

 IMMULITE[®] 2000

Thyroid Stimulating Immunoglobulins (TSI)

For use on IMMULITE[®] 2000 systems

SIEMENS

IMMULITE® 2000 TSI

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® 2000 Systems Analyzers — for the quantitative determination of thyroid stimulating autoantibodies specific to thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) in human serum or EDTA and lithium heparin plasma. The determination of thyroid stimulating autoantibodies, in conjunction with other clinical and laboratory findings, is used as an aid in the assessment of patients with suspected Graves' disease.

Catalog Number: **L2KSI2** (200 tests)

SMN: **10713448**

Test Code: **TSI** Color: **Dark Blue**

Summary and Explanation

Toxic diffuse goiter, also known as Graves' disease (GD), is an autoimmune disorder and the most common cause of hyperthyroidism. In GD, thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) bind to the TSH receptor (TSHR) and mimic TSH stimulation of the thyroid gland.¹ Because TSI induced thyroid hormone secretion is not controlled by negative feedback, such stimulation leads to GD hyperthyroidism.² The TSH receptor contains a large extracellular domain that presents epitopes for a variety of autoantibodies, including TSI and Thyroid Blocking Immunoglobulins (TBI).³ In contrast to TSI, TBI bind to the TSH receptor and inhibit TSH stimulation of thyroid cells, leading to hypothyroidism.^{4,5} TSHR autoantibody (TRAb) assays do not distinguish between TSI and TBI.⁶⁻⁸ The IMMULITE 2000 TSI assay utilizes recombinant human TSH receptors (hTSHR) for the specific detection of thyroid stimulating autoantibodies.

The clinical utility of TSI measurement includes a determination of the autoimmune etiology of thyrotoxicosis,⁹ monitoring Graves' patient therapy,¹⁰ prediction of remission or relapse,¹¹ confirmation of Graves' ophthalmopathy,¹² and prediction of hyperthyroidism in neonates.¹³

Principle of the Procedure

The IMMULITE 2000 TSI assay is an automated, two-cycle, chemiluminescent immunoassay. It employs a pair of recombinant hTSHR constructs in a bridging immunoassay format. The capture receptor is immobilized on the solid phase (polystyrene bead). The signal receptor is an alkaline phosphatase labeled recombinant hTSHR in a buffer solution.

In the first cycle, sample is incubated with the solid phase for 30 minutes, allowing the TSI in the sample to bind through one arm to the capture receptor. Next, centrifugal washes remove residual sample.

In the second cycle, the signal receptor is added to the reaction tube and incubated for 30 minutes. The complexed TSI bind the signal receptor through the second arm, forming a bridge. Unbound signal receptor is then removed by centrifugal washes.

Finally, chemiluminescent substrate is added to the reaction tube and a signal is generated in direct relation to the amount of TSI in the sample.

Incubation Cycles: 2 × 30 minutes

Time to first result: 65 minutes

Specimen Collection

The use of an ultracentrifuge is recommended to clear lipemic samples.

Hemolyzed samples may indicate mistreatment of a specimen before receipt by the laboratory; hence the results should be interpreted with caution.

Centrifuging serum samples before a complete clot forms may result in the presence of fibrin. To prevent erroneous results due to the presence of fibrin, ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation of samples. Some samples, particularly those from patients receiving anticoagulant therapy, may require increased clotting time.

Blood collection tubes from different manufacturers may yield differing values, depending on materials and additives, including gel or physical barriers, clot activators and/or anticoagulants. IMMULITE 2000 TSI has not been tested with all possible variations of tube types. Consult the section on Alternate Sample Types for details on tubes that have been tested.

Short drawn EDTA plasma samples may result in under-recovery of IMMULITE 2000 TSI results.

Volume Required: 50 µL serum or plasma.

Storage: 24 hours at 20-25°C; 7 days at 2–8°C; or at –20°C for 12 months.

The handling and storage information provided is based on data or references maintained by the manufacturer. It is the responsibility of the individual laboratory to use all available references and/or its own studies when establishing alternate stability criteria to meet specific needs.

Warnings and Precautions

For *in vitro* diagnostic use.



CAUTION! POTENTIAL BIOHAZARD

Contains human source material. Each donation of human blood or blood component was tested by FDA-approved methods for the presence of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2) as well as for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to hepatitis C virus (HCV). The test results were negative (not repeatedly reactive). No test offers complete assurance that these or other infectious agents are absent; this material should be handled using good laboratory practices and universal precautions.^{14–16}

Reagents: Store at 2–8°C. Dispose of in accordance with applicable laws.

Caution: This device contains material of animal origin and should be handled as a potential carrier and transmitter of disease.

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on siemens.com/healthcare.

Follow universal precautions, and handle all components as if capable of transmitting infectious agents. Source materials derived from human blood were tested by FDA approved methods or equivalent and found nonreactive for syphilis; for antibodies to HIV 1 and 2; for hepatitis B surface antigen; and for antibodies to hepatitis C.

Chemiluminescent Substrate: Avoid contamination and exposure to direct sunlight. (See insert.)

Water: Use distilled or deionized water.

Materials Supplied

Components are a matched set. Labels on the inside box are needed for the assay.

TSI Bead Pack (L2S112)

With barcode. 200 beads, coated with recombinant human TSH receptor. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KS12: 1 pack

TSI Reagent Wedge (L2SIA2)

With barcode. 11.5 mL buffer, with preservative. 11.5 mL alkaline phosphatase labeled recombinant human TSH receptor in buffer, with preservative. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KS12: 1 wedge

Before use, tear off the top of the label at the perforations, without damaging the barcode. Remove the foil seal from the top of wedge; snap the sliding cover down into the ramps on the reagent lid.

TSI Adjustors (L2SIL, L2SIH)

Two vials (low and high) containing lyophilized human monoclonal thyroid stimulating antibody in a bovine serum matrix, with preservative. Reconstitute each vial with **2.0 mL** distilled or deionized water. Mix by gentle swirling or inversion on a rotator for at least 30 minutes until the lyophilized material is fully dissolved. Stable at 2–8°C for 90 days after reconstitution, or for 4 months (aliquotted) at –20°C. Avoid repeated freeze/thaw cycles.

L2KS12: 1 set

Before making an adjustment, place the appropriate Aliquot Labels (supplied with the kit) on test tubes so that the barcodes can be read by the on-board reader.

TSI Controls (L2SIC1, L2SIC2)

Two vials each of 2 levels (low, and high) containing lyophilized human monoclonal thyroid stimulating antibody in a human serum matrix, with preservative.

Reconstitute each vial with **4.0 mL** distilled or deionized water. Mix by gentle swirling or inversion on a rotator for at least 30 minutes until the lyophilized material is fully dissolved. (No further dilution is required.) Stable at 2–8°C for 90 days after reconstitution, or for 6 months (aliquotted) at –20°C. Avoid repeated freeze/thaw cycles.

L2KSI2: 1 set

For the current Control ranges in IU/L, please refer to the Control insert.

Aliquot Labels with barcodes are supplied with the kit, for use with the Adjustors and Controls. Before use, place the appropriate Aliquot Labels on test tubes, so the barcodes can be read by the barcode reader on the IMMULITE 2000.

Kit Components Supplied Separately

Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

For the on-board dilution of patient samples exceeding the analytical measuring range of the assay. One vial, concentrated (ready-to-use), nonhuman protein/buffer matrix, with preservative. Storage: 30 days (after opening) at 2–8°C or 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2M2Z: 25 mL **L2M2Z4:** 55 mL

Barcode labels are provided for use with the diluent. Before use, place an appropriate label on a 16 × 100 mm test tube, so that the barcodes can be read by the on-board reader.

L2M2Z: 3 labels **L2M2Z4:** 5 labels

L2SUBM: Chemiluminescent Substrate

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Probe Cleaning Kit

LRXT: Reaction Tubes (disposable)

L2ZT: 250 Sample Diluent Test Tubes (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 Sample Diluent Tube Caps

Also Required

Distilled or deionized water; test tubes.

Assay Procedure

Note that for optimal performance, it is important to perform all routine maintenance procedures as defined in the IMMULITE 2000 Systems Operator's Manual.

See the IMMULITE 2000 Systems Operator's Manual for: preparation, setup, dilutions, adjustment, assay and quality control procedures.

Recommended Adjustment Interval:

4 weeks

Quality Control Samples: Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency.

Interpretation of Results

Standardization: This assay is traceable to World Health Organization (WHO) 2nd International Standard for Thyroid Stimulating Antibody, National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) Code: 08/204.

Assay Cut-Off: The sera from 164 treated Graves' disease patients and 270 individuals with other thyroid or autoimmune diseases were evaluated to establish a cut-off for hyperthyroid GD patients. Based on a receiver operating characteristic (ROC) curve, an optimal cut-off of 0.55 IU/L was selected.

Expected Values

A total of 842 serum samples from apparently healthy males (n = 151), non-pregnant females (n = 155), first trimester (n = 169), second trimester (n = 191), and third trimester (n = 176) pregnant donors were analyzed using the IMMULITE 2000 TSI assay. The results from this study suggest a nonparametric 97.5th percentile of < 0.10 IU/L.

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

Limitations

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all

immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should be used in combination with the clinical examination, patient medical history, and other findings.

Performance Data

See Tables and Graphs for data *representative* of the assay's performance. Results are expressed in IU/L. (Unless otherwise noted, all were generated on serum samples.)

Detection Limits:

Limit of Blank (LoB) = 0.03 IU/L

Limit of Detection (LoD) = 0.06 IU/L

Limit of Quantitation (LoQ) = 0.10 IU/L

LoB, LoD, and LoQ were determined in accordance with Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP17-A2.¹⁷

Reportable Range: 0.10–40 IU/L

Samples with results > 40 IU/L may be diluted on-board with Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4) and reassayed. Because of the heterogeneity of TSHR autoantibodies, certain patient samples may exhibit a non-linear dilution.

Samples with results < 0.10 IU/L will be reported as "< 0.10 IU/L" by the instrument.

High-dose Hook Effect: No effect up to 800 IU/L

Precision: Precision was evaluated according to CLSI guideline EP5-A2.¹⁸ Serum samples were assayed in duplicate over the course of 20 days, 2 runs per day, for a total of 40 runs and 80 replicates (see Precision table).

Cross Reactivity: The cross reactivity of the IMMULITE 2000 TSI assay with FSH, LH, TSH, hCG, anti-TG, and anti-TPO was determined by adding these hormones to TSI-free human serum (see Cross Reactivity table for representative data).

Clinical Sensitivity and Specificity:

Serum samples from 236 treated and untreated Graves' disease patients, 138 individuals with other thyroid or autoimmune diseases (10 Addison's Disease, 20 Sjögren's disease, 9 chronic thyroiditis, 2 multinodular goiter, 12 thyroid cancer, 10 Type 1 diabetes, 10 Systemic Lupus Erythematosus, 10 Rheumatoid Arthritis, 20 Celiac disease, 15 Crohn's disease, 10 Ulcerative Colitis, 10 Pernicious Anemia) and 200 apparently healthy individuals were evaluated. The TSI values for the patients with other thyroid or autoimmune diseases had an upper limit of 0.39 IU/L. At 0.55 IU/L cut-off, the clinical sensitivity and specificity were 98.3% (232/236) and 99.7% (337/338) respectively (see Sensitivity and Specificity table).

Bilirubin: Presence of conjugated and unconjugated bilirubin in concentrations up to 40 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Hemolysis: Presence of hemoglobin at a concentration of 200 mg/dL may affect recovery.

Lipemia: Presence of triglycerides in concentrations up to 1000 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Rheumatoid Factor: Samples containing up to 200 IU/mL of Rheumatoid Factors cause no interference.

Alternate Sample Type: To assess the effect of alternate sample types, 40 matched sets of samples from patients with Graves' disease were drawn into lithium heparin, EDTA, and BD SST Vacutainer® tubes. All samples were analyzed by the IMMULITE 2000 TSI assay, with the following results:

(Li Heparin) = 0.98 (Serum) – 0.00 IU/L

r = 0.995

(EDTA) = 1.04 (Serum) – 0.01 IU/L

r = 0.995

(SST) = 0.99 (Serum) – 0.01 IU/L

r = 0.991

This study showed 100% positive and negative agreements between all samples collected in serum, lithium heparin, EDTA and SST tubes.

Method Comparison: The IMMULITE 2000 TSI assay was compared to the Thyretain™ TSI Reporter BioAssay on 244 serum samples from patients with Graves' and other thyroid or autoantibody diseases (see Method Comparison table).

References

1) B. R. Smith, R. Hall, Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease, *Lancet*, 304:427-430, 1974. 2) B. Rapoport, G.D. Chazenbalk, J. C. Jaume, S. M. McLachlan, The thyrotropin receptor: interaction with thyrotropin and autoantibodies, *Endocr. Rev.*, 19:673-716, 1998. 3) M. Evans, J. Sanders, T. Tagami, P. Sanders, S. Young, E. Roberts, J. Wilmot, X. Hu, K. Kabelis, J. Clark, S. Holl, T. Richards, A. Collyer, J. Furmaniak, B. R. Smith, Monoclonal autoantibodies to the TSH receptor, one with stimulating activity and one with blocking activity, obtained from the same blood sample, *Clin. Endocrin.*, 73:404-412, 2010. 4) J. Orgiazzi, D. E. Williams, I. J. Chopra, D. H. Solomon, Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease, *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 42: 341-354, 1976. 5) K. Endo, K. Kasagi, J. Konishi, K. Ikekubo, O. Tatsuyo, Y. Takeda, T. Mori, K. Torizuka, Detection and properties of TSH binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 46:734-739, 1978. 6) C. Massart, R. Sapin, J. Gibassier, A. Agin, M. d'Herbomez, Intermethod variability in TSH-receptor antibody measurement: Implication for the diagnosis of Graves disease and for the follow-up of Graves ophthalmopathy, *Clin. Chem.*, 55:183-186, 2009. 7) K. Kamijo, H. Murayama, T. Uzu, K. Togashi, P. D. Olivo, G. J. Kahaly, Similar clinical performance of a novel chimeric thyroid-stimulating hormone receptor bioassay and an automated thyroid-stimulating hormone receptor binding assay in Graves' disease, *Thyroid*, 21:1-5, 2011. 8) N. G. Morgenthaler, S. C. Ho, W. B. Minich, Stimulating and blocking TSH-receptor autoantibodies from patients with Graves' disease and autoimmune hypothyroidism have very similar concentration, TSH-receptor affinity and binding sites, *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 92:1058-1065, 2007. 9) J. Ginsberg, Diagnosis and management of Graves' disease, *Canad. Med. Assoc. J.*, 168(5):575-585, 2003. 10) P. Laurberg, G. Wallin, L. Tallstedt, M. Abraham-Nordling, G. Lundell, O. Tørring, TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study, *Euro. J. Endocrinol.*, 158:69-75, 2008. 11) C. Giuliani, D. Cerrone, N. Harii, M. Thornton, L.D. Kohn, N.M. Dagia, I. Bucci, M. Carpentieri, B. Di Nanno, A. Di Blasio, P. Vitti, F. Monaco, G. Napolitano, A TSHR-LH/CGR chimera that measures functional thyroid-stimulating autoantibodies (TSAb) can predict remission or recurrence in Graves' patients

undergoing antithyroid drug (ATD) treatment, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97(7):E1080-E1087, 2012. 12) A.K. Eckstein, M. Plicht, H. Lax, M. Neuhauser, K. Mann, S. Lederbogen, C. Heckmann, J. Esser, N. G. Morgenthaler, Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91(9):3464-3470, 2006. 13) M.R. Bjørgaas, H. Farstad, S.C. Christiansen, H-G.K. Blaas, Impact of thyrotropin receptor antibody levels on fetal development in two successive pregnancies in a woman with Graves' disease, *Horm. Res. Paediatr.*, 79:39-43, 2012. 14) Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*, 1988;37:377-82, 387-8. 15) Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3. 16) Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030. 17) EP17-A2: Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition, CLSI, Wayne, PA, 2012. 18) EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition, CLSI, Wayne, PA, 2004.

