metaboloma e proteoma</b> .....	666
Indagini a livello del metaboloma .....	667
<i>Ammoniemia</i> .....	667
<i>Lattato e piruvato</i> .....	667

<i>Chetoni e acidi grassi liberi</i> .....	667	<i>Glicogenosi tipo IX (Deficit fosforilasi chinasi)</i> .....	702
<i>Equilibrio acido-basico</i> .....	667	<i>Malattia di Danon (GSD IIB, Deficit LAMP-2)</i> .....	703
<i>Profilo degli aminoacidi</i> .....	668	<i>Malattia di Lafora (Difetto neuronale Laforin/Malin)</i> ....	703
<i>Profilo degli acidi organici</i> .....	670	<b>23.8 Malattie del metabolismo energetico</b> .....	704
<i>Profilo delle acilcarnitine (ACP)</i> .....	670	Disturbi della $\beta$ -ossidazione mitocondriale	
<i>Profilo dei mucopolisaccaridi urinari (MPS test)</i> .....	673	degli acidi grassi (FAOD) .....	706
<i>Profilo degli oligosaccaridi urinari</i> .....	673	<i>Difetti della captazione degli acidi grassi</i> .....	712
Indagini a livello della lesione enzimatica .....	673	<i>Difetti di <math>\beta</math>-ossidazione degli acidi grassi</i>	
<i>Test di tolleranza o di provocazione</i> .....	674	<i>a catena lunga</i> .....	712
<i>Dosaggio degli enzimi</i> .....	675	<i>Difetti di <math>\beta</math>-ossidazione degli acidi grassi</i>	
Studi istochimici ed elettromicroscopici .....	676	<i>a catena corta e media</i> .....	713
<b>23.4 Il genotipo e la diagnostica molecolare</b> .....	677	Disturbi del metabolismo del piruvato	
<b>23.5 Malattie del metabolismo degli aminoacidi</b> .....	678	e del ciclo di Krebs .....	714
Fenilchetonuria e iperfenilalaninemie .....	678	<i>Deficit del complesso della piruvato deidrogenasi</i> .....	714
Iperfenilalaninemia da deficit delle tetraidrobiopterine .....	681	<i>Deficit di piruvato carbossilasi</i> .....	716
Tirosinemie ereditarie .....	681	<i>Deficit di 2-chetoglutarato deidrogenasi</i> .....	716
Malattie del ciclo dell'urea .....	682	Disturbi della chetogenesi e chetolisi .....	716
Patologie degli aminoacidi solforati: omocistinuria .....	684	Difetti della catena di trasporto degli elettroni .....	717
Difetti del trasporto degli aminoacidi: cistinuria .....	685	Malattie dei perossisomi .....	719
<b>23.6 Malattie del metabolismo</b>		<b>23.9 Lo screening genetico perinatale</b> .....	722
<b>degli acidi organici</b> .....	686	Materiali e metodi .....	724
Acidemie organiche a catena ramificata .....	686	Lo screening delle malattie metaboliche .....	726
Altre acidemie .....	688	Spettrometria di massa tandem (MS-MS) .....	726
<b>23.7 Malattie da accumulo lisosomiale</b>		Lo screening delle malattie endocrine .....	727
<b>(malattie degli organelli)</b> .....	689	Lo screening della fibrosi cistica .....	728
Sfingolipidosi .....	689	<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	729
<i>Malattia di Gaucher (Deficit <math>\beta</math>-glucosidasi acida)</i> .....	691	<b>Test di autovalutazione</b> .....	730
<i>Malattia di Niemann-Pick (Deficit sfingomielinasi</i>			
<i>acida)</i> .....	692		
<i>Gangliosidosi GM1 (Deficit <math>\beta</math>-galattosidasi acida)</i> .....	692		
<i>Gangliosidosi GM2</i> .....	693		
<i>Malattia di Krabbe</i> .....	693		
<i>Leucodistrofia metacromatica</i> .....	694		
<i>Malattia di Fabry</i> .....	694		
<i>Malattia di Niemann-Pick tipo C</i> .....	695		
<i>Ceroidolipofuscinosi neuronali</i> .....	695		
Mucopolisaccaridosi .....	696		
<i>Sindrome di Hurler (MPS IH) e</i>			
<i>malattia di Scheie (MPS IS)</i> .....	697		
<i>Sindrome di Hunter (MPS II)</i> .....	697		
<i>Sindrome di Sanfilippo (MPS III)</i> .....	697		
<i>Malattia di Morquio (MPS IV)</i> .....	697		
<i>Sindrome di Maroteaux-Lamy (MPS VI)</i> .....	697		
<i>Sindrome di Sly (MPS VII)</i> .....	697		
<i>Sindrome di Natowicz (MPS IX)</i> .....	698		
Glicogenosi .....	698		
<i>Glicogenosi tipo I (Deficit glucosio-6-fosfatasi,</i>			
<i>GSD I, Malattia di Von Gierke)</i> .....	699		
<i>Glicogenosi tipo II (Malattia di Pompe, GSD II,</i>			
<i>Deficit glucosidasi acida)</i> .....	699		
<i>Glicogenosi tipo III (Malattia di Cori,</i>			
<i>Deficit enzima deramificante)</i> .....	701		
<i>Glicogenosi tipo IV (Malattia di Andersen,</i>			
<i>Deficit enzima ramificante)</i> .....	701		
<i>Glicogenosi tipo V (GSD V, Deficit miofosforilasi,</i>			
<i>Malattia di McArdle)</i> .....	702		
<i>Glicogenosi tipo VI (Malattia di Hers,</i>			
<i>Deficit glicogeno fosforilasi, GSD VI)</i> .....	702		
		<b>CAPITOLO 24</b>	
		<b>Elettroliti ed equilibrio acido-base</b> .....	735
		<i>Dario Roccatello, Simone Baldovino</i>	
		<b>24.1 Raccordo fisiopatologico</b> .....	736
		Le proprietà colligative delle soluzioni .....	736
		Omeostasi dell'acqua e degli elettroliti .....	737
		Gli elettroliti .....	737
		<i>Elettroliti e controllo dell'omeostasi idrica</i> .....	737
		<i>Sodio</i> .....	737
		<i>Potassio</i> .....	738
		<i>Cloro</i> .....	739
		<i>Bicarbonati</i> .....	739
		pH e gas ematici .....	739
		<i>Comportamento dei gas</i> .....	739
		<i>Definizioni di acidi, basi e tamponi</i> .....	740
		<i>Bilancio acido-base</i> .....	740
		<i>Sistemi tampone</i> .....	741
		<i>Il ruolo dei polmoni e dei reni</i> .....	741
		<i>Valutazione dell'equilibrio acido-base</i> .....	742
		<i>Valutazione dei parametri di ossigenazione ematica</i> ....	742
		<b>24.2 Valutazione di laboratorio degli elettroliti</b> .....	743
		Generalità sui campioni biologici	
		per la determinazione degli elettroliti .....	743
		Sodio .....	743
		<i>Campioni biologici</i> .....	743
		<i>Intervalli di riferimento</i> .....	743
		Potassio .....	744
		<i>Campioni biologici</i> .....	744
		<i>Intervalli di riferimento</i> .....	744

