

## Schildklierdiagnostiek en valkuilen; oplettendheid is geboden

G.W.A. LANSBERGEN<sup>1</sup>, M.A.M. FRASA<sup>2</sup> en E.G.W.M. LENTJES<sup>3</sup>

Schildklierdiagnostiek behoort tot de meest aangevraagde bepalingen in het laboratorium in zowel 1e, 2e als 3e lijns zorg. Over het algemeen zijn de uitslagen van vrij thyroxine (FT4) en Thyroid Stimulerend Hormoon (TSH) passend met de kliniek van de patiënt en goed interpreteerbaar. Verwarring kan optreden wanneer laboratoriumuitslagen een afwijkende FT4/TSH-verhouding vertonen of klinisch niet meer in de lijn der verwachtingen liggen. Het is dan van belang te onderzoeken of er sprake is van potentiële storende factoren zoals interferentie op de laboratoriummethoden, veranderingen in fysiologie zoals bij zwangerschap of bij pasgeborenen, ziekten die niet gerelateerd zijn aan de schildklier (non-thyroidal illness) of medicatiegebruik. Andere oorzaken kunnen zijn de zeldzamere genetische en verworven aandoeningen zoals schildklierhormoonresistentie, of een TSH-producerend adenoom. Nog zeldzamer zijn defecten in het schildklierhormoontransport of -metabolisme. In dit artikel worden diverse valkuilen rondom schildklierhormoon diagnostiek besproken en ondersteund door middel van casuïstiek.

*Trefwoorden: schildklierdiagnostiek, valkuilen, interferentie, non-thyroidal illness, TSH-oma, schildklierhormoonresistentie*

Schildklierdiagnostiek geeft over het algemeen goed interpreteerbare laboratoriumuitslagen welke passend zijn met de kliniek van de patiënt; een laag FT4 past bij een verhoogd TSH (hypothyreoïdie); een laag TSH past bij een verhoogd FT4 (hyperthyreoïdie). FT4 heeft een omgekeerde logaritmische relatie met TSH; een kleine verandering in FT4 resulteert in een grote verandering in TSH. Dit feedback mechanisme tussen schildklier en hypofyse zorgt dat FT4 nauwkeurig wordt gereguleerd en binnen de eigen grenzen blijft van een individu. Schildklierdiagnostiek vindt vandaag de dag plaats middels de sensitieve laboratoriumbepalingen FT4 en TSH. Voor TSH worden nu zogeheten derde generatie assays gebruikt waarbij hele lage detectielimieten haalbaar zijn tot 0,01 mIU/l of zelfs lager. Dit is een flinke verbetering in vergelijking met de eerste generatie RIA assays uit de jaren '60 met een detectielimiet van ~5

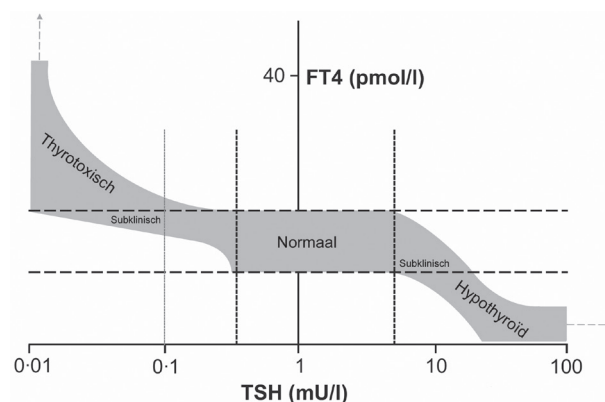
Groene Hart Ziekenhuis Gouda, Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium<sup>1</sup>; LangeLand Ziekenhuis, Klinisch Chemisch Hematologisch Laboratorium<sup>2</sup>, Zoetermeer; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Lab Klinische Chemie en Haematologie<sup>3</sup>

E-mail: gideon.lansbergen@gzh.nl

mIU/l, daarmee ongeschikt voor de diagnose hyperthyreoïdie. Met de huidige sensitieve en specifieke TSH, en eventueel aanvullende FT4 bepalingen, kan de schildklierstatus veelal goed worden vastgesteld. Hierbij speelt de onderlinge verhoudingen tussen beide hormonen een belangrijke rol. Bij primair falen van de schildklier zelf zal FT4 laag zijn bij een hoog TSH. Bij een hypofysair falen van TSH-afgifte zullen zowel TSH als FT4 laag zijn. Bij een autonoom of abnormaal gestimuleerde schildklier zal FT4 hoog zijn bij een onderdrukt TSH. En bij een hypofysaire overproductie van TSH of bij schildklierhormoonresistentie zal in beide gevallen FT4 verhoogd zijn (Figuur 1). Onverwachte combinaties van schildklierhormoonuitslagen kunnen het gevolg zijn van verschillende oorzaken welke hieronder worden besproken. Afwijkende schildklierhormonen als gevolg van de auto-immuunziekten M. Graves en M. Hashimoto worden in dit artikel buiten beschouwing gelaten.

### Therapietrouw

Eén van de bekende valkuilen in de schildklierdiagnostiek is therapie(on)trouw, hetgeen volgens een enquête door 22% van de patiënten met schildklierhormoonsuppletie werd toegegeven (1). In geval van slechte therapietrouw waarbij het schildklierhormoon thyroxine op onregelmatige tijdstippen of vlak voor een bloedafname wordt ingenomen, wordt een verhoogd TSH gevonden bij een ogenschijnlijk hoog, laag of zelfs normaal FT4. In geval van therapieontrouw waarbij thyroxine vlak voor de bloedafname wordt ingenomen, heeft de hypofyse zich in deze korte tijd nog niet weten aan te passen en is de verhoogde TSH-waarde passend bij een suboptimale thyroxine suppletie. Dit fenomeen doet zich o.a. ook voor in de casus amiodarone geïnduceerde hypothyreoïdie in dit artikel.



**Figuur 1.** Verhouding tussen FT4 en TSH wordt strikt gereguleerd via de hypothalamus-hypofyse-schildklier-as. Gebaseerd op (45).

## Transporteiwitten

De schildklierhormonen thyroxine (T4) en trijoodthyronine (T3) zijn op zichzelf slecht in water oplosbaar en worden daardoor >99,5% gebonden aan transporteiwitten voor een adequaat transport in het bloed. Schildklierhormonen worden voornamelijk (75%) getransporteerd gebonden aan het transporteiwit thyroïd bindend globuline (TBG), en in mindere mate (20%) aan prealbumine (transthyretine) en albumine (5%).

De concentratie van deze transporteiwitten bepaalt de totale concentratie van schildklierhormonen in het bloed. De affiniteit voor schildklierhormoon van transporteiwitten bepaalt daarnaast de concentratie van de vrije fractie van het schildklierhormoon. Het belangrijke transporteiwit TBG kan in concentratie toenemen als gevolg van zwangerschap, verhoging van de oestrogenen (bijv. orale anticonceptiva) of hepatische ziekten. Onder normale omstandigheden is ca. 3/4 van circulerend schildklierhormoon gebonden aan TBG. Tijdens zwangerschap neemt de TBG synthese in de lever toe als gevolg van de verhoogde oestrogenen, en is er een verlaagde afbraak. De totale T4 en T3 concentraties in bloed kan hiermee tot 150% van normaal toenemen in de 1e helft van de zwangerschap. Ook wordt een tijdelijke toename van FT4 gezien in het 1e trimester van de zwangerschap, hoewel sommige FT4 methoden juist een verlaging laten zien t.g.v. de invloed van de hogere TBG concentraties in de meetmethode. De FT4 toename is echter geen effect van transporteiwitten, maar is het gevolg van het verhoogde Humaan Chorion Gonadotrofine (HCG) hormoon dat de TSH-receptor in de schildklier stimuleert. Dit fenomeen gaat gepaard met een daling van TSH in het 1e trimester van de zwangerschap (2).

