Misura del PTH e PTHrP nelle ipercalcemie: consolidamenti metodologici, sfide attuali e direzioni future.

Federica D'Aurizio[1], Vincenzo Brescia[2]

1 Istituto di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine
2 UOC Patologia Clinica Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

RIASSUNTO

L'ipercalcemia, definita da livelli sierici di calcio superiori ai valori di riferimento, riflette una disfunzione dei complessi meccanismi omeostatici regolati dal paratormone (PTH), dal calcitriolo, dal fattore di crescita dei fibroblasti 23 e dal recettore sensibile al calcio. Clinicamente, la determinazione della concentrazione ematica di PTH rappresenta lo strumento principale per distinguere l'ipercalcemia PTH-dipendente, principalmente dovuta a iperparatiroidismo, dalle forme PTH-indipendenti. In questo secondo scenario, la valutazione della proteina correlata al paratormone (PTHrP) è cruciale per identificare una possibile eziologia neoplastica.

Dagli anni '60 i saggi per il PTH si sono evoluti per distinguere l'ormone integro e bioattivo dai frammenti circolanti, che si accumulano soprattutto nella malattia renale cronica. Nonostante la disponibilità di metodi immunometrici di seconda e terza generazione, la standardizzazione resta una criticità. Gli sforzi internazionali mirano a sviluppare metodi e materiali di riferimento per armonizzare i saggi, con l'obiettivo finale di quantificare in modo affidabile il PTH bioattivo, a supporto dell'applicazione delle linee guida e delle decisioni cliniche nei disturbi del metabolismo minerale.

Il PTHrP, strutturalmente simile al PTH, è secreto in elevate quantità, da numerosi tumori inducendo ipercalcemia attraverso aumento del riassorbimento osseo e ridotta escrezione renale di calcio. Nelle metastasi ossee, contribuisce a un circolo vizioso in cui la degradazione ossea libera fattori di crescita che promuovono la progressione tumorale. La determinazione del PTHrP si è evoluta dai saggi basati su isotopi radioattivi a metodiche più avanzate, comprendenti saggi immunometrici in chemiluminescenza e tecniche in spettrometria di massa. I kit disponibili mostrano variabilità analitica e differenze nelle unità di misura. La spettrometria di massa offre una quantificazione molecolare più precisa, ma le discrepanze con i saggi immunometrici evidenziano l'impatto della metodologia sull'interpretazione clinica. Gli intervalli di riferimento della popolazione sana risultano poco specifici per l'ipercalcemia maligna; per questo si raccomanda l'adozione di limiti decisionali clinicamente mirati per distinguere accuratamente i pazienti con neoplasia da quelli con altre cause di aumento del PTHrP.

Parole chiave: *Ipercalcemia, Paratormone, Peptide Correlato al Paratormone, Standardizzazione*

ABSTRACT

PTH and PTHrP Measurement in Hypercalcemia: Methodological Advances, Current Challenges and Future Directions.

Hypercalcemia, defined as serum calcium levels exceeding the reference interval, reflects a disruption of the complex homeostatic mechanisms regulated by parathyroid hormone (PTH), calcitriol, fibroblast growth factor 23, and the calcium-sensing receptor. Clinically, measurement of circulating PTH concentration represents the primary tool for distinguishing PTH-dependent hypercalcemia, mainly caused by hyperparathyroidism, from PTH-independent forms. In the latter setting, assessment of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) is crucial for identifying a possible neoplastic etiology.

Since the 1960s, PTH assays have evolved to discriminate between intact, biologically active hormone and circulating fragments, which accumulate particularly in chronic kidney disease. Despite the availability of second- and third-generation immunometric methods, assay standardization remains a major challenge. International efforts are focused on the development of reference methods and materials to harmonize assays, with the ultimate goal of reliably quantifying bioactive PTH in support of guideline implementation and clinical decision-making in mineral metabolism disorders.

PTHrP, which is structurally homologous to PTH, is secreted in large amounts by numerous tumors, inducing hypercalcemia through increased bone resorption and reduced renal calcium excretion. In bone metastases, PTHrP contributes to a vicious cycle in which bone degradation releases growth factors that further promote tumor progression.

The measurement of PTHrP has evolved from radioisotope-based assays to more advanced methodologies, including chemiluminescent immunoassays and mass spectrometry techniques. Available assay kits exhibit analytical variability and differences in measurement units. Mass spectrometry provides more precise molecular quantification; however, discrepancies with immunometric assays highlight the impact of methodology on clinical interpretation. Reference intervals derived from healthy populations are insufficiently specific for malignant hypercalcemia; therefore, the adoption of clinically oriented decision limits is recommended to accurately distinguish patients with malignancy from those with other causes of elevated PTHrP.

Key-words: *Hypercalcemia, Parathyroid Hormone, Parathyroid Hormone-related Peptide, Standardization*