



CAUSAS DE RESULTADOS DISCORDANTES ENTRE TSH Y HORMONAS TIROIDEAS.

Montserrat Mauri Dot, Rocio Alfayate Guerra.

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante.

1. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la función tiroidea constituyen la patología endocrina más frecuente después de la diabetes mellitus. Es por ello que la demanda de pruebas bioquímicas en esta área constituye una carga asistencial muy importante para el laboratorio clínico.

Regulación de la función tiroidea. La síntesis y secreción de hormonas tiroideas tetrayodotironina o tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), está regulada por la hormona hipofisaria tirotrópica (TSH). A su vez, la secreción de TSH está regulada por las hormonas tiroideas a través de un mecanismo de *feed-back* negativo, al igual que otros ejes endocrinos.

La comprensión de la interrelación tiroxina libre (FT4), la forma biológicamente activa, y TSH es esencial para la correcta interpretación de las pruebas de función tiroidea. Cuando la función hipotálamo-hipofisaria es normal, es decir que la integridad del eje está conservada, existe una relación log/lineal inversa entre las concentraciones de TSH y de FT4 como resultado de la inhibición de la secreción de TSH hipofisaria por parte de las hormonas tiroideas. Pequeños cambios en las concentraciones de FT4, aún dentro del intervalo de referencia, se traducen en una respuesta exponencial, amplificada, en las concentraciones de TSH (Fig 1).

Las pruebas disponibles para el diagnóstico de la enfermedad tiroidea más frecuente, hipotiroidismo o hipertiroidismo, son TSH, FT4 y FT3.

El patrón bioquímico es:

Hipotiroidismo primario, TSH elevada y FT4 disminuida

Hipertiroidismo, FT4 y FT3 elevadas en presencia de TSH suprimida

En todas aquellas situaciones en que la relación TSH y hormonas tiroideas no se ajusta a los mecanismos de *feed-back* esperados hablamos de "secreción inapropiada" de TSH. Puede darse en distintas situaciones fisiopatológicas o ser debido a interferencias metodológicas. En la Fig 2 se muestra el patrón bioquímico clásico del hipotiroidismo y del hipertiroidismo junto con "desviaciones" de este perfil y sus posibles causas.

