

## Il cambio degli intervalli di riferimento tra teoria e contingenza: l'esperienza del laboratorio analisi dell'Ospedale di Stato di San Marino

Gian Franco Fantini, Fausto Muccioli, Samanta Manoni, Franco Nocentini, Uberto Turchi, Antonio Zani, Laura Zanotti, Ferruccio Casali

Laboratorio di analisi cliniche e Centro trasfusionale, Ospedale di Stato, Istituto per la Sicurezza Sociale, Repubblica di San Marino

**RIASSUNTO** *Il Laboratorio di San Marino ha sviluppato un Sistema per la Garanzia della Qualità (UNI EN ISO 9001:2000), certificato dall'Ente DNV dal gennaio 2001 ed è attualmente organizzato in sei piccole unità operative interconnesse costituite rispettivamente da chimica clinica, immunometria, ematologia e coagulazione, microbiologia, citologia e centro trasfusionale. In sintonia con quanto previsto dal Piano Sanitario e Socio-Sanitario Pluriennale 2006-2008 e dagli obiettivi di budget aziendale, si è deciso di procedere a una riorganizzazione delle attività del laboratorio, consolidando su piattaforme integrate (UniCel DxC 880i e 600i, Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) 80 parametri che rappresentano circa il 65% di tutti i test di routine ed urgenza eseguiti annualmente e costituiscono l'83% dell'attività totale del settore di chimica clinica ed immunometria. Il passaggio a metodiche differenti da quelle precedentemente in uso ha inoltre comportato la necessità di procedere in alcuni casi ad un cambiamento degli intervalli di riferimento evitando, per quanto possibile, disagi agli utilizzatori o difficoltà interpretative dei risultati con possibili ripercussioni in ambito diagnostico o terapeutico. Nella parte sperimentale e nei risultati sono illustrati: la verifica preliminare dei nuovi valori di riferimento proposti, l'esecuzione dei test di correlazione e precisione, la trasmissione delle informazioni agli utilizzatori (medici di medicina generale e medici dei reparti ed ambulatori ospedalieri), la valutazione dei primi dati della VEQ e la verifica dei nuovi valori su di un campione di Donatori.*

**Parole chiave:** Consolidamento, Intervalli di riferimento

**ABSTRACT** *Reference ranges values change between theory and contingency: San Marino State hospital laboratory analysis experience. San Marino State hospital laboratory analysis is certified from 2001 (UNI EN ISO 9001:2000, DNV Institution), and is organized in six linked operative units: clinical chemistry, immunoassay, hematology and coagulation, cytology and transfusional center. A multi-year sanitary plan exists for 2006-2008, with specific objectives and budget. Laboratory reorganization is determined, with integrated platforms adoption for clinical chemistry and immunoassay consolidation. This process conveys on UniCel DxC 880i e 600i (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) 80 analytes, about 83% of clinical chemistry and immunoassay tests and 65% of emergency and routine tests. Changing methods requires evaluating the possibility of revising reference ranges. In this paper the path followed is shown: new reference ranges preliminary check, correlation and precision tests, external general practitioner and internal doctors information, VEQ analysis and new values test on blood donors sample group.*

**Keywords:** Consolidation, Reference ranges

### INTRODUZIONE

La Repubblica di San Marino è un piccolo Stato indipendente di 36.000 abitanti situato nel cuore dell'Italia; ha un'estensione di 61 kmq ed è completamente circondato dalla regione Emilia Romagna a nord e dalla regione Marche a sud.

La Repubblica dispone dal 1955 di un proprio sistema obbligatorio di Sicurezza Sociale che, tramite l'omonimo istituto, provvede all'erogazione completamente gratuita delle prestazioni sanitarie.

In seguito al recente processo di riorganizzazione, l'Istituto per la Sicurezza Sociale è attualmente suddiviso in sei dipartimenti.

Il laboratorio di analisi cliniche, definito quale unità operativa complessa nell'ambito del dipartimento dei servizi, ha il compito di effettuare gli accertamenti laboratoristici per tutta la popolazione residente e di curare il settore trasfusionale che nella piccola repubblica ha una lunga e radicata tradizione ben testimoniata dal 10% di residenti iscritti alla

locale organizzazione dei donatori di sangue (A.V.S.S.).

Il laboratorio ha sviluppato un Sistema per la Garanzia della Qualità (UNI EN ISO 9001:2000), certificato dall'Ente DNV dal gennaio 2001 ed è attualmente organizzato in sei piccole unità operative interconnesse costituite rispettivamente da chimica clinica, immunometria, ematologia e coagulazione, microbiologia, citologia e centro trasfusionale.

L'attività del laboratorio, complessivamente considerata, è di circa 950.000 determinazioni annue (dati 2007).