De affiniteit van albumine voor schildklierhormoon kan zijn toegenomen als gevolg van genetische varianten (familiaire dysalbuminemische hyperthyroxinemie; FDH). Deze albumine-varianten erven autosomaal over en komen naar schatting voor bij 1 op de 10.000 personen (3). FDH-patiënten zijn euthyreoot en behoeven dan ook geen behandeling. Als gevolg van de verhoogde affiniteit voor albumine is het totaal T4 verhoogd waarbij in "theorie" fysiologisch de FT4-waarden normaal behoren te zijn. Voor een juiste meting van FT4 in een laboratorium-assay is het van belang dat het evenwicht tussen de vrije fractie van het schildklierhormoon en de aan eiwit gebonden T4 niet verstoord raakt. Het in stand houden van dit evenwicht tijdens de meting is echter een uitdaging en is methode-afhankelijk. De samenstelling van het reagens is een belangrijke factor voor interferentie van de FT4 bij FDH-patiënten. Met name de remmende werking van chloride op T4 binding aan albumine. Afhankelijk van de gebruikte methode kunnen bij FDH zowel niet-representatieve lagere als hogere FT4-uitslagen worden gevonden (4). Bij een vermoeden op FDH kan een albumine-spectrum met T4 binding, evenwichts-dialyse van FT4, time-of-flight (TOF) massaspectrometrie of genetisch onderzoek uitsluitend geven (5).

Naast genetische varianten kan de bindingsaffiniteit van transporteiwitten voor T4 en T3 worden beïnvloed door diverse stoffen als flavonoiden en medicatie (6). Een remmend effect op de binding van T4 en T3 aan TBG (en dus een toename van FT4 en FT3) is bekend van medicamenten als furosemide, salicylaten (o.a. aspirine), carbamazepine en fenytoïne (7).

Ook heparine-therapie (zowel gefractioneerd als ongefractioneerd) kan de bindingsaffiniteit voor schildklierhormoon in een patiënt beïnvloeden. Heparine maakt lipoproteïnelyase uit endotheliale cellen vrij en dit zorgt voor de vorming van vrije vetzuren. Deze vrije vetzuren gaan vervolgens een competitie aan met T4 voor binding aan albumine waardoor de concentratie van FT4 stijgt (8, 9). Dit mechanisme van competitie vindt plaats in de patiënt en gaat ook door na bloedafname in de afnamebuis. De FT4-concentratie kan hierdoor bij heparine-gebruik tijdelijk verhoogd zijn. Aangezien in de afnamebuis geen fysiologische compensatie mogelijk is zal het effect van competitie hier sterker zijn, eveneens bij een langere periode tussen bloedafname en meetmoment. In het laboratorium wordt een verhoogde FT4-concentratie gezien bij een normale TSH-waarde. Verhoogde FT4-waarden worden overigens niet veroorzaakt door gebruik van bloedafnamebuizen met heparine als anticoagulans i.v.m. ontbreken van het lipoproteïnelyase dat uit endotheliale cellen komt. Als alternatief kan tijdens heparine-therapie de schildklierstatus worden onderzocht middels bepaling van totaal T4, TSH en eventueel TBG (7).

## Assay interferentie

Een van de meest voorkomende oorzaken van verhoogde schildklierhormoonconcentraties bij niet onderdrukt TSH is analytische interferentie. Laboratoriumassays als TSH en FT4 hebben hedendaags een enorme ontwikkeling doorgemaakt om zo accuraat mogelijk te kunnen meten. Het blijft een uitdaging om vrije fractie van schildklierhormoon juist te meten gezien het gevoelige evenwicht van binding aan transporteiwitten dat constant gehouden moet worden tijdens de meting. Bij veranderingen van transporteiwitten (zowel kwalitatief als kwantitatief) wordt veelal verstoorde uitslagen verkregen van schildklierhormoon, zoals hierboven al beschreven.

Interferentie op schildklierhormoonbepalingen kan worden veroorzaakt door bepaalde typen aanwezige antistoffen in het bloed van de patiënt. Onderscheid kan worden gemaakt in heterofiele antistoffen en antistoffen tegen dierlijke antistoffen (human-anti-animal antibodies'; HAA). De laatste categorie wordt veelal 'human-anti-mouse antibodies' (HAMA's) genoemd, aangezien veel laboratoriumassays gebruik maken van antistoffen afkomstig van de muis.

Heterofiele antistoffen kunnen reageren met het te meten antigeen, of met antistoffen van meerdere diersoorten. Ze zijn polyspecifiek, zwak reactief en komen voor in vaak lage concentraties en zijn moeilijk te verwijderen uit een bloedmonster. De oorzaak van de vorming van deze antistoffen is niet duidelijk, in het bijzonder omdat patiënten vaak niet eerder met dieren, cq. dierlijke antigenen in aanraking zijn geweest zoals

bij een behandeling of diagnostiek (10, 11). Mogelijk dat een reactie op virale infecties een rol speelt.

HAA/HAMA's zijn monospecifieke antistoffen met hoge affiniteit die reageren met de antistoffen van één diersoort, veelal de muis. Patiënten kunnen deze interfererende antistoffen vormen na blootstelling aan dierlijke antigenen zoals verwerkt kan zijn in (alternatieve) geneesmiddelen (o.a. gebaseerd op monoclonale antistoffen), vaccinatie, of door contact met (huis)dieren of antigeenpassage door de darmwand bij darmziekten.

Interfererende antistoffen kunnen fout-positieve en fout-negatieve uitslagen geven in zowel competitieve assays (FT4) als in niet-competitieve, of sandwich assays (TSH).

Bij een fout-negatieve sandwich uitslag bindt en blokkeert de interfererende antistof het analiet, of de zogeheten capture-antistof waarmee de te bepalen analiet (bijv. TSH) normaal gesproken wordt gebonden in de assay. Door deze hindering van de interfererende antistof kan geen analiet meer binden en daarmee ook geen detectie-antistof met als gevolg een fout-negatief resultaat. Bij een fout-positieve uitslag verbindt de interfererende antistof als een brug de detectie-antistof met de capture-antistof, zonder de bedoelde tussenkomst van de te meten analiet (12).

In een competitieve assay (bijv. FT4) kunnen interfererende antistoffen van een patiënt binden aan antistoffen uit het reagens en daarmee concurreren met het te detecteren analiet. Interfererende antistoffen (bijv. T4 of T3 antistoffen van een patiënt) kunnen daarnaast ook binden aan de tracer en zo de uitslag beïnvloeden.

Bekende interfererende antistoffen zijn reumafactoren welke met name voorkomen bij patiënten met reumatoïde artritis (13). Reumafactoren kunnen zich gedragen als HAA en binden met antilichamen uit het reagens. Het betreft een IgM-immunoglobuline met een specificiteit tegen het Fc gedeelte van humaan IgG-immunoglobuline. Door sterk geconserveerde epitopen van dit Fc gedeelte tussen diverse diersoorten kan kruisreactiviteit ontstaan tussen HAA's en reumafactoren. Reumafactoren lijken hierdoor naast humaan IgG ook te kunnen binden aan immunoglobulines van konijnen, schapen, geiten en muis IgG. Vergelijkbaar aan heterofiele antistoffen kunnen reumafactoren dan ook interfereren in immunoassays, alhoewel de affiniteit voor immunoglobulines van andere diersoorten beduidend lager is. Interferentie op de competitieve FT4 meting als gevolg van reumafactoren resulteert in verhoogde waarden in klinisch euthyreote patiënten (14).

Een echte valkuil in schildklierdiagnostiek is gebruik van de vitamine biotine als supplement. Immunoassays welke zijn gebaseerd op streptavidine-biotine binding kunnen hierdoor aanzienlijke interferentie vertonen. Als gevolg van de biotine concentratie aanwezig in het patiëntmateriaal kan een sandwich assay als TSH foutief verlaagde waarden geven, en een competitieve assay als FT4 of FT3 foutief verhoogde waarden (15).

Interfererende antistoffen kunnen ook aan hormonen zelf binden waardoor deze biologisch minder actief worden (macro-hormoon-complex). Zo kan een specifieke anti-TSH immunoglobuline binden aan het TSH hormoon waarbij nog benodigde epitopen vrij beschikbaar blijven voor binding van de antistoffen in de assay.

