

Macro TSH een “groot” probleem

Prim de Bie

9 december 2020

Casus 1

Vrouw: 51 jaar

TSH: 7,3 mU/l (ref. waarde: 0,5 – 5 mU/l)

FT4: 17,8 pmol/l (ref. waarde: 12 – 22 pmol/l)

Subklinische hypothyroidie: TSH↑ en FT4 normal

Prevalentie: 4– 8,5%, neemt toe met leeftijd

De kans op ontwikkeling van een manifeste hypothyreoïdie

- TSH < 6 mU/l: nihil
- TSH > 6 en < 12 mU/l ruim 40%
- bij een TSH > 12 mU/l ruim 75%

Casus 1

NHG standaard over subklinische hypothyreoidie:

TSH < 6 mU/l → expectatief

TSH > 6 mU/l → na 3 maanden herhalen, indien persisterend jaarlijks controle

Behandeling wordt niet aanbevolen, proefbehandeling alleen indien:

- TSH persisterend > 6 mU/l
- leeftijd < 85 jr
- Persisterende klachten/symptomen die niet anders verklaard kunnen worden

Casus 2

Vrouw: 50 jaar

TSH: 6,1 mU/l (ref. waarde: 0,5 – 5 mU/l)

FT4: 14,6 pmol/l (ref. waarde: 12 – 22 pmol/l)

Zoon: 19 jaar

TSH: 9,9 mU/l (ref. waarde: 0,5 – 5 mU/l)

FT4: 15,7 pmol/l (ref. waarde: 12 – 22 pmol/l)

Partiele TSH resistentie: c.1348C>T p.(Arg450Cys) in het TSHR gen

FT4 normaal: dus geen behandelindicatie

Verhoogd TSH bij normal FT4

Differentiaal diagnose:

- subklinische hypothyreoidie
- recovery fase non-Thyroidal illness
- slechte therapietrouw thyroxine
- malabsorptie thyroxine
- medicatie (lithium, amiodarone)
- TSH resistentie
- bio-inactief TSH
- (assay)interferentie

Casus 3

Man, 57 jaar

Komt bij huisarts voor moeheid en hartkloppingen

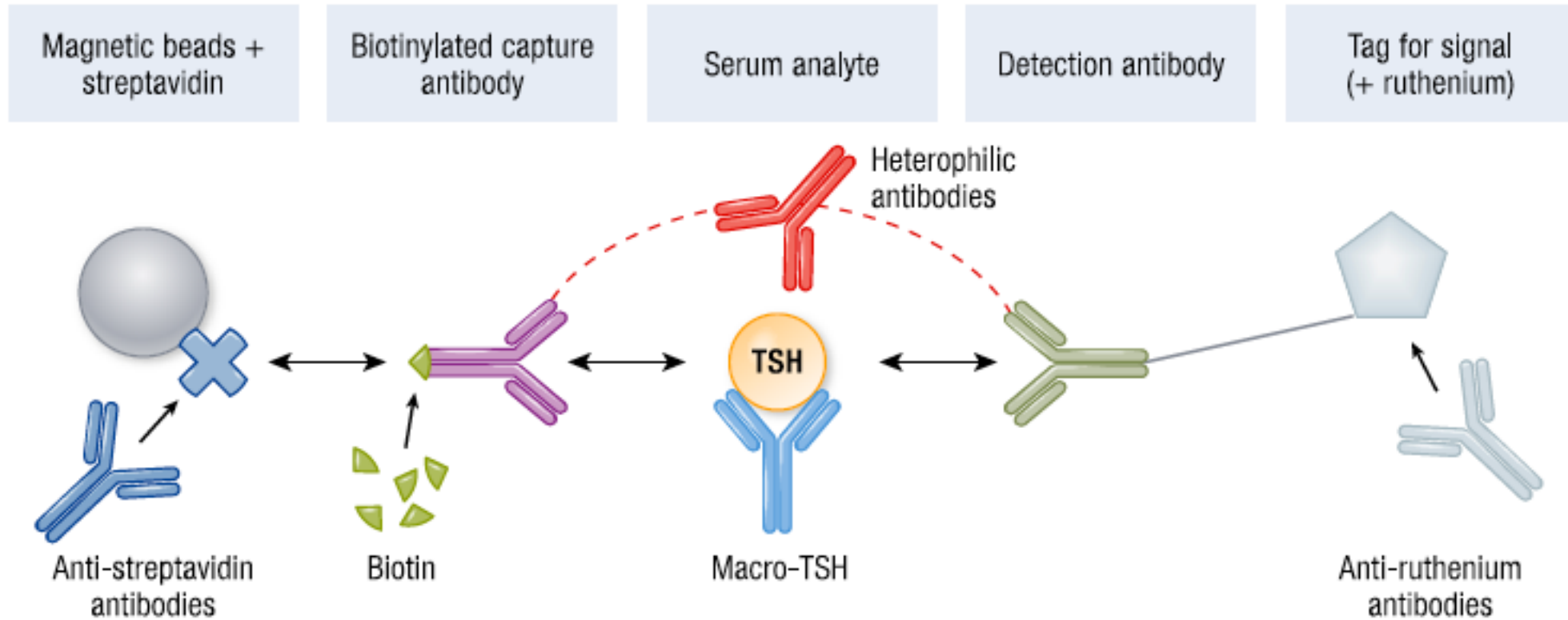
Labonderzoek geduid als subklinische hypothyreoidie

