

L'ERRORE DI LABORATORIO NELLA "REAL LIFE"

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

“Quando i numeri ingannano. Imparare a vivere con l’incertezza” (Edizioni Cortina, 2003) è il titolo del *best-seller* del grande psicologo Gerd Gigerenzer, un libro da cui hanno certamente tratto grande profitto tutti i medici (e tutti gli endocrinologi clinici!) che lo hanno letto. Ed è anche la migliore frase-chiave per segnalare e commentare brevemente un interessante contributo comparso sull’ultimo numero di JCEM, dedicato al problema, tutt’altro che accademico e fin troppo reale, delle interferenze analitiche sui dosaggi ormonali che ogni giorno ci troviamo a dover utilizzare e interpretare nella nostra attività clinica.

Si tratta di un caso segnalato da colleghi turchi, che serve da pretesto per elencare tutti gli strumenti che il laboratorio è in grado di utilizzare nel caso di una sospetta **interferenza analitica da anticorpi eterofili**, evenienza non infrequente e causa di molteplici grattacapi per pazienti e curanti. Le problematiche che porta all’evidenza, certamente non nuove, non devono mai essere sottovalutate da clinici e laboratoristi nella propria pratica quotidiana.

Una donna di 33 anni, con sintomatologia del tutto aspecifica (perdita di peso e sudorazioni a due mesi da un parto eutocico), viene messa in terapia sostitutiva con L-tiroxina in seguito a valori di TSH inappropriatamente elevati. Dopo oltre un anno di trattamento, però, non avendo ottenuto alcuna riduzione significativa dei valori di TSH, la donna viene ricoverata presso un centro di riferimento: qui l’esame obiettivo non rileva alcun segno clinico di distiroidismo e la storia clinica, accuratamente registrata, è del tutto priva di rilievi significativi. Tuttavia, il TSH si conferma elevato (303 mUI/L) in presenza di fT4 ed fT3 nella norma. Nel sospetto di un’interferenza, viene richiesta la determinazione di un intero pannello ormonale, con i risultati riportati in tabella.

| Ormone (unità di misura) | Valore | Intervallo di riferimento |
|--------------------------|--------|---------------------------|
| PRL (ng/mL) | 246 | 5.2-26.5 |
| TSH (mUI/L) | 259 | 0.35-4.94 |
| FSH (UI/L) | > 150 | 3.03-8.08 |
| iPTH (pg/mL) | 566 | 15-68.3 |
| βhCG (mUI/L) | 2908 | 0-5 |
| ACTH (pg/mL) | > 1500 | 4.7-48.8 |

Lo stesso pannello di esami, eseguito su altre tre diverse piattaforme analitiche, ha fornito risultati estremamente disparati, come si può cogliere dalla sinossi seguente.

| Ormone | Strumento B | Strumento C | Strumento D |
|--------------|----------------|----------------|-----------------|
| PRL (ng/mL) | 2.3 (2.8–29.2) | 105 (3.3–27) | 32 (4.8–23.3) |
| TSH (mUI/L) | 70 (0.35–5.5) | 13 (0.34–5.6) | 1.88 (0.27–4.2) |
| FSH (mUI/L) | 26 (1.5–33.4) | 125 (1.8–22.5) | 3.3 (3.5–12.5) |
| iPTH (pg/mL) | 180 (14–72) | 44 (12 –88) | 44 (15–65) |
| βhCG (mUI/L) | 67 (0–5) | 255 (< 0.5) | 0.1 (0–5) |
| ACTH (pg/mL) | 17 (5–45) | Non eseguito | 19.8 (7.2–63.3) |

Questi risultati lasciavano pensare alla presenza nel campione di anticorpi eterofili (“anticorpi umani in grado di reagire con proteine di diversa provenienza animale”), sospetto rafforzato dall’esito di un test di diluizione che ha dato una risposta non lineare. La successiva caratterizzazione, eseguita tramite cromatografia di affinità, ha permesso di evidenziare la presenza di **anticorpi anti-topo di classe IgG** insieme a una concentrazione di **Fattore Reumatoide** superiore alla norma [188 U/mL (0 – 20)].

A questo punto (e solo a questo punto!) la terapia sostitutiva è stata sospesa. Al termine di un *follow-up* clinico di 24 mesi, la donna non accusava alcun segno/sintomo, ma i valori dei suoi ormoni continuavano a essere elevati, ritornando alla normalità solo dopo precipitazione con PEG.



Come commento conclusivo, va detto che in questo specifico caso è stato agevole sospettare un'interferenza analitica, data l'evidente disparità tra condizione clinica e le molteplici alterazioni biochimiche di un intero pannello di test. Molto più complesso è dimostrare una possibile interferenza nel caso di un singolo analita. **Il laboratorio non dispone di un "magic bullet", di un singolo test in grado di rivelare sempre, in tutti i possibili scenari, la presenza di interferenti su un immuno-dosaggio. Ma, se allertato dal clinico, ha la possibilità di mettere in atto alcune pratiche in grado di avvalorare il sospetto di un risultato condizionato dalla presenza di sostanze estranee:**

- prima tra tutte **ridosare il campione su una differente piattaforma** che utilizzi un metodo di dosaggio differente: nel caso riportato in questo articolo, i risultati significativamente diversi si spiegano verosimilmente con le differenti architetture dei *kit* (coperti da segreto commerciale), più o meno sensibili allo specifico anticorpo interferente, e non in base alla tipologia (monoclonale/policonale) o alla provenienza (topo, coniglio, capra, uomo) dell'anticorpo marcato utilizzato;
- in secondo luogo un **test di diluizione**;
- quindi la precipitazione con PEG, l'impiego di anticorpi bloccanti e l'eluizione su colonne cromatografiche.

Si tratta, tuttavia, di manovre a costi e impegno crescenti, che l'attuale *trend* della nostra organizzazione sanitaria potrebbe rendere sempre più complicato attuare e che il laboratorio non può mettere in pratica "*di default*" senza specifica segnalazione del curante. Pertanto, la scelta migliore che oggi si può consigliare consiste nella buona pratica clinica di **far ricorso al laboratorio solo quando si è in grado di formulare un quesito clinico sufficientemente circostanziato da far scattare un campanello di allarme nel caso di risposte di laboratorio vistosamente incoerenti**. Lo *screening* al buio, il lancio della monetina nella speranza di avere qualche informazione o suggerimento valido a surrogare un frettoloso o assente esame obiettivo e un'accurata anamnesi sono una pessima opzione. La seconda scelta migliore è **mantenere un rapporto di comunicazione bi-univoco e costante con i colleghi del laboratorio**, che può aiutare a evitare sia un inutile spreco di risorse che, ancora di più, un intollerabile trattamento inappropriato per i nostri pazienti.

Bibliografia

1. Gulbahar O, et al. A case with immunoassay interferences in the measurement of multiple hormones. J Clin Endocrinol Metab [2015, doi: 10.1210/jc.2014-4023](https://doi.org/10.1210/jc.2014-4023).