This product or portions thereof is manufactured under license from RSR Ltd., Cardiff, UK, under European Patent Number 1021721 and US Patent Number 6844162 and foreign equivalents of these patent rights.

Technical Assistance

Outside the United States, contact your National Distributor.

siemens.com/healthcare

The Quality System of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. is certified to ISO 13485.

Tables and Graphs

Precision (IU/L)

Sample ⁶	Mean ³ (IU/L)	Repeatability ¹		Within-Lab ²	
		SD ⁴	%CV ⁵	SD	%CV
1	0.34	0.02	7.0	0.03	8.3
2	0.69	0.03	4.1	0.03	5.0
3	1.57	0.07	4.4	0.08	5.3
4	4.43	0.18	4.0	0.26	5.9
5	7.80	0.27	3.5	0.42	5.4
6	29.09	1.91	6.6	2.11	7.3

Cross Reactivity

Cross Reactivity Compound ¹	IU/L Added ²	Apparent Dose ³ (IU/L)
Follicle Stimulating Hormone (FSH)	750	0.01
Luteinizing Hormone (LH)	500	ND
Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)	0.14	ND
Human Chorionic gonadotropin (hCG)	100,000	0.01
Anti-Thyroglobulin (aTG)	2,000,000	ND
Anti-Thyroid Peroxidase (aTPO)	2,000,000	ND

ND: Not Detected⁴

Sensitivity and Specificity

IMMULITE 2000 TSI	Diagnostic Accuracy ¹	
	Positive ²	Negative ³
	Positive	232
Negative	4	337

Overall:⁴ 99.1%
Sensitivity:⁵ 98.3%
Specificity:⁶ 99.7%

Method Comparison

IMMULITE 2000 TSI	Thyretain™ TSI Reporter BioAssay	
	Positive ¹	Negative ²
	Positive	128
Negative	1	106

Overall Agreement:³ 95.90%
Positive % Agreement:⁴ 99.22%
Negative % Agreement:⁵ 92.17%

Deutsch. Präzision: ¹Wiederholbarkeit, ²Innerhalb des Labors, ³Mittelwert, ⁴SA, ⁵%VK.

⁶Probe. **Kreuzreaktivität:** ¹Kreuzreagierende Substanz, ²IU/l Zusatz, ³Nachgewiesene Konzentration, ⁴n.n.: Nicht nachweisbar.

Sensitivität und Spezifität: ¹Relative Richtigkeit, ²Positiv, ³Negativ, ⁴Insgesamt, ⁵Sensitivität, ⁶Spezifität. **Methodenvergleich:**

¹Positiv, ²Negativ, ³Übereinstimmung insgesamt, ⁴Positive Übereinstimmung %, ⁵Negative Übereinstimmung %.

Español. Precisión: ¹Repetibilidad,

²Intralaboratorio, ³Media, ⁴DE, ⁵CV (%), ⁶Muestra.

Reactividad cruzada: ¹Compuesto de reactividad cruzada, ²IU/l añadido, ³Dosis aparente, ⁴ND: No detectado. **Especificidad y sensibilidad:** ¹Precisión diagnóstica, ²Positivo, ³Negativo, ⁴General, ⁵Sensibilidad, ⁶Especificidad. **Comparación de métodos:**

¹Positivo, ²Negativo, ³Concordancia global, ⁴% de concordancia positiva, ⁵% de concordancia negativa.

Français. Précision : ¹Répétabilité, ²En laboratoire, ³Moyenne, ⁴ET, ⁵% CV, ⁶Échantillon.

Reactivité croisée : ¹Composé pouvant avoir une réactivité croisée, ²IU/l ajouté, ³Concentration apparente, ⁴ND: non détecté.

Sensibilité et spécificité : ¹Precision diagnostique, ²Positifs, ³Négatifs, ⁴Global, ⁵Sensibilité, ⁶Spécificité. **Comparaison des méthodes :** ¹Positifs, ²Négatifs, ³Accord global, ⁴% accords positifs, ⁵% accords négatifs.

Italiano. Precisione: ¹Ripetibilità, ²Intralaboratorio, ³Media, ⁴DS, ⁵%CV. ⁶Campione.

Cross-reattività: ¹Composto cross-reattività, ²IU/L aggiunto. ³Dose evidente, ⁴NR: non rilevato. **Sensibilità e specificità:** ¹Precisione diagnostica, ²Positivi, ³Negativi, ⁴Complessivo, ⁵Sensibilità, ⁶Specificità. **Comparazione di metodi:** ¹Positivi, ²Negativi, ³Correlazione complessiva, ⁴% correlazione positiva, ⁵% correlazione negativa.

Português. Precisão: ¹Repetibilidade, ²Intralaboratorial, ³Média, ⁴DP, ⁵%CV. ⁶Amostra.

Reatividade cruzada: ¹Composto de reatividade cruzada, ²IU/l adicionado, ³Dose aparente, ⁴ND: Não detetado. **Sensibilidade e especificidade:**

¹Exatidão do diagnóstico, ²Positivo, ³Negativo, ⁴Global, ⁵Sensibilidade, ⁶Especificidade.

Comparação de métodos: ¹Positivo, ²Negativo, ³Concordância global, ⁴% de concordância positiva, ⁵% de concordância negativa.

Deutsch

TSI

Verwendungszweck: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE® 2000 Analysesysteme – zur quantitativen Bestimmung von schilddrüsenstimulierenden Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TSHR) in Humanserum oder EDTA- und Lithium-Heparin-Plasma. Das Ergebnis der Bestimmung von schilddrüsenstimulierenden Autoantikörpern wird in Verbindung mit anderen klinischen und Laborwerten zur Beurteilung eines Patienten mit Verdacht auf Morbus Basedow (Graves' Disease, GD) herangezogen.

Katalognummer: **L2KSI2** (200 Tests)

SMN: **10713448**

Testcode: **TSI** Farbe: **Dunkelblau**

Zusammenfassung und Erläuterung

Die toxische diffuse Struma, auch als Morbus Basedow (GD) bekannt, ist eine Autoimmunerkrankung und stellt die häufigste Ursache einer Hyperthyreose dar. Bei Morbus Basedow (GD) binden die schilddrüsenstimulierenden Immunglobuline (TSI) an den TSH-Rezeptor (TSHR) und ahmen die TSH-Stimulation der Schilddrüse nach.¹ Die durch TSI induzierte Sekretion der Schilddrüsenhormone wird jedoch nicht durch die negative Rückkopplung reguliert und führt zur Basedow-Hyperthyreose (GD).² Der TSH-Rezeptor besitzt eine große extrazelluläre Domäne, die Epitope für verschiedene Autoantikörper wie schilddrüsenstimulierende (TSI) und schilddrüsenblockierende Immunglobuline (TBI) enthält.³ Im Gegensatz zu den TSI binden TBI an den TSH-Rezeptor und hemmen die Stimulation der Schilddrüsenzellen durch TSH, sodass es zur Hypothyreose kommt.^{4,5} Herkömmliche TSHR-Autoantikörper (TRAb)-Assays unterscheiden nicht zwischen TSI und TBI.⁶⁻⁸ Der IMMULITE 2000 TSI-Assay

verwendet rekombinante humane TSH-Rezeptoren (hTSHR) für den spezifischen Nachweis von schilddrüsenstimulierenden Autoantikörpern.

Die Bestimmung von TSI dient differenzialdiagnostisch zur Abgrenzung einer immunogenen, auch als Morbus Basedow bezeichneten, von einer nicht-immunogenen Hyperthyreose,⁹ der Verlaufs- und Therapiekontrolle von M. Basedow-Patienten,¹⁰ der Vorhersage einer Remission oder eines Rezidivs der Erkrankung,¹¹ der Bestätigung der endokrinen Orbitopathie, als eine mit dem Morbus Basedow assoziierten Augenerkrankung¹² und der Vorhersage einer fetalen/neonatalen Hyperthyreose.¹³

Grundlagen des Verfahrens

Der IMMULITE 2000 TSI-Assay ist ein automatischer, Zwei-Schritt-Chemilumineszenz-Immunoassay. Er verwendet ein Paar rekombinanter hTSHR-Konstrukte in einem überbrückenden Immunoassay-Format. Der Bindungsrezeptor wird auf der festen Phase (Polystyrol-Kügelchen) immobilisiert. Als Signalrezeptor fungiert ein mit alkalischer Phosphatase markierter rekombinanter hTSHR in Puffer.

Im ersten Schritt wird die Probe 30 Minuten mit der festen Phase inkubiert, damit TSI in der Probe über einen Arm an den Bindungsrezeptor gebunden werden kann. Dann werden ungebundene Bestandteile mittels Zentrifugalreinigung entfernt.

Im zweiten Schritt wird der Signalrezeptor zum Reaktionsgefäß hinzugegeben und 30 Minuten inkubiert. Komplexierte TSI binden über ihren zweiten Arm an den Signalrezeptor und bilden dabei eine Art Brücke. Ungebundener Signalrezeptor wird anschließend mittels Zentrifugalreinigung entfernt.

Abschließend wird das Chemilumineszenz-Substrat in das Reagenzröhrchen gegeben und es wird ein Signal erzeugt, das der TSI-Menge in der Probe proportional ist.

Inkubationszyklen: 2 × 30 Minuten
Zeit bis zum ersten Ergebnis: 65 Minuten

Probengewinnung

Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen.

Bei hämolysierten Proben besteht die Möglichkeit einer unsachgemäßen Handhabung vor Eintreffen im Labor, daher sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnseln führen. Um fehlerhaften Analyseergebnissen infolge von Gerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantientherapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können differierende Werte verursachen. Dies hängt von den verwendeten Materialien und Additiven (Gel oder physische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und/oder Antikoagulantien) ab.

IMMULITE 2000 TSI wurde nicht mit allen möglichen Röhrchenvarianten getestet. Ausführliche Informationen zu den getesteten Röhrchen finden Sie im Abschnitt Andere Probenpen.

Die Verwendung unzureichend gefüllter EDTA-Röhrchen mit Plasmaproben kann zu einer erniedrigten Wiederfindung von IMMULITE 2000 TSI-Ergebnissen führen.

Erforderliche Menge: 50 µl Serum oder Plasma.

Lagerung: 24 Stunden bei 20–25°C; 7 Tage bei 2–8°C; oder 12 Monate bei –20°C.

Die Informationen zur Handhabung und Lagerung dienen als Orientierungshilfe für den Benutzer und beruhen auf vom Hersteller ermittelten Daten oder Referenzen. Jedes Labor ist selbst dafür verantwortlich, bei der Entwicklung von alternativen Probenstabilitätskriterien alle verfügbaren Referenzen und/oder eigene Studien zu verwenden, um die spezifischen Anforderungen zu erfüllen.

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Zur Verwendung für die *in vitro*-Diagnostik.



VORSICHT! BIOLOGISCHES RISIKOMATERIAL

Enthält Material humanen Ursprungs. Alle Blutspenden oder Blutkomponenten menschlicher Herkunft wurden nach FDA-genehmigten Methoden auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen die HI-Viren Typ 1 (HIV-1) und Typ 2 (HIV-2) sowie von Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) und Antikörpern gegen den Hepatitis C-Virus (HCV) getestet. Die Testergebnisse waren negativ (nicht wiederholt reaktiv). Durch keinen Test kann das Vorhandensein dieser oder anderer infektiöser Stoffe vollständig ausgeschlossen werden. Dieses Material ist mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen und gemäß der allgemein anerkannten guten Laborpraxis zu handhaben.^{14–16}

Reagenzien: Bei 2–8°C lagern. Gemäß geltender Gesetze entsorgen.

Vorsicht: Dieses Produkt enthält Material tierischen Ursprungs und sollte als potenziell infektiös behandelt werden.

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) sind unter siemens.com/healthcare erhältlich.

Unter Einhaltung der geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgen. Die generell geltenden Vorsichtsmaßnahmen sind einzuhalten und alle Komponenten als potenziell infektiös zu behandeln. Alle aus menschlichem Blut gewonnenen Materialien wurden mithilfe von FDA-genehmigten Methoden auf Syphilis, Antikörper gegen HIV-1 und HIV-2, Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Hepatitis-C-Antikörper getestet und als negativ befundet.

Chemilumineszenz-Substrat:

Kontamination und direkte Sonneneinstrahlung vermeiden. (Siehe Packungsbeilage.)

Wasser: Destilliertes oder deionisiertes Wasser verwenden.

Mittelgelieferte Materialien

Die Bestandteile sind aufeinander abgestimmt. Die Aufkleber auf der Innenverpackung werden zur Testdurchführung gebraucht.

TSI-Kügelchen-Packung (L2SI12)

Mit Barcode. 200 Kügelchen, mit rekombinantem humanem TSH-Rezeptor beschichtet. Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.

L2KSI2: 1 Packung

TSI-Reagenzbehälter (L2SIA2)

Mit Barcode. 11,5 ml Puffer, mit Konservierungsstoff. 11,5 ml mit alkalischer Phosphatase markierter rekombinanter humaner TSH-Rezeptor in Puffer mit Konservierungsstoff. Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.

L2KSI2: 1 Behälter

Vor Gebrauch den Aufkleber an der Perforation abreißen, ohne dabei die Barcodierung zu beschädigen. Die Folie von der Oberseite des Behälters entfernen. Den Schiebedeckel nach unten in die Führung des Reagenziendeckels einrasten lassen.