In sintonia con quanto previsto dal Piano Sanitario e Socio-Sanitario Pluriennale 2006-2008<sup>1</sup> e dagli obiettivi di budget aziendale, si è deciso di procedere a una riorganizzazione delle attività del laboratorio, consolidando su piattaforme integrate (UniCel DxC 880i e 600i, Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) 80 parametri che rappresentano circa il 65% di tutti i test di routine ed urgenza eseguiti annualmente e costituiscono l'83% dell'attività totale del settore di chimica clinica ed immunometria.

Questo complesso processo riorganizzativo, che coinvolgeva buona parte del laboratorio, doveva essere tutta-

via realizzato senza alcuna interruzione o variazione dell'attività del servizio le cui dimensioni consentivano del resto solo una limitata e parziale coesistenza dei sistemi durante il loro avvicendamento che ha inizialmente interessato il settore di chimica clinica e successivamente quello di immunometria.

Per gestire le varie fasi del percorso si è fatto riferimento alle specifiche procedure previste dal nostro Sistema per la Garanzia della Qualità. Il passaggio a metodiche differenti da quelle precedentemente in uso ha inoltre comportato la necessità di procedere in alcuni casi ad un cambiamento degli intervalli di riferimento evitando, per quanto possibile, disagi agli utilizzatori o difficoltà interpretative dei risultati con possibili ripercussioni in ambito diagnostico o terapeutico.

L'NCCLS, *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, oggi CLSI, *Clinical Laboratory and Standards Institute*, ha approvato e pubblicato nel 2000 la seconda edizione delle linee guida C28-A2, "How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory"<sup>2</sup>.

Secondo questo importante riferimento, si possono adottare metodi per la selezione degli individui di riferimento a priori e a posteriori, e si devono seguire parecchi indispensabili criteri di esclusione (alcolismo, malattia recente, allattamento, obesità, tossicodipendenza, fumo, trasfusioni e donazioni di sangue recenti, terapie farmacologiche, gravidanza), e ripartizione (etnia, età, sesso, fase del ciclo mestruale, settimana di gravidanza, fumo, esercizio fisico); il gruppo campione di riferimento standard dovrebbe arruolare almeno 120 soggetti.

È evidente che non sempre è possibile operare secondo questi criteri, soprattutto nel caso in cui non si possa adottare una fase di lavorazione in doppio dei test per un lungo arco temporale; inoltre bisogna considerare le difficoltà di un piccolo bacino di utenza e di un non sempre adeguato reperimento delle informazioni atte a seguire i criteri di esclusione.

Queste linee guida considerano queste situazioni e prospettano soluzioni alternative come la trasferibilità. La trasferibilità consiste nel collaudare gli intervalli da trasferire con un piccolo campione di 20 soggetti. Se vi sono meno di due soggetti fuori intervallo si accetta il trasferimento; se sono più di due si considerano altri 20 soggetti, e se di nuovo vi sono meno di due soggetti fuori intervallo si accetta il trasferimento; se con il secondo campione di 20 soggetti ve ne sono più di due al di fuori degli intervalli il trasferimento non è accettabile.

Il Sistema per la garanzia della Qualità interno al laboratorio prevede tuttavia una specifica procedura tecnica<sup>3</sup> sviluppata per garantire che le analisi quantitative rispondano ai requisiti minimi di precisione (CV%) stabiliti nello Standard di Prodotto e Servizio. Essa definisce inoltre le prove di allineamento da effettuare per valutare la correlazione con la metodica e lo strumento precedente.

Si è pertanto ritenuto di utilizzare questa procedura la cui applicazione pratica rappresenta l'oggetto della parte sperimentale di questo lavoro.

### MATERIALI E METODI

Gli analiti interessati dal processo di consolidamento sono stati i seguenti:

Anemia: aptoglobina, ferritina, sideremia, transferrina  
Marcatori cardiaci: CK, CK-MB, digossina, mioglobina, troponina I

Marcatori tumorali: CEA, CA 15-3, CA 125, CA 19-9, PSA totale e libero (tPSA e fPSA), AFP

Diabete: emoglobina glicosilata (HBA1c), glucosio (glicemia e glicosuria), microalbuminuria

Profilo lipidico: colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi

Droghe d'abuso: amfetamine, benzodiazepine, barbiturici, cannabinoidi, derivati della codeina, oppiacei, metadone

Chimica clinica generale ed elettroliti: acido lattico, acido urico, aldolasi, alfa-1-glicoproteina acida, amilasi, ammonio, azotemia, bilirubina totale e diretta, frazioni C3 e C4 del complemento, calcio, cloro, creatinina, colinesterasi e dibucaina, etanolo, fattore reumatoide (FR), fosforo, fosfatasi alcalina, glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), IgA, IgG, IgM, LDH, lipasi, magnesio, potassio, proteina C reattiva (PCR), proteine totali, rame, sodio, titolo anti streptolisinico (TAS), transaminasi glutammico ossalacetica (GOT/AST), transaminasi glutammico piruvica (GPT/ALT),  $\gamma$ GT,

Tiroide: anticorpi anti-perossidasi (Ab-TPO), anticorpi anti-tireoglobulina (Ab-Tg), fT3, fT4, TSH.

