

PAJZSMIRIGYBETEGSÉG: KLINIKAI LABORATÓRIUMI VONATKOZÁSOK

Laboratóriumi diagnosztika, kötelező szinten tartó tanfolyam

Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet

2016.05.17-19.

dr Butz Henriett



Discordant TFTs

Step 1: Re-evaluate clinical history

Age

Pregnancy changes

Thyroxine therapy

Confounding medications

Non-thyroidal illness (NTI)

Consider:

- neonatal period
- elderly

Consider:

- ↓TSH (1st trimester; 2° to ↑hCG)
- ↑TT4 & ↑TT3 (from 1st trimester; 2° to ↑TBG)
- changes in FT4 & FT3
- pregnancy RR

Consider:

- confounding dietary factors or medications
- malabsorption syndromes
- altered TH metabolism
- non-compliance
- other factors (see Table 2)

Consider:

- amiodarone
- furosemide
- heparin
- corticosteroids
- dopamine
- others (see Table 3)

Step 2: Re-assess thyroid status

? hypothyroid

? euthyroid

? hyperthyroid

Step 3: Decide which TFT is most likely to be discordant

Step 4: Exclude TH &/or TSH assay interference
(consider specialist laboratory input)

Step 5: Investigate for rare genetic/acquired disorders of HPT function
(consider referral to specialist centre)

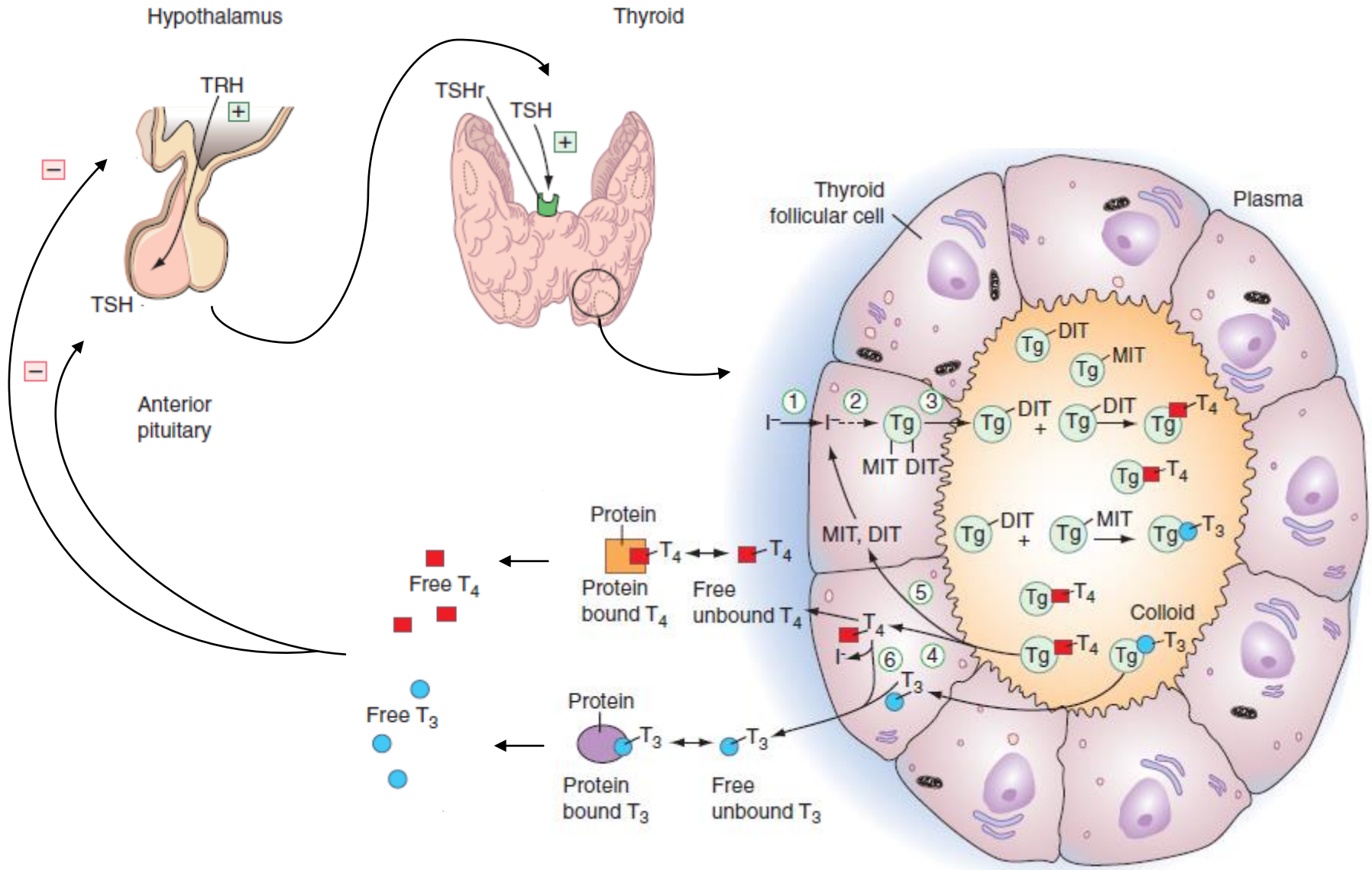


OUTLINE

1. Hormon bioszintézis
2. Pajzsmirigyhormonok
 - Referencia tartományok
 - TSH, T3, T4, fT3, fT4, TBG-k, autoAT-ek
3. Immunassay-k
 - Assay interferencia



1-HORMON BIOSZINTÉZIS-METABOLIZMUS

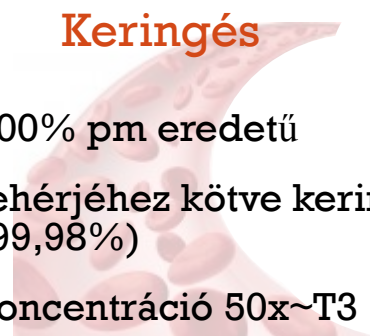


Pajzsmirigy



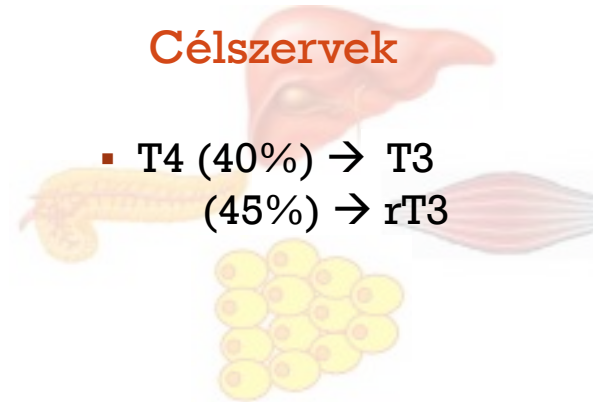
- T4
- 90%-ban T4 termelődik

Keringés



- 100% pm eredetű
- fehérjéhez kötve kering (99,98%)
- koncentráció 50x~T3
- TT4: 56-161 nmol/l