Metodiche analitiche per il sodio e per il potassio ..... 744  
*Metodiche elettrochimiche che impiegano elettrodi ione-selettivi* ..... 745  
*Metodi spettrometrici* ..... 746  
*L'effetto di esclusione degli elettroliti* ..... 746  
 Il dosaggio del cloro ..... 747  
*Metodi analitici per la determinazione del cloro* ..... 747  
*Intervalli di riferimento per il cloro* ..... 747  
*Misurazione del cloro nel sudore (test del sudore)* ..... 747  
 Determinazione dell'osmolalità ..... 748  
*Metodiche* ..... 748  
*Intervalli di riferimento* ..... 748  
**24.3 Valutazione di laboratorio dei parametri emogasanalitici** ..... 748  
 Bicarbonati ..... 748  
 Determinazione di pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> e pH ..... 749  
*Campioni* ..... 749  
*Strumentazione* ..... 749  
*Calibrazione* ..... 750  
*Controllo della temperatura e fattori di correzione* ..... 750  
*Intervalli di riferimento* ..... 750  
**24.4 Interpretazione patologico-clinica delle alterazioni elettrolitiche** ..... 750  
 Ruolo del sodio nel bilancio osmolale ..... 750  
*Iponatriemia* ..... 750  
*Ipernatriemia* ..... 751  
 Alterazioni del potassio ..... 752  
*Iperkaliemia* ..... 752  
*Ipokaliemia* ..... 753  
**24.5 Interpretazione patologico-clinica delle alterazioni del bilancio acido-base** ..... 754  
 Sospetto clinico di disordine dell'equilibrio acido-base ..... 754  
 Gli eventi primari ..... 754  
 Acidosi metabolica ..... 755  
 Alcalosi metabolica ..... 757  
 Acidosi ed alcalosi respiratorie ..... 757  
 Disordini misti dell'equilibrio acido-base ..... 758  
*Bibliografia essenziale e testi di approfondimento* ..... 758  
*Test di autovalutazione* ..... 759