Ormoni della fertilità: estradiolo, FSH, LH, hCG, progesterone, prolattina, testosterone,

Farmaci: fenobarbitale, litio

Allo scopo di gestire il processo di consolidamento sulla nuova piattaforma ed in conformità alle procedure interne sono state pianificate ed attuate le seguenti fasi:

#### a) Verifica preliminare dei nuovi valori di riferimento proposti

I valori di riferimento previsti dalle nuove metodiche e riportati nelle informazioni tecniche del fornitore sono stati confrontati con i valori in uso per identificare preliminarmente i parametri che presentavano discordanze significative ed il cui aggiornamento avrebbe potuto creare maggiori problemi agli utilizzatori (Tab.1 e 2).

Per ciascun parametro sono stati pertanto considerati: il metodo, le unità di misura, gli intervalli di riferimento in uso e gli intervalli proposti dal fornitore del nuovo sistema.

Sebbene la maggior parte dei parametri considerati non presentasse scostamenti significativi tra i valori di riferimento, alcuni analiti, quali in particolare: CK, AST, ALT, troponina e acido urico, mostravano tuttavia un intervallo diverso rispetto a quello in uso o, come nel caso del PSA, l'utilizzo di un nuovo standard di riferimento.

Tutto ciò ha indotto a pianificare, oltre ai test di correlazione, anche una più articolata informazione agli utenti.

#### b) Esecuzione dei test di correlazione e precisione

Applicazione P.T. 12 Sistema Qualità

Correlazione: i test di correlazione sono stati eseguiti durante il breve periodo (30 giorni per ciascun settore) di convivenza strumentale.

Sono state eseguite circa 30 determinazioni in doppio su pazienti scelti in maniera casuale e sono stati valutati i coefficienti di correlazione, la pendenza della retta di correlazione e l'intercetta; i risultati dei test più significativi sono riportati in Tabella 3).

Per quanto riguarda la precisione è stato dosato il controllo di qualità interno (Multiqual Unassayed, Liquicheck

**Tabella 1**  
Intervalli di riferimento per determinazioni immunochimiche

ANALITA	METODO	Unità di misura	Nuovo intervallo di riferimento	Vecchio intervallo di riferimento
Ab-TG	chemiluminescenza	UI/mL	< 2,2	Assenti
Ab-TPO	chemiluminescenza	UI/mL	< 9	Assenti
AFP	chemiluminescenza	ng/mL	< 9	< 15
CEA	chemiluminescenza	ng/mL	< 5 (fumatori < 10)	< 5
CA 19-9	chemiluminescenza	U/mL	< 35	< 37
CA 125	chemiluminescenza	U/mL	< 35	< 35
CA 15-3	chemiluminescenza	U/mL	< 31	< 31
Ferritina	chemiluminescenza	ng/mL	M: 23,9 - 336 F: 11 - 306	M: 21,8 - 274,6 F: 4,6 - 204
fT4	chemiluminescenza	ng/dL	0,58 - 1,64	0,7 - 1,48
fT3	chemiluminescenza	pg/mL	2,5 - 3,9	1,71 - 3,71
Insulina	chemiluminescenza	mUI/mL	1,9 - 23	6-24
Prolattina	chemiluminescenza	ng/mL	M: 2,6 - 13,1 F: 3,3 - 26,7	M: 2,58 - 18,12 F: 1,2 - 29,83
Testosterone	chemiluminescenza	ng/mL	M: 1,75 - 7,81 F: <0,1 - 0,75	M: 1,74 - 8,43 F: 0,11 - 0,78
tPSA	chemiluminescenza	ng/mL	< 3,1	< 4
fPSA	chemiluminescenza	ng/mL	nd <sup>a</sup>	0,008 - 0,934
rapporto fPSA/ tPSA	ratio	%	> 25	> 15
TSH	chemiluminescenza	μIU/mL	0,34 - 5,6	0,35 - 4,94

<sup>a</sup> per fPSA, attualmente, viene riportato solo il valore di riferimento relativo al rapporto fPSA/tPSA

Immunology, Lyphocheck Immunoassay Plus, Liquicheck Cardiac Mark Plus e Lyphocheck Tumor Marker, Bio-Rad Laboratories srl, Segrate - MI) per 20 giorni su entrambi gli strumenti, valutando media, ds e CV %.

