

“Valutazione del dosaggio degli autoanticorpi stimolanti anti-recettore del TSH (TSI) nell’ipertiroidismo autoimmune e nell’oftalmopatia di Graves mediante confronto con il dosaggio degli autoanticorpi anti-recettore del TSH totali (TRAb) analizzati in routine (valutazione analitico-metodologica)”

Gli autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) sono presenti in gran parte dei pazienti affetti da patologie tiroidee autoimmuni e hanno un ruolo patogenetico nel morbo di Graves (MG). Sono note tre tipologie differenti di TRAb: stimolanti (S-TRAb), bloccanti (B-TRAb) e apoptotici (*Cleavage*/"Neutral" TRAb). I diversi metodi immunometrici fino ad oggi in commercio non sono in grado di identificare i tre tipi di autoanticorpi, tuttavia in alcune situazioni cliniche, la determinazione dei soli S-TRAb potrebbe avere un valore diagnostico e prognostico maggiore rispetto alla determinazione dei TRAb totali (T-TRAb). E' stato recentemente reso disponibile sul mercato un nuovo metodo in grado di misurare i livelli sierici degli S-TRAb in chemiluminescenza su immunoanalizzatore automatico Immulite 2000 (Siemens Healthcare).

Obiettivo dello studio è la valutazione del dosaggio degli S-TRAb con il metodo di recente introduzione "Thyroid Stimulating Immunoglobulins" (TSI) su strumentazione Immulite 2000 mediante confronto dei valori di T-TRAb misurati in pazienti ipertiroidei in diversi contesti clinici con il metodo "TRAK Human Brahms" (Thermo Fisher Diagnostics) in uso attualmente nel nostro laboratorio.

Le analisi sono state condotte su 265 campioni di siero (residuali della routine) relativi a 252 pazienti (187 pazienti con ipertiroidismo di varia origine, 20 pazienti con orbitopatia di Graves, 12 pazienti ipertiroidei refrattari alla terapia, 8 pazienti in ricovero funzionale, 9 pazienti ipertiroidei in cui i T-TRAb risultavano assenti e 16 pazienti con valori di TSH superiori al limite di normalità con TRAb positivi). Su tutti i campioni sono stati misurati i T-TRAb e gli S-TRAb. Il metodo TSI Immulite è un immunodosaggio non competitivo in chemiluminescenza che utilizza una coppia di costrutti chimerici ottenuti a partire dal recettore del TSH umano ricombinante (un recettore di cattura e uno di segnale) che legano specificatamente gli S-TRAb presenti nel campione (intervallo di misura: 0,10-40 UI/L). Il metodo TRAK Human è un metodo radiorecettoriale competitivo basato sull'abilità dei T-TRAb di inibire il legame del TSH bovino marcato al recettore del TSH umano ricombinante in fase solida (intervallo di misura: 1-40 UI/L).

RISULTATI

Il confronto statistico è stato effettuato su 265 campioni totali. Nella tabella sottostante (Tab. 1) è riassunta la statistica descrittiva relativa ai due metodi utilizzati.

| STATISTICA DESCRITTIVA COMPARATIVA | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-----|--------|---------------|--------|------|--------------|---------|------------|--------------|-------|------|
| | n | Media | IC 95% | DS | Min. | 1st Quartile | Mediana | IC 95% | 3rd Quartile | Max. | IQR |
| TRAb tot (IU/L) | 265 | 18,723 | 11,56 - 25,88 | 59,216 | 1 | 1,3 | 3,7 | 3,1 - 4,6 | 10,23 | 480,4 | 8,93 |
| TSI (IU/L) | 265 | 16,24 | 9,45 - 23,02 | 56,091 | 0,1 | 0,19 | 1,88 | 1,4 - 2,23 | 6,46 | 400 | 6,27 |

Tab 1: statistica descrittiva dei due metodi utilizzati

La correlazione tra i due metodi è risultata ottima (coefficiente di correlazione di Spearman $r = 0,920$, $p < 0,0001$, IC 95%: 0,9 - 0,94).

La retta di regressione di Passing&Bablok ($y=0,796x-0,696$), riportata in Fig. 1, ha messo in evidenza una buona concordanza tra i valori ottenuti con i due diversi metodi, tenuto conto del fatto che il metodo TSI Immulite utilizza il nuovo standard internazionale di recente introduzione (NIBSC 08/204) e che tale metodo è stato formulato per misurare specificamente gli S-TRAb.