TSI-Kalibratoren (L2SIL, L2SIH)

Zwei Fläschchen (mit Kalibratoren für niedrige und hohe Werte) mit einem lyophilisierten humanen, monoklonalen schilddrüsenstimulierenden Antikörper in einer Rinderserummatrix mit Konservierungsstoffen. Jedes Fläschchen mit **2,0 ml** destilliertem oder entionisiertem Wasser rekonstituieren. Für mindestens 30 Minuten durch sanftes Schwenken oder Umdrehen auf einem Rotator mischen, bis das lyophilisierte Material vollständig aufgelöst ist. Nach Rekonstituierung 90 Tage bei 2–8°C, sonst 4 Monate (aliquotiert) bei –20°C haltbar. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden.

L2KSI2: 1 Set

Vor der Kalibrierung die entsprechenden Aufkleber (dem Kit beiliegend) auf Glasröhrchen kleben, sodass die Barcodes vom Barcodeleser des Systems gelesen werden können.

TSI-Kontrollen (L2SIC1, L2SIC2)

Zwei Fläschchen, lyophilisiert, mit jeweils 2 Konzentrationen (niedrig und hoch) mit humanem, monoklonalem schilddrüsenstimulierenden Antikörper in

einer humanen Serummatrix mit Konservierungsstoffen.

Jedes Fläschchen mit **4,0 ml** destilliertem oder entionisiertem Wasser rekonstituieren. Für mindestens 30 Minuten durch sanftes Schwenken oder Umdrehen auf einem Rotator mischen, bis das lyophilisierte Material vollständig aufgelöst ist. (Eine weitere Verdünnung ist nicht erforderlich.) Nach Rekonstituierung 90 Tage bei 2–8°C, sonst 6 Monate (aliquotiert) bei –20°C haltbar. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden.

L2KSI2: 1 Set

Die aktuellen Kontrollbereiche in IU/l bitte der entsprechenden Beilage entnehmen.

Aliquot-Aufkleber mit Barcodes sind im Lieferumfang des Sets enthalten und sind für Kalibratoren und Kontrollen vorgesehen. Vor Gebrauch dieser die entsprechenden Aliquot-Aufkleber auf die Teströhrchen kleben, sodass die Barcodes vom Barcodeleser des IMMULITE 2000 abgelesen werden können.

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Zur on-board Verdünnung von Patientenproben, die den analytischen Messbereich des Assays überschreiten. Ein Fläschchen mit einer konzentrierten (gebrauchsfertigen), nicht-humanen Protein-/Puffermatrix und Konservierungsstoffen. Lagerung: 30 Tage (nach dem Öffnen) bei 2–8°C oder 6 Monate (aliquotiert) bei –20°C.

L2M2Z: 25 ml **L2M2Z4:** 55 ml

Barcode-Aufkleber für die Verdünnungslösung sind im Lieferumfang enthalten. Vor Gebrauch einen entsprechenden Aufkleber auf ein 16 x 100 mm Teströhrchen aufkleben, sodass die Barcodes vom Barcodeleser des Systems gelesen werden können.

L2M2Z: 3 Aufkleber **L2M2Z4:** 5 Aufkleber

L2SUBM: Chemilumineszenz-Substrat

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Nadel-Reinigungsmodul

LRXT: (Einmal-)Reaktionsgefäße

L2ZT: 250 Teströhrchen zur Probenverdünnung (16 x 100 mm)

L2ZC: 250 Verschlüsse für Teströhrchen zur Probenverdünnung

Ebenfalls benötigt
Destilliertes bzw. deionisiertes Wasser;
Teströhrchen.

Testdurchführung

Für eine optimale Funktion des Gerätes ist unbedingt zu beachten, dass die Wartungen, wie im Handbuch für IMMULITE 2000 Systeme beschrieben, regelmäßig durchgeführt werden.

Die Angaben zur Vorbereitung, Einrichtung, Verdünnung, Kalibration, Test- und Qualitätskontrollverfahren entnehmen Sie bitte dem Handbuch für IMMULITE 2000 Systeme.

Empfohlenes Kalibrationsintervall:
4 Wochen

Proben zur Qualitätskontrolle: Jeweils gültige gesetzlichen Bestimmungen oder Akkreditierungsanforderungen sind bei der Festlegung der Intervalle zur Durchführung der Qualitätskontrollen zu berücksichtigen.

Interpretation der Ergebnisse

Rückführbarkeit: Dieser Assay ist auf den 2. Internationalen Standard der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für schilddrüsenstimulierende Antikörper, National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) Code: 08/204, rückführbar.

Entscheidungsgrenze: Die Seren von 164 behandelten Patienten mit Morbus Basedow und 270 Patienten mit anderen Schilddrüsen- oder Autoimmunerkrankungen wurden getestet, um einen Cutoff-Wert für Patienten mit M. Basedow (GD) zu ermitteln. Auf der Grundlage einer Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) wurde ein optimaler Cutoff-Wert von 0,55 IU/l ausgewählt.

Erwartete Werte

Insgesamt 842 Serumproben von gesunden männlichen Freiwilligen (n = 151), nicht schwangeren Freiwilligen (n = 155), Schwangeren im ersten Trimester (n = 169), Schwangeren im zweiten Trimester (n = 191) und Schwangeren im dritten Trimester (n = 176) wurden mit dem IMMULITE 2000 TSI-Assay analysiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen nicht-

parametrischen Bereich der 97,5. Perzentile von < 0,10 IU/l an.

Betrachten Sie diese Grenzwerte nur als *Richtlinien*. Jedes Labor sollte eigene Referenzbereiche ermitteln.

Einschränkungen

Heterophile Antikörper in Humanseren können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und Interferenzerscheinungen innerhalb des „in vitro“-Immunoassays verursachen. [Siehe Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Proben von Patienten, die häufig mit Tier- bzw. Tierserumprodukten zu tun haben, können die erwähnten Interferenzen verursachen und zu anomalen Resultaten führen. Die verwendeten Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert ist. Dennoch können potentiell Interaktionen zwischen selteneren Seren und den Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit dem Assay erhaltenen Ergebnisse in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden gesehen werden.

Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit *repräsentativen* Daten für den Assay. Die Ergebnisse werden in IU/l angegeben. (Alle Daten wurden – sofern nicht anders angegeben – aus Serumproben gewonnen.)

Nachweisgrenzen:

Leerwertgrenze (LoB, Limit of Blank) = 0,03 IU/l

Nachweisgrenze (LoD, Limit of Detection) = 0,06 IU/l

Funktionale Sensitivität (LoQ, Limit of Quantitation) = 0,10 IU/l

LoB, LoD und LoQ wurden in Übereinstimmung mit dem Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP17-A2 ermittelt.¹⁷

Messbereich: 0,10–40 IU/l

Proben mit Ergebnissen von > 40 IU/l können mit Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4) verdünnt und erneut getestet werden. Aufgrund der Heterogenität von

TSHR-Autoantikörpern können bestimmte Patientenproben eine nicht lineare Verdünnung zeigen.

Proben mit Ergebnissen von < 0,10 IU/l werden vom Gerät als „< 0,10 IU/l“ ausgegeben.

High-Dose-Hook-Effekt: Kein Effekt bis zu 800 IU/l

Präzision: Die Präzision wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP5-A2 ermittelt.¹⁸ Serumproben wurden innerhalb von 20 Tagen mit jeweils 2 Testansätzen zweifach gemessen (insgesamt 40 Bestimmungen und 80 Replikate, siehe Tabelle „Präzision“).

Kreuzreaktivität: Die Kreuzreaktivität des IMMULITE 2000 TSI-Assays mit FSH, LH, TSH, hCG, anti-TG und anti-TPO wurde durch die Zugabe dieser Substanzen zu TSI-freien Humanseren ermittelt. (Repräsentative Daten sind in der Tabelle „Kreuzreaktivität“ enthalten).

Klinische Sensitivität und Spezifität: Serumproben von 236 behandelten und unbehandelten Patienten mit Morbus Basedow, 138 Patienten mit anderen Schilddrüsen- oder Autoimmunerkrankungen (10 Morbus Addison, 2 Sjögren-Syndrom, 9 chronische Thyroiditis, 2 Knotenstruma, 12 Schilddrüsenkrebs, 10 Diabetes Typ 1, 10 Systemischer Lupus erythematodes, 10 Rheumatische Arthritis, 2 Zöliakie, 15 Morbus Crohn, 10 Colitis ulcerosa, 10 Perniziöse Anämie) sowie 200 scheinbar gesunde Patienten wurden getestet. Die TSI-Werte der Patienten mit anderen Schilddrüsen- oder Autoimmunerkrankungen wiesen einen oberen Grenzwert von 0,39 IU/l auf. Bei einem Cutoff-Wert von 0,55 IU/l lag die klinische Sensitivität und Spezifität bei 98,3 % (232/236) bzw. 99,7 % (337/338), (siehe Tabelle „Sensitivität und Spezifität“).

Bilirubin: Konjugiertes oder nicht konjugiertes Bilirubin in Konzentrationen von bis zu 40 mg/dl hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selber ist.

Hämolyse: Hämoglobinkonzentrationen von 200 mg/dl können die Wiederfindung beeinflussen.

Lipämie: Triglyceride haben in Konzentrationen bis zu 1000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Rheumafaktor: In Proben vorhandene Rheumafaktoren mit einer Konzentration von bis zu 200 IU/ml führen zu keinen Interferenzen.

Andere Probenotypen: Um den Einfluss anderer Probenotypen zu testen, wurden 40 gepaarte Probensätze von Patienten mit Morbus Basedow mit Lithium-Heparin-, EDTA- und BD SST Vacutainer®-Röhrchen entnommen. Alle Proben wurden mit dem IMMULITE 2000 TSI-Assay analysiert und lieferten folgende Ergebnisse:

(Li-Heparin) = 0,98 (Serum) – 0,00 IU/l

r = 0,995

(EDTA) = 1,04 (Serum) – 0,01 IU/l

r = 0,995

(SST) = 0,99 (Serum) – 0,01 IU/l

r = 0,991

Diese Studie ergab 100 % Übereinstimmung aller positiven und negativen Proben, die mit Serum-, Lithium-Heparin-, EDTA- und SST-Röhrchen entnommen wurden.

Methodenvergleich: Der IMMULITE 2000 TSI-Assay wurde mit dem Thyretain™ TSI Reporter BioAssay anhand von 244 Serumproben von Patienten mit Morbus Basedow und anderen Schilddrüsen- oder Autoimmunerkrankungen verglichen (siehe Tabelle „Methodenvergleich“).

Technische Unterstützung

Wenden Sie sich außerhalb der USA an Ihren nationalen Händler.

siemens.com/healthcare

Das Qualitätsmanagement-System der Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. ist zertifiziert nach DIN EN ISO 13485.

Español

TSI

Uso previsto: Para uso diagnóstico *in vitro* con los sistemas IMMULITE® 2000 en la determinación cuantitativa de autoanticuerpos estimulantes de la tiroides específicos para el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR) en suero humano o plasma EDTA o con heparina de litio. La determinación de los autoanticuerpos estimulantes dirigidos a la tiroides en conjunto con otros descubrimientos clínicos y de laboratorio se usa como ayuda en la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad de Graves.

Referencia: **L2KSI2** (200 pruebas)

SMN: **10713448**

Código de la prueba: **TSI**

Color: **azul oscuro**

Resumen y explicación de la prueba

El bocio difuso tóxico, también conocido como enfermedad de Graves (GD), es un trastorno autoinmune y la causa más común de hipertiroidismo. En la GD, las inmunoglobulinas estimuladoras de la tiroides (TSI) se une al receptor de la TSH (TSHR) e imitan la estimulación sobre la TSH de la glándula tiroidea¹. Dado que la secreción de la hormona tiroidea inducida por la TSI no está controlada por retroalimentación negativa, esa estimulación provoca hipertiroidismo por GD². El receptor de la TSH contiene un gran dominio extracelular que presenta epítopos para una serie de autoanticuerpos, incluida la TSI y las inmunoglobinas bloqueadoras de tiroides (TBI)³. A diferencia de la TSI, la TBI se une al receptor de la TSH e inhibe la estimulación de esta última sobre las células tiroideas, lo que provoca hipotiroidismo^{4,5}. Los ensayos de anticuerpos del TSHR (TRAb) no distinguen entre TSI y TBI⁶⁻⁸. El ensayo de IMMULITE 2000 TSI utiliza receptores de la TSH recombinante humana (hTSHR) para la detección específica de autoanticuerpos estimulantes dirigidos a la tiroides.

La utilidad clínica de la medición de TSI incluye una determinación de la etiología autoinmune de tirotoxicosis⁹, la monitorización del tratamiento del paciente con enfermedad de Graves¹⁰, la predicción de remisión o recaída¹¹, la confirmación de oftalmopatía de Graves¹² y la predicción de hipertiroidismo en neonatos¹³.

Principio del procedimiento

El análisis IMMULITE 2000 TSI es un inmunoensayo quimioluminiscente, automatizado de dos ciclos. Emplea un par de construcciones de hTSHR recombinantes en un formato de inmunoensayo en puente. El receptor de captura es inmovilizado en la fase sólida (microesferas de poliestireno). El receptor de la señal es un hTSHR recombinante marcado con fosfatasa alcalina en una solución tampón.

En el primer ciclo, la muestra se incuba con la fase sólida durante 30 minutos, permitiendo que la TSI de la muestra se una a través de un extremo al receptor de captura. A continuación, los lavados en la centrifuga eliminan los restos de la muestra.

En el segundo ciclo, la muestra se incuba de la señal al tubo de reacción y se incuba durante 30 minutos. La TSI en complejo se une al receptor de la señal a través del segundo extremo formando un puente. El receptor de la señal que no se ha unido se elimina mediante lavados en la centrifuga.

Finalmente, se añade sustrato quimioluminiscente al tubo de reacción y se genera una señal en relación directa con la cantidad de TSI presente en la muestra.

Ciclos de incubación: 2 × 30 minutos
Tiempo para el primer resultado: 65 minutos

Recogida de la muestra

Se recomienda utilizar una ultracentrífuga para limpiar las muestras lipémicas.

Las muestras hemolizadas pueden indicar un deterioro de la muestra anterior a su recepción en el laboratorio; en ese caso, los resultados deben interpretarse con precaución.

Si se centrifugan las muestras de suero antes de que se forme totalmente el coágulo, puede aparecer fibrina. Para evitar resultados erróneos debido a la presencia de fibrina, es preciso asegurarse de que la formación de coágulos ha finalizado completamente antes de centrifugar las muestras. Algunas muestras, particularmente aquellas de pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante, pueden requerir mayor tiempo de coagulación.

