

Por ello, ante la sospecha clínica deberíamos suspender el tratamiento con tionamidas y a su vez excluir otras causas de hepatopatía aguda. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el hipertiroidismo *per se* condiciona incrementos en la FA y GGT hasta en el 50% de los pacientes, normalizándose dichos parámetros con la restitución del eutiroidismo^{5,6}. No obstante, dichas elevaciones suelen ser más leves que cuando son secundarias al tratamiento con tionamidas y no se asocian a patrones de colestasis.

Las guías más recientes recomiendan descartar anomalías de la función hepática previo al inicio del tratamiento con antitiroideos, aunque no de forma rutinaria durante el seguimiento. Únicamente recomiendan solicitar un perfil hepático cuando el paciente presente síntomas y signos compatibles con una afectación hepática y especialmente si están en tratamiento con propiltiouracilo¹. En nuestro caso no hubiéramos podido realizar un diagnóstico precoz por no presentar clínica alguna y por estar tratado con metimazol, con las potenciales consecuencias que hubieran podido derivarse de ello. Un aspecto a discutir es si la prevalencia de alteraciones en los parámetros hepáticos con las otras 2 tionamidas es tan baja, ya que, en nuestro caso, si no se determina de rutina el perfil hepático, dicho efecto secundario puede pasar desapercibido. Por otra parte, a nivel práctico el interés es menor, ya que probablemente el porcentaje de elevaciones asintomáticas que evolucionan mal es, casi con seguridad, muy bajo.

Es indudable la necesidad, por la frecuencia y gravedad de las consecuencias, de la determinación periódica, o ante la mínima sospecha clínica, de los parámetros de función hepática en sujetos tratados con propiltiouracilo.

El dilema reside en averiguar si sería coste-efectivo la realización de perfiles hepáticos de rutina en los individuos tratados con metimazol o carbimazol, puesto que, tal y como se ha mencionado, la yatrogenia hepática con dichos fármacos es poco frecuente y, en caso de aparecer, la mayoría corresponden a patrones de colestasis que pueden diagnosticarse clínicamente. Muy posiblemente la prevalencia de anomalías hepáticas con estos fármacos sea superior, aunque a nivel práctico posiblemente cursen de forma indolente y se resuelvan de forma espontánea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21:593–646.
2. David S, Cooper M. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:905–17.
3. Piñero-Madrona A, Pons-Miñano JA, Madrid-Conesa J, Parrilla-Paricio P. Hepatitis por metimazol. *Rev Clin Esp*. 2004;204:388–90.
4. Woerber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract*. 2002;8:222–4.
5. Livadas S, Xyrafis X, Economou F, Boutzios G, Christou M, Zerva A, et al. Liver failure due to antithyroid drugs: report of a case and literature review. *Endocrine*. 2010;38:24–8.
6. Casallo-Blanco S, Valero MA, Marcos-Sánchez M, Matías-Salces L, Blanco-González JJ, Martín-Barranco MJ. Hepatitis aguda tóxica por metimazol y propiltiouracilo. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:268–70.
7. Aguilera Sanchez-Tello V, Todolí Parra J, Ponce García J, Calabuig Alborch JR. Hepatitis aguda colestásica por propiltiouracilo. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:472–6.
8. Blom H, Stolk J, Schreuder HB, von Blomberg-van der Flier M. A case of carbimazole-induced intrahepatic cholestasis: an immune-mediated reaction? *Arch Intern Med*. 1985;145:1513–5.
9. Baker B, Shapiro B, Fig LM, Woodbury D, Sisson JC, Beierwaltes WH. Unusual complications of antithyroid drug therapy: four case reports and review of literature. *Thyroidology*. 1989;1:17–26.
10. Gemma R, Suzuki Y, Tanaka I, Taminato T, Yoshimi T, Kanno T. Lactate dehydrogenase (LDH)-linked immunoglobulin in a patient with Graves' disease treated with methimazole. *Ann Intern Med*. 1992;31:377–9.

Carla Francés Artigas, Joana Nicolau Ramis*, Rosmeri Rivera Irigoín, Juan González Moreno y Lluís Masmiquel Comas

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jnicolauramis@gmail.com
(J. Nicolau Ramis).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.013>

Cuando la analítica desconcierta: interferencia en la determinación de tirotrópina debido a factor reumatoide

A case of biochemical assay discrepancy: Interference with measurement of thyroid-stimulating hormone due to rheumatoid factor

La valoración de la hormona tirotrópica (TSH) es la determinación más útil para el diagnóstico y seguimiento del

hipotiroidismo primario¹. Sin embargo, en ocasiones puede dar lugar a resultados contradictorios y confusos.