**CAPITOLO 25**

**Rene e vie escretrici ..... 761**

*Dario Roccatello, Simone Baldovino*

**25.1 Raccordo fisiopatologico** ..... 762  
 Le funzioni del rene ..... 762  
 Valutazione della funzione renale ..... 764  
 Principali patologie nefrologiche ..... 764  
**25.2 Semeiotica di laboratorio** ..... 764  
 Biomarcatori della funzione glomerulare ..... 766  
*Clearance dell'inulina* ..... 766  
*Creatinina sierica (sCR) e clearance della creatinina* ..... 767  
*GFR stimato (eGFR)* ..... 768  
*Urea plasmatica* ..... 769  
*Altre tecniche di misura del GFR* ..... 770  
*Dosaggio della cistatina C* ..... 770

Biomarcatori della funzione tubulare ..... 770  
 Diagnosi di laboratorio dell'insufficienza renale acuta e cronica e delle relative cause ..... 771  
*IRA pre-renale* ..... 772  
*IRA intra-renale* ..... 772  
*IRA post-renale* ..... 772  
*Il laboratorio nella valutazione dell'IRA* ..... 773  
*Il laboratorio nella valutazione dell'IRC* ..... 776  
 Approccio diagnostico all'ematuria ..... 777  
 Approccio diagnostico alla proteinuria ..... 778  
**25.3 Le grandi sindromi patologico-cliniche di interesse nefrologico** ..... 780  
 La sindrome nefrosica ..... 780  
 La sindrome nefritica ..... 781  
**25.4 Il monitoraggio del trapianto renale** ..... 781  
*Bibliografia essenziale e testi di approfondimento* ..... 783  
*Test di autovalutazione* ..... 784

**CAPITOLO 26**

**Esame delle urine ..... 787**

*Italo Antonozzi*

**26.1 Cenni storici** ..... 788  
**26.2 Esame delle urine: generalità** ..... 790  
**26.3 Fase preanalitica: raccolta e conservazione del campione** ..... 791  
**26.4 Fase analitica** ..... 792  
 Ispezione visiva delle urine ..... 793  
 Caratteristiche chimiche delle urine ..... 796  
*Concentrazione urinaria* ..... 797  
*pH urinario* ..... 798  
*Proteine urinarie* ..... 798  
*Glicidi* ..... 801  
*Corpi chetonici* ..... 803  
*Emoglobina e mioglobina* ..... 804  
*Bilirubina e urobilinogeno* ..... 805  
*Nitriti* ..... 807  
*Esterasi leucocitaria* ..... 808  
**26.5 Esame microscopico del sedimento urinario** ..... 808  
 Raccolta e trattamento del campione ..... 809  
 Cellule ematiche ..... 811  
*Eritrociti* ..... 811  
*Leucociti* ..... 812  
*Cellule epiteliali* ..... 814  
 Cilindri ..... 816  
 Microrganismi ..... 817  
 Cristalli ..... 818  
*Cristalli di ossalato di calcio* ..... 819  
*Cristalli di acido urico* ..... 819  
*Cristalli di fosfato* ..... 820  
*Altri cristalli* ..... 820  
*Cristalli anormali* ..... 820  
 Artefatti e contaminanti ..... 822  
**26.6 Automazione ed esame delle urine** ..... 822  
*Bibliografia essenziale e testi di approfondimento* ..... 823  
*Test di autovalutazione* ..... 825