Los tubos de recogida de sangre de fabricantes distintos pueden producir valores diferentes, en función de los materiales y los aditivos, que incluyen gel o barreras físicas, activadores de coágulos y/o anticoagulantes. El IMMULITE 2000 TSI no se ha analizado con todas las variaciones posibles de tipos de tubos. Consulte la sección sobre el tipo de muestra alternativa para obtener información sobre los tubos que se han analizado.

La obtención reducida de muestras de plasma EDTA pueden dar lugar a una insuficiencia en los resultados del IMMULITE 2000 TSI.

Volumen necesario: 50 µl de suero o plasma.

Conservación: 24 horas a 20–25°C; 7 días a 2–8°C; o a –20°C durante 12 meses.

La información sobre manipulación y conservación proporcionada se basa en los datos o las referencias mantenidas por el fabricante. Cada laboratorio deberá responsabilizarse de usar todas las referencias disponibles y/o sus propios estudios a la hora de establecer criterios de estabilidad alternativos para cumplir necesidades específicas.

Advertencias y precauciones

Para uso diagnóstico *in vitro*.



¡PRECAUCIÓN! RIESGO BIOLÓGICO POTENCIAL

Contiene material de origen humano. Cada donación de sangre humana o componente sanguíneo ha sido probada por métodos aprobados por la FDA con el fin de detectar la presencia de anticuerpos de los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), así como el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo frente al virus de la hepatitis C (VHC). Los resultados de estas pruebas fueron negativos (no repetidamente reactivos). Ninguna prueba ofrece total garantía de que en las muestras no haya estos agentes infecciosos u otros; por tanto, este material se deberá manipular conforme a las prácticas recomendables de laboratorio y las precauciones universales^{14–16}.

Reactivos: Almacenar a 2–8°C. Desechar de acuerdo con las leyes aplicables.

Precaución: Este dispositivo contiene material de origen animal y debería manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

Las hojas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en siemens.com/healthcare.

Seguir las precauciones universales y manipular todos los componentes como si pudiesen transmitir agentes infecciosos. Los materiales derivados de sangre de origen humano han sido analizados mediante métodos aprobados por la FDA u otros equivalentes y son no reactivos para sífilis, para anticuerpos contra el VIH 1 y 2, para el antígeno de superficie de la hepatitis B y para los anticuerpos de la hepatitis C.

Sustrato quimioluminiscente: Evitar la exposición directa al sol. (Ver prospecto.)

Agua: Utilizar agua destilada o desionizada.

Materiales suministrados

Los componentes constituyen un juego completo. Las etiquetas que vienen en la caja son necesarias para el ensayo.

Cartucho de microesferas de TSI (L2SI12)

Con código de barras. 200 microesferas cubiertas con receptor de TSH humana recombinante. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KSI2: 1 cartucho

Vial de reactivo TSI (L2SIA2)

Con código de barras. 11,5 ml de tampón, con conservante. 11,5 ml de receptor de la TSH humana recombinante marcado con fosfatasa alcalina en solución tampón, con conservante. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KSI2: 1 vial

Antes de usar, cortar la parte superior de la etiqueta por las perforaciones, sin dañar el código de barras. Quitar el precinto de aluminio de la parte superior del vial; ajustar la tapa corrediza en las rampas de la tapa del reactivo.

Ajustadores de TSI (L2SIL, L2SIH)

Dos viales (bajo y alto) con anticuerpo humano estimulante de la tiroides liofilizado monoclonal en una matriz de suero bovino, con conservante. Reconstituir cada vial con **2,0 ml** de agua destilada o desionizada. Mezclar por inversión o agitación suave en un mezclador durante al menos 30 minutos hasta que el material liofilizado se haya disuelto por completo. Estable a 2–8°C durante 90 días después de su reconstitución o 4 meses (en alícuotas) a –20°C. Evitar ciclos repetidos de congelación/descongelación.

L2KSI2: 1 juego

Antes de hacer un ajuste, colocar las etiquetas adecuadas a las alícuotas (suministradas con el kit) en tubos de ensayo para que el lector integrado pueda leer los códigos de barras.

Controles de TSI (L2SIC1, L2SIC2)

Dos viales de 2 niveles cada uno (bajo y alto) con anticuerpo humano estimulante de la tiroides liofilizado monoclonal en una matriz de suero humano, con conservante.

Reconstituir cada vial con **4,0 ml** de agua destilada o desionizada. Mezclar por inversión o agitación suave en un mezclador durante al menos 30 minutos hasta que el material liofilizado se haya disuelto por completo. (No es necesaria ninguna otra dilución). Estable a 2–8°C durante 90 días después de su reconstitución o 6 meses (en alícuotas) a –20°C. Evitar ciclos repetidos de congelación/descongelación.

L2KSI2: 1 juego

Para conocer los intervalos del control actuales en IU/l, consultar el prospecto del control.

Las etiquetas con códigos de barras para las alícuotas se suministran con el kit, para su uso con los ajustadores y los controles. Antes de usar, colocar las correspondientes etiquetas de alícuota en los tubos de ensayo para que el lector de código de barras del IMMULITE 2000 pueda leerlos.

Componentes del kit que se suministran por separado

Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Para diluir en el instrumento las muestras de pacientes que superen el rango de medición analítico del ensayo. Un vial, matriz concentrada (lista para usar) de proteína no humana/tampón, con conservante. Conservación: 30 días (después de su apertura) a 2–8°C o hasta 6 meses (en alícuotas) a –20°C.

L2M2Z: 25 ml **L2M2Z4:** 55 ml

Se suministran etiquetas de código de barras para utilizar con el diluyente. Antes de utilizar, colocar una etiqueta adecuada en un tubo de ensayo de 16 × 100 mm para que el lector integrado pueda leer los códigos de barras.

L2M2Z: 3 etiquetas **L2M2Z4:** 5 etiquetas

L2SUBM: Sustrato quimioluminiscente

L2PWSM: Solución de lavado de pipetas

L2KPM: Kit de limpieza de pipetas

LRXT: Tubos de reacción (desechables)

L2ZT: 250 tubos de ensayo para diluyente de muestras (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 tapones para tubos de diluyente de muestras

También se necesita Agua destilada o desionizada; tubos de ensayo.

Procedimiento del análisis

Debe tenerse en cuenta que para obtener un rendimiento óptimo, es importante realizar todos los procedimientos del mantenimiento general tal como se define en el Manual del usuario del sistema IMMULITE 2000.

Consultar el Manual del usuario del sistema IMMULITE 2000 para conocer los procedimientos de preparación, instalación, dilución, ajuste, ensayo y control de calidad.

Intervalo de ajuste recomendado:

4 semanas

Muestras de control de calidad: Seguir las regulaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Interpretación de los resultados

Estandarización: Este ensayo es trazable frente al 2º estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el anticuerpo estimulante de la tiroides, el Instituto Nacional para los Estándares y el Control Biológicos (NIBSC), código: 08/204.

Punto de corte del ensayo: El suero de 164 pacientes con la enfermedad de Graves tratados y 270 personas con otras enfermedades de tiroides o autoinmunes fueron evaluados para establecer un punto de corte para los pacientes con la GD hipertiroideos. Basándose en una curva ROC (característica operativa del receptor), se seleccionó un punto de corte óptimo de 0,55 IU/l.

Valores esperados

Un total de 842 muestras de suero de donantes constituidos por varones aparentemente sanos (n = 151), mujeres no embarazadas (n = 155) y mujeres en primer trimestre de gestación del (n = 169), segundo trimestre (n = 191) y tercer trimestre (n = 176) fueron analizadas con el ensayo IMMULITE 2000 TSI. Los resultados de este estudio sugieren un percentil del 97,5 no paramétrico de < 0,10 IU/l.

Considerar estos límites solo como una guía. Cada laboratorio deberá establecer sus propios intervalos de referencia.

Limitaciones

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas que contienen los componentes del ensayo y provocar interferencias con los inmunoensayos *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Las muestras de pacientes expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden demostrar este tipo de interferencia, lo cual podría dar lugar a un resultado anómalo. Estos reactivos se han formulado para minimizar el riesgo de interferencia; sin embargo, pueden producirse interacciones potenciales entre sueros raros y componentes de la prueba. Para fines de diagnóstico, los resultados obtenidos de este ensayo deben usarse en combinación con la exploración clínica, el historial médico del paciente y otros hallazgos de interés.

Características analíticas

Ver las tablas y los gráficos de los datos *representativos* del rendimiento del ensayo. Los resultados se expresan en IU/l. (A menos que se indique lo contrario, todos fueron obtenidos a partir de muestras de suero).

Límites de detección:

Límite de blanco (LoB) = 0,03 IU/l

Límite de detección (LoD) = 0,06 IU/l

Límite de cuantificación (LoQ) = 0,10 IU/l

Los LoB, LoD, y LoQ se determinaron de acuerdo con el protocolo EP17-A2 del instituto estadounidense sobre normas de laboratorio (CLSI)¹⁷.

Intervalo comunicable: 0,10–40 IU/l

Las muestras con resultados > 40 IU/l pueden diluirse en el sistema con Multi-diluyente 2 (L2M2Z, L2M2Z4) y volver a procesarse. Debido a la heterogeneidad de los autoanticuerpos del TSHR, ciertas muestras de pacientes pueden mostrar una dilución no lineal.

El instrumento representará las muestras con resultados < 0,10 IU/l como «< 0,10 IU/l».

Efecto Hook a dosis elevadas: Sin efecto hasta 800 IU/l

Precisión: La precisión se evaluó de acuerdo con el protocolo EP5-A2 del CLSI.¹⁸ Las muestras de suero se analizaron por duplicado en el curso de 20 días, 2 análisis por día para un total de 40 análisis y 80 repeticiones (ver la tabla de precisión).

Reactividad cruzada: La reactividad cruzada del ensayo IMMULITE 2000 TSI con FSH, LH, TSH, hCG, anti-TG y anti-TPO se determinó añadiendo estas hormonas al suero humano con TSI (ver la tabla de reactividad cruzada para consultar los datos representativos).

Sensibilidad y especificidad clínicas: Se evaluaron muestras de suero de 236 pacientes con la enfermedad de Graves tratados y sin tratar, 138 personas con otras enfermedades de tiroides y autoinmunes (10 con la enfermedad de Addison, 20 con el síndrome de Sjögren, 9 con tiroiditis crónica, 2 con bocio multinodular, 12 con cáncer de tiroides, 10 con diabetes de tipo 1, 10 con lupus eritematoso sistémico, 10 con artritis reumatoide, 20 con celiacía, 15 con la enfermedad de Crohn, 10 con colitis ulcerosa y 10 con anemia perniciosa). y 200 personas aparentemente sanas. Los valores de TSI para pacientes con otras enfermedades de tiroides o autoinmunes presentaron un límite superior de 0,39 IU/l. en el punto de corte de 0,55 IU/l, la sensibilidad y la especificidad clínicas fueron 98,3% (232/236) y 99,7% (337/338), respectivamente (ver la tabla de sensibilidad y especificidad).

Bilirrubina: La presencia de bilirrubina conjugada y no conjugada en concentraciones de hasta 40 mg/dl no afecta a resultados, dentro de la precisión del ensayo.

Hemólisis: La presencia de hemoglobina en una concentración de 200 mg/dl puede afectar a la recuperación.

Lipemia: La presencia de triglicéridos en concentraciones de hasta 1000 mg/dl no afecta a los resultados, dentro de la precisión del ensayo.

Factor reumatoide: Las muestras que contienen hasta 200 UI/ml de factores reumatoides no causan interferencias.

Tipo de muestra alternativa: Para evaluar el efecto de los tipos de muestra alternativa, 40 series de muestras compatibles de pacientes con la enfermedad de Graves se dispensaron en heparina de litio, EDTA, y tubos BD SST Vacutainer®. Todas las muestras se analizaron mediante el IMMULITE 2000 TSI con los siguientes resultados:

(Heparina de litio) = 0,98 (Suero) – 0,00 IU/l

r = 0,995

(EDTA) = 1,04 (Suero) – 0,01 IU/l

r = 0,995

(SST) = 0,99 (Suero) – 0,01 IU/l

r = 0,991

Este estudio mostró el 100% de concordancias de los resultados positivos y negativos entre todas las muestras recogidas en suero, heparina de litio, EDTA y tubos SST.

Comparación de métodos: El análisis IMMULITE 2000 TSI se comparó con el Thyretain™ TSI Reporter BioAssay en 244 muestras de suero de pacientes con enfermedad de Graves y otras enfermedades del tiroides o autoanticuerpos (ver la tabla de comparación de métodos).

Asistencia técnica

Fuera de los Estados Unidos, póngase en contacto con su distribuidor nacional.

siemens.com/healthcare

El sistema de calidad de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está certificado con la norma ISO 13485.

Français

TSI

Domaine d'utilisation : Pour utilisation diagnostique *in vitro* avec les analyseurs des systèmes IMMULITE® 2000 pour la détermination quantitative des auto-anticorps stimulant la thyroïde spécifiques au récepteur de la thyroïde stimuline (TSHR) dans le sérum humain ou le plasma EDTA et héparine de lithium. La détermination des auto-anticorps stimulant la thyroïde,

associée à d'autres résultats cliniques et observations en laboratoire, est utilisée comme aide à l'évaluation des patients suspects d'être atteints de la maladie de Basedow.

Numéro de référence catalogue :

L2KSI2 (200 tests)

SMN: **10713448**

Code du dosage : **TSI**

Couleur : **Bleu foncé**

Introduction

Le goitre exophtalmique, aussi connu sous le nom de maladie de Basedow, est un trouble auto-immun et est la cause la plus fréquente de l'hyperthyroïdie. Dans le cas de la maladie de Basedow, les immunoglobulines stimulant la thyroïde (TSI) se lient au récepteur de la TSH (TSHR) et imitent la stimulation de la TSH de la glande thyroïdienne.¹ Comme la sécrétion de l'hormone thyroïdienne induite par la TSI n'est pas contrôlée via un retour négatif, une telle stimulation mène à l'hyperthyroïdie typique de la maladie de Basedow.² Le récepteur de la TSH contient un vaste domaine extracellulaire présentant des épitopes pour plusieurs auto-anticorps, notamment les TSI et les immunoglobulines bloquant la stimulation de la thyroïde (TBI).³ Contrairement aux TSI, les TBI s'associent au récepteur de la TSH et inhibent la stimulation de la TSH des cellules de la thyroïde, provoquant l'hyperthyroïdie.^{4,5} Les dosages d'auto-anticorps des TSHR (TRAb) ne font pas la distinction entre les TSI et les TBI.⁶⁻⁸ Le dosage TSI IMMULITE 2000 utilise des récepteurs humains de la TSH recombinants (hTSHR) pour la détection spécifique des auto-anticorps stimulant la thyroïde.

