Determinazione della creatinina: per i laboratori è tempo di agire

Ferruccio Ceriotti
Diagnostica e Ricerca San Raffaele, Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano

In questo numero di *Biochimica Clinica* viene riprodotto un lavoro del 1974 di Lorenzo Prencipe, che si può considerare un classico della Biochimica Clinica italiana (1). In esso l'Autore propone una variante del metodo di determinazione della creatinina nel siero basato sulla reazione al picrato alcalino (spesso conosciuta come reazione di Jaffe). La sua rilettura mi ha immediatamente fatto considerare che, mentre in generale negli scorsi 35 anni la medicina ha fatto passi da gigante, la misura della creatinina, che si effettua centinaia di volte ogni giorno nei nostri laboratori, è purtroppo rimasta ai livelli (ed ai problemi) di allora. Nel lavoro di Prencipe è già tutto chiaro. L'interferenza positiva da albumina era stata quantificata in modo accurato (~0,25 mg/dL), era evidenziato il minore impatto di interferenza delle globuline plasmatiche ed erano descritte le modalità per ottimizzare la reazione di misura minimizzando le interferenze descritte con il picrato alcalino (corpi chetonici) attraverso una misura in cinetica. Io, che nel 1974 stavo ancora nei banchi del liceo, queste problematiche le ho in un certo senso riscoperte una quindicina di anni dopo, confrontando il metodo in chimica secca del sistema Vitros (a quel tempo commercializzato dalla ditta Kodak), basato su una reazione enzimatica, con il metodo al picrato alcalino allora in uso nel nostro laboratorio: nel confronto tra i due metodi si otteneva un'intercetta di circa 0,20–0,25 mg/dL, che al tempo non capivo da dove derivasse. Mi aiutò Spencer con una sua preziosa rassegna (2), convincendomi ad introdurre una soluzione di albumina come bianco reattivo (proprio come Prencipe aveva suggerito 15 anni prima). Ancora oggi l'industria attraverso i cosiddetti metodi "compensati" applica un approccio simile in un estremo tentativo di mantenere in vita una modalità analitica che ormai sente tutto il peso degli oltre 120 anni intercorsi dalla sua introduzione (3).

Fu sempre Prencipe che, insieme al gruppo di ricerca della Farmitalia Carlo Erba, per primo già nel 1982 aprì la strada verso la soluzione dei problemi analitici sopra citati, proponendo un metodo enzimatico basato sull'impiego degli enzimi creatinina iminoidrolasi e glutammato deidrogenasi (4), adattato in seguito dagli stessi Autori agli analizzatori centrifughi allora in voga (5) e più tardi infine perfezionato attraverso l'introduzione di un sistema per l'eliminazione dell'ammonio endogeno (6). Si è tuttavia dovuto attendere più di un decennio per disporre di un metodo oggettivo di confronto (il sistema di riferimento per la misura della creatinina), che permettesse di farci comprendere appieno l'importanza che questi studi pionieristici ricoprono ed il chiaro messaggio in essi contenuto (7).

Purtroppo, anche se come laboratoristi avevamo da tempo in mano tutti gli elementi di conoscenza del problema e le migliori soluzioni per produrre risultati di creatinina che fossero adeguatamente accurati, è stato solo quando i clinici hanno focalizzato la loro attenzione sulla misura della creatininemia, proponendo l'adozione su larga scala della stima della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) mediante le formule basate appunto sulla sua misura (8), che ci siamo resi conto dell'insufficiente qualità analitica delle misure di questo fondamentale analita. Ciononostante, a 35 anni dal primo lavoro di Prencipe ed a poco meno di 30 dalla pubblicazione della prima proposta per un metodo enzimatico di misura, la maggior parte dei laboratori clinici sta ancora utilizzando metodi basati sulla reazione al picrato alcalino (ad es. il 98% di quelli partecipanti al programma VEQ PROLARIT). Questo anche se ormai tutti i principali produttori di diagnostici hanno nel loro catalogo metodi enzimatici a costi competitivi.

Mi sembra quindi, come già auspicato da Panteghini in questa stessa rivista (9), che sia per tutti noi tempo di agire e passare all'impiego di metodi di qualità superiore, ben sapendo che anch'essi possono non essere perfetti (10). Solo se sapremo, attraverso un ruolo attivo di protagonisti, seguire le indicazioni di Prencipe per fornire un prodotto all'altezza delle attese del clinico, potremo continuare a rivendicare il ruolo centrale dei laboratori clinici nella cura ed il trattamento dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Prencipe L. Metodo cinetico diretto per la determinazione della creatinina nei liquidi biologici. Quaderni Sclavo Diagnostica 1974;10:266-80.
2. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. Ann Clin Biochem 1986;23:1-25.
3. Jaffe M. Über den niederschlage, welchen pikrinsaure in normalen harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. Z Physiol Chem 1886;10:391-400.
4. Tanganelli E, Prencipe L, Bassi D, et al. Enzymic assay of creatinine in serum and urine with creatinine iminohydrolase and glutamate dehydrogenase. Clin Chem 1982;28:1461-4.
5. Prencipe L, Cambiaghi S, Murador E. An enzymic creatinine assay as used in centrifugal analyzers. Clin Chem 1984;30:1583-4.
6. Fossati P, Ponti M, Passoni G, et al. A step forward in enzymatic measurement of creatinine. Clin Chem 1994;40:130-7.
7. Infusino I, Panteghini M. Riferibilità metrologica e validità della determinazione della creatinina come indice di funzionalità renale. Biochim Clin 2007;31:13-8.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. Ann

Intern Med 2003;139:137-47.
9. Panteghini M on behalf of the IFCC Scientific Division. Enzymatic assays for creatinine: time for action. Biochim Clin 2008;32:203-8.
10. Saenger AK, Lockwood C, Snozek CL, et al. Catecholamine interference in enzymatic creatinine assays. Clin Chem 2009;55:1732-6.