<u>bepaling</u>	<u>maand</u>
	0
TSH	> 100
FT4	15

<u>referentiewaarde</u>
0,3-4,2 mU/l
12-22 pmol/l

Tibben et al. 2020 NTVG

Interferenties in TSH assay



Favresse et al. 2018 Endocrine Reviews

Casus 3

bepaling	maand						referentiewaarde
	0	3	5	7	8	12	
TSH	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	0,3-4,2 mU/l
FT4	15	15	17	20	23	15	12-22 pmol/l
TSH (bij extern lab)					128		0,4-4,3 mU/l
FT4 (bij extern lab)					23.9		11-25 pmol/l
dosering levothyroxine in µg	25	25	50	50	50	-	

Normalisatie TSH na PEG precipitatie → aanwijzing voor macro TSH

Macroproteïnen

Complexen antistoffen met enzymen/hormonen

- verminderde klaring → verhoogde concentraties
- geen assay-interferentie
- bio-inactief: klinisch niet relevant

Bij meerdere analieten beschreven

- Amylase (0,1% - 3,5%)
- Prolactine (3% - 4%)

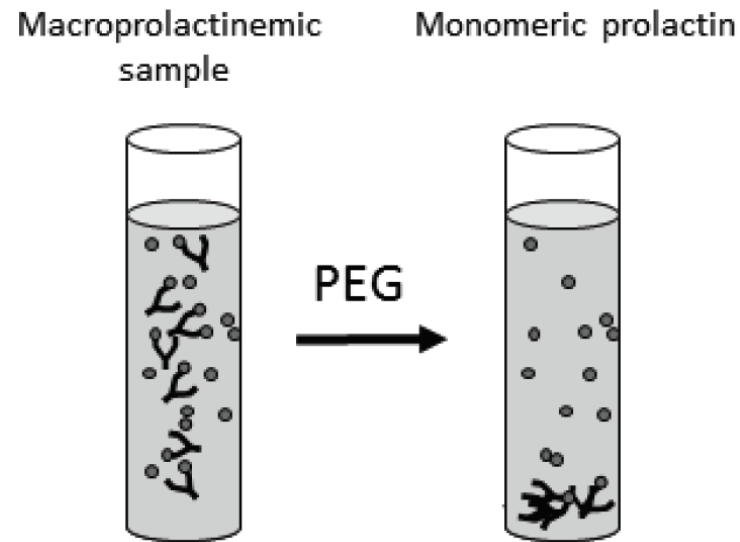
Aantoonbaar door:

- PEG precipitatie
- Gel filtratie chromatografie (size exclusion)
- Ultrafiltratie
- Electrophorese

Macro TSH: PEG precipitatie

PEG precipitatie → TSH recovery < 20 - 25%

- macroprolactine → prolactine recovery < 60% (OLVG)