## CAPITOLO 27

**Ematologia..... 831**

Anna Rita Guarini, Pierluigi Ialongo, Italo Antonozzi

<b>27.1 Cenni di ontogenesi delle cellule del sistema emopoietico</b> .....	833
<b>27.2 L'esame emocromocitometrico</b> .....	835
Il campione .....	836
Parametri diretti principali e indici derivati .....	837
<i>Parametri diretti</i> .....	837
<i>Conteggio dei globuli rossi</i> .....	838
<i>Gli indici derivati (indici eritrocitari)</i> .....	838
<i>Conteggio dei globuli bianchi</i> .....	840
<i>Conteggio delle piastrine</i> .....	840
<b>27.3 Esame morfologico delle cellule del sangue</b> ..	841
Alterazioni morfologiche dei globuli rossi .....	842
<i>Morfologia</i> .....	842
<i>Precursori dei GR maturi: eritroblasti</i> .....	843
<i>Reticolociti</i> .....	846
Morfologia dei leucociti e formula leucocitaria .....	847
<i>Leucocitosi</i> .....	851
<i>Leucopenie</i> .....	851
Piastrine .....	852
<i>Conteggio delle piastrine</i> .....	852
Valori critici in Ematologia di Laboratorio .....	853
<b>27.4 I moderni analizzatori ematologici</b> .....	854
Tecnologia dei moderni analizzatori ematologici .....	855
<i>Le tecniche citometriche</i> .....	858
Contaglobuli automatici vs. conteggi tradizionali .....	860
<b>27.5 Altri esami essenziali alla diagnostica ematologica</b> .....	862
Metabolismo del ferro .....	862
<b>27.6 Anemie</b> .....	867
Anemie da ridotta produzione midollare .....	868
<i>Anemia sideropenica</i> .....	868
<i>Anemia delle patologie croniche</i> .....	871
<i>Anemie aplastiche</i> .....	871
Anemie da disordini della produzione di eritrociti .....	873
<i>Anemie da carenza di vit. B<sub>12</sub> o folato</i> .....	873
<i>Anemie sideroblastiche</i> .....	874
Anemie emolitiche .....	875
<i>Anemie emolitiche non immuni</i> .....	880
<i>Anemie emolitiche da patologie metaboliche</i> .....	884
<i>Anemie emolitiche estrinseche, acquisite</i> .....	886
<i>Anemie emolitiche autoimmuni</i> .....	886
<b>27.7 Le alterazioni dei leucociti</b> .....	889
Modificazioni di numero e percentuale dei diversi elementi .....	889
Modificazioni legate all'età della cellula .....	891
Modificazioni di cellule mature da condizioni diverse .....	891
<b>27.8 Leucemie e sindromi mielodisplastiche</b> .....	893
Leucemia linfoblastica acuta .....	897
Leucemia linfatica cronica .....	901
Leucemie mieloidi acute .....	903
<i>Caratterizzazione morfologica delle LAM secondo FAB</i> .....	903
<i>Caratterizzazione citochimica</i> .....	904

<i>Caratterizzazione immunofenotipica</i> .....	904
<i>Caratterizzazione citogenetica e molecolare</i> .....	905
Leucemia acuta e promielociti .....	905
Leucemia mieloide cronica .....	906
Le malattie mieloproliferative croniche Ph1 negative .....	908
<i>Policitemia</i> .....	908
<i>Trombocitemia essenziale</i> .....	910
<i>Mielofibrosi idiopatica</i> .....	911
Discrasie plasmacellulari .....	912
<i>Mieloma multiplo</i> .....	912
Sindromi mielodisplastiche .....	913
<b>27.9 Le emoglobinopatie</b> .....	915
Struttura e sintesi dell'emoglobina .....	915
Diagnosi di laboratorio delle emoglobinopatie .....	919
<i>Formulazione dell'ipotesi diagnostica con esami di base</i> .....	919
<i>Studio delle emoglobine patologiche</i> .....	921
<i>Analisi delle mutazioni del DNA</i> .....	925
<i>Algoritmi diagnostici</i> .....	926
Sindromi talassemiche .....	928
<i>Beta-talassemie</i> .....	928
<i>Alfa-talassemie</i> .....	931
<i>Delta-beta-talassemie</i> .....	933
Le varianti strutturali dell'emoglobina .....	935
<i>Anemia drepanocitica o falciforme</i> .....	935
<i>Emoglobine C, D, E, M</i> .....	936
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	938
<b>Test di autovalutazione</b> .....	940

## CAPITOLO 28

**Emocoagulazione e fibrinolisi..... 947**

Elio Gulletta, Valeria Ventura

<b>28.1 Sistema della coagulazione e fibrinolisi</b> .....	948
Endotelio .....	948
Trombomodulina .....	950
Piastrine .....	951
Fattori plasmatici .....	955
Degradazione della fibrina .....	958
<b>28.2 Fisiopatologia dell'emostasi</b> .....	958
Fase vascolare .....	959
Fase piastrinica .....	959
Attivazione dei fattori plasmatici .....	959
<i>Sistema intrinseco</i> .....	959
<i>Sistema estrinseco</i> .....	960
<i>Via comune</i> .....	960
Inibitori fisiologici della coagulazione .....	961
Fibrinolisi .....	962
<i>Fattori e regolatori della fibrinolisi</i> .....	962
<i>Meccanismo di attivazione della fibrinolisi</i> .....	963
<i>Degradazione di fibrinogeno e fibrina</i> .....	964
<i>Inibitori della fibrinolisi</i> .....	964
<i>TAFI</i> .....	966
<i>EPCR</i> .....	968
<b>28.3 Indagini di laboratorio</b> .....	969
Principali test analitici .....	969
Algoritmo di laboratorio .....	975