I risultati dei test di correlazione sono stati poi utilizzati per definire i nuovi intervalli di riferimento.

**c) La trasmissione delle informazioni agli utilizzatori (medici di medicina generale e medici dei reparti ed ambulatori ospedalieri)**

Sulla base di quanto emerso dai test di correlazione eseguiti e dal confronto con gli intervalli precedenti, sono stati definiti gli intervalli di riferimento provvisori in attesa di acquisire un maggior numero di risultati sulla popolazione. Tali valori sono stati inseriti nel sistema informatico di gestione del laboratorio ed in quello del sistema sanitario sammarinese, avendo cura di mantenere per tutti i dati precedentemente archiviati i relativi intervalli di riferimento.

Allo scopo di richiamare l'attenzione sui valori di riferimento modificati, è stato utilizzato il foglio informativo che il laboratorio trasmette periodicamente ai propri utilizzatori per comunicare gli aggiornamenti tecnici od organizzativi introdotti. Mentre per i parametri di chimica-clinica è stato sufficiente rinviare gli utilizzatori ai riferimenti aggiornati riportati sui singoli referti, per i test di immunometria si è ritenuto opportuno allegare anche una tabella più dettagliata. Particolare attenzione è stata dedicata al dosaggio del PSA in quanto il cambiamento di metodica ha coinciso

con l'adozione dello standard WHO e, conseguentemente, con l'utilizzo di un diverso cut-off e con diversi valori di riferimento sia per questo marcatore che per la sua frazione libera. In questo caso le modifiche sono state apportate contestualmente ad un incontro di aggiornamento sul PSA realizzato con la partecipazione dei medici di medicina generale e dei professionisti delle diverse specializzazioni che utilizzano tale marcatore.

**d) Valutazione dei primi dati della VEQ**

Dal momento che il laboratorio partecipa al programma di VEQ promosso dalla Regione Emilia Romagna, si è ritenuto opportuno utilizzarlo anche come strumento di correlazione. A tale scopo è stato fatto il confronto fra la media del metodo in uso, la media del metodo precedente, la mediana, la media di consenso e il coefficiente di variazione percentuale per alcuni invii del 2008 (in Tabella 4 si riporta, a scopo esemplificativo, l'analisi dei risultati relativi al mese di giugno 2008).

**e) Verifica dei nuovi valori su di un campione di donatori**

Come ulteriore verifica sono stati valutati i risultati della routine di 250 donatori eseguita con i sistemi Modular P e Modular E (Roche Diagnostics SpA, Monza-MI) ed Architect (Abbott Diagnostici, Roma) nell'anno 2007 e 800 donatori eseguiti con il sistema consolidato Beckman Coulter nel 2008 (Tab. 5) utilizzando i principali parametri statistici quali media, mediana, ds e CV %.

## Gli intervalli di riferimento: dalla teoria alle applicazioni pratiche

**Tabella 2**

Intervalli di riferimento per analiti di chimica clinica riportati nelle informazioni tecniche del fornitore e intervalli di riferimento adottati in precedenza