#### *Patiëntencasus*

Een vrouw van 49 jaar bekend met reumatoïde artritis is onder behandeling bij de reumatoloog. Screenend laboratoriumonderzoek wordt inzet op de schildklier ivm een lichte struma. Hierbij wordt zowel een FT4 als TSH tegelijkertijd aangevraagd. TSH waarde is normaal met 1,59 mIU/l (ref.range 0,4 – 5,0 pmol/l) met een verhoogde FT4 waarde van 40,8 pmol/l (ref.range 9,0 – 24,0 pmol/l). In dit bloedonderzoek wordt i.v.m. reumatoïde artritis eveneens reumafactoren en anti-CCP bepaald welke beide positief zijn (ca. 10x de bovengrens van normaal). Beeldvormend onderzoek van de schildklier laat geen bijzonderheden zien. Aanvullend laboratoriumonderzoek wordt ingezet. Totaal T4: 234 (70-150 nmol/l), TBG 24 (12-30 mg/l), anti-TPO negatief. Verdunningsexperimenten op FT4, evenals HAMA-blocking tube incubatie gaven geen aanwijzing voor heterofiele antistoffen (16). DNA-onderzoek op mogelijke schildklierhormoonresistentie van het THRB gen is negatief. Ter uitsluiting van TSH-oma worden alpha-subunits en prolactine bepaald welke niet afwijkend zijn. SHBG is licht verhoogd (147 nmol/l met referentie range 18 – 135 nmol/l) hetgeen zou kunnen worden veroorzaakt door fysiologische stimulatie van de verhoogde waarden T3 en T4 (indien sprake zou zijn van schildklierhormoonresistentie). Antistoffen tegen FT4 zijn negatief bevonden (FT4 is een "inverted" assay waardoor bij eventuele aanwezigheid van FT4 antistoffen juist een verhoogde FT4 waarde kan worden gevonden). Conclusie: Schildklierhormoonresistentie is niet waarschijnlijk, maar niet alle mutaties zijn onderzocht, op de THRB-mutatie na. Interferentie van reumafactoren lijkt voor de hand te liggen. Mogelijk had het enkel laten bepalen van TSH bij aanvang, zonder aanvullend FT4, veel vervolgonderzoek bespaard.

Het gevolg is een fenomeen vergelijkbaar aan macroprolactinemie.

Wanneer aanwezigheid van interfererende antistoffen wordt vermoed bij discrepante schildklieruitslagen kan dit op meerdere manieren worden onderzocht.

Seriële verdunningsexperimenten van het monster waarbij geen lineaire afname van het signaal wordt gevonden is suggestief voor aanwezigheid van interfererende antistoffen. Ook bij enkele FT4 competitieve assays kan verdunning helpen bij het detecteren van heterofiele antistoffen (16). Genoemd moet worden dat dit zeker niet voor alle methoden geschikt is. Tevens kan voorbehandeling van het monster plaatsvinden met polyethyleen glycol (PEG) of proteïne G/A om interfererende antistoffen te precipiteren en te verwijderen. HAMA-blocking tubes kunnen worden gebruikt om serum vooraf aan een meting te incuberen voor het wegvangen van de interfererende antistoffen. De werkelijke effectiviteit ervan valt in de praktijk echter tegen en de houdbaarheid van het product is beperkt. Een goed alternatief is gebruik maken van een andere meetmethodiek (eventueel in een ander laboratorium) voor het meten van het hormoon, waarbij ander type detectie-antistoffen worden toegepast.



## Medicatie

Verscheidende soorten medicatie kunnen hun effect hebben op het functioneren van de schildklier, door verstoring van de hypothalamus-hypofyse-schildklier-as, het schildklierhormoontransport of het metabolisme van schildklierhormoon. De secretie van TSH uit de hypofyse kan worden onderdrukt als gevolg van intraveneuze toediening van dopamine of orale dopamine agonisten. Deze TSH afname is echter gering en van tijdelijke aard en leidt zelden tot een klinisch relevante centrale hypothyreoïdie.

Op hypothalaam niveau kan de synthese en afgifte het Thyroid Releasing Hormoon (TRH) worden onderdrukt door glucocorticoiden, wat resulteert in een (meestal tijdelijke) verminderde TSH afgifte. Echter, chronische hypercortisolisme is niet geassocieerd met een klinisch relevante centrale hypothyreoïdie.

Ook somatostatine analogen (octreotide en lanreotide) onderdrukken de hypofysaire TSH afgifte, en is meestal kortdurend en leidt eveneens niet tot een relevante centrale hypothyreoïdie (17).

## Lithium

Bij 6-52% van de patiënten die met lithium behandeld worden ontstaat een (reversibele) hypothyreoïdie, al dan niet met struma (18). Lithium veroorzaakt een verminderde gevoeligheid van de schildklier voor TSH en daarmee een verminderde T4 afgifte. Lithium accumuleert in de schildklier en kan daar de jodiumopname zowel remmen als stimuleren. Tevens kan het een conformatieverandering geven van thyreoglobuline, waardoor de binding van iodothyrosinen en de vorming van T4 wordt verhinderd. De concentraties van de schildklierfunctie bepalingen zijn vergelijkbaar met die bij een (subklinische) hypothyreoïdie met een hoog TSH en normaal tot verlaagd FT4. Bij langdurig gebruik van lithium is het noodzakelijk om de schildklierfunctie (vooraf) te controleren met de bepaling van TSH, FT4 en TPO-antistoffen (i.v.m. verhoogde prevalentie) (19). Ook een lithium-geïnduceerde hypothyreoïdie wordt gesuppleerd met T4. In enkele gevallen kan soms een hyperthyreoïdie ontstaan bij lithium gebruik (20).

## Amiodarone

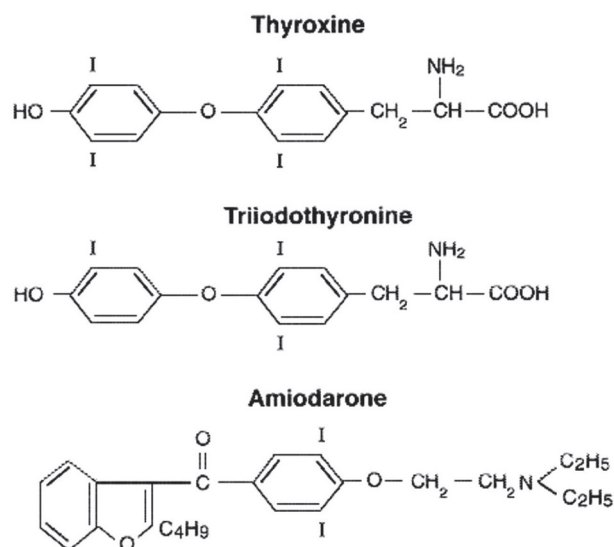
Amiodarone wordt gebruikt om de elektrische signaaloverdracht van het hart te onderdrukken. Het molecuul lijkt sterk op T4 en T3 en bevat ook jodium (ca. 40% op gewichtsbasis) (Figuur 2). Het gebruik van amiodarone kent diverse bijwerkingen op de schildklierfunctie waaronder het induceren van het Wolff-Chaikoff effect. Hierbij vindt er in de schildklier een verminderde jodium oxidatie en schildklierhormoonsynthese plaats als gevolg van een overmaat aan jodium via amiodarone. Bij een onderhoudsdosis van 200 mg per dag stijgt namelijk de absolute jodide opname in de schildklier met een factor 2-3 (21). Het serum TSH kan kortdurend stijgen tot 5-15 mU/l. Normaliter wordt er aan het Wolff-Chaikoff effect ontsnapt door de jodiumconcentratie te verlagen door downregulatie van jodium-transporters. Na 3 maanden is het TSH weer normaal (22).