**28.4 Patologie della coagulazione e valutazione di laboratorio** ..... 975

Malattie emorragiche ..... 979

*Porpore piastrinopeniche* ..... 979

*Malattia di von Willebrand* ..... 980

*Malattie del fibrinogeno* ..... 981

*Emofilia A* ..... 982

*Emofilia B* ..... 982

Malattie tromboemboliche ..... 982

*Difetti congeniti dei regolatori fisiologici* ..... 983

*Difetti acquisiti dell'emostasi* ..... 988

Diagnosi di laboratorio degli stati trombofilici ..... 989

Coagulazione intravascolare disseminata (CID) ..... 991

**28.5 Monitoraggio delle terapie anticoagulanti** .... 994

Terapia anticoagulante orale (TAO) ..... 994

Terapia antitrombotica ..... 996

**Bibliografia essenziale e testi di approfondimento** ..... 997

**Test di autovalutazione** ..... 998

**CAPITOLO 29**

**Immunoematologia e Medicina Trasfusionale** ..... 1001

*Gabriella Girelli, Stefania Vaglio, Luca Laurenti*

**29.1 Tipizzazione eritrocitaria** ..... 1002

Caratteristiche dei principali sistemi gruppo-ematici e loro determinazione in laboratorio: ABO, Rh, Kell ..... 1002

*Il sistema ABO* ..... 1002

*Il sistema Rh* ..... 1004

*Il sistema Kell* ..... 1005

Tipizzazione estesa ..... 1006

**29.2 Test dell'Antiglobulina Diretto (TAD)** ..... 1007

**29.3 Test dell'Antiglobulina Indiretto (TAI)** ..... 1008

**29.4 Esami pre-trasfusionali** ..... 1009

Normativa vigente ..... 1009

Prove di compatibilità ..... 1010

**29.5 Diagnostica di laboratorio delle Anemie Emolitiche Autoimmuni (AEA)** ..... 1010

AEA di tipo caldo ..... 1011

AEA di tipo freddo ..... 1011

AEA di tipo misto ..... 1012

AEA di tipo bifasico ..... 1012

**29.6 Piastrine** ..... 1013

Alloanticorpi ..... 1013

Autoanticorpi ..... 1014

Diagnostica di laboratorio ..... 1014

**29.7 Leucociti** ..... 1015

Alloanticorpi ..... 1015

Autoanticorpi ..... 1016

Diagnostica di laboratorio ..... 1016

**29.8 Il sistema HLA** ..... 1016

Tecniche di tipizzazione HLA ..... 1016

Il test di microlinfocitotossicità ..... 1019

Le tecniche molecolari ..... 1020

*La PCR* ..... 1020

Studio degli anticorpi anti-HLA ..... 1023

*Test di microlinfocitotossicità* ..... 1024

*Metodica ELISA* ..... 1024

*Metodica Luminex* ..... 1024

**Bibliografia essenziale e testi di approfondimento** ..... 1024

**Test di autovalutazione** ..... 1026

**CAPITOLO 30**

**Biomarcatori dell'immunità umorale** ..... 1029

*Fabrizio Mainiero*

**30.1 Le proteine di fase acuta (APP)** ..... 1030

Le proteine di fase acuta positive (APP positive) ..... 1031

Le proteine di fase acuta negative (APP negative) ..... 1040

Valutazione laboratoristica delle APP ..... 1041

**30.2 Il sistema del complemento** ..... 1041

Le proteine del complemento e loro nomenclatura ..... 1042

L'attivazione del complemento ..... 1043

Le funzioni del complemento ..... 1047

Controllo dell'attivazione del complemento da parte di proteine regolatorie ..... 1048

Sistema del complemento e patologie ..... 1049

*Patologie associate ad attivazione del complemento*... 1049

*Patologie associate a difetti di sintesi delle proteine complementari* ..... 1049

Valutazione laboratoristica del complemento ..... 1051

Nuovi aspetti fisiopatologici del complemento ..... 1052

**30.3 Citochine e chemochine** ..... 1052

Le citochine e i loro recettori ..... 1052

Citochine dell'immunità innata, dell'immunità specifica e dell'ematopoiesi ..... 1053

*Citochine principalmente coinvolte nell'immunità naturale e nell'infiammazione* ..... 1053