ANALITA	Metodo	Unità misura	nuovo I,R	I,R, utilizzato in precedenza
Acido urico <sup>a</sup>	Enzimatico Trinder Uricasi-PAP	mg/dL	F: 2,6-8,0 M: 4,8-8,7	F: 2,4-5,7 M 3,4-7,0
Albumina-modulare	Bromo Cresolo Porpora	g/L	35-48	36,6-51
Alfa 1 glicoproteina acida	Immuno-turbidimetrico	mg/dL	50-120	51-117
ALT /GPT <sup>a</sup>	Henry modificato	UI/L	F: 14-54 M: 17-63	F: 1-31 M: 1-40
Ammonio	Enzimatico GLDH	µg/dL	16-60	45-80
AST/GOT <sup>a</sup>	Henry modificato	UI/L	15-41	F: 1-31 M: 1-37
Azotemia-modulare	Potenziometrico cinetico ureasi	mg/dL	17,4-55,8	13-50
Bilirubina diretta	Diazoreattivo	mg/dL	0,1-0,5	< 0,25
Bilirubina totale	Jendrassik-Grof	mg/dL	0,2-1,2	0,2-1,0
Calcio	Potenziometria indiretta	mEq/L	4,4-5,15	4,2-5,6
CK <sup>a</sup>	NAC attivato	UI/L	F: 38-234 M: 49-397	F: 26-140 M: 38-174
CK-MB	Chemiluminescenza	ng/mL	0,6-6,3	F < 2,9 M < 4,9
Cloro	Potenziometria indiretta	mEq/L	101-111	98-110
Creatinina-modulare	Jaffe <sup>-</sup> -IDMS	mg/dL	F: 0,4-1,0 M: 0,7-1,2	< 1,3
Colinesterasi	Butiriltilcolina	U/L	5859-13060	4900-11900
Emoglobina glicosilata	Immuno-inibizione/colorimetrico	%	4,6-6,2	4,8-6,0
Fattore reumatoide	Immuno-turbidimetrico	UI/mL	< 20	<14
Fosfatasi alcalina	Tampone AMP	UI/L	32-91	F: 35-104 M: 40-129
Fosforo-modulare	Fosfomolibdato	mg/dL	2,5-4,7	2,5-4,8
Frazione C3 del complemento	Immuno-turbidimetrico	mg/dL	79-152	90-180
Frazione C4 del complemento	Immuno-turbidimetrico	mg/dL	16-38	10-40
Glucosio-modulare	Potenziometrico glucosio-ossidasi	mg/dL	79-115	70-110
γGT	Cinetico-enzimatico	UI/L	550	F: 7-37 M: 11-51
IgA	Immuno-turbidimetrico	mg/dL	66-436	70-400
IgG	Immuno-turbidimetrico	mg/dL	791-1643	800-1800
IgM	Immuno-turbidimetrico	mg/dL	43-279	60-280
Lipasi	Enzimatico metilresorufina	UI/L	22-51	< 60
Magnesio	Calmagite	mEq/L	1,8-2,5	1,3-2,1
Mioglobina	Chemiluminescenza	ng/mL	F: 14-65 M: 17-105	F: 25-58 M: 28-72
Potassio	Potenziometria indiretta	mEq/L	3,6-5,1	4,0-5,5
Proteina C reattiva	Immuno-turbidimetrico	mg/L	< 1	< 0,5
Proteine totali-modulare	Biureto	g/dL	6,1-7,9	6,4-8,3
Rame	Colorimetrico 3,5 diBr-PAESA	µg/dL	F: 80-155 M: 70-140	65-165
Sideremia	Ferrozina	µg/dL	F: 28-170 M: 45-182	F: 49-151 M: 53-167
Sodio	Potenziometria indiretta	mEq/l	136-144	135-148
TAS	Immuno-turbidimetrico	UI/mL	< 150	AD: <150 BB: <200
Troponina I <sup>a</sup>	Chemiluminescenza	ng/mL	< 0,06	< 0,03 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Per questi analiti, dopo la valutazione delle prove di correlazione sono stati adottati gli intervalli di riferimento precedenti derivanti dalla letteratura.

<sup>b</sup> Nella precedente configurazione analitica veniva determinata la Troponina T

**Tabella 3**

Test di correlazione con valutazione dei coefficienti di correlazione (R2), pendenza della retta (Y) e intercetta (X)

ANALITA	N° DATI	Y	X	R2
Confronto DxC 600i vs Modular P				
HBA1c	30	1,1021	-0,828	0,9678
AST	30	1,0254	0,2889	0,9997
Creatinina	32	1,1238	-0,0803	0,9882
Proteine totali	31	0,9452	-0,1206	0,9464
Glicemia	30	1,0206	0,8173	0,998
Bilirubina totale	30	0,9597	0,2826	0,8092
Amilasi	30	1,3009	-11,282	0,9888
C4	31	0,6198	0,7674	0,9441
CK	30	0,9904	0,9234	0,996
Confronto DxC 600i vs Modular E				
CK MB	30	1,4354	-1,2009	0,9335
Mioglobina	31	0,9296	4,1547	0,9942
Troponina I <sup>a</sup>	30	1,2142	-0,0099	0,9378
Confronto DxC 880i vs Architect				
fT4	33	0,7847	-0,0004	0,7189
TSH	32	0,9875	-0,156	0,9699
tPSA	30	0,7323	0,0665	0,9777
CEA	30	0,8702	0,2376	0,9768
Ferritina	30	1,0245	-10,786	0,9878
fT3	31	0,8082	0,665	0,573

<sup>a</sup> Troponina I DxC600i vs Troponina T Modular E

## RISULTATI

Il confronto effettuato tra i valori di riferimento previsti dalle nuove metodiche e riportati nelle informazioni tecniche del fornitore ed i valori in uso ha sostanzialmente evidenziato due gruppi di analiti di cui il più numeroso era caratterizzato da una sostanziale sovrapposibilità dei valori, mentre un secondo, più limitato, presentava, a nostro avviso, differenze tali da potere influire sull'interpretazione clinica.