Presentamos el caso de una mujer de 45 años valorada por elevación de TSH. En un análisis realizado por un cuadro de astenia y cansancio leve de meses de evolución se obtuvo una TSH (inmunoensayo de quimioluminiscencia [IMA] – AccessDXI 800 BECKMAN COULTER® [Fast hTSH]) de 142 uUI/mL (0,34 – 5,6) y tiroxina libre (T4L) de 7,76 pg/mL (5,8 – 16,4). Con la sospecha de hipotiroidismo primario subclínico se inició un tratamiento sustitutivo con levotiroxina (L-T4) a dosis de 50 ug/d. La reevaluación analítica a las 6 semanas mostró una TSH de 129 uUI/mL y T4L de

Tabla 1A Determinación de TSH y T4L por distintas metodologías el mismo día

	Inmunoensayo de quimioluminiscencia (IMA)	Radioinmunoensayo (RIA)
TSH (uU/ml) [0,3-5]	60,98	1,1
T4L (pg/mL) [6-16]	7,34	10

9,89 pg/mL, sin que se evidenciaran cambios en los síntomas subjetivos que refería la paciente. Se aumentó la dosis de L-T4 a 100 ug/d y a las 3 semanas sus concentraciones de TSH y T4L fueron de 115 uUI/mL y de 14,09 pg/mL, respectivamente.

En la exploración física no destacaba ningún hallazgo significativo; tenía un peso de 62 kg, talla de 163 cm y la palpación del tiroides era normal. La ecografía del cuello mostraba 2 nódulos no sospechosos menores de 1 cm y la determinación de autoanticuerpos antitiroideos era negativa. El resto de la analítica general era normal, excepto las concentraciones de colesterol: colesterol total de 268 mg/dL, HDL-c de 38 mg/dL y LDL-c de 201 mg/dL.

Ante la sospecha inicial de infradosificación de L-T4 se aumentó la dosis hasta 125 ug/d. Seis semanas después, la TSH y la T4L se encontraban por encima del límite normal de referencia: 72 uUI/mL y 17,0 pg/mL, respectivamente. Al indagar acerca del adecuado cumplimiento terapéutico, tanto la paciente como su familia aseguraban una correcta toma y adherencia.

Dado que la T4L se había elevado paulatinamente, mientras que la TSH seguía muy por encima de los límites normales, se amplió el diagnóstico diferencial. Se solicitó una función hipotálamo-hipofisaria completa, procediendo a la determinación de TSH por radioinmunoensayo (RIA), una metodología diferente de la empleada hasta el momento. Los resultados fueron: TSH de 0,08 uUI/mL (0,4 - 5), T4L de 18 pg/mL (6 - 17), T3 total de 106 ng/dL (90-175), prolactina de 368 uU/mL (100 - 410), LH de 20 mU/L, FSH de 38 mU/L, estradiol de 34 pg/mL, ACTH de 27 pg/mL (9 - 54) y cortisol basal de 87 ng/mL (65 - 210). La discrepancia en la determinación de la TSH se confirmó al procesar una muestra tomada el mismo día por ambas metodologías, IMA y RIA (tabla 1A).

Dichos resultados aparentemente paradójicos motivaron la realización de los ensayos recomendados por la *National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Laboratory Medicine Practice Guidelines* para estudiar la posible interferencia en las determinaciones inmunoquímicas². En primer lugar, las diluciones seriadas mostraron una falta de paralelismo frente a una muestra de control (fig. 1A). Posteriormente, el análisis de la misma muestra con un método de otro fabricante (Cemtauro BAYER®) obtuvo un resultado para la TSH de 3,2 uUI/mL (0,3-5), poniendo de manifiesto una variabilidad de más del 50% respecto al realizado previamente. Por último, se aplicó la precipitación con polietilenglicol (PEG). Esta es una técnica no específica que permite separar proteínas reduciendo su solubilidad hasta que precipitan. Al aplicar PEG al suero, la precipitación es

TSH	Factor de dilución						
	1	10	20	40	80	160	320
Paciente	81	30	21	16	12	11	10
Control	141	152	154	152	151	153	157