Een andere bijwerking van amiodarone is de peri-

fere onderdrukking van 5'-deiodinase en daarmee de omzetting van T4 naar T3. Ook de opname van T4 wordt geremd in sommige organen zoals de lever, waardoor het T4 en FT4 kan stijgen. Ondanks deze perifere effecten met een hoog FT4 blijft het TSH veelal normaal hetgeen wijst op euthyreoidie (23). Wanneer het TSH onderdrukt raakt bij een verhoogd FT4 en T3 duidt dit op een biochemisch patroon van een T4-toxicose, ofwel amiodarone geïnduceerde thyreotoxicosis (AIT). Overigens, de bovengrens van het FT4-referentieinterval ligt tijdens amiodarone gebruik zo'n 25% hoger door lagere omzetting naar T3 (bijv. 25 pmol/l i.p.v. 20 pmol/l), en hoeft niet altijd klinisch relevant te zijn en gaat in de helft van de gevallen spontaan over (24, 25).

AIT kan vaak in korte tijd ontstaan en is vooraf niet goed te voorspellen. Er wordt onderscheid gemaakt in AIT type I en AIT type II (23). AIT type I is een 'iodide-induced thyrotoxicosis' en ontstaat door een overmaat van jodium als gevolg van amiodarone gebruik. Met name patiënten die reeds bekend zijn met schildklierziekten met een verhoogde schildklierhormoonsynthese (ziekte van Graves of een multinodulair struma) zijn gevoelig voor het ontwikkelen van AIT type I. In deze groep patiënten functioneert de schildklier onafhankelijk van TSH, waarbij nog meer T4 wordt geproduceerd door het extra jodium in de vorm van amiodarone. Het Wolff-Chaikoff effect blijft uit en het hoge jodium remt nu niet de schildklierhormoonsynthese, maar werkt juist als olie op het vuur. Dit wordt ook wel het Jod-Basedow effect genoemd (tegenovergesteld aan het Wolff-Chaikoff effect) en kan nooit voorkomen bij een normaal werkende schildklier.

In Nederland komt vooral AIT type II voor. AIT type II ontstaat als gevolg van een cytotoxisch effect van amiodarone op de follicel epitheelcellen van de schildklier, en geeft een destructieve thyreoïditis (26). Een overmaat van schildklierhormoon lekt vanuit het colloid naar de circulatie wat leidt tot een thyreotoxicose. Dit mechanisme lijkt op dat van een subacute granu-



**Figuur 2.** Structuur van thyroxine (T4), triiodothyronine (T3) en amiodarone.

lomateuze thyreoïditis (van De Quervain) wat veelal door een virusinfectie ontstaat. Een AIT type II leidt tot een hypothyreoïdie fase (zie casus amiodarone geïnduceerde hypothyreoïdie) van voorbijgaande aard en kan worden behandeld met prednison. Patiënten kunnen zowel type I als type II AIT tegelijkertijd hebben. Gezien de bovengenoemde effecten van amiodarone op de schildklierfunctie is er een beperkt nut van het routinematig bepalen van TSH en FT4 bij het gebruik ervan. Schildklierfunctie bepalingen kunnen in dat geval beter alleen op indicatie plaatsvinden. Het vooraf bepalen van TSH-receptor- en TPO-antistoffen lijkt wel nuttig bij start van amiodarongebruik. Deze antistoffen kunnen soms aanwezig zijn bij AIT type I, echter niet bij type II (27).

Naast amiodarone kunnen ook andere geneesmiddelen een toxisch effect hebben op schildklierweefsel. Voorbeeld hiervan zijn de Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) als Sorafenib en Sunitinib, die bij behandeling van bepaalde carcinomen wordt voorgeschreven, waarbij primaire hypothyreoïdie als bijwerking kan optreden.

### Non-thyroidal illness

Schildklierfunctie bepalingen kunnen frequent afwijkingen vertonen bij (ernstig) zieke patiënten, zowel acuut, chronisch als bij acuut psychiatrische patiënten. Als gevolg van de lichamelijke ernstige ziekte past ook de hypofyse-schildklier-as zich waarschijnlijk hierop aan en ontstaat een niet-schildklierziekte, ofwel non-thyroidal illness (NTI). Over het exacte mechanisme bestaan verschillende ideeën op diverse niveaus van schildklierhormoonsynthese en secretie (hypothalaam of hypofysair) tot transport (schildklierhormoonbindingscapaciteit in bloed), celopname, en actie/metabolisme (expressie van schildklierhormoonreceptoren en verandering in activiteit van deiodinases (28). Veranderingen in schildklierhormonen kunnen zich al snel voordoen (met name T3, maar ook FT4 en TSH). Veelal worden (licht) verlaagde waarden van FT3 en FT4 gevonden met tevens laag normaal (niet volledig onderdrukt) TSH (31). Maar ook verhoogde FT4 waarden komen voor i.c.m. een niet onderdrukt tot soms verhoogd TSH bij o.a. acute ernstige psychiatrische ziekten. Deze verandering in schildklierhormoon en TSH-concentraties zijn reversibel en kunnen zich bij herstel weer volledig normaliseren. Aangezien hier geen aanwijzing is voor een schildklierfunctiestoornis, is correctie van afwijkende schildklierparameters middels medicatie niet nodig. NTI kan o.a. voorkomen bij ernstige ondervoeding, sepsis, brandwonden, maligniteiten, myocardinfarct, chirurgische ingreep, chronisch leverfalen, en nierfalen (28).

Wanneer bij NTI-patiënten wel een klinische verdenking ontstaat op een schildklierfunctiestoornis, dan wordt de diagnostiek bemoeilijkt, al kan bij normale TSH-waarden een hypothyreoïdie in deze gevallen veelal worden uitgesloten (30). De kans op echte aanwezigheid van een primaire hypothyreoïdie wordt wel groter naarmate de TSH-spiegel hoger is, echter een TSH-spiegel > 20 mU/l sluit een NTI niet uit (31, 32). De combinatie van een hoog TSH en een laag FT4

*Casus: Amiodarone geïnduceerde hypothyreoïdie*  
Een 84-jarige vrouw met cardiale voorgeschiedenis met in 2009 een myocardinfarct en ICD-implantatie wordt behandeld met Amiodarone tablet 200 mg; oraal; 1 x per dag i.v.m. ventrikeltrachycardie en onwel wording.

Na twee maanden wordt labonderzoek verricht waarbij een subklinische hypothyreoïdie wordt gevonden met een licht verhoogd TSH 6,3 mIU/l, hetgeen poliklinisch wordt vervolgd. Na 6 maanden wordt een TSH gemeten van 140 mIU/l bij een FT4 van 6,0 pmol/l. Gezien de forse hypothyreoïdie wordt patiënt verwezen naar de endocrinoloog. De schildklier is niet pijnlijk, niet vergroot en palpabel. Differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan amiodarone geïnduceerde hypothyreoïdie of auto-immuun hypothyreoïdie.

I.v.m. slechte linker ventrikel functie en ventrikeltrachycardie kan de amiodarone niet gestaakt worden.

Suppletie van levothyroxine wordt kort daarop gestart 1dd 25mcg en stapsgewijs snel verdubbeld in twee weken tijd. TSH daalt na twee weken gering naar 110 mIU/l met FT4 van 8,0 pmol/l en na zes weken naar 106 mIU/l bij een FT4 van 16 pmol/l. De inname van schildkliermedicatie is naar verwachting niet adequaat en patiënt klaagt over haaruitval en een fors gebrek aan eetlust. Hierop wordt het merk van schildklierhormoon aangepast (van Levothyroxine naar Euthyrox) en de dosering opgehoogd naar 75mcg met de hoop op afname van klachten en daarmee verbeterde medicatie compliance voor het bereiken van euthyreoidie. Suppletie wordt later nog verder opgehoogd naar 100mcg en na twee maanden wordt een nog licht verhoogd TSH bereikt van 6,45 mIU/l bij een verhoogd FT4 van 34,6 pmol/l en een verlaagd FT3 0,81 pmol/l. Anti-TPO en TSH-receptor antistoffen zijn bepaald ivm de nog mogelijke auto-immuun hypothyreoïdie en waren beiden negatief.