Célszervek



- T4 (40%) → T3
- (45%) → rT3

▪ rT3

- rT3: 0,04-0,29 nmol/l
- 3. legnagyobb konc a vérben

- rT3: nincs biológiai aktivitás
- t1/2: 4h

- T3
- 10%-ban T3 termelődik

- 20% pm eredetű
- 80% periférián keletkezik
- fehérjéhez kötve kering (99,66%)
- TT3: 0,9-2,8 nmol/l

▪ fT4

- TT4 0,03%-a szabad
- koncentráció 2-3x~fT3
- fT4: 9-23,2 pmol/l

▪ fT3

- TT3 0,3%-a szabad forma
- fT3: 2,63-5,7 pmol/l

- fT3 3-4x hatékonyabb ~fT4
- biológiailag aktív forma



2-MIT MÉRÜNK - PAJZSMIRIGY TESZTEK

Pajzsmirigy funkciós tesztek

- TSH
- fT4, fT3

AutoAT-ek

- TSH-receptor ellenes AT (TRAK)
- anti-thyroperoxidase AT (aTPO)

Tumormarkerek

- Tg – aTg
- Calcitonin



2-MIT MÉRÜNK – REFERENCIA TARTOMÁNYOK

TSH: 0,35 - 4,94 mIU/l

fT4: 9-23,2 pmol/l

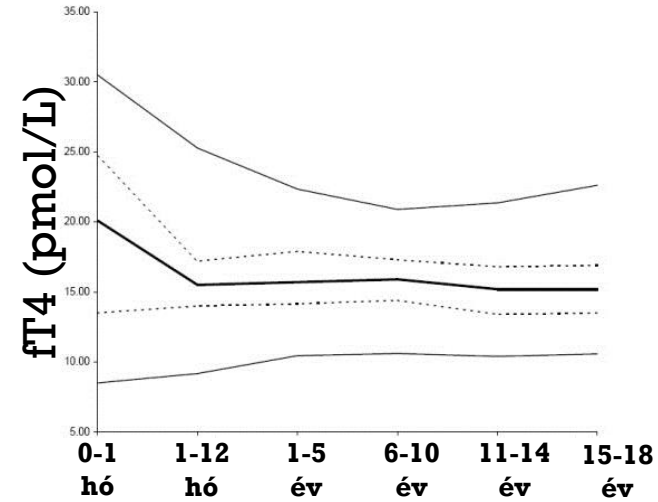
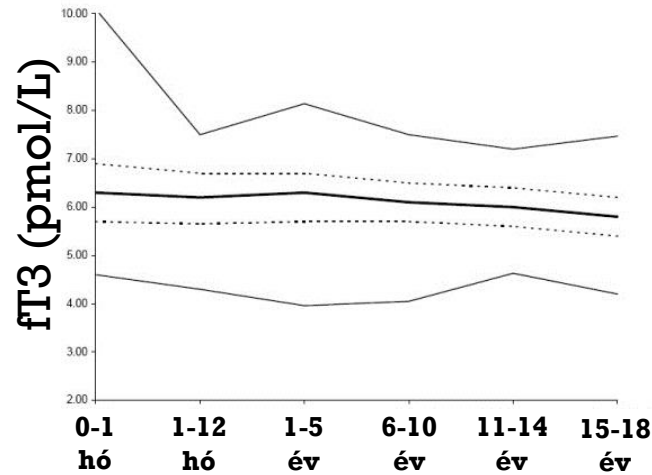
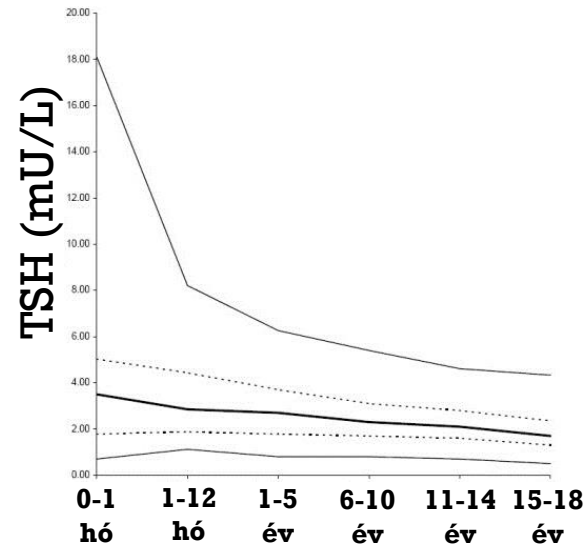
fT3: 2,63-5,7 pmol/l

- Eltérő referencia tartományok különböző laborokban/közleményekben
- Ref.tart függ - az alkalmazott módszertől, kittől (antitest)
- vizsgált populációtól
- Külön referencia tartomány újszülötteknek, kisgyermekeknek, várandósoknak



2-MIT MÉRÜNK – REFERENCIA TARTOMÁNYOK

Gyermekkorban



- Az 1. hónapban magasabb TSH, fT4, fT3 koncentráció, mely azután csökken
- TSH, fT4 – Fiúk, lányok között nincs különbség
- fT3 – Fiúk minimálisan magasabb

Kapelary et al, 2008.

Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study



2-MIT MÉRÜNK – REFERENCIA TARTOMÁNYOK

Terhesség - fiziológias változások -TSH

- pm mérete 10%-kal megnő (20-40% jódhiányos területen)
- T3, T4 termelés kb 50%-kal nő (ennek megfelelően a jód igény is)
- TSH csökken ← hCG thyrotrop hatása miatt (gyakran 0,4 mU/L alatt)
(legkifejezettebb az 1. trimeszterben, TSH felső határa 2,5 mU/L)

ATA (American Thyroid Association) Guideline, 2014

Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum

- Trimeszter specifikus referencia tartomány alkalmazása ajánlott
- Ha ez nem áll rendelkezésre:
 1. trimeszter, 0.1–2.5 mU/L
 2. trimeszter, 0.2–3.0 mU/L
 3. trimeszter, 0.3–3.0 mU/L



2-MIT MÉRÜNK – REFERENCIA TARTOMÁNYOK

Terhesség - fiziológias változások –fT4

- TBG és TT4 megemelkedik a 6-8 hétre és magas is marad
- albumin csökken
- nem-észterifikált zsírsavak mennyisége nő

ATA (American Thyroid Association) Guideline, 2014

Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum

- Optimális metodika: szérum dializátum/ultrafiltrátum LC/MS/MS
- Ha nem áll rendelkezésre → immunassay (!)
- Trimeszter specifikus és metodika specifikus fT4 meghatározása kívánatos
- Szérum TSH ajánlott a pm funkció monitorozására