L'utilité clinique du dosage des TSI comprend une détermination de l'étiologie auto-immune de la thyroïdite,⁹ la surveillance thérapeutique de la maladie de Basedow,¹⁰ la prédiction de la rémission ou de la récurrence,¹¹ la confirmation de l'ophtalmopathie basedowienne,¹² et la prédiction de l'hyperthyroïdie chez les nouveau-nés.¹³

Principe du test

Le dosage IMMULITE 2000 TSI est un immunodosage chimiluminescent automatisé à deux cycles. Il utilise une

paire de constructions hTSHR recombinantes dans un format d'immunosorcion qui crée un pont. Le récepteur de capture est immobilisé en phase solide (bille de polystyrène). Le récepteur du signal est une phosphatase alcaline étiquetée hTSHR recombinant dans une solution tampon.

Lors du premier cycle, l'échantillon est incubé avec le récepteur de capture en phase solide pendant 30 minutes, ce qui permet à la TSI de l'échantillon de s'y lier par un bras. Ensuite, les lavages centrifuges éliminent l'échantillon résiduel.

Lors du second cycle, le récepteur du signal est ajouté au tube de réaction et incubé pendant 30 minutes. La TSI complexée se lie au récepteur du signal par le second bras pour former un pont. Le récepteur du signal non lié est alors éliminé par les lavages centrifuges.

Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au tube de réaction et un signal est généré en relation directe avec la quantité de TSI dans l'échantillon.

Cycles d'incubation : 2 × 30 minutes

Délai avant le premier résultat :
65 minutes

Recueil des échantillons

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.

Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous anticoagulants, peuvent nécessiter un temps plus long pour la formation du caillot.

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de plusieurs fabricants peuvent donner des résultats différents, selon les matériaux et additifs utilisés, y compris les gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. La TSI IMMULITE 2000 n'a pas été testée sur

tous les types de tubes possibles. Consulter le chapitre intitulé Autres types d'échantillons pour plus de renseignements sur les tubes qui ont été évalués.

Des échantillons sur plasma EDTA d'un plus faible volume peuvent présenter un recouvrement inférieur par rapport aux résultats de la TSI IMMULITE 2000.

Volume nécessaire : 50 µl de sérum ou de plasma.

Conditions de conservation : 24 heures à 20–25°C ; 7 jours entre 2–8°C ou 12 mois à –20°C.

Les informations de manipulation et de conservation fournies sont basées sur les données ou références détenues par le fabricant. Le laboratoire est responsable d'utiliser toutes les références disponibles et/ou ses propres études lors de l'établissement d'autres critères de stabilité pour répondre à des besoins spécifiques.

Avertissements et précautions d'emploi

Pour utilisation diagnostique *in vitro*.



AVERTISSEMENT ! RISQUE BIOLOGIQUE POTENTIEL

Contient du matériel d'origine humaine. Chaque don de sang ou de composant sanguin humain a été testé selon des méthodes homologuées par la FDA afin de détecter la présence d'anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2), ainsi que la présence d'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et d'anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC). Les résultats de ces tests se sont révélés négatifs (ou positifs mais de façon non répétable). Aucun test ne peut garantir totalement l'absence d'agents infectieux tels que ceux-ci ou d'autres. Par conséquent, ce matériel doit être manipulé conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et aux précautions universelles.^{14–16}

Réactifs : conserver entre 2 et 8°C. Éliminer les déchets conformément à la réglementation en vigueur.

Attention : ce dispositif contient du matériel d'origine animale et doit être manipulé comme étant un possible vecteur et transmetteur de maladies.

Les fiches de sécurité (MSDS/SDS) sont disponibles sur siemens.com/healthcare.

Respecter les précautions d'emploi et manipuler tous les composants du coffret comme des produits potentiellement infectieux. Les sources matérielles dérivées du sang humain ont été testées par des méthodes approuvées par la FDA ou un organisme équivalent et trouvées négatives pour la syphilis, les anticorps anti-VIH 1 et 2, l'antigène de surface de l'hépatite B et les anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C.

Substrat chimiluminescent : éviter les contaminations et l'exposition directe à la lumière solaire (voir la fiche technique).

Eau : utiliser uniquement de l'eau distillée ou déionisée.

Matériel fourni

Les composants du coffret ne peuvent être utilisés que conjointement. Les étiquettes à l'intérieur du coffret sont nécessaires au dosage.

Cartouche de billes TSI (L2SI12)

Avec code-barres. 200 billes, recouvertes de récepteur de la TSH humain recombinant. Stable entre 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KSI2 : 1 cartouche.

Cartouche à réactif TSI (L2SIA2)

Avec code-barres. Tampon de 11,5 ml, avec conservateur. 11,5 ml de phosphatase alcaline marquée récepteur de la TSH humain recombinant dans le tampon, avec conservateur. Stable entre 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KSI2 : 1 cartouche

Avant l'emploi, retirer la partie supérieure de l'étiquette au niveau des perforations en prenant soin de ne pas endommager le code-barres. Retirer le film protecteur situé sur la partie supérieure de la cartouche. Insérer le couvercle coulissant entre les glissières sur le dessus de la cartouche.

Ajusteurs des TSI (L2SIL, L2SIH)

Deux flacons (bas et haut) contenant un anticorps monoclonal humain lyophilisé stimulant la thyroïde dans une matrice à base de sérum bovin, avec conservateur. Reconstituer chaque flacon avec **2,0 ml** d'eau distillée ou déionisée. Mélanger en imprimant un léger mouvement circulaire ou en retournant délicatement sur un agitateur pendant 30 minutes au moins jusqu'à complète dissolution de la substance lyophilisée. Stable entre 2–8°C pendant 90 jours après reconstitution, ou 4 mois (aliquoté) à –20°C. Éviter de multiplier les cycles de congélation/décongélation.

L2KSI2 : 1 jeu

Avant de procéder à un ajustement, placer les étiquettes correspondant à l'aliquote (fournies avec le coffret) sur des tubes afin que les codes-barres soient lisibles par le lecteur du système.

Contrôles TSI (L2SIC1, L2SIC2)

Deux flacons à 2 niveaux chacun (bas et haut) contenant un anticorps monoclonal humain lyophilisé stimulant la thyroïde dans une matrice à base de sérum humain, avec conservateur.

Reconstituer chaque flacon avec **4,0 ml** d'eau distillée ou déionisée. Mélanger en imprimant un léger mouvement circulaire ou en retournant délicatement sur un agitateur pendant 30 minutes au moins jusqu'à complète dissolution de la substance lyophilisée. Aucune dilution supplémentaire n'est requise. Stable entre 2–8°C pendant 90 jours après reconstitution, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C. Éviter de multiplier les cycles de congélation/décongélation.

L2KSI2 : 1 jeu

Pour les plages de contrôle actuelles en UI/I, consulter la fiche technique.

Des étiquettes d'aliquote avec code-barres sont fournies dans le coffret. Elles doivent être utilisées avec les ajusteurs et les contrôles. Avant l'utilisation, placer les étiquettes d'aliquote appropriées sur les tubes, afin que le code-barres puisse être lu par le lecteur du système IMMULITE 2000.

Composants du coffret fournis séparément

Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Pour la dilution automatique des échantillons de patients qui sont au-dessus du domaine de mesure analytique du test. Un flacon, concentré (prêt à l'emploi), matrice de protéine/tampon non humaine, avec conservateur. Conditions de conservation : 30 jours (après ouverture) entre 2–8°C, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.
L2M2Z : 25 ml
L2M2Z4 : 55 ml

Les étiquettes à code-barres sont fournies avec le diluant. Avant l'utilisation, placer l'étiquette appropriée sur un tube de 16 × 100 mm afin que le code-barres puisse être lu par le lecteur du système.

L2M2Z : 3 étiquettes

L2M2Z4 : 5 étiquettes

L2SUBM : Substrat chimiluminescent

L2PWSM : Probe Wash

L2KPM : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement

LRXT : Godets réactionnels (jetables)

L2ZT : 250 tubes à essai de diluant pour échantillon (16 × 100 mm)

L2ZC : 250 bouchons pour tubes de diluant

Également requis

Eau distillée ou déionisée ; tubes à essai.

Protocole de dosage

Noter que, pour obtenir des performances optimales, il est important de réaliser toutes les procédures de maintenance régulière indiquées dans le Manuel de l'opérateur du système IMMULITE 2000.

Voir le Manuel de l'opérateur du système IMMULITE 2000 pour la préparation, la configuration, les dilutions, les ajustements, le dosage et les procédures de contrôle de qualité.

Intervalle d'ajustement recommandé : 4 semaines

Échantillons pour le contrôle de

qualité : suivre les contraintes réglementaires spécifiques de chaque pays ainsi que les exigences d'accréditation en matière de fréquence des contrôles de qualité.

Interprétation des résultats

Standardisation : Ce dosage est rapporté au 2^{ème} étalon international de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'anticorps stimulant la thyroïde, code NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control) : 08/204.

Seuil du dosage : les sérums des 164 patients traités pour la maladie de Basedow et des 270 individus souffrant d'autres maladies de la thyroïde ou auto-immunes ont été évalués pour établir un seuil pour les patients hyperthyroïdiens à cause de la maladie de Basedow. Sur la base d'une courbe ROC (fonction d'efficacité du récepteur), un seuil optimal de 0,55 UI/l a été sélectionné.

Valeurs attendues

Un total de 842 échantillons sériques provenant d'hommes apparemment en bonne santé (n = 151), de femmes non enceintes (n = 155), de donneuses enceintes au cours de leur premier trimestre (n = 169), de leur second trimestre (n = 191) et de leur troisième trimestre (n = 176) ont été analysés à l'aide du dosage IMMULITE 2000 TSI. Les résultats de cette étude suggèrent un 97,5^{ème} percentile < 0,10 UI/l.

Ces valeurs sont fournies à titre *indicatif* uniquement. Chaque laboratoire doit établir ses propres domaines de référence.

Limites

Les anticorps hétérophiles du sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines présentes dans les composants du coffret et interférer avec les immunodosages *in vitro*. [Voir Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Les échantillons provenant de patients fréquemment exposés aux animaux ou aux produits sériques d'origine animale peuvent présenter ce type d'interférence pouvant potentiellement donner un résultat anormal. Ces réactifs ont été mis au point afin de minimiser le risque d'interférence, cependant des interactions potentielles entre des sérums rares et les composants du test peuvent se produire. Dans un but diagnostique, les résultats obtenus avec ce dosage doivent être utilisés en association

avec un examen clinique, l'histoire médicale du patient et d'autres résultats.

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances du dosage. Les résultats sont exprimés en UI/l. (En l'absence de précision supplémentaire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques.)

Limites de détection :

Limite de blanc (LoB) = 0,03 UI/l

Limite de détection (LoD) = 0,06 UI/l

Limite de quantification (LoQ) = 0,10 UI/l

LoB, LoD et LoQ ont été déterminées conformément à la directive EP17-A2 du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).¹⁷

Domaine de mesure : 0,10 à 40 UI/l

Les échantillons dont les résultats sont > 40 UI/l peuvent être dilués à bord avec le Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4) et retestés. À cause de l'hétérogénéité des auto-anticorps TSHR, certains échantillons de patients peuvent présenter une dilution non linéaire.

Les échantillons dont les résultats sont < 0,10 UI/l sont signalés comme « < 0,10 UI/l » par l'instrument.

Effet crochet à haute dose : pas d'effet jusqu'à 800 UI/l

Précision : la précision a été évaluée selon la directive EP5-A2 du CLSI.¹⁸ Les échantillons sériques ont été testés en double sur une période qui s'étend sur 20 jours, avec 2 séries par jour pour un total de 40 séries et 80 réplicats (voir le tableau Précision).

Réactivité croisée : les réactions croisées du test IMMULITE 2000 TSI avec la FSH, la LH, la TSH, l'hCG, les anti-TG et les anti-TPO ont été déterminées en ajoutant ces hormones ou ce anticorps à du sérum humain ne contenant pas de TSI (voir le tableau Réactivité croisée pour les données représentatives).

Sensibilité et spécificité cliniques : des échantillons sériques provenant de 236 patients souffrant de la maladie de Basedow traités et non traités, de 138 individus souffrant d'autres troubles de

la thyroïde et de maladies auto-immunes (10 atteints de la maladie d'Addison, 20 atteints du syndrome de Goujerot-Sjögren, 9 atteints de thyroïdite chronique, 2 atteints d'un goitre multinodulaire, 12 atteints du cancer de la thyroïde, 10 atteint du diabète de type 1, 10 atteints de lupus érythémateux systémique, 10 atteints de polyarthrite rhumatoïde, 20 atteints de la maladie cœliaque, 15 atteints de la maladie de Crohn, 10 atteints de colite ulcéreuse, 10 atteints d'anémie pernicieuse) et de 200 individus en apparence sains ont été évalués. Les valeurs de la TSI pour les patients souffrant d'autres troubles de la thyroïde ou maladies auto-immunes présentaient une limite supérieure de 0,39 UI/l. À un seuil de 0,55 UI/l, la sensibilité et la spécificité cliniques étaient de 98,3 % (232/236) et de 99,7 % (337/338) respectivement (voir le tableau Sensibilité et spécificité).

Bilirubine : la présence de bilirubine conjuguée et non conjuguée ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 40 mg/dl.

Hémolyse : la présence d'hémoglobine à une concentration de 200 mg/dl peut affecter le recouvrement.

Lipémie : la présence de triglycérides jusqu'à une concentration de 1000 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

Facteur rhumatoïde : les échantillons contenant jusqu'à 200 UI/ml de facteurs rhumatoïdes ne provoquent pas d'interférence.

Autres types d'échantillons : pour estimer l'effet de l'utilisation de différents types d'échantillons, 40 groupes d'échantillons provenant de patients souffrant de la maladie de Basedow ont été déposés dans des tubes Vacutainer® d'héparine de lithium, d'EDTA et de BD SST. Tous les échantillons ont été analysés à l'aide du dosage IMMULITE 2000 TSI et ont donné les résultats suivants :

(Héparine de lithium) = 0,98 (Sérum) – 0,00 UI/l
 $r = 0,995$

(EDTA) = 1,04 (Sérum) – 0,01 UI/l
 $r = 0,995$

(SST) = 0,99 (Sérum) – 0,01 UI/l

$r = 0,991$

Cette étude a démontré 100 % d'accords positifs et négatifs entre tous les échantillons prélevés dans le sérum, l'héparine de lithium, l'EDTA et les tubes de SST.