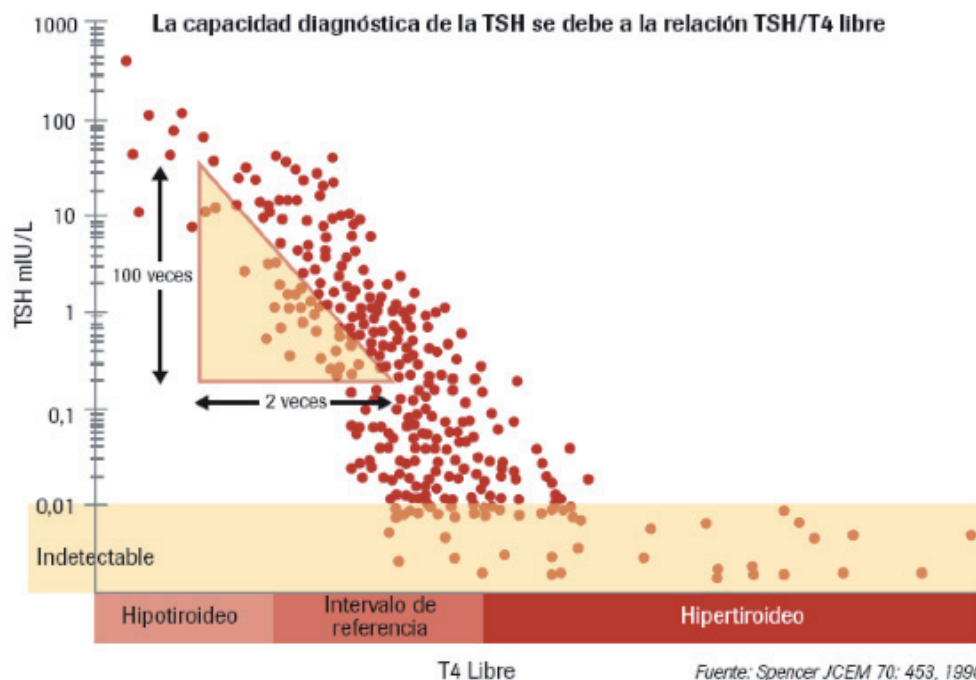


Figura 1. Reacción entre TSH y FT4 en sujetos que presentan un estado tiroideo estable y la integridad del eje hipotálamo-hipofisis conservada.

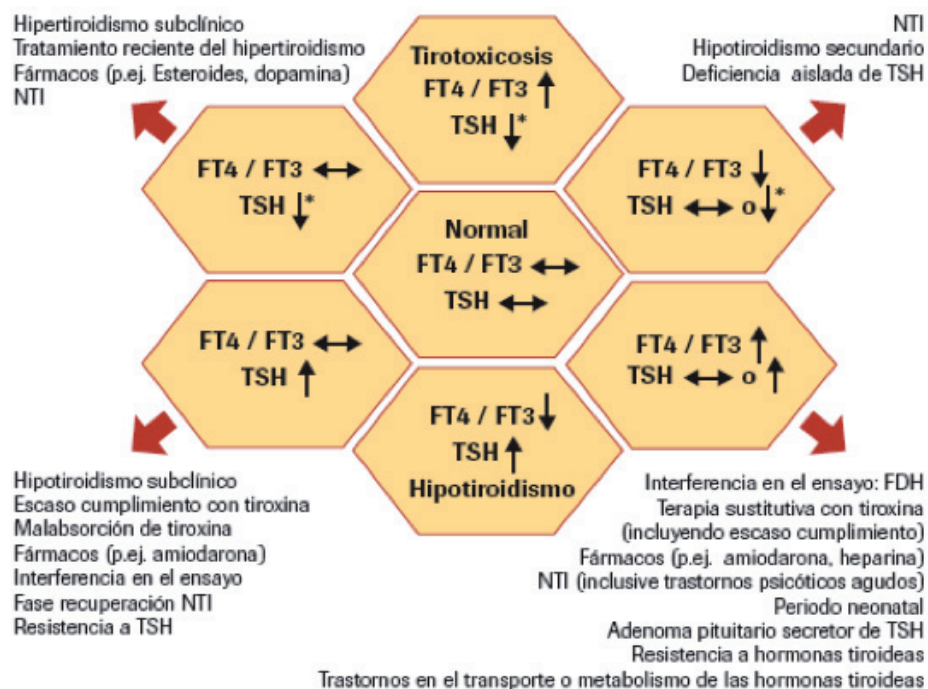


Figura 2. Relación entre TSH y hormonas tiroideas libres en distintas situaciones fisiológicas y patológicas (Gurnell M). NTI: enfermedad no tiroidea, FDH: hipertiroidismo primario, disalbuminémica familiar
 * La TSH puede estar totalmente suprimida, como en el hipertiroidismo primario, o parcialmente suprimida (por debajo del intervalo de normalidad, pero detectable).

2. SITUACIONES FISIOPATOLÓGICAS

2.1. Pacientes en tratamiento sustitutivo con tiroxina

- Evaluación temprana del tratamiento del hipotiroidismo
- Incumplimiento terapéutico

2.2. Pacientes en tratamiento sustitutivo con antitiroideos, sobredosificados.

2.3. Otros fármacos

Los pacientes con enfermedades no tiroideas reciben fármacos que con frecuencia pueden tener efecto sobre la función tiroidea, *in vivo* o *in vitro*, en especial pacientes hospitalizados. Cabe destacar:

- Dopamina. Inhibe la secreción de TSH. Puede disminuir las concentraciones de TSH en pacientes hipotiroideos hasta niveles normales y en pacientes eutiroideos por debajo de la normalidad. La infusión prolongada de dopamina puede ocasionar hipotiroidismo central.
- Glucocorticoides. Tienen muchos efectos sobre la función tiroidea e inhiben la conversión de T4 a T3.
- Furosemida. Dosis elevadas administradas de forma parenteral, en pacientes con insuficiencia renal, desplazan la T4 de las proteínas de unión.
- Antiinflamatorios no esteroideos. También pueden desplazar la T4 de sus proteínas de unión.
- Amiodarona. Es un potente agente antiarrítmico ampliamente utilizado. Se caracteriza por su alto contenido en yodo, como consecuencia puede causar diferentes cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas en suero. En una primera fase se observa un descenso en las concentraciones de T3 (y aumento en rT3) asociado a un aumento en las de T4 y de TSH. A partir de los tres meses de tratamiento las concentraciones de T4 se encuentran en el límite alto del intervalo de normalidad, o ligeramente elevadas, mientras que las de T3 permanecen bajas o en límite inferior de la normalidad. Por el contrario la TSH puede permanecer elevada o haberse normalizado. Los cambios mencionados pueden coexistir con una situación de eutiroidismo o de disfunción tiroidea. En resumen la amiodarona puede inducir alteraciones bioquímicas de las pruebas de función tiroidea, con o sin disfunción tiroidea.
- Litio. Se utiliza para el tratamiento de trastornos maniaco-depresivos. El litio tiene múltiples acciones, parecidas al yodo, pero el mecanismo preciso de la disfunción tiroidea inducida por litio es desconocido.
- Anticonvulsivantes como fenitoina y carbamazepina aumentan el metabolismo de las hormonas tiroideas y desplazan T4 y T3 de las proteínas transportadoras.
- Interferón. El interferón-alfa, utilizado para el tratamiento de la hepatitis C crónica, puede causar disfunción tiroidea, debido a su capacidad de inducir o acelerar la enfermedad tiroidea

autoinmune. El hipotiroidismo, transitorio o permanente, es la más frecuente, seguida de tiroiditis y de enfermedad de Graves. El mecanismo preciso es desconocido.

En ocasiones el efecto de los fármacos es a través de interferencias metodológicas:

- Heparina: incluso administrada de forma subcutánea, puede causar un aumento en las concentraciones de FT4 debido a la generación de ácidos grasos libres. El fenómeno se produce *in vitro*, durante el almacenamiento de la muestra o su procesamiento.
- Biotina: Tomada a altas dosis (> 5 mg al día), puede interferir en los inmunoanálisis que utilizan el sistema biotina-estreptavidina para amplificar la señal de detección.

2.4. Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (THR)

Se caracteriza por una respuesta disminuida de los tejidos a la acción de las hormonas tiroideas libres circulantes. Los individuos afectados presentan una mutación en el gen del receptor de hormonas tiroideas β . Ocurre en 1:50000 nacidos vivos.

La presentación clínica es variable, es frecuente el bocio pero la mayoría están eutiroideos. El patrón bioquímico consiste en FT4 y FT3 elevadas en presencia de TSH normal o ligeramente elevada y concentración de SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales), considerada como índice de actividad tiroidea a nivel tisular, normal. Existe asociación familiar en el 75 % de los casos, con herencia autosómica dominante.

El diagnóstico definitivo lo da el estudio molecular, que se realizará una vez excluidas otras causas de secreción inapropiada de TSH.

2.5. Tumor productor de TSH

El adenoma hipofisario secretor de TSH es una causa poco frecuente de hipertiroidismo. La secreción de TSH es autónoma y refractaria al feedback negativo de las hormonas tiroideas (secreción inapropiada de TSH), siendo la misma TSH la responsable de la hiperestimulación de la glándula tiroidea y de la consiguiente hipersecreción de T4 y de T3. Se trata de un "hipertiroidismo central".