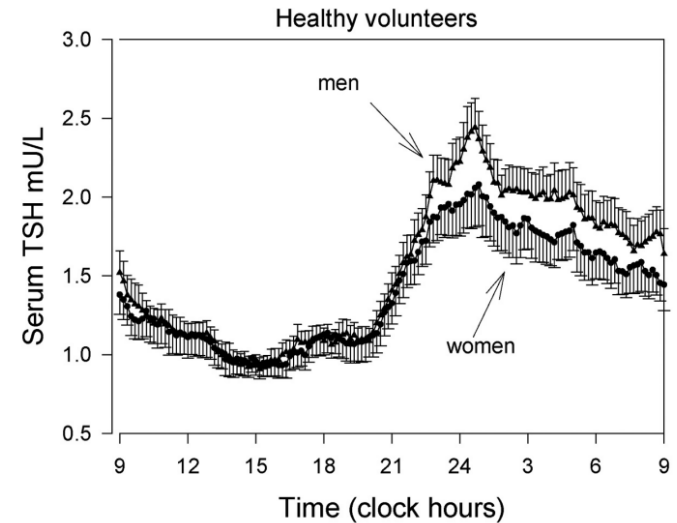


PAJZSMIRIGY FUNKCIÓS TESZTEK - TSH

Funkció felmérés kulcsa – TSH

Roelfsema & Veldhuis, 2013

- peptid hormon (α - β alegység)
- diurnális ritmus
(csúcs:00-04h, alacsony: 10-16h)

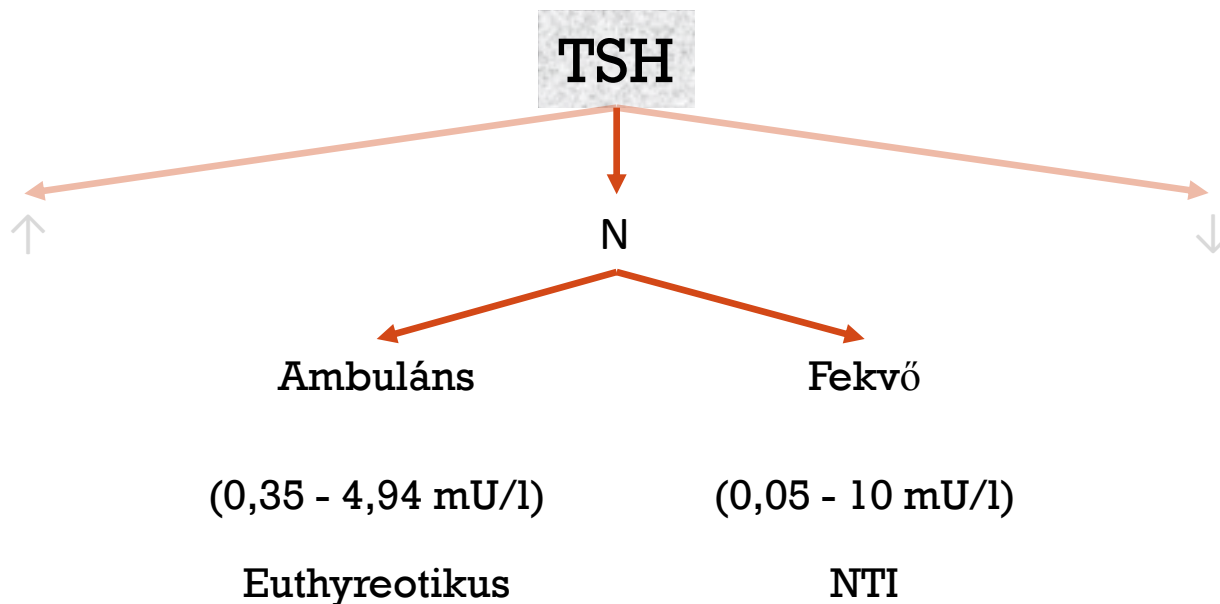


- TSH-FT4 log-lineáris kapcsolat → korán jelzi a diszfunkciót
- 2-4 generációs assay-k
- (α - β alegység – 2 külön epitóp, szendvicsassay) → ↓ heterofil , HAMA interferencia)



PAJZSMIRIGY FUNKCIÓS TESZTEK - TSH

Funkció felmérés kulcsa – TSH



TSH

↑

N

↓

- Első alkalommal mért

fT4

↓

N

↑

pr. hypothyreosis

szubklin. hypothyreosis

sec. hyperthyreosis

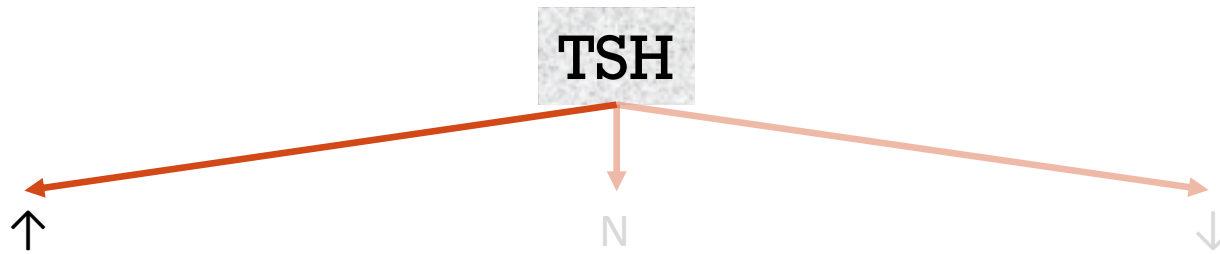
• fT3-t nem mérünk (T3 paradoxon)!

