

Aprile 2009

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Area Vasta Romagna



Laboratorio di Analisi Chimico-cliniche e Microbiologia
di AVR (LaURO-Laboratorio Unico Romagna)

Lettera dal Laboratorio

Lettera dal Laboratorio

Testosterone libero, un esame che non può e non deve essere più eseguito

La misurazione della concentrazione di testosterone biologicamente attivo (NON legato alle proteine) con un metodo accurato e preciso (come la dialisi simmetrica e la spettrometria di massa) consente di valutare molto efficacemente lo stato androgenico soprattutto nel sesso femminile. Tali tecniche **NON** possono essere impiegate nel laboratorio clinico che ricorre invece al cosiddetto metodo "dell'analogo" che, come è stato dimostrato da quasi venti anni, non possiede tali caratteristiche.

Il Laboratorio Analisi di AVR, d'intesa con gli specialisti di Endocrinologia di AVR, dopo attenta valutazione della letteratura e sulla base della pratica clinica, hanno concordato di applicare le raccomandazioni della Endocrine Society, della American Association for Clinical Chemistry, dell'Associazione Medici Endocrinologi e della Società Italiana di Medicina di Laboratorio. Pertanto, l'esame **TESTOSTERONE LIBERO NON sarà più richiedibile** FIN-TANTOCHE' NON SARA' MESSO A PUNTO UN METODO ANALITICAMENTE AFFIDABILE PRESSO IL LABORATORIO DI AREA VASTA ROMAGNA.

Dr. Romolo Dorizzi
Direttore dell'U.O.
Laboratorio Analisi
AUSL Forlì

Dr. Vincenzo Ceroni
Direttore dell'U.O.
Laboratorio Analisi
AUSL Cesena

Sommario

Lettera dal Laboratorio	Pag. 1
Un esame da non chiedere	Pag. 1
Misura del testosterone Totale	Pag. 2
Misura del testosterone libero	Pag. 3
La valutazione dei metodi dell'MHRA	Pag. 3
Testosterone libero: letteratura recente	Pag. 4

FORMC / LULAB 2007-3

153

Editoriale

Misurare la concentrazione del testosterone totale e del testosterone libero può essere dannoso alla salute: il Position Statement 2007 dell'Endocrine Society*

Romolo M. Dorizzi
Laboratorio Analisi Chimico-cliniche e Microbiologia, Azienda Ospedaliera di Verona

Sapere cosa è giusto e non farlo è mancanza di coraggio.
Il medico prescrive con l'area una via di vita.
Confido (551-A.C., Zeta, Crea 479-A.C., Qo P.a. Crea)

LA DETERMINAZIONE DEL TESTOSTERONE TOTALE (TT)

I metodi i più usati sono quelli radioimmunologici e, soprattutto, quelli in chemiluminescenza (diretti o dopo estrazione). Le procedure di estrazione rimuovono le proteine interferenti e gli steroidi cross-reagenti aumentando l'accuratezza e la sensibilità della determinazione. Metodiche in Spettrometria di Massa (MS) ottimizzano queste prestazioni anche se non sono ancora del tutto standardizzate. Anche se i metodi immunometrici con un intervallo di riferimento adeguato sono in grado di distinguere i maschi eugonadici da quelli ipogonadici, sono talmente imprecisi ed inaccurati (Figura seguente) da non potere essere usati nelle femmine e nei bambini. Nessuno dei metodi automatici è accettabile per la determinazione del TT nella donna.

E' stato addirittura dimostrato che l'associazione della clinica del paziente e di numeri prodotti in modo casuale è meglio correlata con la diagnosi della paziente rispetto alla concentrazione del testosterone.

I metodi RIA preceduti da una fase di estrazione o cromatografia sono più accurati di quelli automatici solo se la fase preanalitica è monitorata attentamente.

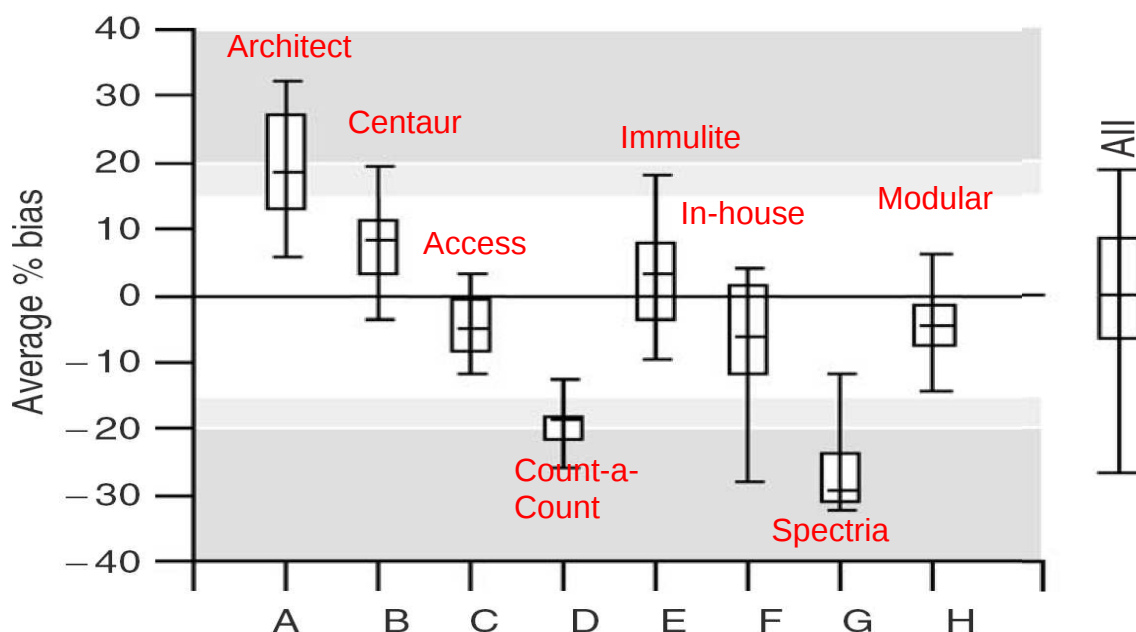
A meno che la concentrazione di testosterone sia inequivocabilmente nei limiti (> 12.5 nmol/L/1100 ng/dL) o al di fuori di questi (< 7 nmol/L/201 ng/dL), sono necessarie più determinazioni di TT per fare diagnosi di ipogonadismo. Le prestazioni di sensibilità e specificità dei metodi automatici di oggi non sono migliori di quelle dei metodi manuali degli anni '70 come dimostra la grande diversità dei risultati ottenuti con cinque piattaforme analitiche automatizzate e tre metodi manuali mostrati in figura.