Comparaison de méthodes : le dosage IMMULITE 2000 TSI a été comparé au Thyretain™ TSI Reporter BioAssay sur 244 échantillons de sérum issus de patients atteints de la maladie de Basedow et d'autres maladies de la thyroïde ou liées à des auto-anticorps (voir le tableau Comparaison des méthodes).

Assistance technique

En dehors des États-Unis, contacter le distributeur national.

siemens.com/healthcare

Le système de qualité de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. est certifié ISO 13485.

Italiano

TSI

Usò: ad uso diagnostico *in vitro* con gli analizzatori dei sistemi IMMULITE® 2000 — per la determinazione quantitativa di autoanticorpi stimolanti la tiroide specifici per il recettore dell'ormone stimolante la tiroide (TSHR) nel siero umano o nell'EDTA e nel plasma litio eparina. La determinazione degli autoanticorpi stimolanti la tiroide, congiuntamente ad altri esiti clinici e di laboratorio, è utilizzata come ausilio nella valutazione di pazienti con sospetto morbo di Graves.

Codice del prodotto: **L2KSI2** (200 test)

SMN: **10713448**

Codice del Test: **TSI** Colore: **Blu scuro**

Riepilogo e descrizione

Il gozzo tossico diffuso, noto anche come morbo di Graves (GD), è una malattia autoimmune e la causa più comune di ipertiroidismo. Nel GD, le immunoglobuline stimolanti la tiroide (TSI) si legano al recettore TSH (TSHR) e imitano la

stimolazione TSH della ghiandola tiroidea.¹ Poiché la secrezione dell'ormone tiroideo indotto dalle TSI non è controllato da un feedback negativo, tale stimolazione porta all'ipertiroidismo del GD.² Il recettore del TSH contiene un ampio dominio extracellulare che presenta epitopi per una serie di autoanticorpi incluse le TSI e le immunoglobuline bloccanti la tiroide (TBI).³ Diversamente dalle TSI, le TBI si legano al recettore TSH e inibiscono la stimolazione del TSH delle cellule tiroidee, determinando l'ipotiroidismo.^{4,5} I dosaggi degli autoanticorpi (TRAb) del TSHR non distinguono tra TSI e TBI.⁶⁻⁸ Il dosaggio IMMULITE 2000 TSI utilizza recettori del TSH umani (hTSHR) ricombinanti per il rilevamento specifico di autoanticorpi stimolanti la tiroide.

L'utilità clinica della misurazione delle TSI include la determinazione della tireotossicosi⁹ ad eziologia autoimmune, il monitoraggio della terapia del paziente affetto dal morbo di Graves,¹⁰ la predizione di remissione o recidiva,¹¹ la conferma dell'oftalmopatia di Graves¹² e la previsione di ipertiroidismo nei neonati.¹³

Principio della procedura

Il dosaggio IMMULITE 2000 TSI è un immunodosaggio in chemiluminescenza a due cicli automatizzato. Utilizza una coppia di costrutti hTSHR ricombinanti in un formato di immunodosaggio a ponte (bridging). Il recettore di cattura è immobilizzato sulla fase solida (sferette in polistirene). Il recettore segnale è un hTSHR ricombinante marcato con fosfatasi alcalinica in una soluzione tampone.

Nel primo ciclo, il campione viene incubato con la fase solida per 30 minuti consentendo alle TSI nel campione di legarsi attraverso un braccio al recettore di cattura. Quindi, i lavaggi centrifughi rimuovono il campione residuo.

Nel secondo ciclo, il recettore segnale viene aggiunto al tubo di reazione e incubato per 30 minuti. Le TSI complessate legano il recettore segnale attraverso il secondo braccio, formando un ponte. Il recettore segnale non legato viene quindi rimosso con lavaggi centrifughi.

Infine, il substrato chemiluminescente viene aggiunto al tubo di reazione e un segnale viene generato in relazione diretta alla quantità di TSI nel campione.

Cicli d'incubazione: 2 × 30 minuti
Tempo necessario per produrre il primo risultato: 65 minuti

Prelievo del campione

Si consiglia l'utilizzo di un'ultracentrifuga per schiarire i campioni lipemici.

I campioni emolizzati possono indicare un trattamento non idoneo del campione prima dell'arrivo al laboratorio; per questo motivo, i risultati devono essere interpretati con prudenza.

La centrifugazione dei campioni di siero prima che la coagulazione sia completa può produrre fibrina. Per evitare risultati errati dovuti alla presenza di fibrina, assicurarsi che il processo di coagulazione sia completo prima di centrifugare i campioni. Alcuni campioni, in modo particolare quelli di pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti, possono richiedere tempi di coagulazione più lunghi.

Provette per il prelievo di sangue di produttori diversi possono dare valori differenti, a seconda dei materiali e degli additivi usati, incluso gel o barriere fisiche, attivatori di coaguli e/o anticoagulanti. IMMULITE 2000 TSI non è stato testato con tutti i tipi possibili di provette. Consultare la sezione riguardante i Tipi di campioni alternativi per dettagli sulle provette testate.

I campioni ridotti di plasma EDTA possono portare a un sottorecupero di risultati IMMULITE 2000 del dosaggio TSI.

Volume richiesto: 50 µL siero o plasma.

Conservazione: 24 ore a 20–25°C;
7 giorni a 2–8°C; o a –20°C per 12 mesi.

Le informazioni di utilizzo e conservazione fornite si basano su dati o riferimenti dichiarati dal produttore. È responsabilità del singolo laboratorio usare tutti i riferimenti bibliografici disponibili e/o i propri studi per stabilire criteri di stabilità alternativi per soddisfare esigenze specifiche.

Avvertenze e precauzioni

Per uso diagnostico *in vitro*.



ATTENZIONE! POTENZIALE PERICOLO BIOLOGICO

Contiene materiale di origine umana. Ciascuna donazione di sangue o componenti ematici umani è stata testata con metodi approvati dalla FDA per rilevare la presenza di anticorpi al virus dell'immunodeficienza umana tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2), nonché per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e gli anticorpi al virus dell'epatite C (HCV). I risultati del test sono stati negativi (non ripetutamente reattivi). Nessun test offre assicurazione completa che questi o altri agenti infettivi siano assenti; questo materiale va trattato utilizzando le corrette prassi di laboratorio e le precauzioni universali.¹⁴⁻¹⁶

Reagenti: Conservare a 2–8°C. Eliminare in conformità alle leggi applicabili.

Attenzione: Questo dispositivo contiene sostanze di origine animale e deve essere considerato come potenziale portatore e trasmettitore di agenti patogeni.

Le schede di sicurezza (MSDS/SDS) sono disponibili sul sito siemens.com/healthcare.

Seguire le precauzioni generali, e manipolare tutti i componenti come se potessero trasmettere agenti infettivi. Sono stati dosati i materiali di origine umana mediante metodi approvati dalla FDA o equivalenti e trovati non reattivi per la sifilide, per gli anticorpi al virus dell'immunodeficienza umana tipo 1 (HIV 1) e tipo 2 (HIV 2), per l'antigene di superficie dell'epatite B e per anticorpi anti-epatite C.

Substrato chemiluminescente: Evitare la contaminazione e l'esposizione alla luce solare diretta. (Vedi metodica.)

Acqua: Utilizzare acqua distillata o deionizzata.

Materiali forniti

I componenti costituiscono un unico set. Le etichette all'interno della confezione sono necessarie per eseguire i dosaggi.

Contenitore di sferette TSI (L2SI12)

Con codice a barre. 200 sferette, coattate con recettore umano ricombinante del TSH. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KSI2: 1 confezione

Porta reagente TSI (L2SIA2)

Con codice a barre. Tampone da 11,5 mL, con conservanti. 11,5 mL di recettore del TSH umano ricombinante marcato con fosfatasi alcalinica in tampone, con conservanti. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KSI2: 1 porta reagente

Prima dell'utilizzo rimuovere la parte superiore dell'etichetta lungo la perforazione senza danneggiare il codice a barre. Togliere il foglio protettivo dalla parte superiore del flacone. Far scattare nella corretta posizione il coperchio scorrevole lungo le guide del coperchio del reagente.

Calibratori TSI (L2SIL, L2SIH)

Due flaconi (basso e alto) contenenti anticorpo umano monoclonale stimolante la tiroide in una matrice di siero bovino con conservanti. Ricostituire ogni flacone con 2,0 mL di acqua distillata o deionizzata. Mescolare agitando delicatamente o per inversione su un rotatore per almeno 30 minuti fino a quando il materiale liofilizzato non sia completamente dissolto. Stabile a 2–8°C per 90 giorni dopo la ricostituzione, e per 4 mesi (aliquotato) a –20°C. Evitare cicli ripetuti di congelamento/disgelo.

L2KSI2: 1 set

Prima di ricalibrare collocare le etichette giuste sulle provette delle aliquote (fornite col kit) per la lettura dei codici a barre da parte del lettore.

Controlli TSI (L2SIC1, L2SIC2)

Due flaconi ciascuno di 2 livelli (basso, alto) contenenti anticorpo umano monoclonale stimolante la tiroide in una matrice di siero umano con conservanti.

Ricostituire ogni flacone con **4,0 mL** di acqua distillata o deionizzata. Mescolare agitando delicatamente o per inversione su un rotatore per almeno 30 minuti fino a quando il materiale liofilizzato non sia completamente dissolto. (Non è necessaria alcuna ulteriore diluizione). Stabile a 2–8°C per 90 giorni dopo la ricostituzione, e per 6 mesi (aliquotato) a –20°C. Evitare cicli ripetuti di congelamento/disgelo.

L2KSI2: 1 set

Per i range di controllo correnti in IU/L, fare riferimento alla metodica di controllo.

Le etichette delle provette delle aliquote con codici a barre sono fornite con il kit, per l'utilizzo con calibratori e controlli. Prima dell'uso, collocare le etichette giuste sulle provette delle aliquote per la lettura dei codici a barre da parte del lettore su IMMULITE 2000.

Componenti del kit forniti separatamente

Multidiluyente 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Per la diluizione a bordo di campioni di pazienti che superano l'intervallo di misurazione analitico del dosaggio. Un flacone, contenente proteina non umana concentrata (pronta all'uso)/matrice tampone, con conservanti Conservazione: 30 giorni (dopo l'apertura) a 2–8°C o 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2M2Z: 25 mL **L2M2Z4:** 55 mL

Vengono fornite le etichette con codice a barre da utilizzarsi con il diluente. Prima dell'utilizzo, collocare un'etichetta appropriata su una provetta 16 × 100 mm cosicché i codici a barre possano essere letti dal lettore interno.

L2M2Z: 3 etichette **L2M2Z4:** 5 etichette

L2SUBM: Substrato chemiluminescente

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Kit di pulizia dell'ago

LRXT: Tubi di reazione (monouso)

L2ZT: 250 provette (16 × 100 mm) per diluente del campione

L2ZC: 250 tappini per provette per diluente del campione

Materiali richiesti

acqua distillata o deionizzata; provette di vetro.

Procedura del dosaggio

Attenzione: per ottenere prestazioni ottimali, è importante effettuare tutte le procedure di manutenzione di routine come definite nel Manuale dell'operatore dei sistemi IMMULITE 2000.

Consultare il Manuale dell'operatore dei sistemi IMMULITE 2000 per: preparazione, messa a punto, diluizioni, calibrazione, dosaggio e procedure di controllo di qualità.

Intervallo di calibrazione consigliato:
4 settimane

Controllo di qualità: Per la frequenza del controllo di qualità seguire le normative in vigore o i requisiti di accreditamento.

Interpretazione dei risultati

Standardizzazione: Questo dosaggio è riconducibile al 2° standard internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per l'anticorpo stimolante la tiroide, Istituto nazionale per gli standard ed il controllo biologico (NIBSC) Codice: 08/204.

Cut-off del dosaggio: I sieri di 164 pazienti trattati per il morbo di Graves e di 270 individui con altre patologie tiroidee e autoimmuni sono stati valutati per stabilire un cut-off per i pazienti con GD ipertiroidici. In base a una curva delle caratteristiche operative del ricevitore (ROC), è stato selezionato un cut-off ottimale di 0,55 IU/L.

Valori attesi

842 campioni di siero di uomini apparentemente sani (n = 151), donne non in gravidanza (n = 155), donatrici al primo trimestre di gravidanza (n = 169), donatrici al secondo trimestre di gravidanza (n = 191) e donatrici al terzo trimestre di gravidanza (n = 176) sono stati analizzati utilizzando il dosaggio IMMULITE 2000 TSI. I risultati di questo studio suggeriscono un 97,5° percentile non parametrico pari a < 0,10 IU/L.

Detti valori dovrebbero essere considerati solo come *linee guida*. Ogni laboratorio deve stabilire i propri range di riferimento.

Limitazioni

Gli anticorpi eterofili presenti nel siero umano possono reagire con le immunoglobuline presenti nelle componenti del dosaggio provocando un'interferenza con i dosaggi *in vitro*. [Si veda Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Campioni di pazienti sistematicamente esposti agli animali o a prodotti derivati da siero di animali possono presentare questo tipo di interferenza causa potenziale di risultati anomali. Questi reagenti sono stati formulati per minimizzare il rischio di interferenze, tuttavia, possono verificarsi interazioni potenziali tra sieri rari e componenti del test. A scopo diagnostico, i risultati ottenuti da questo dosaggio devono essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi del paziente e ad altre indagini di laboratorio.

Prestazioni del dosaggio

Si vedano le tavole e i grafici per dati *representativi* delle prestazioni del dosaggio. I risultati sono indicati in IU/L. (Laddove non diversamente specificato, tutti i dati sono stati generati da campioni di siero.)

Limiti di rilevamento:

Sensibilità analitica (LoB) = 0,03 IU/L

Minima dose rilevabile (LoD) = 0,06 IU/L

Sensibilità funzionale (LoQ) = 0,10 IU/L

LoB, LoD e LoQ sono state determinate conformemente al Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP17-A2.¹⁷

Range di riferimento: 0,10–40 IU/L

I campioni con risultati > 40 IU/L possono essere diluiti dall'analizzatore utilizzando il Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4) e ridosati. A causa della eterogeneità degli autoanticorpi TSHR, i campioni di alcuni pazienti potrebbero presentare una diluizione non lineare.

I campioni con risultati < 0,10 IU/L saranno referfatti dallo strumento come "< 0,10 IU/L".