*Citochine principalmente coinvolte nell'immunità specifica* ..... 1054

*Citochine che stimolano l'ematopoiesi* ..... 1058

Citochine e patologie ..... 1060

*Infezioni e citochine* ..... 1060

*Patologie autoimmunitarie e citochine* ..... 1061

*Citochine e patologie complesse* ..... 1062

Il sistema delle chemochine ..... 1063

*Chemochine e loro classificazione* ..... 1063

*Recettori per chemochine* ..... 1066

Funzioni biologiche delle chemochine ..... 1066

*Controllo della migrazione leucocitaria e del traffico linfocitario* ..... 1067

*Ruolo delle chemochine nello sviluppo embrionale* .... 1068

*Chemochine nell'ematopoiesi* ..... 1068

*Ruolo delle chemochine nell'angiogenesi* ..... 1068

*Ruolo delle chemochine nella guarigione delle ferite cutanee* ..... 1068

Chemochine e patologie ..... 1068

*Chemochine e infezioni* ..... 1068

*Chemochine in infiammazione e cancro* ..... 1068

*Chemochine nelle malattie autoimmuni* ..... 1069

Citochine e chemochine in Patologia clinica ..... 1069

*Immunodosaggi* ..... 1070

*Microarray* ..... 1073

*Valore predittivo* ..... 1074

**30.4 Anticorpi** ..... 1074

Gli anticorpi: struttura e funzione .....	1075
<i>Le catene pesanti e leggere</i> .....	1075
<i>I domini immunoglobulinici</i> .....	1076
<i>Regioni variabili e costanti</i> .....	1076
<i>Anticorpi: forme di membrana e forme secrete.</i>	
<i>Catena J</i> .....	1079
<i>I determinanti antigenici delle immunoglobuline</i> .....	1079
<i>Informazione genetica ereditaria</i>	
<i>e diversità degli anticorpi</i> .....	1080
<i>Memoria della risposta anticorpale</i> .....	1082
<i>Le classi anticorpali e le loro funzioni</i> .....	1082
<i>Immunodeficienze primarie da difetti</i>	
<i>della risposta anticorpale</i> .....	1087
Gli anticorpi nella diagnostica laboratoristica .....	1088
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1089
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1092

## CAPITOLO 31

### Biomarcatori dell'immunità cellulare ..... 1095

Stefania Morrone

31.1 Biomarcatori cellulari e analisi delle sottopopolazioni linfocitarie .....	1095
31.2 Marcatori dell'attivazione linfocitaria .....	1104
31.3 Marcatori dei linfociti T regolatori (Treg) .....	1104
31.4 Sottopopolazioni linfocitarie e infezione da HIV .....	1105
31.5 Immunofenotipizzazione del lavaggio broncoalveolare (BAL) nelle interstiziopatie polmonari diffuse .....	1106
31.6 Valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie nel trapianto d'organo .....	1107
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1109
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1110

## CAPITOLO 32

### Malattie autoimmuni e malattie reumatiche sistemiche ..... 1111

Maurizio Sorice, Elio Gulletta

32.1 Introduzione .....	1112
32.2 Malattie autoimmunitarie sistemiche .....	1115
Lupus eritematoso sistemico (LES) .....	1115
Sindrome di Hughes o sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi .....	1124
Artrite reumatoide .....	1127
Sindrome di Sjögren .....	1129
Sclerosi sistemica progressiva .....	1130
Connettivite mista .....	1131
Polimiosite .....	1131
32.3 Malattie autoimmunitarie organo-specifiche ..	1132
Tiroidite di Hashimoto .....	1132
Morbo di Graves .....	1132
Diabete mellito di tipo 1 .....	1133
Morbo di Addison .....	1133
Epatite autoimmune .....	1134
Cirrosi biliare primitiva .....	1135

Gastrite autoimmune .....	1135
Morbo celiaco .....	1136
Le malattie Infiammatorie croniche dell'intestino (MIC) .....	1139
<i>Colite ulcerosa</i> .....	1139
<i>Morbo di Crohn</i> .....	1140
Le malattie dell'epidermide .....	1142
<i>Psoriasi</i> .....	1142
<i>Pemfigo volgare</i> .....	1143
Miastenia grave .....	1143
Vasculiti ..	1144
<b>32.4 Ruolo della Medicina di Laboratorio</b> .....	1146
Autoanticorpi in Immunofluorescenza indiretta .....	1146
Autoanticorpi in Immunoenzimatica .....	1149
Autoanticorpi in Chemiluminescenza .....	1150
Autoanticorpi in Immunoblot .....	1151
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1152
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1154

## CAPITOLO 33

### Immunodeficienze ..... 1157

Isabella Quinti

33.1 Introduzione .....	1157
33.2 Etiopatogenesi .....	1159
33.3 Genetica delle immunodeficienze primitive ..	1159
Mutazioni genetiche, fenotipo immunologico e fenotipo clinico .....	1159
Diagnosi di laboratorio .....	1161
<i>Diagnosi prenatale</i> .....	1169
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1169
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1170