Le prove di correlazione eseguite hanno confermato la sovrapposibilità dei risultati degli analiti del primo gruppo (Tab. 3). Questo ha consentito di procedere ad una prima validazione dei nuovi intervalli di riferimento ed alla loro introduzione nei referti e sul sistema informatico. Anche per il secondo gruppo (CK, AST, ALT, troponina e acido urico) nonostante le differenze soggettivamente evidenziate è stata tuttavia riscontrata una buona sovrapposibilità dei valori (Tab. 3) che ci ha indotti a mantenere i precedenti intervalli di riferimento in accordo, per altro, con i dati della letteratura.

Tutto ciò ha certamente agevolato sia l'attuazione del processo di consolidamento che la comunicazione agli utilizzatori, i quali, come rilevato dalla contestuale indagine sul grado di soddisfazione, non hanno manifestato disagi o difficoltà durante e dopo il cambiamento effettuato. L'informazione è stata ritenuta completa, tempestiva e, nel caso del PSA, anche particolarmente esaustiva, sebbene questo merito vada condiviso con tutti gli specialisti coinvolti nella organizzazione dell'incontro di aggiornamento.

L'analisi dell'andamento delle VEQ (come anche le prove di correlazione) conferma la modesta sottostima

rispetto al metodo precedente per amilasi, bilirubina diretta e proteine totali. Per quanto riguarda il fattore reumatoide, come anche su alcuni sieri di controllo per CQI, la differenza (sovrastima) con il metodo precedente era considerevole, ma su pazienti con valori medio-bassi questo problema non si è verificato. Nel caso della lipasi, il CV % totale è risultato elevato perché nell'elaborazione i valori molto alti di alcune metodiche non sono stati considerati aberranti; anche per Ab-Tg e Ab-TPO, fT3 ed fT4 il CV % totale è risultato molto elevato, come ci si aspetta data la mancanza di standardizzazione internazionale nel caso delle frazioni libere, o della mancata adozione dello standard internazionale da parte di alcuni produttori per quanto riguarda gli autoanticorpi tiroidei. In definitiva l'analisi delle VEQ genera una buona impressione dalla valutazione dei valori normalizzati a seconda dell'intervallo di riferimento adottato.

I risultati ottenuti sui campioni dei donatori hanno fino ad ora confermato la validità degli intervalli di riferimento inizialmente adottati. Sarà naturalmente necessario continuare ad acquisire ulteriori risultati sia dai donatori che dalla popolazione generale al fine di disporre di un numero più consistente di dati per giungere ad una definitiva stabilizzazione degli intervalli di riferimento.

## CONCLUSIONI

La rapida evoluzione delle conoscenze e delle tecnologie diagnostiche comporta una costante necessità di aggiornamento dei parametri che definiscono e descrivono il test di laboratorio, ciò anche allo scopo di mantenere e, se possibile, incrementare ulteriormente l'informazione

## Gli intervalli di riferimento: dalla teoria alle applicazioni pratiche

**Tabella 4**

VEQ Regione Emilia Romagna (invio giugno 2008) Confronto fra metodi precedentemente in uso presso il laboratorio (Modular P/E, Architect) e metodi in uso dopo consolidamento (UniCel Dx C 880i e 600i)