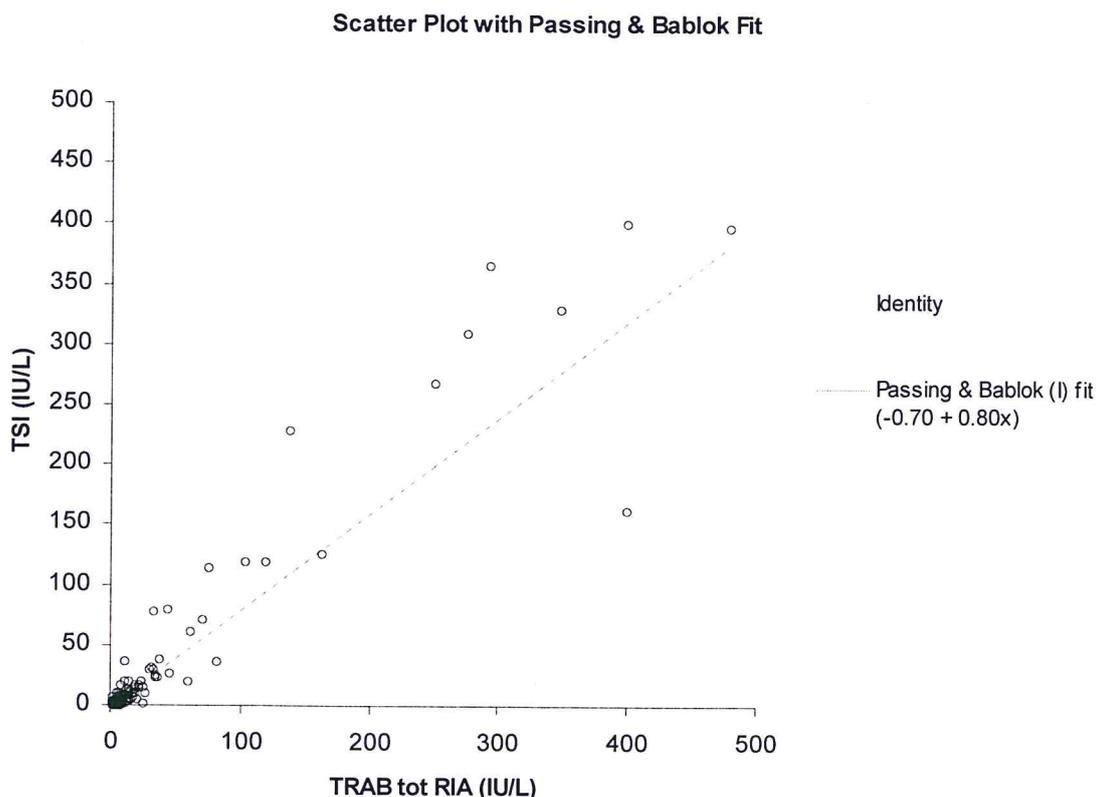


Fig. 1: Regressione di P&B: metodo TSI Immulite vs. metodo Trak Human per la misura dei Trab totali

L'analisi di Altman -Bland (Fig. 2) fornisce un bias medio fra metodi di **-2,483** (IC 95%: da -4,75 a -0,22).