- hypothyreotikus betegben a T3 ált. norm
- ↓T3 NTI-re jellemző



pr. hypothyreosis etiológiájának tisztázása:
aTPO, negativitás esetén aTg

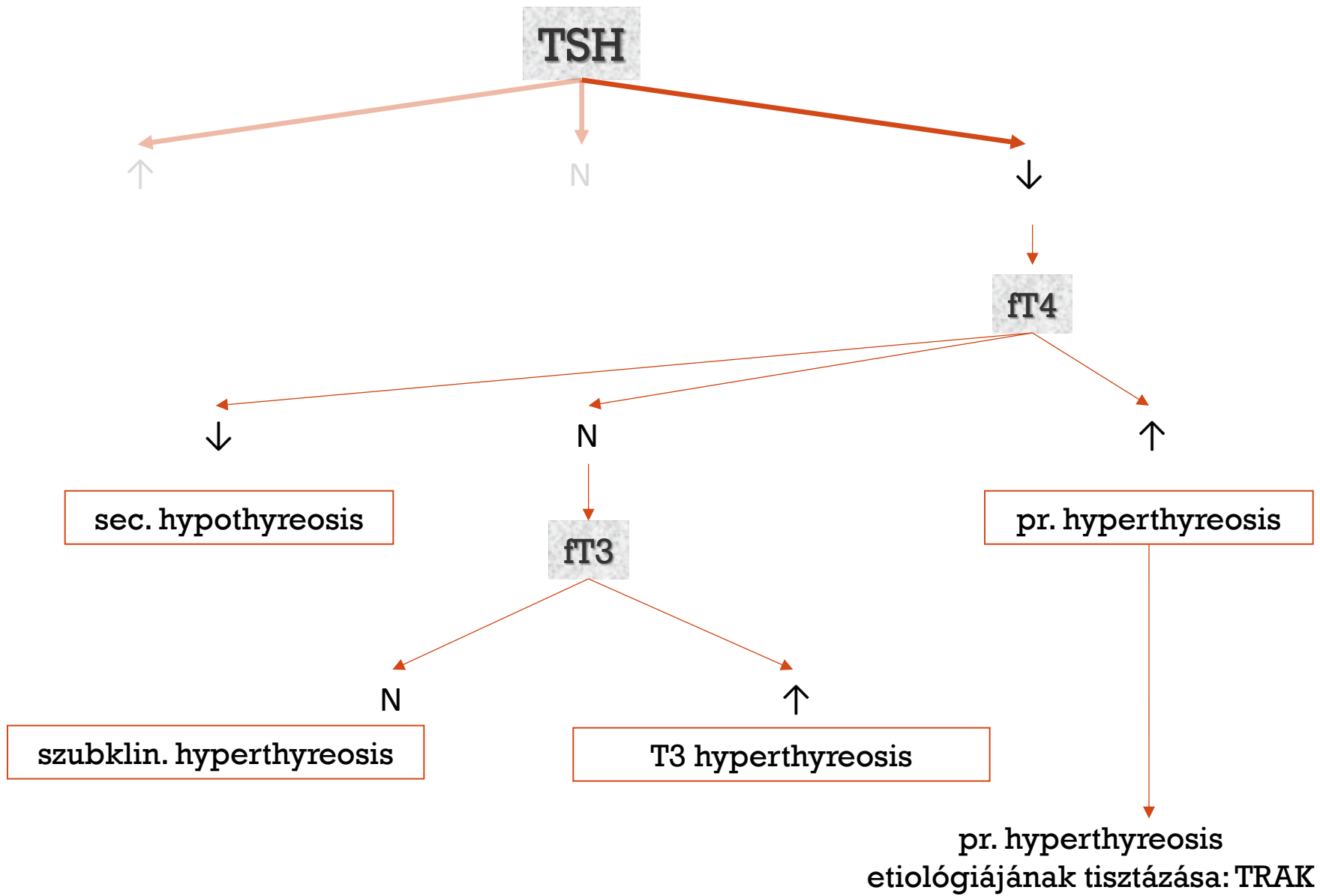




- *Thyroxin szubsztitúció*

- TSH elegendő a monitorozáshoz
- Cél TSH: 0,5-3,5 mU/L
- Monitorozás: 4-6 hetente, amíg eléri a célértéket. Azután 4-6 hónap, majd évente.





PAJZSMIRIGY FUNKCIÓS TESZTEK - TSH

- TSH-ra alapozott diagnosztikai algoritmus gyenge pontjai

1. *sec (centrális) hypothyreosis (alacsony TSH)*

- 35%-ban ↓, 40%-ban N, 25%-ban ↑, de inaktív TSH (eltérő glykáltsági fok)!

2. *sec (centrális) hyperthyreosis (magas TSH)*

- eltérő TSH izoforma
- ki kell zárni az assay interferenciát (pr vs. sec hyperthyreosis)

3. *pm terápia*: elsősorban fT4 használandó monitorozásra

- thyreostatikus th után 2-3 hó
- dózis váltás után 2-3 hó

4. *pm hormon rezisztencia*

- hormon rez vs. szubklin. hypothyreosis

5. *gyógyszerhatás*

- ↓TSH: nagy dózisú glukokortikoid, tartós dopamin th
- ↑TSH: non-szelektív β-blokkoló, amiodaron

6. *assay interferencia*

Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja.

A pajzsmirigy megbetegedések laboratóriumi diagnosztikája.

Az Orvosi laboratóriumi vizsgálatok Szakmai Kollégiuma



T₄, T₃, KÖTŐFEHÉRJÉK

- **TBG** (thyroxin binding globulin)
 - T₄ 70%-a
 - T₃ közel 100%-a (10x kisebb az affinitása TBG-hez~T₄)
- **TBPA** (thyroxin binding prealbumin, transztiretin)
 - T₄ 20%-a
- **Albumin**
 - T₄ 10%-a



HORMON KÖTŐ FEHÉRJÉK

Kötőfehérje fokozott
mennyiség/affinitás

- **Fokozott TBG koncentráció**
 - Fiziológiás (terhesség, újszülött)
 - Genetikai ok (↑ mennyiség
↑ affinitás)
 - Gyógyszer
 - clofibrat, E2-OAC, 5FU, Methadon, heroin
 - NTI
 - akut/chr aktív hepatitis, HIV fertőzés
 - Idiopathiás
- **Fokozott prealbumin koncentráció**
- **Fokozott albumin kötődés**
 - Famil dysalbuminémia hyperthyroxinemia (abn albumin)
- **T4 kötődés autoAT-hez**

Kötőfehérje csökkent
mennyiség/affinitás

- **Csökkent TBG koncentráció**
 - Genetikai ok (↓ mennyiség [parciális/teljes]
↓ affinitás)
 - Gyógyszer
 - androgén, glukokortikoidok
 - NTI
 - májbetegség, nephrosis sy, malnutricio
 - Idiopathiás
- **Csökkent prealbumin koncentráció**
- **Csökkent TBG kötőkapacitás** (leszorítás)
 - NSAID, ASA, phenytoin, karbamazepin, furosemid, heparin
 - nem-észterifikált szabad zsírsavak (FFA) heparin (iv.hep, LMWH) in vivo indukálja az endothelialis lipoprotein lipázt, amely in vitro a minta tárolás és inkubáció során FFA felszabadulást fokozza, ↑TG fokozhatja → ↑FT4

Euthyroid állapotokban nagy eltérés lehet a total T₄ és T₃ szintek között
fT3, fT4 jobb indikátora a thyroid státusznak.



