

## Paratormone e Fattore di Crescita dei Fibroblasti 23: il laboratorio può fare la differenza

Federica D'Aurizio<sup>1</sup>, Marila De Luca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale,

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine, Udine

**RIASSUNTO** Il paratormone (PTH), la 1,25 diidrossi vitamina D [ $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ ] e il fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) sono i tre principali regolatori dell'omeostasi del calcio e del fosfato. Il PTH 1-84 rappresenta la forma biologicamente attiva. In circolo sono presenti anche frammenti inattivi e forme integre anch'esse inattive a seguito di modifiche post-traduzionali. La determinazione dei livelli circolanti di PTH è importante nell'inquadramento diagnostico dell'ipocalcemia e dell'ipercalcemia e nell'iperparatiroidismo secondario, frequentemente presente nei pazienti con malattia renale cronica. La misura del PTH ha subito un'importante evoluzione a partire dagli anni Sessanta, passando da saggi di prima generazione, di tipo competitivo, non specifici per la forma bioattiva, a saggi più specifici di tipo non competitivo di seconda e di terza generazione. Le ultime due generazioni differiscono tra loro principalmente per l'anticorpo che riconosce la parte N-terminale del PTH: nei metodi di terza generazione l'anticorpo è diretto contro i primi quattro aminoacidi consentendone il riconoscimento della forma attiva (1-84). Tuttavia, sebbene più specifica rispetto alla seconda, anche la terza generazione misura le forme non attive modificate post-traduzionalmente. Oltre alle limitazioni legate alla non ottimale specificità analitica, dai dati di letteratura emerge la significativa variabilità inter-metodo anche all'interno della stessa generazione. Ne deriva quindi l'evidente necessità di proseguire il processo di standardizzazione dei metodi per la misura del PTH. Anche il dosaggio di FGF23 è utilizzato nel monitoraggio della malattia renale cronica ed è informativo fin dai primi stadi in quanto il suo aumento anticipa quello del PTH e della fosfatemia. È rilasciato in circolo dagli osteociti e osteoblasti in risposta ad alte concentrazioni di fosfato, PTH e  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ . Negli ultimi anni, FGF23 ha assunto un ruolo anche nella diagnosi differenziale delle malattie ipofosfatemiche in quanto diversi tipi di rachitismo/osteomalacia ipofosfatemici sono riconducibili alla sovrapproduzione di FGF23. Sul mercato sono disponibili saggi che dosano la molecola intatta (forma bioattiva, non clivata, costituita da 227 aminoacidi) e saggi che misurano contemporaneamente il frammento C-terminale e la forma intatta. Ad oggi, molti di questi sono utilizzabili solo a scopo di ricerca. Inoltre, i risultati e gli intervalli di riferimento sono metodo-dipendenti rendendo l'interpretazione clinica non sempre univoca. Ulteriori studi, volti a valutare le caratteristiche analitiche dei metodi di misura, le prestazioni diagnostiche e l'impatto clinico ed economico del suo utilizzo rispetto ad altri marcatori già in uso, si rendono pertanto necessari per un'adeguata implementazione di FGF23 nella routine di laboratorio.

**Parole chiave:** PTH; FGF23; 1,25 diidrossi vitamina D; Metabolismo fosfo-calcico

**ABSTRACT** **Parathyroid hormone and Fibroblast Growth Factor 23: laboratory can make the difference.** Parathyroid hormone (PTH), 1,25 dihydroxyvitamin D [ $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ ], and fibroblast growth factor 23 (FGF23) are the three main regulators of phosphate and calcium homeostasis. Full-length PTH (peptide of 1-84 amino acids) is the biologically active form. Multiple inactive fragments and full-length but inactive forms due to post-translational modifications are also present in circulation. Determination of PTH is important in the diagnostic classification of hypocalcaemia and hypercalcaemia and in the evaluation of secondary hyperparathyroidism frequently present in chronic kidney disease. PTH measurement has undergone a significant evolution since the 1960s, moving from first-generation competitive assays that were not specific for the bioactive form to more specific second- and third-generation non-competitive assays. The last two generations differ mainly in the antibody that recognizes the N-terminal part of PTH: in third-generation methods the antibody is directed against the first four amino acids, allowing recognition of the full-length form (1-84). However, although more specific than the second generation assays, third generation assays also measures post-translationally modified inactive forms. In addition to the limitations related to non-optimal analytical specificity, literature data show significant inter-method variability even within the same generation. These observations therefore suggest that the process of PTH standardization has not yet been completed and needs to continue. FGF23 measurement is used in the monitoring of chronic kidney disease and is informative from the early stages as its increase precedes that of PTH and phosphatemia. It is released into circulation by osteocytes and osteoblasts in response to high concentrations of phosphate, PTH and  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ . In recent years, FGF23 has also assumed a role in the differential diagnosis of hypophosphatemic diseases as several types of hypophosphatemic rickets/osteomalacia are attributable to the overproduction of FGF23. On the market there are FGF23 assays that measure the intact molecule (bioactive, non-cleaved form, consisting of 227 amino acids) and assays that simultaneously measure the C-terminal fragment and the intact form. To date, many of these can only be used for research purposes. Furthermore, the reference intervals and the results are method-dependent, making the clinical interpretation not always univocal. Therefore, further studies, addressing the analytical characteristics of the tests, the diagnostic performance and the economic impact of FGF23, are needed for its appropriate implementation in laboratory routine.

**Key-words:** PTH; FGF23; 1,25 dihydroxyvitamin D; Phosphate and calcium homeostasis