Effetto gancio da dosi alte: Nessun effetto fino a 800 IU/L

Precisione: La precisione è stata valutata conformemente alle linee guida del CLSI EP5-A2.¹⁸ I campioni di siero sono stati dosati in duplicato nel corso di 20 giorni, 2 esecuzioni al giorno, per un totale di 40 esecuzioni e 80 replicati (si veda la tabella Precisione).

Cross-reattività: La cross-reattività del dosaggio IMMULITE 2000 TSI con FSH, LH, TSH, hCG, anti-TG e anti-TPO è stata determinata aggiungendo tali ormoni al siero umano non contenente TSI (si veda la tabella Cross-reattività per i dati rappresentativi).

Sensibilità e specificità clinica: Sono stati valutati i campioni di siero di 236 pazienti affetti dal morbo di Graves trattati e non trattati, 138 individui affetti da altre patologie tiroidee e autoimmuni (10 malattia di Addison, 20 sindrome di Sjögren, 9 tiroidite cronica, 2 gozzo multinodulare, 12 carcinoma della tiroide, 10 diabete di tipo 1, 10 lupus eritematoso sistemico, 10 artrite reumatoide, 20 celiachia, 15 morbo di Crohn, 10 colite ulcerosa, 10 anemia perniciosa e 200 individui apparentemente sani). I valori TSI per i pazienti con altre patologie tiroidee o autoimmuni avevano un limite superiore di 0,39 IU/L. A un valore cut-off di 0,55 IU/L, la sensibilità e specificità clinica erano rispettivamente 98,3% (232/236) e 99,7% (337/338) (si veda la tabella Sensibilità e specificità).

Bilirubina: La presenza di bilirubina coniugata e non coniugata in concentrazioni fino a 40 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati, entro il range di precisione del dosaggio.

Emolisi: La presenza di emoglobina a una concentrazione di 200 mg/dL può influenzare il recupero.

Lipemia: La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 1000 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati, entro il range di precisione del dosaggio.

Fattore reumatoide: I campioni contenenti fino a 200 IU/mL di fattori reumatoidi non provocano alcuna interferenza.

Tipo di campione alternativo: Per valutare l'effetto di tipi di campioni alternativi, 40 set unici di campioni di pazienti con morbo di Graves sono stati prelevati in provette di litio eparina, EDTA, e BD SST Vacutainer®. Tutti i campioni sono stati analizzati col dosaggio IMMULITE 2000 TSI, con i seguenti risultati:

(Li eparina) = 0,98 (siero) – 0,00 IU/L

r = 0,995

(EDTA) = 1,04 (siero) – 0,01 IU/L

r = 0,995

(SST) = 0,99 (siero) – 0,01 IU/L

r = 0,991

Questo studio ha mostrato il 100% di correlazioni positive e negative tra tutti i campioni raccolti in provette di siero, litio eparina, EDTA e SST.

Comparazione di metodi: Il dosaggio IMMULITE 2000 TSI è stato confrontato con Thyretain™ TSI Reporter BioAssay su 244 campioni di siero di pazienti affetti da morbo di Graves e altre patologie tiroidee o autoimmuni (si veda la tabella Comparazione di metodi).

Assistenza tecnica

Fuori dagli Stati Uniti, contattare il proprio distributore nazionale.

siemens.com/healthcare

Il sistema di qualità di Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. è certificato ISO 13485.

Português

TSI

Aplicação: Para a utilização em diagnóstico *in vitro* nos analisadores dos sistemas IMMULITE® 2000 — para a determinação quantitativa de autoanticorpos estimuladores da tiroide específicos do recetor da hormona estimuladora da tiroide (TSHR) em soro humano ou plasma com heparina de lítio e EDTA. A determinação dos autoanticorpos estimuladores da tiroide, em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais de interesse, é utilizada como meio auxiliar na

avaliação de doentes com suspeita de doença de Graves.

Número de catálogo: **L2KSI2** (200 testes)

SMN: **10713448**

Código do teste: **TSI** Cor: **Azul escuro**

Sumário e explicação do teste

O bócio difuso tóxico, também conhecido por doença de Graves (GD), é uma doença autoimune e a causa mais comum de hipertiroidismo. Na GD, as imunoglobulinas estimuladoras da tiroide (TSI) ligam-se ao recetor de TSH (TSHR) e simulam a estimulação da glândula tiroide pela TSH¹. Uma vez que a secreção da hormona da tiroide induzida pelas TSI não é controlada por uma resposta negativa, essa estimulação resulta no hipertiroidismo da GD².

O recetor de TSH contém um domínio extracelular grande que apresenta epitopos para uma variedade de autoanticorpos, incluindo as TSI e as imunoglobulinas bloqueadoras da tiroide (TBI)³. Ao contrário das TSI, as TBI ligam-se ao recetor de TSH e inibem a estimulação das células da tiroide pela TSH, resultando em hipotiroidismo^{4,5}. Os ensaios com autoanticorpos TSHR (TRAb) não fazem a distinção entre TSI e TBI⁶⁻⁸. O ensaio IMMULITE 2000 TSI utiliza recetores recombinantes humanos da TSH (hTSHR) para a deteção específica de autoanticorpos estimuladores da tiroide.

A utilidade clínica de uma medição de TSI inclui a determinação da etiologia autoimune da tirotoxicose⁹, a monitorização da terapêutica de doentes com a doença de Graves¹⁰, a previsão de remissão ou recidiva¹¹, a confirmação de oftalmopatia de Graves¹² e a previsão de hipertiroidismo em recém-nascidos¹³.

Princípio do procedimento

O ensaio IMMULITE 2000 TSI é um imunoensaio quimioluminescente automatizado de dois ciclos. É utilizado um par de estruturas de hTSHR recombinantes num formato de imunoensaio em ponte. O recetor de captação é imobilizado na fase sólida (esferas de poliestireno). O recetor de sinal é um hTSHR recombinante marcado com fosfatase alcalina numa solução tampão.

No primeiro ciclo, a amostra é incubada com a fase sólida durante 30 minutos, permitindo que as TSI na amostra se liguem através de um braço ao recetor de captação. Em seguida, as lavagens em centrífuga removem a amostra residual.

No segundo ciclo, o recetor de sinal é adicionado ao tubo de reação e incubado durante 30 minutos. As TSI em complexos ligam-se ao recetor de sinal através do segundo braço, formando uma ponte. O recetor de sinal não ligado é então removido pelas lavagens em centrífuga.

Por último, é adicionado o substrato quimioluminescente ao tubo de reação e é gerado um sinal proporcional à quantidade de TSI presente na amostra.

Ciclos de incubação: 2 × 30 minutos

Tempo até ao primeiro resultado:
65 minutos

Colheita de amostras

Recomenda-se o uso de uma ultracentrífuga para clarear amostras lipémicas.

Amostras hemolisadas podem indicar tratamento incorreto de uma amostra antes do envio para o laboratório, portanto, os resultados devem ser interpretados com cuidado.

A centrifugação de amostras de soro antes da formação completa do coágulo pode resultar na presença de fibrina. Para prevenir resultados errados devido à presença de fibrina, certifique-se de que a formação do coágulo foi completa antes da centrifugação das amostras. Algumas amostras, em especial as de doentes que recebem terapia anticoagulante, podem requerer um maior tempo de coagulação.

Os tubos para colheita sanguínea de diferentes fabricantes podem originar diferentes valores dependendo dos materiais e aditivos, incluindo gel ou barreiras físicas, ativadores do coágulo e/ou anticoagulantes. O IMMULITE 2000 TSI não foi ainda testado com todas as possíveis variações de tipos de tubos. Consulte a secção Tipo de amostra alternativa para obter detalhes sobre os tubos que foram testados.

Uma colheita curta de amostras de plasma com EDTA pode resultar numa sub-recuperação dos resultados de IMMULITE 2000 TSI.

Volume de amostra: 50 µl de soro ou plasma.

Estabilidade: 24 horas a uma temperatura de 20 a 25°C; 7 dias a 2–8°C ou a –20°C durante 12 meses.

As informações relativas ao manuseamento e conservação fornecidas baseiam-se em dados ou referências mantidas pelo fabricante. É da responsabilidade de cada laboratório utilizar todas as referências disponíveis e/ou os seus próprios estudos quando se proceder ao estabelecimento de critérios de estabilidade alternativos para satisfazer necessidades específicas.

Advertências e precauções

Para utilização em diagnóstico *in vitro*.



PRECAUÇÃO! POTENCIAL RISCO BIOLÓGICO

Contém material de origem humana. Cada dádiva de sangue ou componente de sangue humano foi testada pelos métodos aprovados pela FDA quanto à presença de anticorpos dos vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) e tipo 2 (VIH-2), bem como do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e dos anticorpos do vírus da hepatite C (VHC). Os resultados dos testes foram negativos (não repetidamente reativos). Nenhum teste oferece total garantia de que estes ou outros agentes infecciosos estejam ausentes; este material deve ser manuseado de acordo com as boas práticas laboratoriais e precauções universais^{14–16}.

Reagentes: Mantenha a 2–8°C. Elimine de acordo com as leis aplicáveis.

Precaução: Este dispositivo contém material de origem animal e deve ser manuseado como potencial portador e transmissor de doenças.

Fichas de Segurança (MSDS/SDS) disponíveis em siemens.com/healthcare.

Siga as precauções universais e manipule todos os componentes como sendo capazes de transmitir doenças infecciosas. As matérias primas obtidas de soro humano foram testadas através de métodos aprovados pela FDA ou equivalentes, revelando-se não reativas para sífilis, anticorpos anti-VIH 1 e 2,

antigênio de superfície da hepatite B e para anticorpos do vírus da hepatite C.

Substrato quimioluminescente: Evite a contaminação e a exposição à luz solar direta. (Consulte o folheto.)

Água: Utilize água destilada ou desionizada.

Materiais fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. As etiquetas no interior das caixas são necessárias para o ensaio.

Embalagem de esferas de TSI (L2SI12)

Com código de barras. 200 esferas revestidas com recetor de TSH recombinante humana. Estável a 2–8°C até à data de validade.

L2KSI2: 1 embalagem

Embalagem de reagentes de TSI (L2SIA2)

Com código de barras. 11,5 ml de tampão com conservante. 11,5 ml de recetor de TSH recombinante humana marcado com fosfatase alcalina em tampão com conservante. Estável a 2–8°C até à data de validade.

L2KSI2: 1 embalagem

Antes de utilizar, retire a parte superior da etiqueta nas perfurações sem danificar o código de barras. Remova o selo de alumínio da parte superior da embalagem, encaixe a tampa deslizante nas ranhuras e verifique se esta desliza.

Ajustes de TSI (L2SIL, L2SIH)

Dois frascos (alto e baixo) contendo anticorpo estimulador da tiroide monoclonal humano liofilizado numa matriz de soro bovino com conservante. Reconstitua cada frasco utilizando **2,0 ml** de água destilada ou desionizada. Misture com movimentos lentos ou inversão num rotor durante, pelo menos, 30 minutos até o material liofilizado se dissolver completamente. Estável por 90 dias após reconstituição a 2–8°C ou 4 meses (em alíquotas) a –20°C. Evite ciclos repetidos de congelamento/descongelamento.

L2KSI2: 1 conjunto

Antes de realizar qualquer ajuste, coloque as etiquetas apropriadas (fornecidas com o kit) nos tubos de amostra de forma que os códigos de barras possam ser lidos pelo dispositivo de leitura do aparelho.

Controlos de TSI (L2SIC1, L2SIC2)

Dois frascos de 2 níveis cada (alto e baixo) contendo anticorpo estimulador da tiroide monoclonal humano liofilizado numa matriz de soro humano com conservante.

Reconstitua cada frasco utilizando **4,0 ml** de água destilada ou desionizada. Misture com movimentos lentos ou inversão num rotor durante, pelo menos, 30 minutos até o material liofilizado se dissolver completamente. (Não é necessário voltar a diluir.) Estável por 90 dias após reconstituição a 2–8°C ou 6 meses (em alíquotas) a –20°C. Evite ciclos repetidos de congelamento/descongelamento.

L2KSI2: 1 conjunto

Consulte o folheto do controlo para obter os intervalos de controlo em IU/l.

O kit inclui etiquetas para utilizar nas alíquotas dos ajustes e controlos. Antes de utilizar, coloque as etiquetas apropriadas nos tubos de amostra de forma que os códigos de barras possam ser lidos pelo dispositivo de leitura do aparelho IMMULITE 2000.

Componentes do kit fornecidos separadamente

Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Para a diluição de amostras de doentes no aparelho que excedam o intervalo de medição analítico do ensaio. Um frasco de matriz de proteína não humana/tampão concentrada (pronta a usar) com conservante. Estabilidade: 30 dias (após a abertura) a 2–8°C ou 6 meses (em alíquotas) a –20°C.

L2M2Z: 25 ml **L2M2Z4:** 55 ml

São fornecidas etiquetas de código de barras para utilizar com o diluente. Antes de utilizar, coloque a etiqueta apropriada num tubo de amostra de 16 × 100 mm de modo que o código de barras possa ser lido pelo dispositivo de leitura do aparelho.

L2M2Z: 3 etiquetas **L2M2Z4:** 5 etiquetas

L2SUBM: Substrato quimioluminescente

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Kit de limpeza do pipetador

LRXT: Tubos de reação (descartáveis)

L2ZT: 250 tubos de diluente da amostra (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 tampas para tubos de diluente da amostra

Também necessário
Água destilada ou desionizada; tubos de amostra.

Procedimento de doseamento

Tenha em atenção que, para obter um desempenho ótimo, é importante efetuar todos os procedimentos de manutenção de rotina conforme definido no Manual do Operador dos sistemas IMMULITE 2000.

Consulte o Manual do Operador dos sistemas IMMULITE 2000 relativamente aos procedimentos de preparação, diluição, ajuste, doseamento e procedimentos de controlo de qualidade.

Intervalo entre ajustes aconselhável:
4 semanas

Amostras de controlo de qualidade:
Observe os regulamentos governamentais ou os requisitos de acreditação quanto à frequência do controlo de qualidade.

Interpretação dos resultados

Normalização: Este ensaio é rastreadável ao 2º Padrão Internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) relativo ao Anticorpo estimulador da tiroide, código do National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC): 08/204.

Cut-off do ensaio: Os soros de 164 doentes com doença de Graves tratados e 270 indivíduos com outras doenças da tiroide ou autoimunes foram avaliados para estabelecer um cut-off para os doentes com GD com hipertiroidismo. Com base numa curva característica de operação do recetor (ROC), foi selecionado um cut-off ideal de 0,55 IU/l.