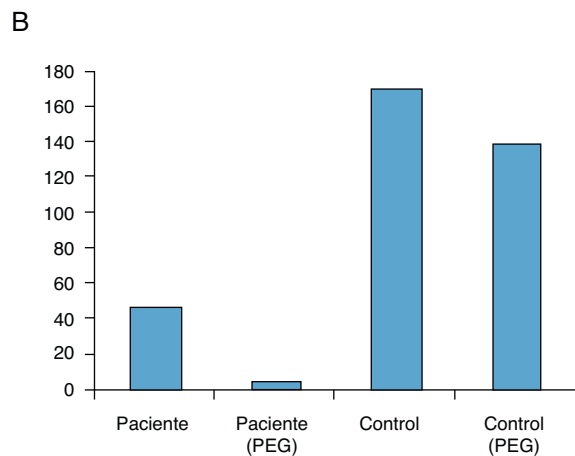
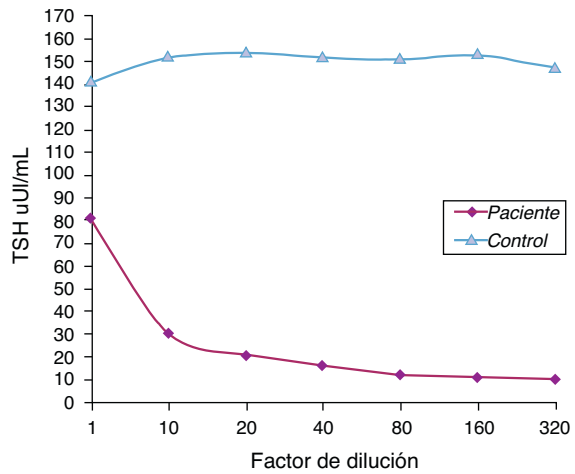


Figura 1 (A) Prueba de linealidad mediante diluciones seriadas. Se compara el comportamiento del analito en la muestra de estudio con el del analito en otra muestra. La falta de paralelismo entre las 2 muestras puede deberse a la presencia de un interferente. (B) Prueba de precipitación con polietilenglicol (PEG). El porcentaje de recuperación fue del 85% en el control y 7% en el paciente.

bastante específica para las inmunoglobulinas y los complejos de inmunoglobulinas, por lo que se pueden identificar todas las formas de interferencias por anticuerpos. El porcentaje de recuperación tras la precipitación con PEG fue tan solo de 7%, sugiriendo la existencia de un interferente (fig. 1B).

Ante estos resultados, y para identificar dicho interferente, se procedió al estudio serológico y de autoinmunidad de la paciente (tabla 1B), con el hallazgo de un factor reumatoide de 6.690 UI/ml (normal <20), a pesar de que la paciente no presentaba ningún síntoma o signo sugerente de afectación reumatológica.

La dosis de L-T4 se ajustó a 50 ug/d y al mes pudo comprobarse el eutiroidismo analítico (TSH de 3,8 uU/mL mediante RIA, aunque mediante IMA fue de 81,66 uU/mL, y T4L de 7,79 pg/mL) y la mejoría clínica.

Tabla 1B Estudio serológico y de autoinmunidad de la paciente

- Anticuerpos antinucleares (ANA): negativo
- Anticuerpos anti-DNA bicatenario (dsDNA): negativo
- Anticuerpos contra antígenos nucleares extractables (ENA)
 - Anti-SSA-Ro52: negativo
 - Anti-SSA-Ro60: negativo
 - Anti-SSB: negativo
 - Anti-Sm: negativo
- Anticuerpos anti-ribonucleoproteína (RNP): negativo
- Anticuerpos anti-Jo-1: negativo
- Anticuerpos anti-ribosomales: negativo
- Anticuerpos anti-centrómero: negativo
- Anticuerpos anti-histonas: negativo
- Anticuerpos anti-nucleosomas: negativo
- Estudio de hepatopatía autoinmunitaria:
 - M2: negativo
 - LKM: negativo
 - SLA: negativo
 - LC1: negativo
 - F-actina: indeterminado
 - GP 210: negativo
 - p 100: negativo
- Anticuerpos antimitocondriales (AMA): negativo
- Anticuerpos anti músculo liso: positivo 1/40
- Anticuerpos anti células parietales: negativo
- Factor Reumatoide: 6.690 UI/mL (BNProSpec, Siemens®) y 4.800 UI/mL (Olympus® RF Latex®)
- Serologías del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y sífilis: negativas

Ante una elevación de la TSH, el diagnóstico más frecuente es el de hipotiroidismo primario que inicialmente se considera subclínico si los valores de T4L aún están dentro de los límites normales^{1,3}. La confirmación analítica implica iniciar tratamiento sustitutivo con L-T4 y el ajuste de dosis se realiza en función de la progresiva normalización de la TSH al cabo de unas semanas⁴.