Parametro	Rapporto VEQ (livello 1)				Metodo precedente			Metodo attuale				BIAS vs consenso
	n	valori di consenso			n	media	CV %	n	media	CV %	Valore laboratorio	
		media	mediana	CV %								
<b>Chimica Clinica</b>												
					<b>Modular P / E</b>			<b>UniCel Dx C880i</b>				
Acido urico	443	5,47	5,5	5,6	70	5,29	3,7	24	5,21	3,4	5	-8,7
ALT/GPT	464	61,35	61	7,5	66	61,09	5,1	19	62,37	3,6	60	-2,2
Amilasi	464	172	178	17	56	174	4,3	22	111	4	106	-38
AST/GOT	461	74,75	74	5:07	66	75,8	3,8	21	74	3,1	70	-6,3
Bilirubina diretta	423	0,56	0,57	30	71	0,64	9,7	24	0,4	13	0,32	-43
Bilirubina totale	457	2,2	2,2	8,9	72	2,25	6,2	24	2,26	8,6	2,2	-0,1
Frazione C3 complemento	146	157	159	6,9	26	156	6,4	9	148	3,6	141	-10
Frazione C4 complemento	146	35,99	36,7	9,8	26	32	7,4	9	33,6	9,3	34	-5
Calcio	431	10,99	11	4,1	76	11	2,9	24	10,9	2,7	10,82	-1,5
CK	430	103,7	104	9,4	73	105	3,6	8	106,6	4,1	107	3,1
Cloro	416	107,2	107	3,4	72	106	1,9	24	110	2,1	110	2,5
Colesterolo HDL	413	39,89	40	12,8	64	34,9	6,7	22	43,6	85	43	7,8
Colesterolo LDL	155	111	115	12,8	30	117	4,5	11	92	11	93	-16
Colesterolo totale	453	173	172	4,5	70	168	2,7	24	173	3,5	171	-1,2
Colinesterasi	374	8,54	8,3	21,9	64	8,5	4,9	24	8,56	5,9	8,2	-3,9
Creatinina	463	2,05	2,03	8	74	2,05	4,5	24	2,02	3,8	2,02	-1,7
Fenobarbitale	71	232	2,29	9	11	227	3,3	9	230	8,6	240	3
Fosfatasi Alcalina	183	290	290	11,2	17	264	7,7	18	298	5,8	267	-8
Fosforo	407	4	4	5,4	73	3,98	4,6	24	4,1	5	3,9	-2
Fattore Reumatoide	169	67	57,7	36,9	33	53	13,1	12	123	12,5	116	72
Glucosio	465	136	136	4,1	34	135	2,7	21	139	2,3	136	0
γGT	454	85,9	84	9,9	74	82	5,8	18	79	3,2	76	-11
IgA	170	240	236	8,7	31	229	4,7	9	273	3	285	18
IgG	170	1365	1362	7,2	30	1290	4	9	1371	2,9	1395	2
IgM	170	201	202	7	31	198	4,6	9	194	6,5	202	0
LDH	430	379	3,99	26	73	400	3,8	19	449	7,1	409	7,7
Lipasi	259	293	111	149	49	106	4,9	21	98	7,2	97	-66
Magnesio	375	2,04	2,04	7,9	76	2,09	7,7	24	2,08	4,9	2,04	0
Sodio	429	135	135	2,1	74	135	1,5	24	134	1,4	135	0
PCR	173	5	5,08	7,3	35	4,82	7,6	13	5,2	4,3	5,38	5,9
Potassio	433	3,82	3,8	3	74	3,82	2,1	24	3,77	2,1	3,72	-2,7
Proteine totali	442	6,85	6,85	3,8	74	7,07	2,9	24	6,6	3,6	6,4	-6,5
TAS	165	318	342	25,4	74	375	16,4	12	216	8,9	246	-22
Trigliceridi	448	117	117	5,6	69	118	3	23	121	6	127	8
Urea	460	55	56	6,7	73	57	3,7	11	56	3,9	55	0
<b>Immunochimica</b>												
					<b>Architect</b>			<b>UniCel Dx C880i</b>				
Ab-TG	108	1041	918	64,8	6	254	7,2	6	1629	28,6	1484	42,5
Ab-Tpo	108	924	880	67	6	1017	11,5	6	793	9,1	752	-18,6
AFP	196	13,71	13,6	11,7	22	15,32	7	20	13,62	9,9	13,38	-2,4
Ca 15-3	197	42,9	42	18,4	16	46,8	6,4	18	32	6,6	32,67	-24
Ca 19-9	199	53	43	55	15	150	9,2	19	44	9,7	43,7	-18
Ca 125	193	29,9	29,5	15,2	17	35,2	3,1	19	31	13,2	28,9	-3,3
CEA	202	8,79	8,71	14,7	22	9,69	7,3	18	8,55	9,4	9,64	9,7
Ferritina	182	192	193	13,9	14	226	7,2	19	156	7,3	141	-26
FSH	167	16,2	16	13,8	13	14,6	4,7	14	17,8	8,6	19,5	20
ft3	220	5,23	5,2	20,3	17	4,85	10,5	17	4,41	7,5	3,73	-28
ft4	220	15,38	15,2	17	17	14	9,5	16	12,6	11,8	11,4	-25
Insulina	88	25,3	28,7	39	7	28,9	17,5	7	28,9	5,2	29,5	16
LH	165	4	4	18	13	3,49	5,9	14	3,56	8,6	3,37	-16
Progesterone	157	27,9	27,8	12,1	12	26	8,6	14	31	13,2	31,8	13
Prolattina	164	10,9	11,1	16	13	12,2	10,1	14	10,5	5	9,91	-9
fPSA	174	0,16	0,15	30	20	0,15	8,6	18	0,22	8,9	0,14	-16
tPSA	201	2,81	2,8	12,7	19	2,77	4,3	19	3,37	8,7	2,64	-6
Testosterone	144	14,4	14,6	15	8	14,3	12,9	12	14	8,6	13,35	-7,7
TSH	219	8	7,75	11	18	7,39	3,6	17	7,78	8,5	7,55	-5,5