TT4, TT3, KÖTŐFEHÉRJÉK

A total hormon szint meghatározás ritkán mégis segíthet

- gyógyszerleszorítás esetén
 - irreálisan magas fT4, fT3 okának tisztázása
- heparin interakció
 - irreálisan magas fT4, fT3 okának tisztázása
- terhesség
 - ha nem áll rendelkezésre trimeszterre megadott referenciatartománnyal rendelkező fT4, fT3 módszer (emelkedett TBG miatt a total hormonszint/1,5 =valós FT4, fT3 szint)



FT4, FT3

- Korábban – index módszerek (totál hormon + kötőkapacitás –ból számított)
- Direkt szabadhormon meghatározás
 - kétlépéses (tracer hozzáadása 2. lépésben)
- szabadhormon meghatározás hátulütői
 - függ a szérum kötőkapacitásától
 - gyógyszerk leszorító hatása
 - ref.tartomány módszerfüggő
 - autoantitestek zavaró hatása
 - heparin hatás



FT4, FT3

- **fT4**
 - manifeszt/szubklinikus hypo/hyperthyreosis dg (TSH meghatározást követően)
 - centrális hypothyreosis terápia monitorozása
- **fT3**
 - T3 hyperthyreosis gyanúja (jódhiány)
 - TSH termelő hypophysis adenoma (magas fT3)
 - pajzsmirigy hormonrezisztencia (magas fT3)
- **T4-T3 konverziót befolyásoló gyógyszerek**
 - T4-T3 konv ↓: glükokortikoidok, propranolol, amiodaron, jódos k.a, clomipramin
 - T4-T3 konv ↑: Carbamazepin, phenytoin, GH
- **Kötőfehérjéről való leszorítás (szabadhormon↑)**
 - NSAID, ASA, phenytoin, karbamazepin, furosemid, heparin, sulfanil-urea



AUTOANTITESTEK

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ aTPO<ul style="list-style-type: none">▪ thyreoida peroxidáz ellenes autoAT▪ jóid oxidáció/Tg tyrosil-jodináció▪ leggyakoribb pm ellenes autoAT | <ul style="list-style-type: none">▪ TRAK (TRAb)<ul style="list-style-type: none">▪ TSH receptor ellenes autoAT▪ Aktiváló AT (GB hyperthyreosis)<ul style="list-style-type: none">▪ 70-100% - Graves'▪ Blokkoló AT<ul style="list-style-type: none">▪ Hashimoto thyroiditis▪ Graves' (késői stádiumban felelős lehet a pm funkció fluktuációjáért ill. predominánsá válva a hypothyreosis kialakulásáért) | <ul style="list-style-type: none">▪ aTg<ul style="list-style-type: none">▪ thyreoglobulin ellenes autoAT |
|--|---|--|



AUTOANTITESTEK

Meghatározásuk jelentősége

- immun etiológia igazolása
- pozitívítás nem feltétlenül jelent betegséget
- negativitás nem zárja ki az autoimmun eredetet
 - rutin főleg IgG, IgG+IgM kimutatás
 - a betegben az autoAT-ek heterogének
 - módszerek nagyban különböznek
- mérsékelten emelkedett szint
 - nem feltétlenül kórjelző (egészségesek +)
 - pozitívítás gyakoriság emelkedik életkorral
 - pozitívítás gyakoribb egyéb autoimmun betegekben
- **ne mérjük bakt/virális infekciót követően, mert 4-6 hétig + lehet**



AUTOANTITESTEK

Meghatározásuk jelentősége

- | | | |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ aTPO<ul style="list-style-type: none">▪ AITD etiológia igazolása▪ AI thyroiditis rizikófaktora! (előre jelezheti)▪ INFα, IL2, Li, Amiodaron terápia▪ post-partum thyroiditis▪ vetélés, meddőség, sikertelen IVF | <ul style="list-style-type: none">▪ TRAK (TRAb)<ul style="list-style-type: none">▪ Graves' dg▪ terápia, betegség aktivitásának monitorozása | <ul style="list-style-type: none">▪ aTg<ul style="list-style-type: none">▪ AITD – nincs jelentősége▪ DTC – Tg-nal együtt értékelendő▪ aTG+ DTC-s betegben terápia monitorozása alkalmas |
|---|--|---|



TUMORMARKEREK - Tg

- pajzsmirigyspecifikus glykoprotein
- jól mutatja a pm (normál/malignus) szövet jelenlétét/tömegét
- a Tg release TSH-tól is függ
- többféle izoformája van → eltérőek normál és tumoros szövetben!
→ biológiai féléletideje néhány óra – 6 nap
(szialsavtartalomtól függően)



TUMORMARKEREK - Tg

- **Preanalitika**
 - ha RIA-val mérünk, vérvétel előtt kerülni kell a radiojód kezelést, vagy jódizotópos képalkotó vizsgálatot
 - Túbiposzia/ciszta leszívás/pm műtét után közvetlen szintén nem ajánlott (6 nap felezési idő)
- **Emelkedett Tg – számos pajzsmirigy betegség**
 - endémiás golyva, kezeletlen Grave's, hyperthyreosis, thyroiditis, DTC (follicularis, papillaris)
 - besugárzás, irradiáció, TRH/TSH/jód adminisztráció, biopszia stb.
- **Csökkenet/mérhetetlen Tg**
 - totál thyroidectomia
 - thyroxin szubsztitúció
 - hyperthyreosis factitia
 - congenitalis athyreosis/hypothyreosis
 - non-funkcionális TSH receptor



TUMORMARKEREK - Tg

Tg mérés jelentősége:

- Tumormarker → beteg követés, NEM diagnózis!
 - DTC (follicularis, papillaris)
/nem alkalmazandó anaplasztikus, medulláris cc, pm lymphomában/
 - a teszt legérzékenyebb DTC-re, mikor a beteg elég ideig nincs szubsztituálva thyroxinnal ahhoz, hogy a TSH-ja emelkedett legyen (ez akár 6 hétbe is telhet)
 - DTC 5-10%-a nem szekretál Tg-t!



TUMORMARKEREK - Tg

- Referencia tartomány:
 - függ:
 - 1) pm szövet mennyisége,
 - 2) TSH,
 - 3) jódeellátottság (jódehiányos területen magasabb)
- átlagpopuláció ref.tart félrevezető a thyreoidectomián átesett betegek esetében →

Pajzsmirigy szövet mennyisége	TSH (mU/L)	Tg (ng/ml)
Normális	0,4-4,0	3-40
Normális	<0,1	1,5-20
Lobectomy	<0,1	<10
Near-total thyreoidectomy	<0,1	< 2

Táblázat: Tg szintek a p.m. szövet tömege és a TSH szint függvényében.

Az értékek az immunanalitika módszerfüggése miatt, csak hozzávetőleges értékelésre alkalmazhatóak, kivéve a totál thyreoidectomián és a radiojód abláción átesett betegeket.