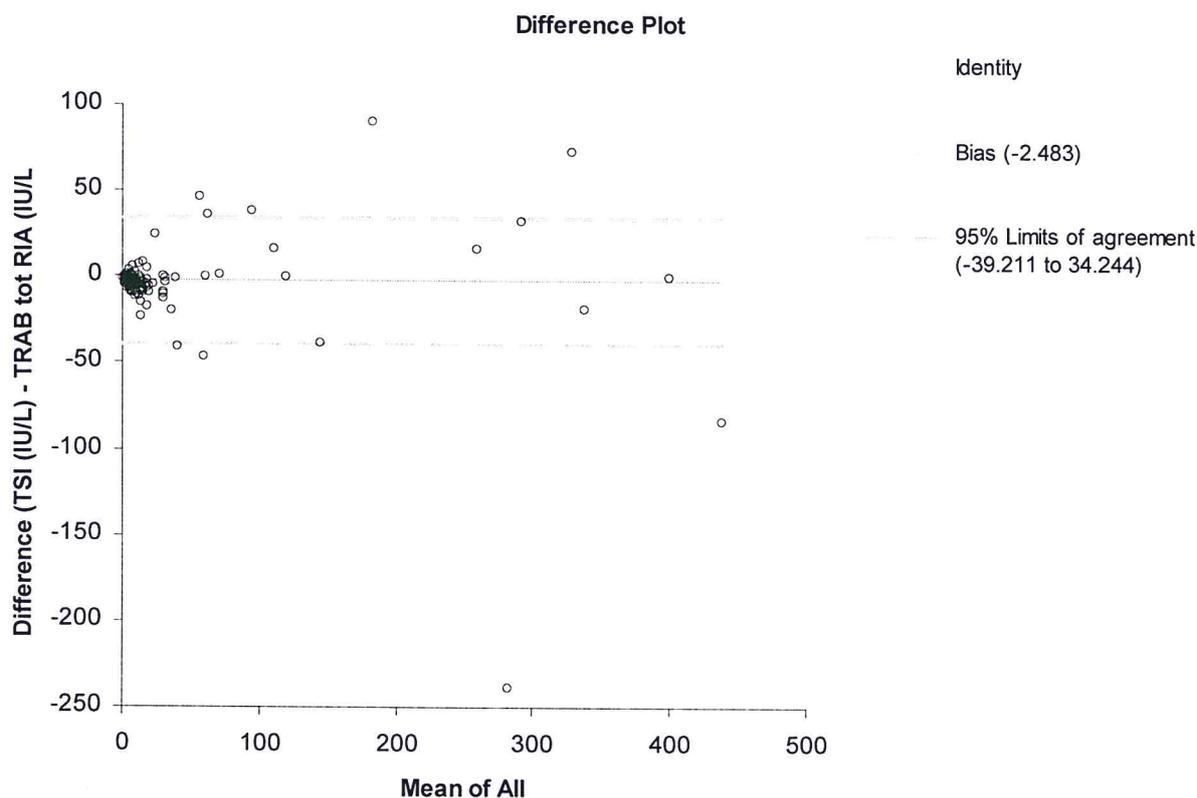


Fig. 2: Grafico di Altman-Bland

La kappa di Cohen per la concordanza fra metodi sulla base dei rispettivi valori soglia (Trak Human per i Trab totali: **1,5 IU/L**, TSI Immulite: **0,55 IU/L**) è di **0,74** ($p < 0,0001$, IC 95%: 0,65 - 0,83) (Tab 2): 14 campioni su 265 (5%) risultano positivi per gli S-TRAb, ma negativi per i T-TRAb, mentre 15 campioni su 265 (poco meno del 6%) sono positivi per i T-TRAb ma negativi per gli S-TRAb. Su questi 29 pazienti con valori discordanti eseguiremo una ricerca più approfondita, per avere più chiaro il quadro clinico e poter fare considerazioni ulteriori.

| T-TRAb | S-TRAb | | Totali |
|---------------|-----------|------------|------------|
| | negativi | positivi | |
| negativi | 65 | 14 | 79 |
| positivi | 15 | 171 | 186 |
| Totali | 80 | 185 | 265 |

Tab 2: Kappa di Cohen per la concordanza fra metodi sulla base dei rispettivi valori soglia

Nelle tabelle da 3 a 6 sono riportati i livelli di T-TRAb e S-TRAb nei vari sottogruppi di pazienti caratterizzati clinicamente.

Tab. 3

| PAZIENTI CON ORBITOPATIA | | | |
|---------------------------------|-----------|----------------------|-----------|
| T-TRAb (UI/L) | n. | S-TRAb (UI/L) | n. |
| < 1 | 5 | < 0.1 | 3 |
| 1 - 1.5 | 0 | 0.1 - 0.55 | 3 |
| > 1.5 | 15 | > 0.55 | 14 |
| tot. 20 | | | |

Tab. 4

| PAZIENTI IPERTIROIDEI TRAb NEGATIVI | | | |
|--|-----------|----------------------|-----------|
| T-TRAb (UI/L) | n. | S-TRAb (UI/L) | n. |
| < 1 | 6 | < 0.1 | 5 |
| 1 - 1.5 | 2 | 0.1 - 0.55 | 2 |
| > 1.5 | 1 | > 0.55 | 2 |
| tot. 9 | | | |

Tab. 5

| PAZIENTI IPERTIROIDEI CON RECIDIVE | | | |
|---|-----------|----------------------|-----------|
| T-TRAb (UI/L) | n. | S-TRAb (UI/L) | n. |
| < 1 | 5 | < 0.1 | 3 |
| 1 - 1.5 | 0 | 0.1 - 0.55 | 2 |
| > 1.5 | 7 | > 0.55 | 7 |
| tot. 12 | | | |

Tab. 6

| PAZIENTI IN RICONVERSIONE FUNZIONALE | | | |
|--------------------------------------|----|---------------|----|
| T-TRAb (UI/L) | n. | S-TRAb (UI/L) | n. |
| < 1 | 0 | < 0.1 | 0 |
| 1 - 1.5 | 0 | 0.1 - 0.55 | 1 |
| > 1.5 | 8 | > 0.55 | 7 |
| tot. 8 | | | |

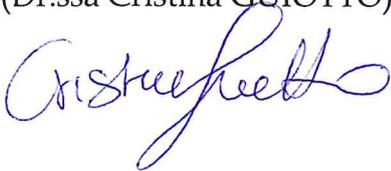
Nel sottogruppo di pazienti con orbitopatia il 75% e il 70% risulta avere rispettivamente i T-TRAb e gli S-TRAb superiori al valore soglia. La misura dei TRAb con i due differenti metodi non ha mostrato differenze significative neppure nei rimanenti sottogruppi di pazienti.

CONCLUSIONI:

Lo studio necessita di conferme ulteriori, ma sulla base dei dati ottenuti si può affermare che il metodo TSI Immulite è in grado di fornire risultati validi sia da un punto di vista analitico che clinico. Dati ulteriori, derivanti magari anche da un confronto con altri centri utilizzatori, saranno utili per poter considerare il dosaggio degli S-TRAb effettuato con il metodo TSI Immulite un valore aggiunto diagnostico e prognostico nell'ipertiroidismo autoimmune e nell'orbitopatia di Graves.

Il progetto è stato realizzato con il contributo della Fondazione Scientifica Mauriziana ONLUS

La collaboratrice al progetto
(Dr.ssa Cristina GUIOTTO)



Il responsabile scientifico del progetto
(Dr. Marco MIGLIARDI)