Personal View

Measurement of serum testosterone in women; what should we do?

John Kane¹, Jonathan Middle² and Marion Cawood³

Ann Clin Biochem 2007; 44: 5-15



METODI PER LA DETERMINAZIONE DEL TESTOSTERONE LIBERO (TL)

Nel maschio circa la metà del T circolante è legato fortemente alla SHBG, circa la metà è legato all'albumina e solo il 2% è in forma libera. Nella femmina la quota libera rimane intorno al 2%, la forma legata all'SHBG è intorno all'80%, e quella legata all'albumina è intorno al 20%. Classicamente la piena bioattività del T è stata attribuita nel maschio e nella femmina alla piccola percentuale di molecola che circola in forma libera, direttamente o attraverso il suo derivato intracellulare, il diidrotestosterone. Negli ultimi anni è stata riconosciuta sempre maggiore importanza al Testosterone biodisponibile (dato dalla somma del Testosterone Libero e di quello legato all'albumina).

METODO COMPETITIVO "ANALOGO"

Tutti i laboratori misurano il testosterone libero (TL) con il metodo dell'"analogo". Un campione ed un tracciante isotopico "analogo" (la natura biochimica della molecola è sconosciuta e coperta da brevetto, impedendo ai laboratoristi ed ai ricercatori di comprenderne il meccanismo di azione) sono cimentati con una provetta rivestita di anticorpo. La molecola "analogo" può competere con il TL senza spiazzare l'equilibrio tra il TL e T legato (ad albumina ed SHBG). In realtà 1) il Testosterone Libero è correlato in modo quasi perfetto con il Testosterone Totale; 2) Il TL misurato con il metodo dell'analogo raggiunge una percentuale intorno allo 0.50-0.65% del totale mentre la percentuale del Testosterone Libero misurata per calcolo, dialisi all'equilibrio o ultrafiltrazione è stata stimata intorno allo 1.5-4%.



Medicines and Healthcare products
Regulatory Agency

NUMBER

Evaluation Report MHRA 03127

UK NEQAS samples

Table 33. The overall mean bias from the UK NEQAS ALTM of each method

Method	ALTM < 4 nmol/L Mean bias (%)	ALTM > 4 nmol/L Mean bias (%)
Abbott ARCHITECT	30.6	7.1
Bayer ADVIA Centaur	4.3	-4.1
Beckman Coulter Access	-15.6	-7.5
DPC Coat-A-Count	-28.2	-3.8
DPC IMMULITE 2000	—	4.5
Perkin Elmer AutoDELFIA	-8.1	4.9
Roche Elecsys	-11.9	-6.2
Tosoh AIA	-2.0	19.7

Analog-Based Free Testosterone Test Results Linked to Total Testosterone Concentrations, Not Free Testosterone Concentrations

Kristofer S. Fritz,¹ Alastair J.S. McKean,¹ Jerald C. Nelson,² and R. Bruce Wilcox^{1*}

Poiché i metodi basati sull'analogo **non rilevano e non misurano il testosterone libero**, **non devono essere usati per tali finalità**. Tali metodi **misurano solo il testosterone totale** e non forniscono nessun vantaggio; **non ha nessun senso** chiamarli metodi per il testosterone **libero e non devono essere usati**.

An Extraordinarily Inaccurate Assay for Free

JCE & M • 2001

Vol. 86 • No. 6

Testosterone Is Still with Us 2903

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

Clinical Chemistry 54:3 Ronald S. Swerdloff*
458-460 (2008) Christina Wang

Free Testosterone Measurement by the Analog Displacement Direct Assay: Old Concerns and New Evidence

E' oramai tempo che ricercatori, medici, laboratoristi, patologi, società scientifiche collaborino nel valutare **in modo più attento** gli esami usati in ambito clinico.

Per ulteriori informazioni a riguardo di questa comunicazione telefonare allo 0543-731709 339-5359153 (lunedì-venerdì dalle 8.30 alle 19.00)