Samson et al. 2015 Endo Prac

Table 1

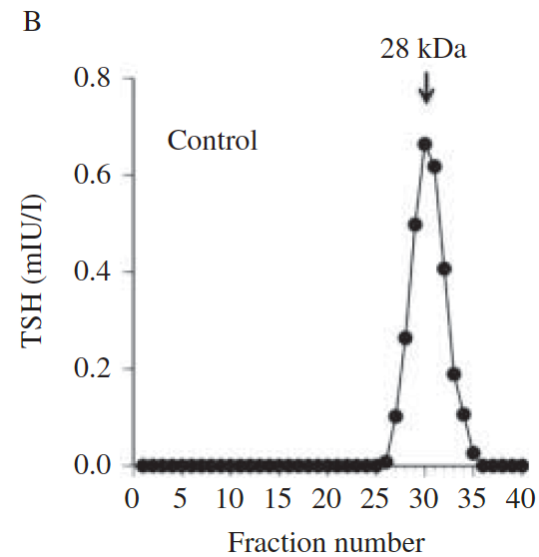
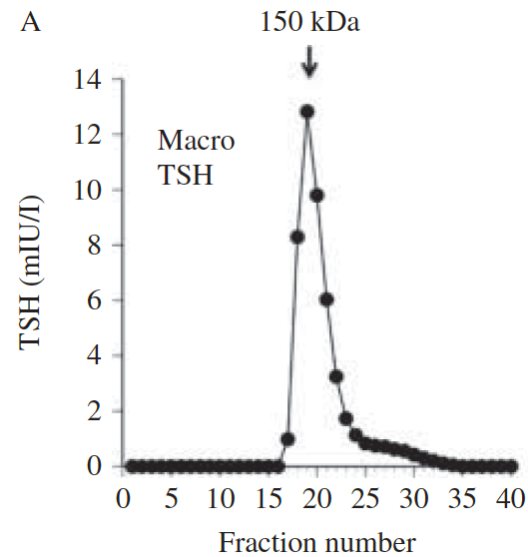
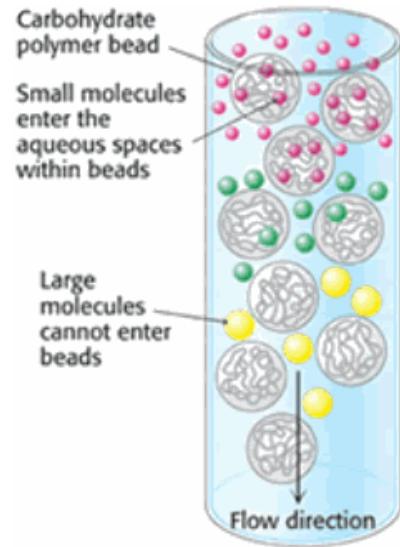
Imprecision of measurements for neat, PEG precipitation, and UF treatments using quality control material.

Analyte	Sample	Mean activity (U/l)	Within run CV (%)	Total CV (%)	Mean recovery (%)
ALP	Neat	287.1	0.4	3.9	-
	PEG supernatant	18.6	2.1	6.6	13.0
	Ultrafiltrate	49.6	20.1	21.4	17.3
ALT	Neat	183.3	0.4	2.1	-
	PEG supernatant	27.2	2.5	5.2	29.7
	Ultrafiltrate	104.0	5.1	5.1	56.7
AST	Neat	228.8	0.5	1.7	-
	PEG supernatant	61.8	1.8	4.4	54.0
	Ultrafiltrate	189.7	2.7	3.4	82.9
GGT	Neat	123.9	0.8	2.5	-
	PEG supernatant	12.6	4.3	8.9	20.3
	Ultrafiltrate	25.4	19.3	19.3	20.5
LD	Neat	380.4	0.5	1.2	-
	PEG supernatant	37.5	4.1	9.3	19.7
	Ultrafiltrate	184.8	6.3	6.3	48.6
LIP	Neat	143.3	0.9	2.4	-
	PEG supernatant	27.0	2.0	8.1	37.7
	Ultrafiltrate	146.9	1.3	2.9	102.5

Wyness et al. 2010 Clin Chim Acta

Macro TSH: gel filtratie

Gel filtratie: TSH: ~28 kDa; macro-TSH: >150 kDa



Hattori et al. 2016 Eur J Endo

Macro TSH

1901 patiënten met “subklinische hypothyreoïdie”

- 174 patiënten <25% recovery na PEG precipitatie
- 20 patiënten aantoonbaar macrocomplexen m.b.v. gel filtratie
 - 5 patiënten t.g.v. HAMA (human anti-mouse antibodies)
 - 15 patiënten macro TSH (prevalentie 0,79%)

Positief voorspellende waarde PEG beperkt bij recovery <25%

- Bij recovery <10% altijd macro TSH of HAMA

HAMA:

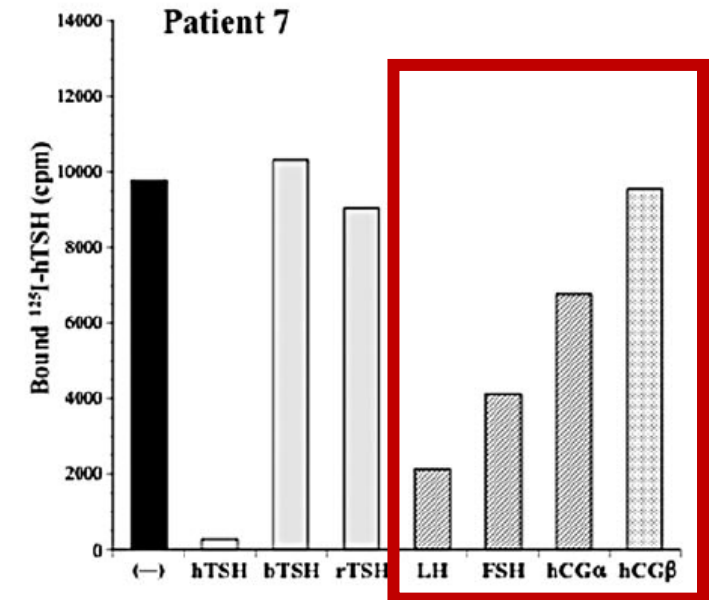
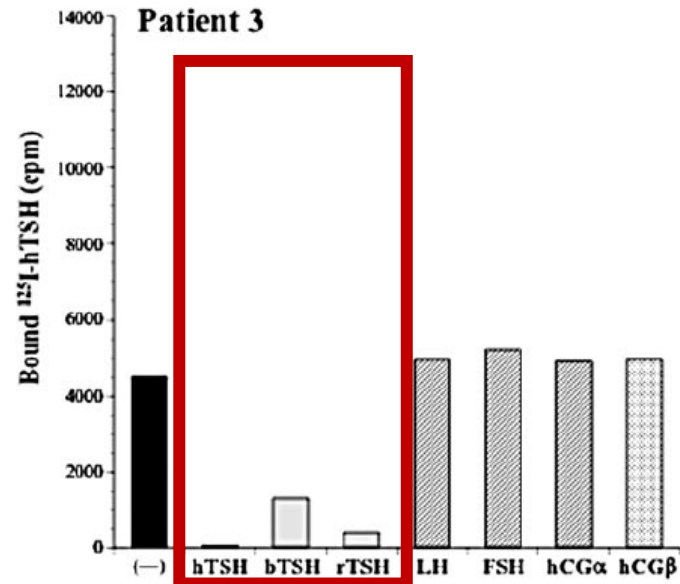
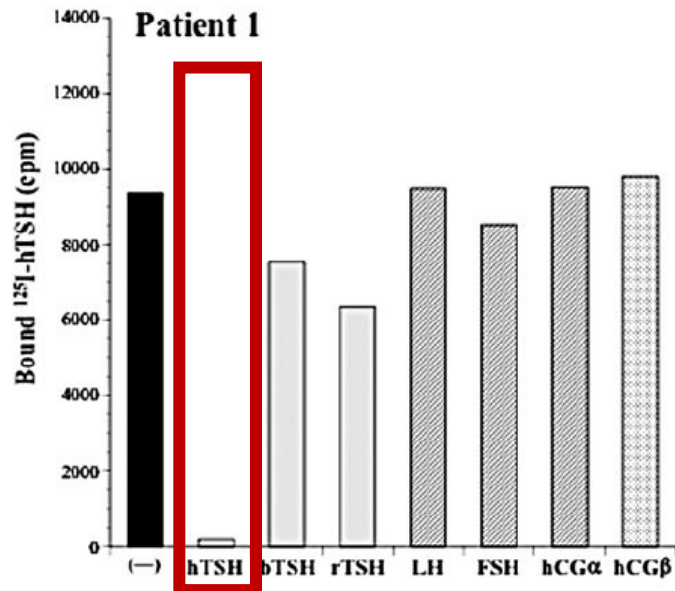
- Worden door PEG geprecipiteerd én elueren in hmw fractie gel filtratie
- Geven in beiden gevallen een verstoord beeld in TSH meting
- Ook andere heterofiele antistoffen (anti-ruthenium)

Hattori et al. 2016 Eur J Endo; Gessl et al. 2014 CCLM

Case	Age (years)	Sex	fT ₄ ^a (ng/dl)	Total TSH (mIU/l)	Free TSH ^b (mIU/l)	PEG ^c (%)	Gel chromatography ^d (%)
1	52	F	1.34	4.05	0.93	77.4	65.0
2	52	F	0.99	5.27	0.01	99.8	87.0
3	58	M	1.05	5.27	0.50	90.6	85.5
4	36	F	1.07	6.50	0.32	95.0	100.0
5	60	M	1.34	6.93	0.42	94.0	62.6
6	62	M	1.02	7.05	1.78	75.0	54.7
7	80	F	1.23	7.48	0.69	90.7	68.0
8	24	F	1.04	7.48	0.27	96.4	41.5
9	72	F	1.47	7.48	1.79	76.1	42.5
10	72	F	0.98	8.77	0.60	93.2	20.9
11	61	F	1.25	14.90	2.61	82.5	46.9
12	72	M	0.88	20.54	4.41	78.5	24.7
13	78	F	1.00	26.79	0.42	98.4	100.0
14	75	F	1.10	34.70	3.24	90.7	100.0
15	82	F	1.00	438.90	1.62	99.6	93.9
Mean ± s.d.	62.4 ± 16.4		1.12 ± 0.17		1.31 ± 1.27	89.2 ± 8.9	66.2 ± 27.3