De patiënte wil graag weer switchen naar een ander merk schildklierhormoon T4 en is ervan overtuigd dat de misselijkheidsklachten door de Euthyrox veroorzaakt worden. I.v.m. leveringsproblemen van Thyrox wordt nu overgestapt op Tirosint 112 mcg.

past eerder bij een primaire hypothyreoïdie, maar deze combinatie kan ook worden gevonden bij patiënten die herstellen van een (ernstige) ziekte. Ook kan bij patiënten met primaire hypothyreoïdie bij een acute ziekte de TSH dalen tot normale waarden, met name tijdens behandeling met dopamine of hoge doses glucocorticoiden (33).

Bij NTI kan ook een verlaagd TSH worden gevonden i.c.m. een hoog FT4, wat doet lijken op een hyperthyreoïdie. De kans op thyreotoxicose is groter bij een laag TSH. Bij een TSH tussen de 0,1-0,4 mU/l is de kans op hyperthyreoïdie heel klein, terwijl bij een TSH < 0,01 mU/l er eerder sprake zal zijn van hyperthyreoïdie dan van NTI (31, 32).

Het hebben van normale schildklierfunctie parameters vlak vóór of bij aanvang van een (ernstige) ziekte, maakt een schildklierfunctiestoornis wel onwaar-

schijnlijk en ondersteunt de diagnose NTI.

De diagnose primaire hyper- of hypothyreoïdie bij een patiënt met (ernstige) ziekte is ronduit moeilijk, en niet zelden onmogelijk te stellen op basis van laboratoriumonderzoek en vereist tevens een goede anamnese en lichamelijk onderzoek. De aanwezigheid van schildklierweefsel-antistoffen in het bloed kan dan de diagnostiek helpen. Gezien de vaak afwijkende schildklierfunctie parameters bij (ernstige) ziekte, is terughoudendheid bij het aanvragen van schildklierdiagnostiek op zijn plaats.

### TSH-secreterende hypofyse-adenomen

Een hypofyse-adenoom kan in zeldzame gevallen een verhoogde productie hebben van TSH. Slechts minder dan 2% van alle hypofyse-adenomen betreft een dergelijk TSH-secreterende hypofyse-adenoom (TSH-oma). De incidentie van een TSH-oma wordt geschat op 1 per miljoen (34, 35). Dit lijkt toe te nemen door meer alerte klinici, verbeterde diagnostiek in de vorm van ultrasensitieve TSH-assays en hoge resolutie beeldvorming van de hypofyse. TSH wordt autonoom uitgescheiden waardoor het merendeel van de patiënten klachten heeft van hyperthyreoïdie.

TSH-oma is geassocieerd met verhoogde concentraties van het glycoproteïne  $\alpha$ -subunits, dat ook door de hypofyse wordt afgegeven en tevens kan worden gevonden bij niet-functionerende en groeihormoon producerende hypofyse-adenomen.

TSH-producerende microadenomen kunnen worden herkend door een afwijkende molaire ratio van  $\alpha$ -subunits/TSH  $>1,0$ , waarbij de  $\alpha$ -subunits concentraties normaal kunnen zijn. Deze ratio heeft echter beperkingen in de specificiteit, en kan afwijkend zijn bij met name postmenopauzale vrouwen met hogere normaalwaarden van  $\alpha$ -subunits. (34, 35).

In de praktijk kan het lastig zijn om onderscheid te maken tussen TSH-oma en schildklierhormoonresistentie t.g.v. een receptor mutatie (TRH-beta mutatie). Beiden laten een beeld zien van een verhoogd FT4 bij een normaal tot licht verhoogd TSH. Een bruikbare marker om TSH-oma te onderscheiden van schildklierhormoonresistentie is het sexhormoonbindend globuline (SHBG). Dit kan verhoogd zijn bij een TSH-oma als gevolg van de schildklierhormoon stimulerende werking, en is veelal normaal bij schildklierhormoonresistentie (rekening houdend met leeftijd en geslachtsafhankelijke referentiewaarden). Bij een gecombineerd groeihormoon/TSH-oma (ca. 18% van de TSH-oma's) kan de groeihormoonproductie de SHBG-levels echter onderdrukken en verlaagde waarden geven (35). Omgekeerd kan als gevolg van oestrogeentherapie de SHBG-productie worden verhoogd bij patiënten met schildklierhormoonresistentie.

Met een T3 suppressietest kan mogelijk een schildklierhormoonresistentie worden onderscheiden van een TSH-oma. Na T3 toediening wordt bij schildklierhormoonresistentie een daling van TSH gezien van ca. 90% versus 12-25% daling bij een TSH-oma.

Een gecombineerde TSH-oma waarbij ook andere hypofyse-hormonen worden uitgescheiden kan het stel-

len van de diagnose mogelijk vergemakkelijken wanneer verhoogd groeihormoon en/of prolactine klinische verschijnselen geven als acromegalie en/of amenorroe/galactorroe.

Ook een TRH-stimulatie test kan helpen onderscheid te maken tussen een TSH-oma en schildklierhormoonresistentie. Door toediening van TRH zal normaliter de hypofyse TSH afgeven hetgeen ook gebeurt bij schildklierhormoonresistentie (500% stijging) (36). Bij een TSH-oma zal er echter een onderdrukte of afwezige respons zijn van TSH-afgifte op het TRH ( $<150\%$  t.o.v. basisniveau) (35).

Naast laboratoriumonderzoek kan ook de aanwezigheid van afwijkende hypofyse-laesies (zoals macroadenomen) middels beeldvorming de diagnose TSH-oma sterk ondersteunen. De mogelijkheid bestaat overigens wel dat zich ook bij een schildklierhormoonresistentie incidentalomen ontwikkelingen.

Wanneer afwijkende laboratoriumdiagnostiek van de schildklier in de eerstegraads familieleden voorkomt (verhoogd FT4 en normaal TSH) is TSH-oma erg onwaarschijnlijk en ligt schildklierhormoonresistentie meer voor de hand. 80% van de schildklierhormoonresistenties wordt namelijk dominant overgeërfd.

### *Vermoeden van TSH-oma*

Een vrouw van 70 jaar werd verwezen in verband met groei van een macroadenoom reikend tot aan het optisch chiasma, verdacht voor een TSH-oma. Sinds twee jaar is de patiënt niet helemaal fit en vermoeid en heeft last van duizeligheid en evenwichtsstoornis. Gezien het ontbreken van een kliniek passende bij een thyreotoxicose, de afwezigheid van een struma en het niet-onderdrukt laag normale TSH gehalte van 0,58 mIU/l (ref.waarde 0,35 – 5,0 mIU/l) bij een verhoogd FT4 van 30 pmol/l (ref. waarde 10,0 - 22,0 pmol/l) werd er differentiaal diagnostisch nog gedacht aan een familiale dysalbuminemische hyperthyroxinemie (FDH). Aanvullend onderzoek met 125-I T4 agarose electroforese sloot dit uit met een binding van 125-I-T4 aan TBG, albumine en pre-albumine van respectievelijk 69%, 13% en 17%. Dit komt overeen met de binding bij een controlepopulatie. De uitslagen passen derhalve niet bij FDH. Tevens konden geen antistoffen tegen T4 worden aangetoond. Voor heterofiele antistoffen was geen concrete aanwijzing. FT4 is verdund ingezet op de daarvoor geschikte methode van Beckman Coulter DxI, hetgeen wel een daling liet zien, maar niet zo sterk passend bij interfererende antistoffen ( $>70\%$  recovery (16)).

Andere hypofyse-assen zijn gecontroleerd zonder afwijkingen (cortisol 0,29  $\mu$ mol/l om 11:15 uur), LH 20 IU/l, FSH 78 IU/l, IGF-1 94 ng/ml, prolactine 0,14 IU/l). Aangezien er nog geen sprake is van gezichtsvelduitval is i.o.m. patiënte besloten te behandelen met een somatostatine analogo om het adenoom te doen krimpen. Patiënte wordt regelmatig gecontroleerd om het effect van de therapie op de schildklierwaarden en tumorgroote te beoordelen. De TSH- en FT4-waarden zijn genormaliseerd onder lanreotide medicatie, wat de diagnose TSH-oma waarschijnlijk maakt.



**Tabel 1.** Afwijkingen in schildklierhormoonbepalingen gebaseerd op (43).

| Afwijkingen in schildklierhormoonbepalingen                       | T4 | T3          | rT3 | TSH            | FT4    | FT4 dialyse methode |
|---|----|-------------|-----|----------------|--------|---------------------|
| Verhoogd T4 bindend globulin (TBG)                                | ↑  | ↑           | ↑   | N              | N      | N                   |
| Verhoogd transthyretin (met verhoogde affiniteit voor T4 and rT3) | ↑  | N           | ↑   | N              | N      | N                   |
| Familiaire dysalbuminemische hyperthyroxinemie; FDH               | ↑  | ↑ of N      | ↑   | N              | ↑      | N                   |
| TSH-producerend hypofyse adenoom                                  | ↑  | ↑           | ↑   | gering ↑ tot N | ↑      | ↑                   |
| Nonthyroidal illness (acuut)                                      | ↑  | ↓↓          | ↑   | N              | ↑ of N | N                   |
| Schildklierhormoon celmembrane transport defect (MCT8 mutatie)    |    | ↑↑          | ↓   | N, gering ↑    | ↓      | ↓                   |
| Schildklierhormoon metabolism defect via deiodases (SBP2 mutatie) | ↑↑ | ↓           | ↑↑  | N, gering ↑    | ↑↑     | ↑↑                  |
| Schildklierhormoon resistentie RTH beta TRβ (THRB mutatie)        | ↑↑ | ↑ of N      | ↑↑  | N, gering ↑    | ↑↑     | ↑↑                  |
| Schildklierhormoon resistentie RTH alpha TRα (THRA mutatie)       |    | N, gering ↑ | ↓   | N              | ↓      | ↓                   |

Proefbehandeling met somatostatine kan ook helpen onderscheid te maken. TSH-oma is gevoelig voor somatostatine (en analogen als octreotide en lanreotide) en doet het adenoom in grootte afnemen en daarmee de TSH- en FT4-waarden dalen.

### Schildklierhormoonresistentie

Verminderde gevoeligheid voor schildklierhormoon kan worden veroorzaakt door defecten in de werking van het schildklierhormoon, defecten in het transport of in het metabolisme van het schildklierhormoon.

#### 1) Schildklierhormoon transcelmembraan transporter defect

Monocarboxylaats transporter 8 (MCT8) is een schildklierhormoontransporter betrokken bij de secretie van T3 uit de schildklier en de import van T3 de cel in op weefselniveau (m.n. de hersenen). Een defect in deze transmembraantransporter veroorzaakt verhoogde concentraties van FT3 en lage niveau's FT4 (en rT3) waarbij TSH normaal is tot licht verhoogd. Mutaties van het MCT8 zijn zogeheten X-linked mutaties, waardoor jongetjes zijn aangedaan. MCT8 mutaties zijn gelinkt aan het Allan-Herndon-Dudley syndroom, een kinderziekte die wordt gekenmerkt door ernstige psychomotorische defecten waaronder spraak- en ontwikkelingsachterstand (37).

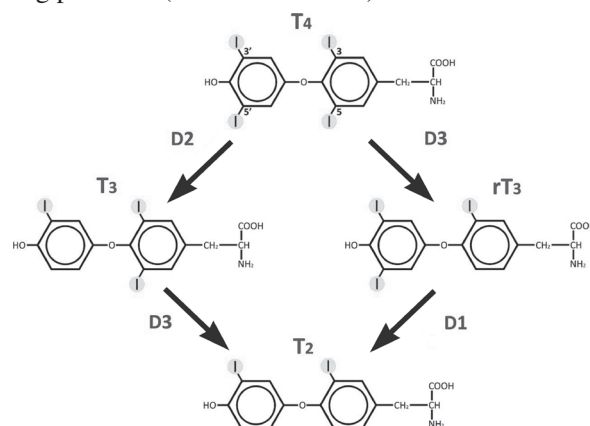
#### 2) Schildklierhormoonmetabolisme stoornissen

Het prohormoon T4 wordt omgezet naar actief hormoon T3 door de enzymfamilie deiodases (Figuur 3). De activiteit hiervan kan op zowel weefsel- als celniveau worden gereguleerd. De deiodinase enzymen worden ook wel seleno-eiwitten genoemd ivm de inbouw van het sporelement selenium in selenocysteine, wat nodig is voor de enzymatische werking.

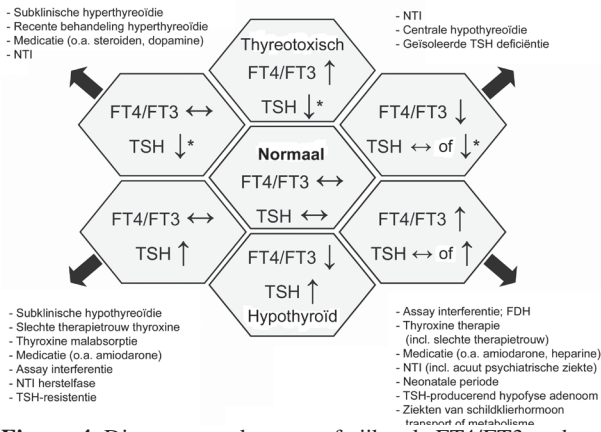
Van de deiodinase enzymen bestaan drie verschillende typen die schildklierhormonen kunnen deïodieren. Deïodinase type I wordt algemeen gevonden in de lever, de nier, het spierweefsel en de schildklier. Het zorgt voor de perifere omzetting van T4 naar T3. Type II-deïodinase wordt met name in de hersenen en hypofyse gevonden, maar ook in de testikels en in de schildklier. Dit type zorgt voor lokale omzetting van T4 naar T3 wat een centrale rol speelt in de negatieve feedback in regulatie van de hypothalamus-hypofyse-schildklier-as. Type III-deïodinase wordt gevonden in foetaal weefsel en in de placenta. Het metaboliseert T4 naar reverse T3 (rT3) en T3 naar T2 om daarmee de activiteit van schildklierhormoon te onderdrukken (38,39).

Stoornissen in deïodering van T4 naar T3 door (partiele) synthedefecten kunnen op verschillende niveaus ontstaan als gevolg van kleine genetische variaties (single nucleotide polymorfisme, of SNPs).

Mutaties in het selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SECISBP2/ SBP2) verstoren de inbouw



**Figuur 3.** Metabolisme van schildklierhormonen T4, T3, rT3 en T2 via deiodases D1, D2 en D3. Gebaseerd op (39).



**Figuur 4.** Diverse oorzaken van afwijkende FT4/FT3-verhoudingen in relatie tot TSH. Gebaseerd op (45).

van selenocysteïne in deiodinases wat leidt tot conformatieverandering en verminderde enzymatische werking. Patiënten met deiodase synthedefecten presenteren zich met een laag/ normaal T3, bij een verhoogd T4 (en rT3). TSH wordt met name gereguleerd door T3 concentraties en is bij deze patiënten dan ook licht verhoogd. Klinisch kunnen patiënten zich presenteren met vertraagde groei en puberteit, failure to thrive, mentale retardatie, onvruchtbaarheid, myopathie, slechthorendheid, lichtgevoeligheid en immuundeficiëntie (37,40). Naast genetische varianten kan de omzetting van T4 in T3 ook geremd worden ten gevolge van medicatie als glucocorticosteroiden,  $\beta$ -blokkers (effectief om klachten te onderdrukken van hyperthyreoïdie), amiodarone en propylthiouracil (PTU) wat kan leiden tot hogere FT4 waarden. PTU remt zowel in de schildklierfollikel als perifeer de omzetting van T4 in T3 door inhibitie van 5'-deiodinase. Het werkzame deel van propylthiouracil is de thio-ureumgroep. Het gaat tevens via competitieve remming van het enzym thyroperoxidase (TPO) in de schildklier de vorming van schildklierhormonen tegen door jodering van thyreoglobuline te remmen.

### 3) Defecten in werkingen van schildklierhormoon (signaaltransductie)

De biologische werking van het schildklierhormoon wordt hoofdzakelijk tot stand gebracht door binding van T3 aan specifieke schildklierhormoon-receptoren in de nucleus.

In theorie kan de signaaltransductie verstoord raken door een intracellulair transportdefect van schildklierhormoon naar de receptor in de nucleus. Tot op heden zijn nog geen patiënten beschreven met een dergelijk defect van het transportmechanisme.

Wat wel voorkomt zijn signaaltransductie defecten als gevolg van schildklierhormoon-receptor mutaties. Deze meest voorkomende categorie van schildklierhormoon-resistentie resulteert in een verminderde intracellulaire werking van het actieve hormoon T3. Resistentie werd voor het eerst geïdentificeerd in 1967 en is geassocieerd met genmutaties in een van de twee genen van de schildklierhormoon-receptor.

Thyroid Receptor  $\alpha$  en Thyroid Receptor  $\beta$  worden gecodeerd door respectievelijk het THRA en het THRB gen en kennen beide drie splice-varianten. Slechts vier varianten ( $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  en  $\beta 3$ ) kunnen schildklierhormoon

binden. TR- $\alpha 1$  komt verhoogd tot expressie in hart- en skeletspieren, maag-darm kanaal en centraal zenuwstelsel. TR- $\alpha 2$  en TR- $\alpha 3$  kunnen geen schildklierhormoon binden.

TR- $\beta 1$  komt voornamelijk tot expressie in de lever, nier en schildklier. Expressie van TR- $\beta 2$  is voornamelijk beperkt tot de hypothalamus, hypofyse, retina en binnenoor. TR-  $\beta 3$  komt tot expressie in hart en nieren (41, 42).

Schildklierhormoon-receptor beta (THRB) gedefecten komen het meest voor (85% van de mutaties) met een incidentie van 1:40.000 (37). Naast sporadische 'de novo' mutaties wordt het merendeel, ca 80%, dominant overgeërfd. Inmiddels zijn meer dan honderd verschillende mutaties beschreven (43). Deze gedefecten gaan gepaard met een verhoging van FT4, T3 (en rT3) met een niet onderdrukt TSH, waarbij er veelal sprake is van struma, gecombineerd met gejaagdheid en tachycardie. Patiënten hebben daarnaast een verhoogd risico op het ontwikkelen van auto-immuun thyreoïditis.

Schildklierhormoon-receptor alpha (THRA) gedefecten zijn zeldzamer (15% van de mutaties). Afwezigheid van een THRB-mutatie in een patiënt sluit de diagnose schildklierhormoonresistentie dus niet uit. In tegenstelling tot THRB is THRA niet betrokken bij de feedback-regulatie van de hypothalamus-hypofyse-schildklier-as. De schildklierparameters zijn dan ook anders dan die bij een THR-beta fenotype en vertonen mildere afwijkingen. Binnen de weefsels waar TR- $\alpha 1$  tot expressie komt veroorzaakt de mutatie hypothyreoïdie kenmerken. Patiënten hebben een laag-normaal T4, een hoog-normaal T3, en zeer laag rT3, met normale tot licht verhoogde TSH-concentraties. De verhouding T3/T4 is hierdoor veelal verhoogd evenals de T3/rT3 ratio (44).

### Conclusie

Laboratoriumdiagnostiek naar de schildklierfunctie wordt veelvuldig aangevraagd en is over het algemeen goed interpreteerbaar en passend bij de kliniek van de patiënt. In sommige patiënten kunnen FT4 en TSH-waarden onverwacht uit verhouding liggen en/ of niet overeenstemmen met de kliniek (Figuur 4). Om onnodige onderzoeken en behandelingen te voorkomen is een gestructureerde aanpak nodig. De meest voor de hand liggende oorzaken en verklaringen van afwijkende schildklierparameters dienen te worden uitgesloten; waaronder fysiologische veranderingen als leeftijd, zwangerschap, niet-schildklierziekte (non-thyroidal illness) en medicatiegebruik. Alvorens zeldzamere verworven en genetische afwijkingen als schildklierhormoonresistentie te onderzoeken dient eerst interferentie van de laboratoriumassays (TSH en FT4) te worden uitgesloten. Het gebruik maken van een andere methode en of analyser kan hierbij goed helpen, evenals verdunningsexperimenten bij sommige methoden en in enkele gevallen HAMA-blocking tubes.

Dit artikel heeft een overzicht gegeven van de meest voorkomende oorzaken van afwijkende schildklierparameters, met patiëntencasus ter ondersteuning. Valkuilen liggen op de loer en oplettendheid is dan ook geboden.



### *Schildklierhormoonresistentiesyndroom bij zwangerschap*

Een jonge zwangere vrouw wordt naar een Universitair Medisch Centrum verwezen door de verloskundige ivm zwangerschap bij schildklierhormoonresistentie. Deze schildklierhormoonresistentie is ontdekt bij een medische keuring waarbij een vergrootte schildklier is gevonden. Haar vader was reeds bekend met de heterozygote mutatie c.941C>T (p.Ser314Phe) in het THRB-gen, welke ook kon worden bevestigd bij zijn zwangere dochter. Het schildklier resistentiesyndroom leidt tot verhoogde FT4 en FT3 waarden met normaal tot licht verhoogd TSH. Er is meestal een wisselende gevoeligheid van de eindorganen voor T4. Zo kan het leiden tot een tachycardie (zoals bij vader, waarvoor behandeling met beta-blokkers nodig kan zijn). Mevrouw heeft een uitstekende mentale ontwikkeling. Ze voelt zich qua thyreotoxische klachten niet anders dan buiten de zwangerschap en heeft nooit last van de keel ondanks het struma. De TSH is 0,72 mIU/l (normaal) bij een verhoogde FT4 van 37 pmol/l, Totaal T4 is 234 nmol/l en FT3 13,3 pmol/l. De zwangere heeft enkel wat hogere concentraties schildklierhormoon, maar dit heeft wel effect op het nog "normale" kind tijdens de zwangerschap. De kans is 50% dat het kind ook de mutatie heeft.

De vraagstelling aan het UMC is advies t.a.v. het schildklierresistentiesyndroom in de zwangerschap en begeleiding van schildklierfunctie. Door de ouders is bewust afgezien van prenatale diagnostiek i.v.m. kans op miskraam en het gebrek aan een werkelijke noodzaak hiertoe. De vraag doet zich voor of het nodig is moeder preventief te behandelen met een syntheseremmer PTU om het kind te beschermen tegen de verhoogde FT4 waarden die de placenta passeren.

Stel de foetus is aangedaan en heeft zelf ook schildklierhormoonresistentie dan is het met name in beginsel gebaat bij hoge FT4 (en FT3) spiegels. In dit geval zal moeder zeker niet met PTU moeten worden behandeld om een iatrogene hypothyreoïdie te voorkomen. Voor eventuele tachycardie van het kind kan dan een beta-blokker via de moeder worden overwogen.

Stel dat het kind niet is aangedaan: Uitgaande van een placenta passage 25% van FT4 en FT3 wordt dan een gezonde foetus aan relatief hoge maternale spiegels blootgesteld. Deze zijn echter niet zodanig hoog dat daar een ernstige hyperthyroxinemie met foetale tachycardie als gevolg bij valt te verwachten (cf. kinderen van moeders met een onbehandelde Graves). Mogelijk is er neonataal wel een (tijdelijke) suppressie van de TSH, waarvoor na enige tijd (tijdelijk) thyroxine (FT4) suppletie aan de foetus nodig is. Aanvankelijk zal neonataal eventueel juist sprake zijn van een verhoogd FT4 bij de foetus dat niet behandeld kan worden met PTU omdat het FT4 afkomstig is van moeder.

Aangezien behandelen van de foetus "via de moeder" met PTU niet aangewezen zou zijn als het kind zelf ook schildklierhormoonresistentie zou hebben, wordt geen PTU-behandeling gestart.

De FT4-waarde van moeder daalt naarmate de zwangerschap vordert (22 pmol/l), het opgelopen TBG beschermt moeder en kind als het ware tegen erg hoge FT4-spiegels. Opmerkelijk is wel dat de TSH van moeder niet stijgt (1,6 mIU/l), hetgeen niet geheel kan worden verklaard. Anti-TPO en anti-TSH-receptor zijn niet verhoogd.

De foetus heeft geen struma, wat steun zou geven voor schildklierhormoonresistentie, maar afwezigheid van struma sluit dit niet uit.

Het advies wordt gegeven om eenmaal bij geboorte direct diagnostiek in te zetten op THRB-gen en FT4 en TSH uit navelstrengbloed. Bij een verhoogd neonataal FT4/ FT3 dient geen PTU of thiamazol gegeven te worden want dit is:

(I) ofwel afkomstig van moeder en dus tijdelijk (foetus niet aangedaan) en een syntheseremmer helpt niet in een dergelijk geval (II) ofwel (mede) passend bij schildklierhormoonresistentie bij de foetus zelf (de verwachting is na enige tijd een normaal tot licht verhoogd TSH bij het kind). Dan heeft de foetus die verhoogde spiegels juist nodig, al kunnen bepaalde organen daar selectief wel gevoelig voor zijn, bv. het hart; ook kunnen de spiegels aanvankelijk aan de hoge kant zijn zelfs voor een foetus met schildklierhormoonresistentie.

Een meisje wordt geboren bij een termijn van 35 2/7 week, gewicht: 1855 gr met spontane partus bij gebroken vliezen en een beeld van pre-eclampsie. Het meisje doet het goed, gedraagt zich als andere pre-dysmatuuren maar heeft hele hoge FT4-waarden met normaal (zeker niet verlaagd TSH).

Het FT4 stijgt van 37 pmol/l naar 70 pmol/l, zonder daling van het TSH. Dit kan duiden op een schildklierhormoonresistentie. Ze is klinisch niet hyperthyreoïd, en dus is er geen indicatie voor strumazol. Bij een onderliggende THRB-mutatie heeft ze juist een hoog FT4 nodig voor adequate cerebrale ontwikkeling. Als kind dezelfde mutatie heeft als moeder wordt verwacht dat het FT4 hoog zal blijven met een normaal-hoog TSH en moet het kind niet behandeld worden met strumazol. Eventuele tachycardie dienen te worden behandeld met een beta-blokker.

Indien ze niet de mutatie van moeder heeft dan is het hoog FT4 waarschijnlijk te verklaren door het langzaam klaren van het T4 van moeder, dat verklaart ook de TSH-daling en dysmaturiteit.

Zolang het kind niet klinisch hyperthyreoïd was en het TSH aantoonbaar bleef en het FT4 dalende was, hoefde er niet met strumazol behandeld te worden. Indien er wel klinische verschijnselen waren van hyperthyreoïdie kon behandeling met strumazol worden overwogen.

Uiteindelijk werd de diagnose schildklierhormoonresistentie ook bevestigd bij het kind (heterozygote mutatie c.941C>T p.(Ser314Phe) in het THRB-gen).

## Referenties

1. Crilly M. Thyroxine adherence in primary hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9420):1558.
2. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract*. 2014; 20(6):589-96.
3. Schoenmakers N, Moran C, Campi I, Agostini M, Bacon O, Rajanayagam O, et al. A novel albumin gene mutation (R222I) in Familial Dysalbuminaemic Hyperthyroxinaemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1381-6
4. Cartwright D, O'Shea P, Rajanayagam O, Agostini M, Barker P, Moran C, Macchia E, et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: a persistent diagnostic challenge. *Clin Chem*. 2009;55(5):1044-6.
5. Ryan JB, Brennan SO, Potter H, Wolmarans L, Florkowski CM, George PM. Familial dysalbuminaemic hyperthyroxinaemia: a rapid and novel mass spectrometry approach to diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(Pt 4):504-7.
6. Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:375-383.
7. Stockigt JR, Lim CF. Medications that distort in vitro tests of thyroid function, with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:753-67.
8. Mendel CM, Frost PH, Cavalieri RR. Effect of free fatty acids on the concentration of free thyroxine in human serum: the role of albumin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:1394-9.
9. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:1259-64.
10. Bjerner J. Human anti-immunoglobulin antibodies interfering in immunometric assays. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65:349-64.
11. Kaplan IV, Levinson SS. When is a heterophile antibody not a heterophile antibody? When it is an antibody against a specific immunogen. *Clin Chem*. 1999;45:616-8.
12. Ross HA, Menheere PP, Thomas CM, Mudde AH, Kouwenberg M, Wolffenbuttel BH. Interference from heterophilic antibodies in seven current TSH assays. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:616.
13. 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.
14. Despre's N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem*. 1998, 44:3 440-454.
15. Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. Biotin Treatment Mimicking Graves' Disease. *NEnglJMed*. 2016;375:704-706.
16. Oostendorp M, Lentjes EG. Utility of dilution tests in investigating interference in the free thyroxine assay. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):e4-e6.
17. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23(6):793-800.
18. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):723.
19. Melick EJM van, Wilting I. Lithium en de schildklier: vaak vertraging, soms versnelling. *Psyfar*. 2009;3:10-14.
20. Leidraad interactie klinisch-chemische parameters en genesmiddelengebruik. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2017;42:37-49.
21. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:563-568.
22. Melmed S, Nademanee K, Reed AW, Hendrickson JA, Singh BN, Hershman JM. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53:997-1001.
23. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22:240-254.
24. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79: 121-127.
25. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med*. 1991;91:607-511.
26. Brennan M, Erickson D, Carney J, Bahn R. Nongoitrous (Type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid*. 2009;5(3):177-183.
27. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):63-73.
28. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205:1-13.
29. Beckett GJ. Thyroid function and thyroid function tests in non-thyroidal illness. *CPD Bulletin: Clin Biochem*. 2006;7:107-16.
30. Franklyn JA, Black EG, Betteridge J, Sheppard MC. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:1368-1371.
31. Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem*. 1996;42:188-192.
32. Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:1214-1222.
33. Hooper MJ. Diminished TSH secretion during acute non-thyroidal illness in untreated primary hypothyroidism. *Lancet*. 1976;1:48-49.
34. Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, Stevenaert A, Beckers A. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *European Journal of Endocrinology*. 2003;148:433-442.
35. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. TSH secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:597-606.
36. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(6):745-62.
37. Gurnell M, Visser T, Beck-Peccoz P, et al. Resistance to thyroid hormone. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology*, 6th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA. 2010;1745-1759.
38. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2006;116:2571-9.
39. Darras VM, Van Herck SLJ. Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans. *J Endocrinol*. 2012;215:189-206.
40. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest*. 2010;120:4220-35.
41. Orgiazzi J. A girl and her father have resistance to thyroid hormone due to a mutation of the thyroid receptor 1. *Clin Thyroidol*. 2016;28(3):68-71.
42. Cheng SY. Thyroid hormone receptor mutations and disease: beyond thyroid hormone resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(4):176-82.

43. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, et al. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *Eur Thyroid J.* 2014;24(3):407-9.
44. Moran C, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Offiah A, Kydd A, et al. An adult female with resistance to thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor  $\alpha$ . *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4254-61.
45. Gurnell M, Halsall DJ, Krishna Chatterjee V. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol* 2011;74:673-678.

## Summary

*Lansbergen GWA, Frasa MAM, Lentjes EGWM. Thyroid hormone tests and pitfalls; attention is warranted. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2017;42:89-99.*

Thyroid hormone tests are the most requested tests in the laboratory in both 1st, 2nd and 3rd line healthcare. In general, results of free thyroxine (FT4) and Thyroid Stimulating Hormone (TSH) match with the clinical status of the patient and can be well interpreted. Confusion arises when laboratory results show an abnormal FT4/TSH ratio or do not clinically match with the expectations. It is therefore important to investigate whether there is any potential disturbing factor such as a method interference, change in physiology such as in pregnancy, or in newborns, a disease that is not related to the thyroid (non-thyroidal illness) or use of drugs. Other causes may be rare genetic and acquired disorders such as thyroid hormone resistance or a TSH-producing adenoma. Even rarer are defects in thyroid hormone transport and metabolism. This article discusses several pitfalls around thyroid hormone diagnostics supported by case studies.

Keywords: Thyroid laboratory diagnostics, pitfalls, interference, non-thyroidal illness, TSH-oma, thyroid resistance