

“MACRO-CALCITONINA” E CARCINOMA MIDOLLARE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il dibattito sull'utilizzo routinario del dosaggio della calcitonina (CT) nella patologia nodulare della tiroide è stato acceso e prolungato per molto tempo. Alcuni autori (1,2) sostengono l'utilità di tale dosaggio in tutte le lesioni nodulari della tiroide, per identificare precocemente il carcinoma midollare (MTC) e migliorare le prestazioni della citologia, oggi gravata da una sensibilità insoddisfacente. A questo approccio sono state manifestate alcune riserve (3,4), che si basano soprattutto sul rapporto costo/beneficio complessivo e sulla difficile interpretazione di possibili falsi positivi della CT.

Ad aggiungere ulteriori elementi di cautela arriva ora uno studio eseguito presso la Divisione di Endocrinologia della facoltà di Medicina di San Paolo (Brasile) (5), in cui viene documentata la presenza di “**macro-calcitonina**”, complessi formati da aggregati di CT e anticorpi (soprattutto di classe IgG), che non rivestono alcun significato clinico conosciuto, ma sono in grado di generare valori di CT falsamente elevati.

Sono stati studiati 3 pazienti tiroidectomizzati (2 con mutazione del gene *RET* e 1 con MTC diagnosticato istologicamente), in cui con il metodo di dosaggio in uso si rilevava un livello di CT inespugnabilmente elevato (35-262 pg/mL) in assenza di qualsiasi riscontro clinico o radiografico e, come controllo, 14 pazienti con MTC metastatizzato.

Per confermare il sospetto di macro-calcitonina i sieri sono stati sottoposti a valutazioni diverse:

1. il recupero dopo precipitazione con PEG nei 3 casi sospetti variava dal 3 al 7%, contro una media di 84.4% dei controlli;
2. il profilo di eluizione dopo HPLC ha indicato nei campioni la presenza di aggregati ad alto peso molecolare (> 300 kDa);
3. i campioni eluiti su colonna cromatografica in Sefarosio/Proteina A hanno trattenuto l'immuno-reattività della CT, che è stata recuperata solo dopo acidificazione, indicando in tal modo la presenza di complessi con IgG.

L'interferenza di auto-anticorpi è nota in alcuni dosaggi ormonali (prolattina, caso più frequente, insulina, gonadotropine, TSH), ma non era mai stata riportata in precedenza per la CT. Il merito di questo lavoro è di averne dimostrato l'esistenza.

Come nel caso della prolattina, non è detto che tutti i *kit* per la CT siano ugualmente esposti all'interferenza da macro-aggregati. Se si intende utilizzare il parametro CT nelle prime fasi di un *work-up* diagnostico per patologia nodulare tiroidea e nel riscontro di valori anche moderatamente aumentati, è quindi importante che il clinico sia a conoscenza di questa eventualità e possa dialogare con il laboratorista nel caso insorgano dubbi sulla reale attendibilità di una concentrazione elevata (6). È ancora in corso la valutazione di un possibile utilizzo della pro-calcitonina al posto della CT, dal momento che questa molecola sembra presentare minori problematiche pre-analitiche e una comparabile accuratezza diagnostica.

Bibliografia

1. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 163-8.](#)
2. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 450-5.](#)
3. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* [2015, 25: 567-610.](#)
4. Giovanella L, Suriano S. Spurious hypercalcitoninemia and heterophilic antibodies in patients with thyroid nodules. *Head Neck* [2011, 33: 95-7.](#)
5. Alves TG, Kasamatsu TS, Yang JH. Macrocalcitonin is a novel pitfall in the routine of serum calcitonin immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, doi.org/10.1210/jc.2015-3137.](#)
6. Cremonini N. Clinica e diagnostica del carcinoma midollare. [Endowiki.](#)



Marco Caputo (marco.caputo@ulss20.verona.it)
Laboratorio Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale G. Fracastoro,
Azienda USL 20, Verona