Hattori et al. 2016 Eur J Endo

Specificiteit Ig bij Macro TSH



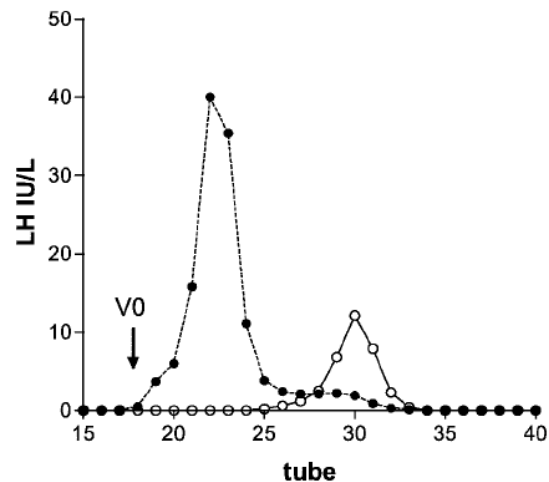
Patient 1&3: mogelijk antistoffen tegen beta keten

Patient 7: mogelijk antistoffen tegen alfa keten

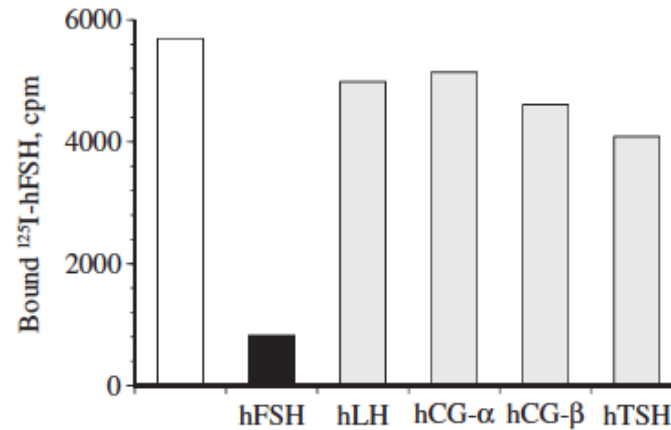
Hattori et al. 2017 Thyroid

Macro glycoproteine hormonen

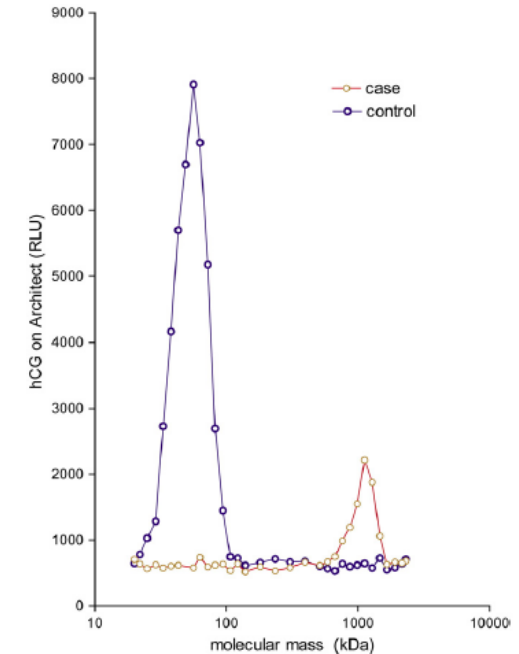
Macro vormen van LH, FSH, hCG gerapporteerd (anecdotisch)



Vieira 2003 Clin Chem



Chihara 2020 CCLM



Heijboer 2011 Clin Chim Acta

Conclusies

Diagnose “subklinische hypothyreoidie” kan interferentie maskeren

Uitsluiten interferentie alvorens subklinische hypothyreoidie te behandelen

Wees bedachtzaam op specificiteit PEG precipitatie

Alle soorten macro hormonen mogelijk, echter verschillende prevalentie

afsluiting
dank voor je aandacht