Si a pesar del tratamiento sustitutivo se mantiene la elevación de TSH, se debe considerar la posibilidad de interferencias en la absorción de la hormona como, por ejemplo, la toma conjunta con otros fármacos o la malabsorción intestinal, y comprobar el correcto cumplimiento terapéutico⁴. Concretamente, la ingestión aguda de L-T4 realizada antes de una visita clínica en un paciente no cumplidor elevará la T4L, pero no normalizará la TSH sérica. En nuestro caso, la paciente y su familia aseguraban que el cumplimiento era correcto y no pensamos en interferencia en la absorción porque la T4L aumentaba a medida que se aumentaba el tratamiento sustitutivo.

Otra causa de disociación, aparentemente paradójica, entre T4L y TSH es el síndrome de secreción inadecuada de TSH que comprende 2 entidades: la secreción neoplásica de la TSH por adenoma hipofisario y la hipersecreción no neoplásica de la TSH debido a la resistencia a hormonas tiroideas. Ambas entidades eran poco probables en nuestro caso, pues la elevación de T4L apareció al iniciar el tratamiento sustitutivo, y no desde el principio. Además, estos

cuadros clínicos no suelen acompañarse de elevaciones tan marcadas de TSH^{5,6}.

Quedaba por descartar la existencia de artefactos del laboratorio debidos a la presencia de interferentes⁷ o macro-TSH⁸. En la actualidad, los ensayos empleados para la determinación de TSH son altamente sensibles y específicos, pero si existen anticuerpos heterofílicos o factores reumatoides pueden formarse puentes entre los anticuerpos de captura y de señal y generar una falsa señal que provoque un valor inapropiadamente alto en el analito⁹. Esto es más evidente en los ensayos inmunométricos, por lo que los fabricantes de reactivos han empleado diversos procedimientos para evitar el problema, aunque los resultados han sido variables¹⁰.

En la mayoría de ocasiones la interferencia se debe a anticuerpos heterofílicos que pueden llegar a tener una prevalencia de 0,2-15% en la población general¹¹. Sin embargo, en nuestro conocimiento, hasta la fecha solo se ha descrito un caso en el que el responsable fuera el factor reumatoide¹². Este autoanticuerpo puede estar presente tanto en individuos sanos como en aquellos con enfermedad reumatológica, pero dado que no se mide de forma rutinaria, identificarlo como responsable de la interferencia en la determinación de la TSH resulta difícil¹³ y no puede establecerse su incidencia de forma clara. Dada la elevada frecuencia del factor reumatoide y otros anticuerpos heterofílicos en la población general es probable que las interferencias en la determinación de la TSH sean más frecuentes de lo esperado.

Sería recomendable, por tanto, que, en aquellos pacientes con resultados discordantes entre los valores de TSH/T4L y la clínica, se considere la posible interferencia por factor reumatoide u otro anticuerpo heterofílico. Dicha posibilidad es relevante ya que, a pesar de los mejores ensayos inmunométricos, continúa siendo un problema sin resolver. En estos casos, la determinación de TSH por un método alternativo puede servir de ayuda en el diagnóstico, evitando así innecesarias repeticiones de los ensayos analíticos y previniendo estrategias de tratamiento erróneas, no exentas de efectos secundarios.

Bibliografía

1. Corrales Hernández JJ, Alonso Pedrol N, Cantón Blanco A, Galofré Ferrater JC, Pérez Pérez A, Lajo Morales T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:44-52.
2. Demers LM, Spencer CA. NACB: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease: Thyrotropin/thyroid stimulating hormone (TSH) measurement. *Thyroid.* 2003;13:33-44.
3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142-54.
4. Roberts GP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004;363:793-803.
5. Bernal J. Thyroid hormone resistance syndromes. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:185-96.
6. Rouach V, Greenman Y. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. En: Melmed S, editor. *The Pituitary Third Edition.* Elsevier Academic Press; 2011. p. 619-36.
7. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber R, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association

- and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21:593-646.
8. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, Shiow Toh SA, Chan E, Ho SC, et al. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1823-8.
 9. Ross HA, Menheere PP; Endocrinology Section of SKML (Dutch Foundation for Quality Assessment in Clinical Laboratories), Thomas CM, Mudde AH, Kouwenberg M, Wolffenbuttel BH. Interference from heterophilic antibodies in seven current TSH assays. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 6):616.
 10. Tate J, Ward G. Interference in immunoassay. *Clin Biochem Rev*. 2004;25:105-20.
 11. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem*. 1998;44:440-54.
 12. Georges A, Charrie A, Raynaud S, Lombard C, Corcuff JB. Thyroxin overdose due to rheumatoid factor interferences in thyroid-stimulating hormone assays. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:873-5.
 13. 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 Chemistry*. 1997;43:957-62.
- Ana María Ramos-Leví^{a,*}, María Carmen Montáñez^a, Isabel Ortega^b, María José Cobo^b y Alfonso Luis Calle-Pascual^a
- ^a *Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España*
- ^b *Servicio de Análisis Clínicos, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: ana.ramoslevi@gmail.com
 (A.M. Ramos-Leví).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.07.010>

Alteraciones dermatológicas asociadas a hipotiroidismo

Skin changes associated to hypothyroidism

Las manifestaciones cutáneas asociadas a la enfermedad tiroidea incluyen lesiones específicas como el quiste del conducto tirogloso y las metástasis cutáneas, signos inespecíficos como aquellos secundarios a alteraciones hormonales por hiper e hipofunción y, finalmente, las alteraciones dermatológicas asociadas a la enfermedad tiroidea, de las cuales aportamos 2 ejemplos clínicos.

La prevalencia de hipotiroidismo primario autoinmune (HPAI) alcanza el 5% de la población y hasta el 8,3% si se incluye el hipotiroidismo subclínico¹. Entre las manifestaciones cutáneas asociadas al mismo tenemos que distinguir una serie de dermatopatías más frecuentes en pacientes afectados de esta enfermedad (definida por la presencia de autoanticuerpos aunque estén eutiroideos) y otras que dependen directamente de la función tiroidea.

Entre las primeras, la frecuencia de disfunción tiroidea es variable; así, aparece en el 40-70% de las manchas melánicas de localización centrorfacial, en el 42% de los varones y el 62% de las mujeres con vitiligo, en el 50% de los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, en el 34% de los pacientes con dermatitis herpetiforme, en el 8% de las reacciones de hipersensibilidad retardada y en el 8% de los pacientes afectados de alopecia areata. También son más frecuentes las asociaciones de la enfermedad tiroidea autoinmune con el pénfigo y otras enfermedades bullosas, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, el sarcoma de Kaposi, el eritema anular centrífugo, el granuloma anular generalizado, la reticulohistiocitosis multicéntrica, el pseudoxantoma elástico, la mucinosis reticular eritematosa, la anemia (perniciosa, aplasia celular de células rojas), el herpes gestationis, la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, la polimiositis, otras endocrinopatías (acantosis nigricans, neoplasias endocrinas múltiples, síndrome de McCune-Albright, síndrome Sweet), el síndrome

de CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, disfunción esofágica, escleroderma y telangiectasias), la psoriasis, el síndrome de Cowden con hamartomas múltiples, el síndrome ANOTHER (alopecia, distrofia ungueal, hipohidrosis y eférides), las acropaquias² y las manifestaciones atópicas como la urticaria, el dermografismo y el angioedema³⁻⁵.

Entre las alteraciones cutáneas dependientes directamente de la hipofunción tiroidea destacan:

- La piel característicamente seca, pálida y fría por disminución del flujo capilar, de la sudoración y de la termogénesis; el queratoderma palmoplantar, que puede llegar a ser generalizado convirtiéndose en xeroderma, pero que responde espectacularmente al tratamiento sustitutivo.
- La queratosis pilosa de los folículos con alopecia permanente, el pelo adelgazado y la pérdida lateral de las cejas. Se puede acompañar de livedo reticularis en las extremidades⁶.
- El mixedema generalizado o mucinosis cutánea por acúmulo de ácido hialurónico y glicosaminoglicanos en la dermis. Esto motiva la característica facies hipotiroidea: piel gruesa, edema periorbitario y engrosamiento de mucosas con disfonía. Puede existir hiperpigmentación periocular (signo de Jelinek)⁷ e hiper胡萝卜素emia por la falta de metabolización hepática de caroteno con acúmulo del mismo en el estrato corneo, excretándose en el sudor y depositándose en áreas ricas en glándulas sebáceas.
- Una lesión poco frecuente relacionada con el hipotiroidismo primario y el síndrome poliglandular autoinmune tipo I, el eritema anular centrífugo, consiste en una erupción en forma de anillo con aclaramiento de la región central en las nalgas, los muslos y la parte proximal de los brazos. Su histología muestra un infiltrado linfocitario perivascular en la dermis media y profunda⁸.
- También pueden asociarse al hipotiroidismo el granuloma anular y el liquen plano oral, no bien conocidos por la mayoría de los endocrinólogos. Se presentan aquí 2 casos