El diagnóstico bioquímico se realiza en base al hallazgo de FT4 y FT3 elevadas en presencia de TSH detectable. Alrededor de un 30 % de pacientes muestran concentraciones de TSH dentro del intervalo de normalidad. A pesar de tratarse de un hipertiroidismo TSH-dependiente no hay correlación entre las concentraciones de hormonas libres y de TSH inmunoreactiva. Se ha postulado que la TSH secretada tiene una actividad biológica aumentada debido a modificaciones en la glicosilación.

Es importante excluir interferencias metodológicas, como anticuerpos anti T4 y/o anti T3 o anticuerpos heterofílicos. Así mismo se debe hacer el diagnóstico diferencial con la resistencia a hormonas tiroideas (Fig 3).

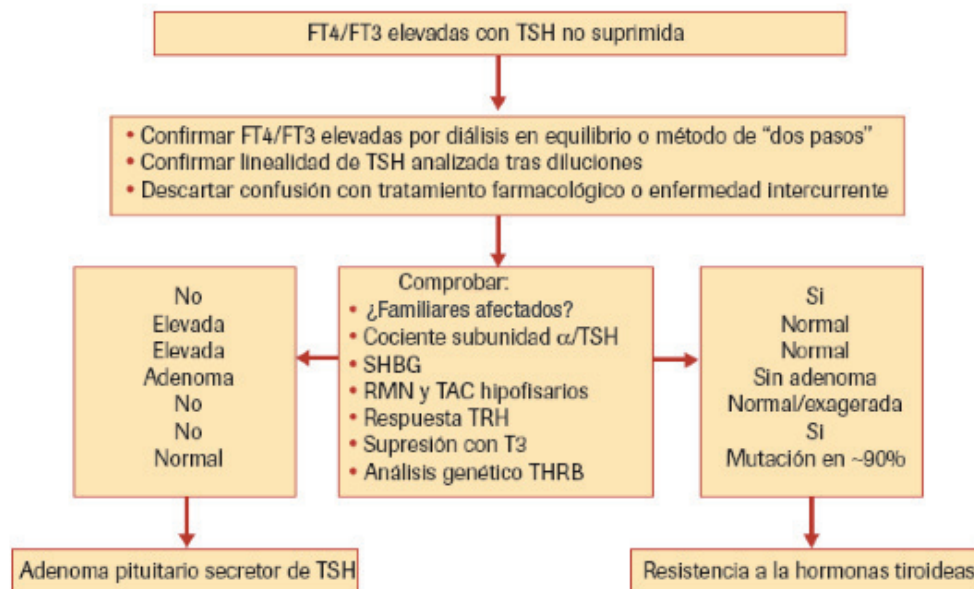


Figura 3. Investigación de distintas causas de secreción inapropiada de TSH, para diferenciar la resistencia a hormonas tiroideas del tumor secretor de TSH (Gurnell M).

Otros datos bioquímicos que pueden ayudar son una concentración de SHBG, índice de actividad tiroidea a nivel tisular, y una concentración de subunidad alfa elevadas y un cociente subunidad alfa/TSH elevado.

3. INTERFERENCIAS METODOLÓGICAS

Sospecharemos interferencias metodológicas en situaciones como:

- Discordancia entre el patrón bioquímico y el cuadro clínico
- Discordancia entre variables fisiológicamente dependientes (FT4 y TSH)
- Resultados inverosímiles
- Cambios notables en el patrón bioquímico sin variaciones en el cuadro clínico ni en el tratamiento

Las interferencias pueden estar ligadas a los inmunoanálisis de TSH o de hormonas tiroideas

3.1. Factor Reumatoide. Pacientes con artritis reumatoide u otras enfermedades autoinmunes pueden presentar concentraciones elevadas. Pueden unirse a los anticuerpos del reactivo, especialmente en métodos inmunométricos como los de TSH dando lugar, a resultados ligeramente elevados. También se han descrito interferencias en FT4.

