



Clinical Practice

Sospecha de la interferencia en la determinación de las hormonas tiroideas en la práctica clínica real



Pablo José Ferreira Ocampo^{a,*}, Alicia Torregrossa Benavent^b, Elena Jaime Lara^b y Francisca Almodóvar Ruiz^c

^a Unidad de Endocrinología, Nutrición y Metabolismo, Hospital Universitario del Tajo, Madrid, España

^b Unidad de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

^c Unidad de Endocrinología, Nutrición y Metabolismo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de marzo de 2023

Aceptado el 12 de marzo de 2024

On-line el xxxx

Palabras clave:

Tiroides

Interferencia

Inmuno-ensayo

Antihormona tiroidea

Anti-T4

R E S U M E N

Introducción: los métodos analíticos que proporcionan los valores plasmáticos de las hormonas tiroideas son vulnerables a diferentes interferencias que alteran los resultados. Un ejemplo son los anticuerpos antihormona tiroidea (anti-HT), frecuentes en pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario, que pueden alterar la señal del aparato y dar un falso valor elevado de hormona en la muestra. Se reporta solo el 50% de los casos de interferencias analíticas. Pueden conducir a diagnósticos erróneos y a un manejo terapéutico inapropiado que genera perjuicio para el paciente e incrementa el gasto sanitario.

Caso: una mujer de 72 años con hipotiroidismo autoinmunitario en tratamiento sustitutivo, que en su analítica rutinaria se detecta una elevación de T4 con una TSH también por encima de rango, cuando lo esperable sería la inhibición de esta última. Se confirma este patrón 2 veces con el mismo analizador. Al estar la paciente asintomática, se sospecha una interferencia analítica. Con un protocolo establecido por el laboratorio de análisis clínico se descartan las principales interferencias conocidas hasta llegar a la detección de anti-HT como causante de un falso valor de T4. El manejo cambia, ahora se debe controlar la dosis de medicación vigilando únicamente el valor de TSH.

Conclusiones: las interferencias provocan interpretaciones erróneas. En este caso, si se considerase una sobredosificación de tratamiento y se redujese la dosis de LT4, se provocaría sintomatología de hipotiroidismo. Si se considerase un hipertiroidismo de otra clase, se suspendiese el tratamiento o se iniciasen antitiroideos, se generaría el mismo daño. Al detectar la interferencia, se puede evitar la iatrogenia.

© 2024 The Author(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Thyroid hormone interference suspicion in real clinical practice

A B S T R A C T

Introduction: Analytical methods providing plasma values of thyroid hormones are vulnerable to various interferences that alter the results. An example is the presence of anti-thyroid hormone antibodies (anti-HT), common in patients with autoimmune hypothyroidism, which can disrupt the instrument signal and yield a falsely elevated hormone value in the sample. Only 50% of cases of analytical interferences are reported. These interferences can lead to misdiagnoses and inappropriate therapeutic management, resulting in harm to the patient and increased healthcare expenditure.

Case: A 72-year-old woman with autoimmune hypothyroidism on replacement therapy. Routine analysis reveals an elevation in T4 with TSH also above the reference range, when the expected outcome would be TSH suppression. This pattern is confirmed twice with the same analyzer. As the patient is asymptomatic, analytical interference is suspected. Following a protocol established by the Clinical Analysis laboratory, major known interferences are ruled out, leading to the detection of anti-HT as the cause of the false T4 value. Management changes, with medication dosage now monitored solely based on TSH levels.

Conclusions: Interferences lead to erroneous interpretations. In this case, considering overdosing of treatment and reducing the LT4 dose would induce hypothyroidism symptoms. Assuming another form of

Keywords:

Thyroid

Interference

Immunoassay

Anti-thyroid hormone

Anti-T4

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablojose.ferreira@salud.madrid.org (P. J. Ferreira Ocampo).

hyperthyroidism, discontinuing treatment, or initiating anti-thyroid drugs would result in similar harm. By detecting the interference, unnecessary iatrogenesis is avoided.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introducción

En la actualidad los laboratorios clínicos emplean plataformas de inmuno-ensayo para realizar analíticas de la función tiroidea debido a su completa automatización, rápida respuesta y su alta sensibilidad y especificidad para detectar una amplia variedad de moléculas heterogéneas¹. Con todo, estos aparatos son susceptibles a diferentes tipos de interferencias, lo cual puede arrojar valores analíticos falsos y, en consecuencia, decisiones clínicas erróneas.

Los 6 tipos principales de interferencias las generan la presencia de macro-TSH, el consumo de biotina y anticuerpos de diferente clase: heterofílicos, antiestreptavidina, antirrueno y antihormona tiroidea². Estos últimos, muy asociados a trastornos autoreactivos como el hipotiroidismo autoinmunitario, alteran la señal del aparato y dan un falso valor elevado de tiroxina en sangre^{3,4}.

Se debe sospechar una interferencia analítica cuando existen discrepancias entre la clínica, el tratamiento y los resultados bioquímicos esperados en un paciente¹⁻⁵. Si no se detectan, se puede incurrir en la prescripción de un tratamiento innecesario, la supresión o modificación inapropiada de tratamientos en curso o el uso de pruebas complementarias no indicadas. La interacción entre el clínico y el analista es necesaria para evitar estos errores.

Caso clínico

Una mujer de 72 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, obesidad e hipotiroidismo primario subclínico autoinmune en tratamiento sustitutivo con LT4, es derivada desde atención primaria por infradosificación aparente del tratamiento con hormona tiroidea, aporta una analítica con la TSH alta (9,11 $\mu\text{U/ml}$ [0,55-4,78]), pero con T4L por encima del límite superior de normalidad (2,64 ng/dl [0,78-2,19]). La paciente se encuentra asintomática, refiere buen cumplimiento terapéutico, con exploración física anodina.