## CAPITOLO 34

### Malattie allergiche ..... 1171

Ricciarda Galandrini

34.1 Cenni di fisiopatologia .....	1171
34.2 Algoritmo diagnostico delle malattie allergiche mediate da IgE: il ruolo del Laboratorio di Patologia Clinica .....	1173
Preparazioni allergeniche .....	1173
Test cutanei .....	1174
Test sierologici: dosaggio delle IgE allergene-specifiche .....	1174
Component resolved diagnosis (CRD): utilizzo dei componenti molecolari nella diagnostica allergologica <i>in vitro</i> .....	1176
Test diagnostici complementari .....	1179
<i>Dosaggio IgE totali</i> .....	1179
<i>Dosaggio IgG allergene-specifiche</i> .....	1179
<i>Triptasi mastocitaria</i> .....	1179
<i>Proteina cationica degli eosinofili (ECP)</i> .....	1180
<i>Test diagnostici eseguiti su cellule:</i> <i>valutazione dello stato di attivazione dei basofili</i> .....	1180
<i>Test di provocazione</i> .....	1181
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1182
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1183



**CAPITOLO 35****Il monitoraggio terapeutico dei farmaci .. 1185**

Letizia Antonilli, Paolo Nencini, Italo Antonozzi

<b>35.1 Raccordo di Farmacologia Clinica</b> .....	1187
Il concetto di finestra terapeutica .....	1187
I fattori determinanti il rapporto dose/livello/effetto ...	1188
Assorbimento e biodisponibilità .....	1190
Volume di distribuzione .....	1191
Il rapporto dose-livello .....	1191
Legame farmaco-proteico .....	1192
Biotrasformazione .....	1193
Emivita del farmaco .....	1193
Concetto di stato stazionario e dosi ripetute .....	1194
Induzione e inibizione enzimatica .....	1195
I fattori di variabilità di risposta ai farmaci .....	1196
<b>35.2 Livelli terapeutici e livelli programmati</b> .....	1198
<b>35.3 Metodi analitici</b> .....	1200
<b>35.4 Indicazioni per il monitoraggio</b> .....	1202
La richiesta di analisi .....	1203
Il campione biologico .....	1203
Tempi di prelievo .....	1204
<b>35.5 Applicazioni del monitoraggio terapeutico</b> .....	1205
Farmaci antiepilettici .....	1205
Farmaci cardioattivi .....	1207
Digitalici .....	1207
Procainamide .....	1208
Propranololo .....	1208
Amiodarone .....	1208
Teofillina .....	1208
Farmaci immunosoppressori .....	1209
Ciclosporine .....	1209
Tacrolimus, Sirolimus, Micofenolato .....	1209
Farmaci psicoattivi .....	1209
Litio .....	1210
Farmaci antitumorali .....	1210
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1211
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1212

**CAPITOLO 36****L'abuso di droghe .....** 1215

Letizia Antonilli, Paolo Nencini

<b>36.1 Sostanze e matrici biologiche</b> .....	1216
Urine .....	1217
Sangue .....	1218
Capello .....	1218
Saliva .....	1220
<b>36.2 Indagini sull'autenticità del campione</b> .....	1220
La catena di custodia .....	1221
<b>36.3 Le procedure analitiche</b> .....	1221
Test iniziali .....	1221
Tecnica immunochimica .....	1221
Tecnica radioimmunochimica .....	1222
Tecnica immunoenzimatica .....	1222
Specificità dei test immunochimici .....	1223

Il concetto di cut-off e l'interpretazione del risultato del test immunochimico .....	1225
Test di conferma .....	1226
Metodiche cromatografiche .....	1226
Cromatografia su strato sottile .....	1227
Cromatografia liquida su colonna .....	1228
Gas cromatografia .....	1228
La validazione della procedura analitica .....	1229

<b>36.4 Analisi delle sostanze psicoattive</b> .....	1229
Oppioidi .....	1229
Metadone .....	1233
Amfetamine e derivati .....	1234
Cocaina .....	1236
Alcool .....	1237
Cannabinoidi .....	1238
Fenciclidina .....	1239
Gammaidrossibutirato .....	1240
Khat .....	1240
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1241
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1243

**CAPITOLO 37****Il Point of Care Testing (POCT) .....** 1245

Italo Antonozzi

<b>37.1 Organizzazione e procedure</b> .....	1246
<b>37.2 Caratteristiche della strumentazione</b> .....	1247
<b>37.3 Funzionamento e tecnologia</b> .....	1249
<b>37.4 Organizzazione e controllo del sistema POCT</b> ..	1254
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1256
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1258