Valores esperados

No total, foram analisadas 842 amostras de soro de homens aparentemente saudáveis ($n = 151$), mulheres não grávidas ($n = 155$), dadoras grávidas no primeiro trimestre ($n = 169$), no segundo trimestre ($n = 191$) e no terceiro trimestre ($n = 176$), utilizando o ensaio IMMULITE 2000 TSI. Os resultados deste estudo sugerem um percentil de 97,5 não paramétrico $< 0,10$ IU/l.

Estes limites devem ser considerados apenas como *diretrizes*. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios intervalos de referência.

Limitações

Os anticorpos heterofílicos no soro humano podem reagir com as imunoglobulinas presentes nos componentes do ensaio, causando interferência com os imunoenaios *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] As amostras de doentes expostos frequentemente a animais ou a produtos de soro animal podem demonstrar este tipo de interferência, sendo um potencial causador de resultados anómalos. Estes reagentes foram formulados para minimizar o risco de interferência; contudo podem ocorrer potenciais interações entre soros raros e componentes do teste. Para fins de diagnóstico, os resultados obtidos neste ensaio devem ser utilizados em conjunto com o exame clínico, historial clínico do doente e outros dados de interesse.

Dados de desempenho

Consulte as tabelas e gráficos para obter os dados *representativos* do desempenho do ensaio. Os resultados são apresentados em IU/l. (Salvo referência em contrário, todos os dados provêm de amostras de soro.)

Limites de deteção:

Limite de branco (LoB) = 0,03 IU/l

Limite de deteção (LoD) = 0,06 IU/l

Limite de quantificação (LoQ) = 0,10 IU/l

O LoB, LoD e LoQ foram determinados de acordo com a norma EP17-A2 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁷.

Intervalo reportável: 0,10–40 IU/l

As amostras com resultados > 40 IU/l podem ser diluídas no aparelho com Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4) e novamente analisadas. Devido à heterogeneidade dos autoanticorpos de TSHR, algumas amostras de doentes podem apresentar uma diluição não linear.

As amostras com resultados $< 0,10$ IU/l serão reportadas como " $< 0,10$ IU/l" pelo instrumento.

Efeito de prozona de dose elevada:

Nenhum efeito até 800 IU/l

Precisão: A precisão foi avaliada de acordo com a norma EP5-A2 do CLSI¹⁸. As amostras de soro foram analisadas em duplicado durante um período de 20 dias, 2 processamentos por dia, perfazendo um total de 40 processamentos e 80 replicados (consulte a tabela Precisão).

Reatividade cruzada: A reatividade cruzada do ensaio IMMULITE 2000 TSI com FSH, LH, TSH, hCG, anti-TG e anti-TPO foi determinada através da adição destas hormonas aos soros humanos isentos de TSI (consulte os dados representativos na tabela Reatividade cruzada).

Sensibilidade e especificidade clínicas:

Foram avaliadas amostras de soro de 236 doentes com doença de Graves tratados e não tratados, 138 indivíduos com outras doenças da tiroide ou autoimunes (10 com doença de Addison, 20 com doença de Sjögren, 9 com tiroidite crónica, 2 com bócio multinodular, 12 com cancro da tiroide, 10 com diabetes Tipo 1, 10 com lúpus eritematoso sistémico, 10 com artrite reumatoide, 20 com doença celíaca, 15 com doença de Crohn, 10 com colite ulcerativa, 10 com anemia perniciosa) e 200 indivíduos aparentemente saudáveis. Os valores de TSI dos doentes com outras doenças da tiroide ou autoimunes apresentaram um limite superior de 0,39 IU/l. No cut-off de 0,55 IU/l, a sensibilidade e especificidade clínicas foram de 98,3% (232/236) e 99,7% (337/338), respetivamente (consulte a tabela Sensibilidade e especificidade).

Bilirrubina: A presença de bilirrubina conjugada e não conjugada em concentrações até 40 mg/dl não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Hemólise: A presença de hemoglobina a uma concentração de 200 mg/dl pode afetar a recuperação.

Lipemia: A presença de triglicéridos em concentrações até 1000 mg/dl não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Fator reumatoide: As amostras que contêm até 200 IU/ml de Fator Reumatoide não causam qualquer interferência.

Tipo de amostra alternativa: Para avaliar o efeito de tipos de amostras alternativas, 40 amostras de doentes com a doença de Graves foram colhidas para tubos com heparina de lítio, EDTA, e BD SST Vacutainer®. Todas as amostras foram analisadas por intermédio do ensaio IMMULITE 2000 TSI, com os seguintes resultados:

(Heparina de lítio) = 0,98 (Soro) – 0,00 IU/l

r = 0,995

(EDTA) = 1,04 (Soro) – 0,01 IU/l

r = 0,995

(SST) = 0,99 (Soro) – 0,01 IU/l

r = 0,991

Este estudo demonstrou concordâncias 100% positivas e negativas entre todas as amostras colhidas em soro, heparina de lítio, EDTA e tubos SST.

Comparação de métodos: O ensaio IMMULITE 2000 TSI foi comparado ao Thyretain™ TSI Reporter BioAssay em 244 amostras séricas de doentes com doença de Graves e outras doenças da tiroide ou de autoanticorpos (consulte a tabela Comparação de métodos).

Assistência técnica

Fora dos Estados Unidos, contacte o distribuidor nacional.

siemens.com/healthcare

O Sistema de Qualidade da Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. é certificado pela norma ISO 13485.

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2018 Siemens Healthcare Diagnostics. All rights reserved.

Made in: UK



Siemens Healthcare
Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy, Llanberis,
Gwynedd LL55 4EL
United Kingdom



2018-03-15

PIL2KTSI – 12

cc#EU23262, cc#EU23262A

Understanding the Symbols

Understanding the Symbols	En English
Erklärung der Symbole	De Deutsch
Descripción de los símbolos	Es Español
Explication des symboles	Fr Français
Definizione dei simboli	It Italiano
Descrição dos símbolos	Pt Português

The following symbols may appear on the product labeling: / Die folgenden Symbole können auf dem Produktetikett erscheinen: / Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto: / Les symboles suivants peuvent apparaître sur les étiquettes des produits: / Sull'etichetta del prodotto possono essere presenti i seguenti simboli: / Os seguintes símbolos podem aparecer no rótulo dos produtos:

Symbol Definition



En: *In vitro* diagnostic medical device
De: Medizinisches Gerät zur *In vitro*-Diagnose
Es: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*
Fr: Dispositif médical de diagnostic *in vitro*
It: Dispositivo medico per diagnostica *in vitro*
Pt: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*



En: Catalog Number
De: Katalognummer
Es: Número de referencia
Fr: Numéro de référence catalogue
It: Codice catalogo
Pt: Número de catálogo



En: Manufacturer
De: Hersteller
Es: Fabricante
Fr: Fabricant
It: Produttore
Pt: Fabricante



En: Authorized Representative in the European Community
De: Autorisierte Vertretung in der Europäischen Union
Es: Representante autorizado en la Unión Europea
Fr: Représentant agréé pour l'Union européenne
It: Rappresentante autorizzato nella Comunità europea
Pt: Representante Autorizado na Comunidade Europeia



Symbol Definition

En: CE Mark
De: CE-Kennzeichen
Es: Marca CE
Fr: Marque CE
It: Marchio CE
Pt: Marca CE



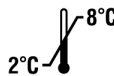
En: CE Mark with identification number of notified body
De: CE-Kennzeichen mit Identifikationsnummer der benannten Stelle
Es: Marca CE con número de identificación del organismo notificado
Fr: Marque CE avec numéro d'identification du corps notifié
It: Marchio CE con numero identificativo dell'ente notificato
Pt: Marca CE, com número de identificação do organismo notificado



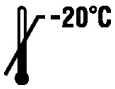
En: Consult instructions for use
De: Bedienungshinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de utilização



En: Caution! Potential Biohazard
De: Vorsicht! Biologisches Risikomaterial
Es: ¡Precaución! Riesgo biológico Potencial
Fr: Avertissement ! Risque biologique potentiel
It: Attenzione! Potenziale Pericolo Biologico
Pt: Atenção! Potenciais Riscos Biológicos



En: Temperature limitation (2–8°C)
De: Temperaturgrenze (2–8°C)
Es: Limitación de temperatura (2–8°C)
Fr: Limites de température (2–8°C)
It: Limiti di temperatura (2–8°C)
Pt: Limites de temperatura (2–8°C)

**Symbol Definition**

En: Upper limit of temperature ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
De: Obere Temperaturgrenze ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Es: Límite superior de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Fr: Limite supérieure de température ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
It: Limite superiore di temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Pt: Limite máximo de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)



En: Lower limit of temperature ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
De: Mindesttemperatur ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Es: Límite inferior de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Fr: Limite inférieure de température ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
It: Limite inferiore di temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Pt: Limite mínimo de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)



En: Do not freeze ($> 0^{\circ}\text{C}$)
De: Nicht einfrieren ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Es: No congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Fr: Ne pas congeler ($> 0^{\circ}\text{C}$)
It: Non congelare ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Pt: Não congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)



En: Do not reuse
De: Nicht zur Wiederverwendung
Es: No reutilizar
Fr: Ne pas réutiliser
It: Non riutilizzare
Pt: Não reutilizar



En: Keep away from sunlight
De: Vor Sonneneinstrahlung schützen
Es: Proteger de la luz solar
Fr: Maintenir hors de portée de la lumière du soleil
It: Non esporre alla luce del sole
Pt: Manter afastado da luz solar



En: Batch code
De: Chargenbezeichnung
Es: Número de lote
Fr: Numéro de code du lot
It: Codice lotto
Pt: Código de lote

**Symbol Definition**

En: Contains sufficient for (n) tests
De: Es reicht für (n) Tests
Es: Contiene suficiente para (n) pruebas
Fr: Contient du matériel suffisant pour (n) tests
It: Contiene materiale sufficiente per (n) test
Pt: Contém o suficiente para (n) testes

2008-01

En: Date format (year-month)
De: Datumsformat (Jahr-Monat)
Es: Formato de fecha (año-mes)
Fr: Format de la date (année-mois)
It: Formato data (anno-mese)
Pt: Formato de data (ano-mês)



En: Use by
De: Verwendbar bis
Es: Fecha de caducidad
Fr: A utiliser avant
It: Usare entro
Pt: Usar até



En: Health Hazard
De: Gesundheitsgefährdung
Es: Peligro para la salud
Fr: Dangereux pour la santé
It: Pericolo per la salute
Pt: Perigo para a saúde



En: Exclamation Mark
De: Ausrufezeichen
Es: Signo de exclamación
Fr: Point d'exclamation
It: Punto esclamativo
Pt: Ponto de exclamação



En: Corrosion
De: Korrosion
Es: Corrosión
Fr: Corrosion
It: Corrosione
Pt: Corrosão



En: Skull and Crossbones
De: Totenkopf mit gekreuzten Knochen
Es: Calavera y tibias cruzadas
Fr: Tête de mort sur tibias croisées
It: Teschio e tibie incrociate
Pt: Caveira sobre tibias cruzadas



En: Environment
De: Umwelt
Es: Medio ambiente
Fr: Environnement
It: Ambiente
Pt: Ambiente

RxOnly

Symbol Definition

En: Prescription use only
De: Verschreibungspflichtig
Es: Para uso únicamente con receta
Fr: Sur ordonnance uniquement
It: Solo su prescrizione medica
Pt: Apenas para utilização com prescrição

BEAD PACK

En: Bead Pack
De: Kugel-Container
Es: Cartucho de bolas
Fr: Cartouche de billes
It: Contenitore di biglie
Pt: Embalagem de esferas

TEST UNIT

En: Test Unit
De: Testeinheit
Es: Unidades de análisis
Fr: Unité de test
It: Unità di test
Pt: Unidades de Teste

REAG WEDGE

En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter
Es: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif
It: Porta Reagente
Pt: Embalagem de Reagente

REAG WEDGE A

REAG WEDGE B

REAG WEDGE D

ADJUSTOR

En: Adjustor
De: Kalibrator
Es: Ajustador
Fr: Ajusteur
It: Calibratore
Pt: Ajuste

ADJUSTOR L

En: Adjustor, low
De: Kalibrator, niedrig
Es: Ajustador, bajo
Fr: Ajusteur, bas
It: Calibratore, basso
Pt: Ajuste, baixo

ADJUSTOR H

En: Adjustor, high
De: Kalibrator, hoch
Es: Ajustador, alto
Fr: Ajusteur, haut
It: Calibratore, alto
Pt: Ajuste, alto

Symbol Definition

ADJUSTOR AB

En: Adjustor Antibody
De: Kalibrator Antikörper
Es: Anticuerpo Ajustador
Fr: Anticorps de l'Ajusteur
It: Anticorpo del Calibratore
Pt: Anticorpo do Ajuste

DIL

En: Sample Diluent
De: Proben-verdünnungsreagenz
Es: Diluyente para muestras
Fr: Diluant échantillon
It: Diluente per Campioni
Pt: Diluente de Amostra

CONTROL

CONTROL 1

CONTROL 2

CONTROL 3

En: Control
De: Kontrolle
Es: Control
Fr: Contrôle
It: Controllo
Pt: Controlo

CONTROL +

En: Positive Control
De: Positivkontrolle
Es: Control Positivo
Fr: Contrôle positif
It: Controllo positivo
Pt: Controlo Positivo

CONTROL + L

En: Low Positive Control
De: Schwachpositivkontrolle
Es: Control Positivo bajo
Fr: Contrôle positif faible
It: Controllo Positivo Basso
Pt: Controlo Positivo Baixo

CONTROL -

En: Negative Control
De: Negativkontrolle
Es: Control Negativo
Fr: Contrôle négatif
It: Controllo negativo
Pt: Controlo Negativo

Symbol Definition

CONTROL AB

En: Control Antibody
De: Kontroll-Antikörper
Es: Anticuerpo Control
Fr: Anticorps du contrôle
It: Anticorpo di Controllo
Pt: Anticorpo do Controlo

PRE A

En: Pretreatment Solution

PRE B

De: Vorbehandlungslösung
Es: Solución de Pretratamiento
Fr: Solution de prétraitement
It: Soluzione di pretrattamento
Pt: Solução de Pré-tratamento

DITHIOTHREITOL

En: Dithiothreitol Solution
De: Dithiothreitol-Lösung
Es: Solución de Ditiotreitolo
Fr: Solution de Dithiothreitol
It: Soluzione di Ditiotreitolo
Pt: Solução de Ditiotreitolo

BORATE-KCN BUF

En: Borate-KCN Buffer Solution
De: Borat-KCN-Puffer
Es: Solución Tampón Borato-KCN
Fr: Solution tampon Borate-Cyanure de Potassium
It: Soluzione Tampone Borato-KCN
Pt: Solução Tamponizada de Borato-KCN