La hormona periférica está mínimamente elevada con una TSH inapropiadamente alta. Se repite la determinación con el mismo analizador (Advia Centaur-Siemens) y se obtiene el mismo resultado: TSH 16,96 $\mu\text{U/ml}$ (0,55-4,78), T4L 2,7 ng/dl (0,78-2,19). Se amplía con T3L que es normal 2,4 pg/ml (2,8-5,2), TSI y calcitonina negativos. Se descarta una alteración a nivel hipofisario con panel hormonal en el rango. La ecografía tiroidea confirma la enfermedad de Hashimoto en fase atrófica.

Con 2 determinaciones incongruentes en el mismo inmuno-ensayo, se sospecha una interferencia analítica. Se suspende la hormona tiroidea con un control a las 3 semanas, dando una TSH de 66,56 $\mu\text{U/ml}$ (0,55-4,78), T4L 2,23 ng/dl (0,78-2,19) y T3L 1,7 pg/ml (2,8-5,2). La paciente confirmaba de nuevo adecuado cumplimiento terapéutico y no recibía antitiroideos ni otros fármacos que pudiesen alterar la función tiroidea como furosemida o AINE.

Se reinicia el tratamiento sustitutivo y se envía la muestra al Hospital 12 de Octubre para procesarla con un analizador diferente (ElecSys-Cobas). Los resultados fueron: TSH 22,58 $\mu\text{U/ml}$ (0,40-4,50), T4L 1,32 (0,70-1,90), T3L 2,35 (2,27-5,06) congruentes con un hipotiroidismo primario con necesidad de tratamiento sustitutivo.

En nuestro centro se pone en marcha el estudio protocolizado para concretar el tipo de interferencia analítica. Primero se realiza prueba de precipitación de inmuno-complejos con polietilenglicol para descartar la presencia de macro-TSH, con resultado negativo. En

segundo lugar, se procesa una muestra tras la eliminación previa de anticuerpos heterofílicos, persistiendo la alteración con valores de TSH 21,82 $\mu\text{U/ml}$ (0,55-4,78), T4L 3,09 ng/dl (0,89-1,76). Finalmente se explora la existencia de anticuerpos antitiroxina (anti-T4) en suero por método radio-isotópico. Aquí se obtiene un resultado positivo con un porcentaje de fijación de 24,7% (umbral positivo >10%) siendo esta la interferencia buscada que eleva los valores de T4 en nuestro analizador.

Con esta anomalía, se espera un valor de T4L anómalo en los controles sucesivos, por lo que el seguimiento pasa a depender de la monitorización de la TSH. El nuevo objetivo sería alcanzar concentraciones dentro de su rango normal. En la paciente esta estaba elevada, por lo que se aumentó la dosis de la hormona sustitutiva.

Discusión y conclusiones

En los inmuno-ensayos de un solo paso, el suero del paciente y el análogo de hormona marcada compiten por unirse a los anticuerpos de una fase sólida; el análogo unido a la fase sólida se mide mediante una señal, obteniendo un valor de concentración de hormona⁶. Los anti-HT se unen a los análogos lo que les impide competir por el sitio de unión y reduce la señal, obteniéndose una T4 falsamente elevada.

Para estudiar estos casos, es preciso repetir el análisis con el mismo método, confirmar que la interferencia desaparece con otro analizador y aplicar procesamientos dirigidos hacia las interferencias más frecuentes¹. También se debe descartar el incumplimiento terapéutico, la toma de fármacos capaces de interferir o entidades que puedan cursar con valores analíticos similares (en este caso podrían ser un tumor productor de TSH o la resistencia a hormonas periféricas).

Los anti-HT pueden persistir durante años, interpretándose como falso hipertiroidismo primario⁶. Se han descrito las consecuencias clínicas de esto, con ejemplos de tratamiento erróneo con base en anti-tiroideos o yodo radiactivo cuando no procedía^{1,6}. Esto se ha evitado en el caso que se presenta.

Responsabilidades éticas

Este trabajo se ha llevado a cabo de conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki) y los Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas.

Consentimiento informado

El consentimiento informado de la paciente se obtuvo de forma escrita y firmado mediante consulta presencial en nuestro centro hospitalario.

Financiación

No ha habido ninguna fuente de financiación para desarrollar la investigación o para la preparación de este documento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran ausencia de conflictos de intereses.

Anexo A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.appr.2024.100199>.

Bibliografía

1. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. *Endocr Rev.* 2018;39(5):830–50.
2. Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev.* 2004;25(2):105–20.
3. Srichomkwun P, Scherberg NH, Jakšić J, et al. Diagnostic dilemma in discordant thyroid function tests due to thyroid hormone autoantibodies. *AACE Clin Case Rep.* 2017;3(1):e22–5.
4. Benvenga S, Trimarchi F. Increasing frequency and clinical significance of thyroid hormone autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2004;11(4):209–13.
5. Zouwail SA, O'Toole AM, Clark PMS, et al. Influence of thyroid hormone autoantibodies on 7 thyroid hormone assays. *Clin Chem.* 2008;54(5):927–8.
6. Massart C, Elbadii S, Gibassier J, et al. Anti-thyroxine and anti-triiodothyronine antibody interferences in one-step free triiodothyronine and free thyroxine immunoassays. *Clin Chim Acta.* 2009;401(1-2):175–6.