TUMORMARKEREK - TG

Tg - aTg

- Tg-nak több epitópja van → ellene képződött AT-ek is sokfélék → interferencia a Tg immunanalitikában
- aTG a DTC-s betegek ~25-30%-ában jelen van → mindig szükséges Tg mellé aTG-t is mérni
- aTG+ esetben DTC-s betegben terápia monitorozása is alkalmas (műtét utáni relapsus mentes betegek 1-4 év után negatívvá válnak)
- Ha a beteg aTg+ és a kezelőorvos Tg-t kér:
 - nem detektálható vagy alacsony Tg: a labornak nem szabad kiadni
 - emelkedett Tg kiadható, de figyelmeztetni kell a klinikust, hogy az aTg+ miatt a Tg nem valós értéket tükröz



TUMORMARKEREK - CALCITONIN

- Pm C (parafollicularis) sejtjei termelik, 32 Aa polipeptid
- Referencia tartomány: 0,4-18,9 pg/ml (férfiakban magasabb)
- Emelkedett Calcitonin
 - MTC, bizonyos paraneopláziák (carcinoid, inzulinoma, vipoma, SCLC, emlő-, vese-, májcarcinoma)
 - hyperparathyreosis, AI pm bet (Hashimoto, Graves'), hypergastrinaemia (Zollinger-Ellison sy, anaemia perniciosa), tüdőbetegség, pancreatitis, Paget kór, veseelégtelenség



TUMORMARKEREK - CALCITONIN

Calcitonin mérés jelentősége: tumormarker

- Medulláris pm carcinoma – neuroendokrin carcinoma
- sporadikus MTC
- familiáris MTC -
 - MEN2A (MTC + pheo + paratyroid adenoma)
 - MEN2B (MTC + pheo + mucoalis neuroma, marfanoid habitus, intest.ganglioneuroma)
 - FMTC
- önmagában, pentagastrin stimulációt követően
- korrelál a tumor mérettel, differenciáltsági fokával
- 10-10 000 x-re emelkedhet
- monitorozás, terápia követés
- +CEA, Chromogranin A

TABLE 24-14

Interpretation of the Pentagastrin (Pg) Test

Peak calcitonin (CT) ng/L (pg/mL)	Interpretation
<10	Normal (80% of adults)
>30 but <50	5% of normal adults
>50 but <100	Possible MTC or other thyroid pathology
>100	Probable MTC
Basal or post-Pg CT value >10 pg/mL	C cell pathology or residual tissue in MEN 2 patients and MTC patients after surgery

From Demers LM, Spencer CA, editors. NACB: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease, 2003, p. 69. Available from: www.nacb.org. MEN, Multiple endocrine neoplasia; MTC, medullary thyroid carcinoma.

ASSAY INTERFERENCIA

- 1) befolyásolja a mérhető analit koncentrációt
 - A. Hormon kötő fehérjék
 - B. Pre-analitikai faktorok
 - C. Autoanalit AT

- 2) befolyásolja az assay-AT kötődést az analithoz
 - A. Heterofil AT
 - B. Human anti-animal AT
 - C. High dose hook effect



ASSAY INTERFERENCIA

Autoanalit antitestek

- **Pajzsmirigyhormon (T3, T4), TSH ellenes AT-ek**
 - Hashimoto Thyroiditis, Grave's kór, hyperthyreózis kezelést követően, carcinoma, golyva, non-thyroid autoimmun betegségek
 - PM hormon ellenes AT prevalencia
 - ~1-10% (függ az assay típusától)
 - akár 10% is lehet autoimmun betegeknél
 - klinikai gyakorlatban szerencsére kevés esetben okoz interferenciát

Ha a TSH és FT4 között diszkordancia van, a beteg klinikai állapotával nincs összhangban az eredmény

Caballero A, Corcoy R, Negredo E, Rodriguez-Espinosa J. Autoantibodies against thyroid hormones can lead to an erroneous diagnosis and potentially harmful treatment. *Ann Clin Biochem.*

- **TG ellenes AT**
 - Fontos tényező, mivel gyakori: ~ 30%
 - Fals alacsony értéket kapunk immunometrikus assay-kel
 - Fals magas értéket RIA-val
 - Tg mérés CSAK aTg-vel kérhető

Symons RG. Interference with the laboratory assessment of thyroid function. *Clin Biochem Rev.* 1989;10:44–9.

Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem.* 1998;44:440–54.

Sakata S, Nakamura S, Miura K. Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine. *Ann Intern Med.* 1985;103:579–89.

Sakata S, Matsuda M, Ogawa T, et al. Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. *Clin Endocrinol.* 1994;41:365–70.



ASSAY INTERFERENCIA

- 1) befolyásolja a mérhető analit koncentrációt
 - A. Hormon kötő fehérjék
 - B. Pre-analitikai faktorok
 - C. Autoanalit AT

- 2) befolyásolja az AT kötődést az analithoz
 - A. Heterofil AT
 - B. Human anti-animal AT
 - C. High dose hook effect



HETEROFIL ANTITESTEK

- Természetes AT
 - Természetes polispecifikus AT
 - Természetes idiotypikus AT
- Autoimmun AT
 - Autoimmun polispecifikus AT
 - Autoimmun RF és idiotypikus AT



HETEROFIL ANTITESTEK

- Heterofil AT jelenétéből adódó interferencia
 - **blokkolóval ~ 10/20000 (0,05%)**
 - 7/21 000 fT4 (0,033%) Ward et al.1997
 - 14/249 TSH (1,6%) Marks et al.2002
 - 16/1106 Tg (1,5-3%) Preissner et al.2003
 - **egészségesekben - legtöbbször természetes polispecifikus idiotipikus AT okozza**
 - **Betegekben, allergiában, RF - autoimmun polispecifikus és RF okozza**
 - **mindkét esetben gyenge a kötődés**

Ward G et al. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. Am J Clin Pathol. 1997,108(4):417-21.

Levinson & Miller. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. Clin Chim Acta 2002 325(1-2):1-15.

Norden AGW, 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.

Martel J, Després N, Ahnadi CE, et al. Comparative multicentre study of a panel of thyroid tests using different automated immunoassay platforms and specimens at high risk of antibody interference. Clin Chem Lab Med. 2000,38:785-93.

Marks V. False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. Clin Chem. 2002,48:2008-16.

Preissner CM et al. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. J Clin Endocrinol Metab. 2003,88(7):3069-74.



HUMAN ANTI-ANIMAL ANTITESTEK (HAAA)

- adott species ellen képződő AT-ek
- Jellemző
 - magas affinitású, poliklonális (IgG,M,A,E)
 - magas koncentrációban van jelen (kompetál a detektáló AT-ért)
 - többféle lehet: egér ellenes (human anti mouse Ab, HAMA), nyúl, birka, kecske... stb. ellenes antitestek
(állatokkal dolgozók, monoklonális AT terápia)
 - szendvics assay-k jobban érintettek, mint az egy AT-es assay-k (Selby et al.)
- Prevalencia
 - kb 10%! (Klee et al, Khrisnan et al)

Zweig MH, Csako G, Spero M. Escape from blockade of interfering heterophile antibodies in a two-site immunoradiometric assay for thyrotropin. *Clin Chem.* 1988;34:2589–91.

Frost SJ, Hine KR, Firth GB, Wheatley T. Falsely lowered FT4 and raised TSH concentrations in a patient with hyperthyroidism and human anti-mouse monoclonal antibodies. *Ann Clin Biochem.*1998;35:317–20.

Flourié F, Parant F, Pénès MC, Alcaraz-Galvain D. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone concentrations attributable to interference from human anti-mouse antibodies [letter] *Clin Chem.*2002;48:2289.