3.2. Autoanticuerpos anti T4 y anti T3. Pueden dar lugar a resultados falsamente elevados de FT4 y de FT3 según el método utilizado. Los métodos en dos pasos se ven menos afectados. No tienen trascendencia clínica en ausencia de enfermedad tiroidea. El seguimiento de la disfunción tiroidea se hará mediante TSH, siendo el objetivo terapéutico alcanzar con-

centraciones dentro del intervalo de referencia.

En pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune la prevalencia puede llegar a ser del 30%.
En individuos aparentemente sanos: 1,8 %.

La presencia de anticuerpos antitiroideos se determina incubando el suero del paciente con ^{125}I -T4 y con ^{125}I -T3 y posterior precipitación con polietilenglicol.

3.3. Anticuerpos heterofílicos

Anticuerpos humanos contra inmunoglobulinas de otras especies animales. Pueden producir interferencias método-específicas, cuando están dirigidas frente al animal del cual procede el anticuerpo, formando falsos *sandwich* que darán lugar a resultados falsamente elevados, lo más frecuente, o falsamente disminuidos dependiendo del diseño del ensayo en el caso de las hormonas libres, y de la mayor o menor afinidad del anticuerpo interferente respecto al del reactivo (Fig 4). Ocurre con mayor frecuencia en los métodos no competitivos, como TSH.

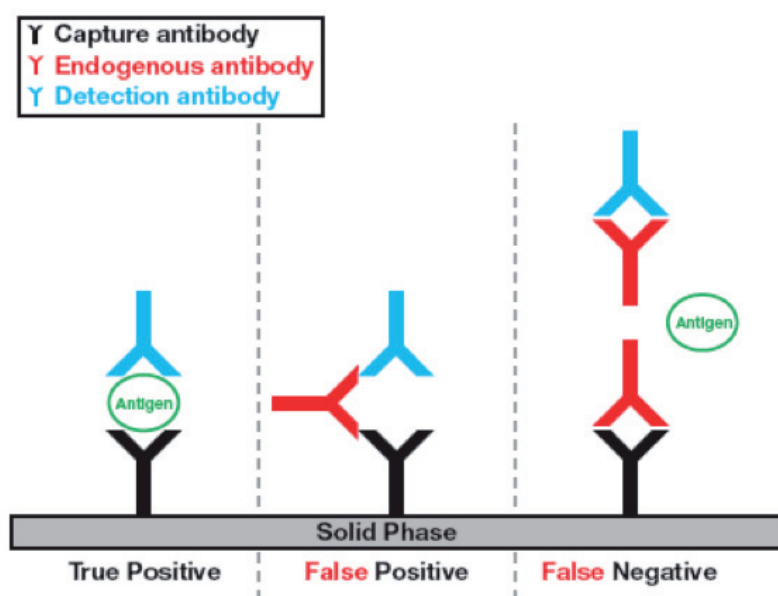


Figura 4. Esquema del mecanismo de interferencia por anticuerpos heterofílicos (Emerson JF).

Son especialmente importantes los anticuerpos anti-ratón (HAMA), cuya prevalencia en la población general es del 0,2 – 15 %, según distintos autores, debido al uso creciente de anticuerpos monoclonales de ratón con fines diagnósticos y terapéuticos. La adición de reactivos bloqueantes por parte del fabricante minimiza la interacción.

La prueba inicial recomendada cuando existe la sospecha, en el caso de la TSH, es procesar la muestra tras sucesivas diluciones. En presencia de una sustancia interferente se pierde la linealidad. Otra alternativa es procesar la muestra mediante un inmunoanálisis que utilice anticuerpos de distinto animal. Por último, otra prueba mas precisa es la incubación previa de

la muestra en tubos conteniendo agentes bloqueantes de los anticuerpos heterofílicos, HBT "Heterophilic Blocking Tube" (Scantibodies)[®] que los inactivan, y posterior procesamiento de la misma.

3.4. Macro-TSH: Se trata de un complejo formado por la unión de TSH a una inmunoglobulina. Su presencia puede dar lugar a resultados falsamente elevados, dependiendo de los anticuerpos utilizados en el inmunoanálisis.

Hay varias publicaciones de hipertirotropinemia neonatal transitoria, debida al paso a través de la placenta de anticuerpos anti TSH de la madre. En cualquier caso, la prevalencia es baja (2:300000).

Una forma simple de identificar la interferencia es mediante precipitación con polietilenglicol y posterior procesamiento de la muestra en el sobrenadante.

La prueba definitiva es la cromatografía en gel-filtración.

3.5. Interferencias propias del sistema de medida

Una interferencia método-específica es la de los anticuerpos anti-rutenio en los inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia en el autoanalizador Modular (Roche, Mannheim, Germany), en que uno de los reactivos es un anticuerpo marcado con rutenio. La interferencia se detectó inicialmente en FT3 pero también se ha observado en FT4 y en TSH. En todos los inmunoensayos competitivos, como FT4 y FT3, repercute en resultados falsamente elevados. En los no competitivos, como el caso de TSH, se observaron resultados falsamente disminuidos o elevados. Recientemente el fabricante ha introducido cambios en la configuración del ensayo de FT4 y de FT3, con la adición de reactivos bloqueantes, que disminuye la frecuencia de la interferencia.

Por último, en ocasiones, nos encontramos ante resultados discordantes sin que sea posible identificar la interferencia.

4. ACTITUD ANTE RESULTADOS DISCORDANTES

4.1. Contactar con el clínico para adoptar las siguientes estrategias:

4.1.1. Reevaluación del paciente

4.1.2. Efectuar un seguimiento para establecer si la discordancia es transitoria o persistente.

4.1.3. Evaluar a los miembros familiares para evidenciar alteraciones en la unión de las hormonas tiroideas a proteínas transportadoras o resistencia hormonal.

4.2. Por parte del laboratorio se recomienda la siguiente estrategia:

4.2.1. Confirmación del resultado repitiendo la prueba: En la misma muestra, en diferen-

te muestra o por diferente método.

4.2.2. Descartar factores preanalíticos

4.2.3. Identificar la causa mediante el procedimiento analítico apropiado en cada caso.

BIBLIOGRAFIA

- **Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR.**

Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. *Thyroid* 2003;13:3-126

- **Buijs MM, Gorgels JP, Endert E.** Interference by antiruthenium antibodies in the Roche thyroid-stimulating hormone assay. *Ann Clin Biochem* 2011;48:276-81

- **Emerson JF, Lai KKY.** Endogenous antibody interferences in immunoassays. *Lab Medicine* 2013;44:69-73

- **Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK.** What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:673-8.

- **Halsall DJ, English E, Chatterjee VK.** Interference from heterophilic antibodies in TSH assays. *Ann Clin Biochem* 2009;46:345-6

- **Iglesias P.** Repercusiones del tratamiento con amiodarona sobre la función tiroidea y su manejo actual. *Endocrinol Nutr* 2007;54:354-70.

- **Ismail AA.** Interference from endogenous antibodies in automated immunoassays: what laboratorians need to know. *J Clin Pathol* 2009;62:673-8.

- **Klee GG.** Harmonization and standardization of thyroid function tests. *Clin Chem* 2010;56:879-80.

- **Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, Toh SA, Chan E, Ho SC, Tai ES, Khoo CM.** Macro-Thyrotropin: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1823-8

- **Mauri Dot M. Alfayate Guerra R.** En: Avances en la exploración bioquímica de la función tiroidea. Roche Diagnostics S. L., 2012

- **Norden AG, Jackson RA, Norden LE, Griffin AJ, Barnes MA, Little JA.** Misleading results from immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor. Clin Chem 1997;43:957-62.
- **Rix M, Laurberg P, Porzig C, Kristensen SR.** Elevated thyroid-stimulating hormone level in a euthyroid neonate caused by macro thyrotropin-IgG complex. Acta Paediatr 2011;100:135-7.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Diciembre 2013 (recibido para publicación mayo 2013)