**Tabella 5**

Determinazioni eseguite routinariamente su popolazioni sovrapponibili di donatori: nel 2007 (n = 250) utilizzando Modular P, Modular E ed Architect (per i test immunochimici) e nel 2008 (n = 800) utilizzando DxC e DxI (per i test immunochimici). Sono riportati i principali parametri statistici delle due popolazioni (media, mediana, ds e CV%)

Parametro	Popolazione donatori 2007 (n = 250)				Popolazione donatori 2008 (n = 800)			
	media	mediana	ds	CV %	media	mediana	ds	CV %
<b>Chimica clinica</b>	<b>Modular P/E</b>				<b>UniCel DxC 880i</b>			
Acido urico	4,81	4,7	1,06	0,22	5,1	5,1	1,2	0,2
ALT	21,5	18	10,8	0,5	23,4	20	15,6	0,66
AST	21	20	6	0,28	22	20	9	0,41
Azotemia	34,7	35	8,6	0,2	33,3	32	10,2	0,3
Bilirubina diretta	0,18	0,17	0,07	0,42	0,12	0,11	0,05	0,45
Bilirubina totale	0,67	0,6	0,31	0,47	0,94	0,9	0,4	0,42
Cloro	104	104	2	0,01	103	104	4	0,03
Colesterolo HDL	54,6	53	13,6	0,24	51	50	14	0,28
Colesterolo totale	198	195	38	0,19	202	200	39	0,19
Creatinina	0,86	0,86	0,16	0,18	0,89	0,89	0,18	0,2
Fosfatasi alcalina	60,4	58	18,1	0,3	49,8	48	15,9	0,32
gGT	20,5	15	14,8	0,7	27	21	34	1,28
Glucosio	90	89	10,2	0,11	93	91	20	0,21
Potassio	4,35	4,37	0,29	0,06	4,24	4,21	0,35	0,08
Proteine totali	7,36	7,34	0,37	0,05	6,75	6,7	0,44	0,06
Sideremia	86,6	88	30,4	0,34	92,3	88	34	0,37
Sodio	142	142	1,65	0,01	139	139	2,27	0,01
Trigliceridi	102	85	75	0,73	102	84	62	0,61
<b>Immunochimica</b>	<b>Architect</b>				<b>UniCel DxC 880i</b>			
tT3	3,1	3,08	0,36	0,11	2,65	2,62	0,36	0,13
tT4	0,92	0,91	0,08	0,09	0,84	0,84	0,13	0,16
tPSA	1,23	0,77	1,44	1,17	1,24	0,76	2,1	1,7
TSH	1,85	1,41	1,06	0,57	2,09	1,68	2,1	1

clinica in esso contenuta.

La progressiva diffusione dei processi di integrazione e consolidamento ha certamente contribuito ad ampliare enormemente questa esigenza, coinvolgendo, spesso in un'unica soluzione, un numero sempre più elevato di analisi. Le dimensioni dei nuovi sistemi analitici integrati, seppure complessivamente più compatti degli analizzatori che sostituiscono, pongono talora problemi logistici. Tutto ciò può determinare situazioni a volte complesse e di difficile gestione dove opportuni e condivisibili indirizzi teorici si scontrano talora con limiti oggettivi e necessità contingenti.

Ciò non può e non deve naturalmente costituire una giustificazione per disattendere autorevoli linee guida, ma, al contrario, uno stimolo a trovare soluzioni percorribili che ci avvicinino il più possibile all'obiettivo facendo naturalmente tesoro delle difficoltà incontrate e degli errori commessi. E' solo in questa consapevolezza e per questo scopo che abbiamo ritenuto opportuno descrivere e condividere la nostra esperienza.

*Per corrispondenza:*

Dott. Gian Franco Fantini  
Istituto per la Sicurezza Sociale (Laboratorio di analisi cliniche e Centro Trasfusionale)  
Via Scialoja, 20 - 47893 Borgo Maggiore,  
Repubblica di San Marino  
Tel: 0549/994207 - Fax: 0549/994749  
E-mail: lab@smbmdr.sm

## BIBLIOGRAFIA

1. Piano Sanitario e Socio-Sanitario 2006-2008 della Repubblica di San Marino, Autorità Sanitaria (Segreteria di Stato per la Sanità, la Sicurezza Sociale, gli Affari Sociali e le Pari Opportunità) pag. 381
2. **NCCLS CLSI**. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second edition. NCCLS document C28-A2 (ISBN 1-56238-406-6). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2000
3. Sistema per la Garanzia della Qualità del Laboratorio Analisi/Centro Trasfusionale della Repubblica di San Marino. Procedura Tecnica (P.T.) n.12: Valutazione nuovi metodi e apparecchiature