Howanitz PJ, Howanitz JH, Lamberson HV, Ennis KM. Incidence and mechanism of spurious increases in serum thyrotropin. *Clin Chem.* 1982;28:427–31.

Selby C. Interference in immunoassay. *Ann Clin Biochem.* 1999;36:704–21.

Klee G G. Human anti-mouse antibodies. *CAP Today*, 1997

Santhana Krishnan SG, Pathalapati R, Kaplan L, Cobbs RK. Falsely raised TSH levels due to human anti-mouse antibody interfering with thyrotropin assay. *Postgrad Med J.* 2006 Nov;82(973):e27.



HUMAN ANTI-ANIMAL ANTITESTEK (HAAA)

Frost SJ, Hine KR, Firth GB, Wheatley T.

Falsely lowered FT4 and raised TSH concentrations in a patient with hyperthyroidism and human anti-mouse monoclonal antibodies.

Ann Clin Biochem. 1998;35:317–20.

Postgrad Med J. 2006 Nov;82(973):e27.

Falsely raised TSH levels due to human anti-mouse antibody interfering with thyrotropin assay.

Santhana Krishnan SG, Pathalapati R, Kaplan L, Cobbs RK.

The case of a 39-year-old woman who was referred for weight gain and amenorrhoea is reported.

Laboratory evaluation showed *high levels of thyroid-stimulating hormone* (TSH). The patient was started on increasing doses of levothyroxine *for subclinical hypothyroidism*. TSH remained persistently raised and the patient became *thyrotoxic*. Evaluation *at another laboratory* showed normal levels of TSH, raising the possibility of interfering substances. TSH levels were normalised with the addition of mouse serum to the patient's sample, confirming the presence of human anti-mouse antibodies as the interfering substance in the TSH assay.



EGYEBEK...

- Egyéb proteinek, melyek hozzákötődhetnek a teszt AT-hez.
 - pl. paraproteinek: IgG kappa, komplement, lizozim

Luzzi VI, Scott MG, Gronowski AM. **Negative thyrotropin assay interference associated with an IgGk paraprotein** [letter] *Clin Chem.* 2003;49:709–10.

Selby C. Interference in immunoassay. Ann Clin Biochem. 1999;36:704–21.

Weber TH, Käpyaho KI, Tanner P. Endogenous interference in immunoassays in clinical chemistry. A review. Scand J Clin Lab Invest. 1990;50 (Suppl 201):77–82.



EGYEBEK...

- makroTSH
 - TSH-immunglobulin komplex (IgG), nincs v. csökkent biol. aktivitás
 - emelkedett (vagy normál) TSH, Loh et al.
 - viszonylag ritka 11/681 (1,62%) – szubklinikus hypothyreózis

”gyanúsan emelkedett” TSH / Thyroxin th-ra nem csökkenő TSH



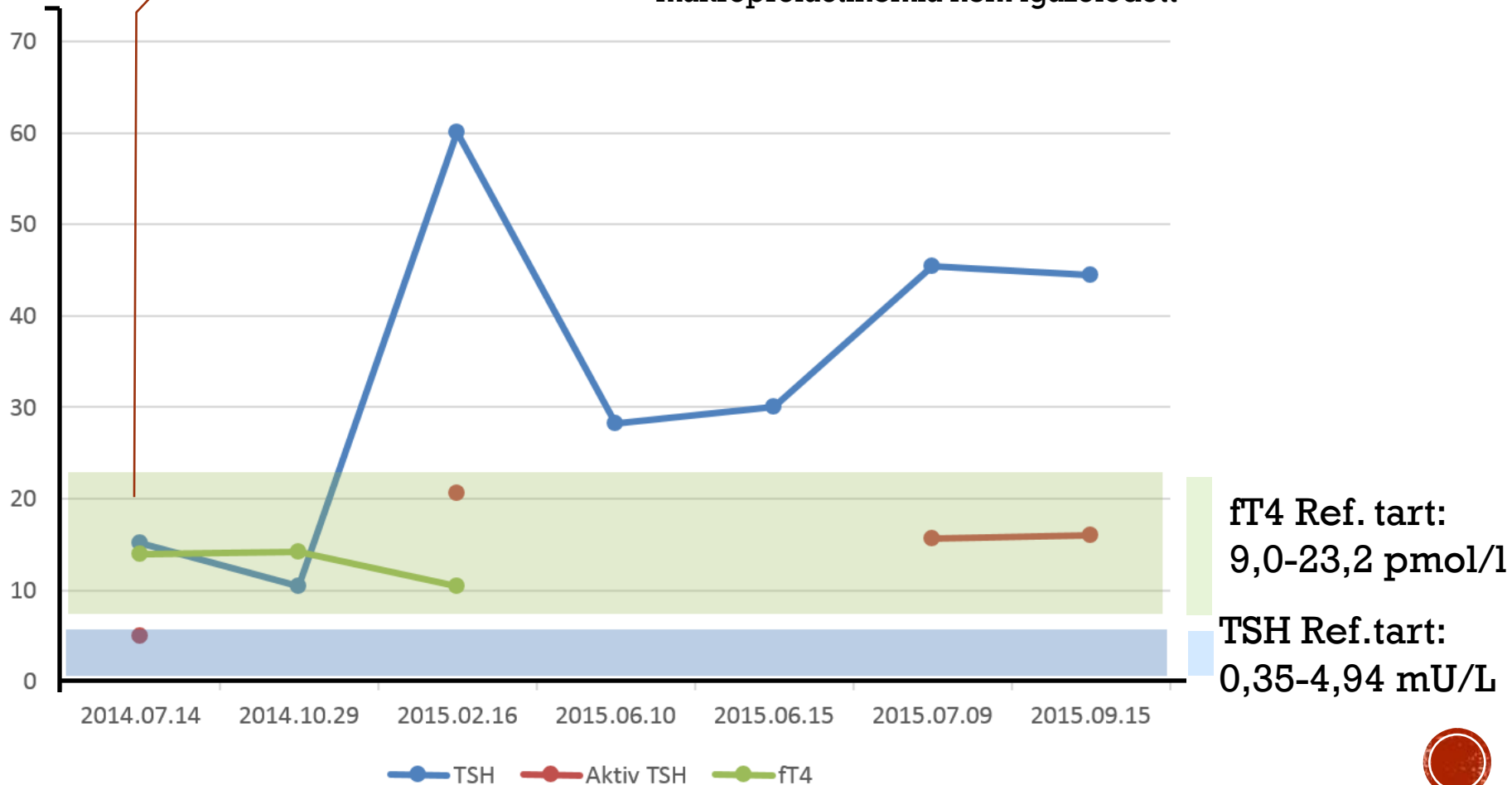
PEG precipitáció: precipitálható TSH > total TSH 75-90%-a →
gélkromatográfiás meghatározás



makroTSH

„Rendelői Megj.: MakroTSH miatt PEG-es kicsapását kérem”

- 2012-ben diagnosztizált Graves' → Propycil & radiojód terápia
- azóta hypothyreotikus beteg thyroxin terápián
- makroprolactinemia nem igazolódott



EGYEBEK...