**CAPITOLO 38****L'attività sportiva .....** 1259

Giuseppe Lippi, Nicola Maffulli

<b>38.1 Attività fisica e sport</b> .....	1259
<b>38.2 Patologia clinica e sport</b> .....	1261
Motivazioni e modalità di definizione di intervalli di riferimento personalizzati .....	1261
Valutazione di attitudini e prestazioni .....	1264
<b>38.3 Conclusioni</b> .....	1266
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1267
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1268

**CAPITOLO 39****Patologia clinica pediatrica .....** 1269

Italo Antonozzi, Roberto Pascone

<b>39.1 I fattori preanalitici in Patologia clinica pediatrica</b> .....	1271
<b>39.2 Intervalli di riferimento in Pediatria</b> .....	1272
<b>39.3 Ontogenesi e biomarker pediatrici</b> .....	1274
Funzione respiratoria del neonato .....	1274
Rene, equilibrio elettrolitico ed acido-basico .....	1275
Funzione renale .....	1275
Equilibrio idro-elettrolitico .....	1275

Funzione epatica.....	1281
<i>Metabolismo dei pigmenti biliari</i> .....	1281
<i>Funzione epatocellulare</i> .....	1284
Metabolismo energetico nel bambino .....	1285
<i>Iperglicemie in età evolutiva</i> .....	1286
<i>Ipoglicemie in età evolutiva</i> .....	1287
Valutazione dell'accrescimento e del metabolismo osseo.....	1288
<i>L'asse GH-IGF-1</i> .....	1289
<i>Marker dell'accrescimento osseo</i> .....	1294
Funzione endocrina.....	1296
<i>Sistema ipotalamo-ipofisi-tiroide</i> .....	1296
<i>Sistema ipotalamo-ipofisi-surrene</i> .....	1297
<i>Midollare surrenale</i> .....	1300
<i>Sistema ipotalamo-ipofisi-gonadi</i> .....	1301
Immunodeficienze pediatriche .....	1317
<i>I test diagnostici</i> .....	1318
<i>Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia</i> .....	1327
<i>Immunodeficienza combinata grave</i> .....	1327
<i>Patologie autoimmuni infantili</i> .....	1330
lipovitaminosi infantili .....	1332
<i>Vitamina A, retinolo</i> .....	1332
<i>Vitamina B1, tiamina</i> .....	1332
<i>Vitamina B2, riboflavina</i> .....	1333
<i>Vitamina B3, niacina</i> .....	1333
<i>Vitamina B6, piridossina 5-fosfato</i> .....	1333
<i>Vitamina B8, biotina</i> .....	1334
<i>Vitamina B12, cianocobalamina;</i> <i>Vitamina B9, acido folico</i> .....	1334
<i>Vitamine D, calciferoli</i> .....	1334
<i>Vitamina C, acido ascorbico</i> .....	1335
<i>Vitamina K, derivati del 2-metil-1,4-naftochinone</i> .....	1335
<i>Vitamina E, tocoferolo</i> .....	1335
<b>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</b> .....	1335
<b>Test di autovalutazione</b> .....	1337

**CAPITOLO 40****Patologia clinica geriatrica ..... 1343***Domenico Lio, Elio Gulletta**con la collaborazione di Daniela P. Foti*

<b>40.1 Biologia e patologia dell'invecchiamento</b> .....	1343
Meccanismi genetici .....	1344
Meccanismi immunologici .....	1345
Meccanismi metabolici.....	1346
<b>40.2 Frailty</b> .....	1347
<b>40.3 Valori di riferimento e invecchiamento</b> .....	1349
Definizione dello stato di anemia nell'anziano .....	1349
Parametri della coagulazione.....	1350
<b>40.4 Valutazione dello stato di nutrizione</b> .....	1351
<b>40.5 Malattie cardiovascolari</b> .....	1352
<b>40.6 Malattie dismetaboliche</b> .....	1354
Diabete mellito .....	1354
Osteoporosi .....	1355
<b>40.7 Malattie endocrine</b> .....	1357
Patologie tiroidee.....	1357
Ipogonadismo .....	1359
<b>40.8 Malattie oncologiche</b> .....	1360
<b>40.9 Malattie cronico-degenerative</b> .....	1362
Artrite reumatoide .....	1362
Malattia renale cronica .....	1364
Malattia di Alzheimer .....	1367
<i>Bibliografia essenziale e testi di approfondimento</i> .....	1369
<i>Test di autovalutazione</i> .....	1370
<b>Acronimi e abbreviazioni</b> .....	1371
<b>Risposte esatte</b> .....	1385
<b>Indice analitico</b> .....	1389