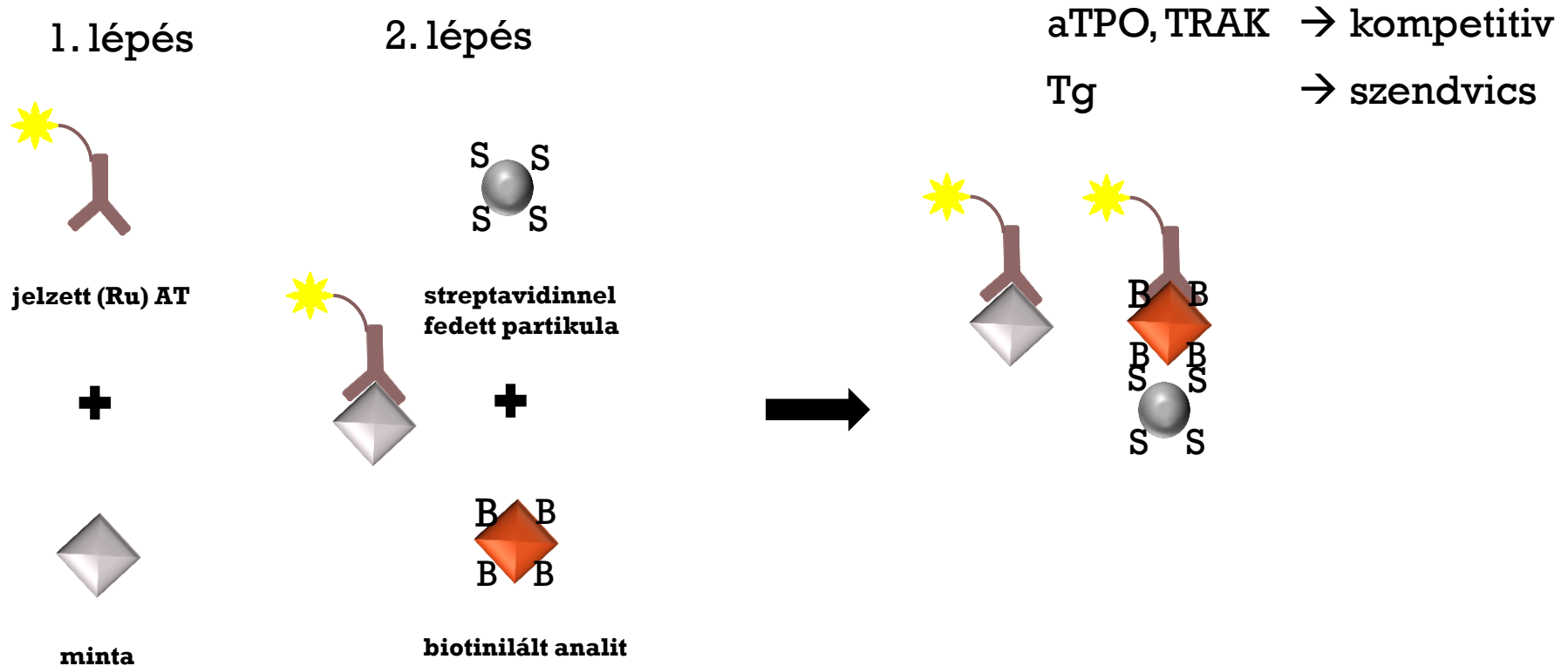
Eric Seaborg, *Endocrine News*, 2016 January

*„I saw somebody just yesterday who has had an extensive workup for hyperthyroidism. A lot of her tests look like she has Graves', but she is taking massive doses of biotin. She probably doesn't have any thyroid problem. **We could be treating people for Graves' who don't have it, and that's really scary.**”*

Carol Greenlee, MD, Endocrinologist



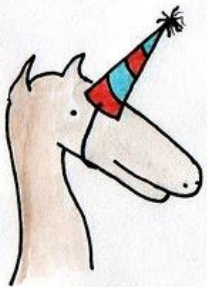
kompetitív assay



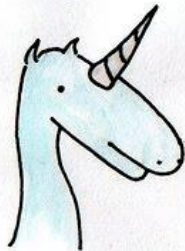
Nagy dózisú (azaz > 5 mg/nap) biotin kezelésben részesülő betegtől a biotin legutóbbi beadását követően legalább 8 órán át nem szabad mintát levenni.



KONKLÚZIÓ



horse with party hat



unicorn

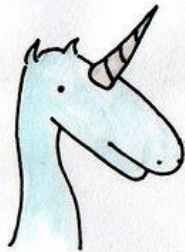


KONKLÚZIÓ

- Assay interferencia
 - 0,03%-(~6%) (Heterofil AT és HAMA)
 - legtöbb használatban levő kit tartalmaz blokkoló összetevőket, melyek az esetek többségében hatékonyak
- egyéni
- mértéke változhat időben
- fals + és fals – eredmény egyaránt jelentkezhethet
- interferencia léphet fel 1 vagy több gyártó immunassay-ivel, de nem feltétlenül az összessel
- különböző analitokat eltérően befolyásolhatják az interferáló tényezők



horse with party hat



unicorn



Discordant TFTs

Step 1: Re-evaluate clinical history

Age

Pregnancy changes

Thyroxine therapy

Confounding medications

Non-thyroidal illness (NTI)

Consider:

- neonatal period
- elderly

Consider:

- ↓TSH (1st trimester; 2° to ↑hCG)
- ↑TT4 & ↑TT3 (from 1st trimester; 2° to ↑TBG)
- changes in FT4 & FT3
- pregnancy RR

Consider:

- confounding dietary factors or medications
- malabsorption syndromes
- altered TH metabolism
- non-compliance
- other factors (see Table 2)

Consider:

- amiodarone
- furosemide
- heparin
- corticosteroids
- dopamine
- others (see Table 3)

Step 2: Re-assess thyroid status

? hypothyroid

? euthyroid

? hyperthyroid

Step 3: Decide which TFT is most likely to be discordant

Step 4: Exclude TH &/or TSH assay interference
(consider specialist laboratory input)

Step 5: Investigate for rare genetic/acquired disorders of HPT function
(consider referral to specialist centre)



KONKLÚZIÓ

- Ha diszkrépancia van a beteg klinikai képe és a laboreredményei között
- Az anamnézisben felmerül:
 - Ha a beteg autoimmun beteg
 - Ha a beteg munkája/élete során potenciálisan állati antigénekkel szemben immunizálódhatott
 - Ha a beteg állati eredetű diagnosztikus/terápiás antitest terápiában részesült



Klinikus-labor kommunikációval minimalizálható a fals+ és fals-
eredmények aránya



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET

