

Falso hipertiroidismo franco por interferencia en inmunoanálisis

False overt hyperthyroidism by interference in immunoassay

A pesar del gran avance en la sensibilidad y la especificidad de las técnicas de laboratorio, aún se presentan casos de discrepancia clínico-bioquímica relevante en algunos pacientes. A continuación se describe un caso de interferencia técnica en el laboratorio.

Se trata de un paciente varón de 38 años que como antecedentes patológicos presentaba una adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (XLAD), confirmada mediante estudio genético y de ácidos grasos. Asimismo, los análisis y la clínica eran compatibles con insuficiencia suprarrenal. Desde entonces realizaba tratamiento con hidrocortisona a dosis bajas, 15 mg al día, repartido en 2 tomas, persistiendo asintomático. Era seguido clínicamente por endocrinología de nuestro centro desde 2010. El paciente había participado en diferentes ensayos clínicos para pacientes con XLAD, recibiendo diferentes fármacos antioxidantes. En enero de 2016, se practicó una exploración bioquímica de función tiroidea que objetivaba los siguientes resultados: tirotrópina 0,07 mIU/ml (valores de referencia: 0,30-5 mIU/ml), y tiroxina libre 3,89 ng/dl (valores de referencia: 0,93-1,7 ng/dl). El paciente negaba toda clínica de hipertiroidismo, siendo la exploración física normal.

Ante la discordancia clínico-bioquímica se preguntó al paciente sobre el tratamiento que recibía, informando de que estaba participando en un ensayo clínico con biotina (300 mg/día). La bibliografía consultada confirmó que la biotina puede provocar interferencias en los ensayos de laboratorio que utilicen anticuerpos (Ac) o antígenos (Ag) conjugados con biotina en sus reacciones. Ese era el caso en los primeros resultados de TSH y T4L obtenidos con reactivos TSH y FT4 II (Roche diagnostics®, Modular E170). Por este motivo, se decidió repetir el estudio de la función tiroidea por otro inmunoanálisis quimioluminiscente alternativo para TSH y FT4 (Siemens, ADVIA Centaur®), en el que se utiliza éster de acridinio para el marcaje de la reacción. Los resultados fueron: T4L 1,03 ng/dl (valores de referencia: 0,89-1,76 ng/dl) y TSH 2,340 mIU/ml (valores de referencia: 0,550-4,780 mIU/ml). Se descartó el hipertiroidismo y se confirmó la interferencia técnica de laboratorio.

La vitamina B⁸ o vitamina H o biotina, es una vitamina hidrosoluble del grupo B, que se encuentra en pequeñas cantidades en numerosos alimentos. La biotina actúa como cofactor de enzimas carboxilasas, como las siguientes: la acetil-CoA carboxilasa que participa en la biosíntesis y elongación de los ácidos grasos; la piruvato carboxilasa que interviene en la gluconeogénesis; la metilcrotonil-CoA carboxilasa esencial para la degradación de la leucina y la propionil-CoA carboxilasa. Aunque los mamíferos no pueden sintetizar biotina, su déficit es muy raro, ya que está presente en gran variedad de alimentos vegetales y animales¹. Las dosis diarias recomendadas para adultos son de 30 µg/día de biotina². Se indica su suplementación en estados carenciales y en la gestación. Algunos estudios relacionan la suplementación con biotina con mejoría del control metabólico en ratas diabéticas^{1,3}. Asimismo, se uti-

liza para el tratamiento de la alopecia. También se utiliza, como en el caso descrito, para el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva y la adrenomielseopatía⁵, a altas dosis (300 mg/día), de hasta 10.000 veces superiores a la dosis diaria recomendada en el adulto sano.

A pesar de los avances tecnológicos y disponer de ensayos de laboratorio cada vez más sensibles, se dan situaciones de discrepancia clínico-bioquímica. Los Ac que provocan interferencias en los inmunoensayos (Ac heterófilos, factor reumatoide, etc.) pueden provocar discrepancias en la medida de las hormonas tiroideas^{6,7} o incluso en múltiples hormonas de forma simultánea⁸.

En general, las investigaciones de interferencias deben incluir: repetir la determinación, hacer análisis con diluciones, añadir inmunoglobulinas para bloquear los anticuerpos interferentes o bien utilizar un inmunoanálisis alternativo, siendo este último el medio más fácil y rápido para evaluar la existencia de posible interferencia^{6,7}.

En el caso que se describe, el paciente presentaba unos valores compatibles con hipertiroidismo sin clínica alguna y tomaba altas dosis de biotina, sospechándose la presencia de una interferencia analítica.

La biotina es un elemento que emplean algunos kits comerciales en sus ensayos por su facilidad de unión a Ac y en menor medida, al antígeno. Los inmunoensayos que la utilizan pueden presentar interferencia por biotina.

La TSH se determina por inmunoanálisis no competitivo o inmunométrico (tipo sándwich), que utiliza 2 Ac monoclonales diferentes, que se fijan a distintas partes del Ag. Uno generalmente está en soporte sólido y el otro Ac está marcado. El inmunoanálisis TSH y FT4 II de Roche diagnostics, para el análisis de TSH, utiliza Ac biotinilados monoclonales TSH-específicos y Ac monoclonales TSH-específicos marcados con quelado de rutenio, que reaccionan para formar el complejo (sándwich). Tras la adición de la estreptavidina, el complejo se liga a la parte sólida, por interacción entre la biotina y la estreptavidina. Las micropartículas son magnéticamente capturadas por un electrodo y al aplicar voltaje se induce la quimioluminiscencia, que es el parámetro que se mide. Concentraciones de biotina mayores de 25 µg/l falsean el resultado, compitiendo con los Ac biotinilados en su sitio de unión con la estreptavidina, provocando falsa baja señal (valores falsamente bajos de TSH). Para la determinación de T4L se utiliza un inmunoanálisis competitivo con Ac monoclonales antitiroxina, siendo la T4 la biotinilada. Las altas concentraciones de biotina producen una reducción de la luz generada, siendo esta inversamente proporcional a la concentración de la parte libre del analito. Así, las altas concentraciones de biotina producen interferencia positiva con T4L⁹.

Cuando se emplea un inmunoanálisis que no utiliza biotina (como el Advia Centaur®, Siemens), desaparece la interferencia, mostrando el resultado real de la función tiroidea del paciente.

Las interferencias en los inmunoensayos requieren una vigilancia constante y una buena comunicación entre los profesionales del laboratorio y los clínicos. A pesar de ser una situación excepcional, ambos deben ser conscientes de la existencia de posibles interferencias y la necesidad revisar los resultados con la clínica antes de iniciar intervenciones o tratamientos innecesarios.

Bibliografía

1. Valdés-Ramos R, Guadarrama-López A, Martínez-Carrillo E, Benítez-Arciniega A. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;1:54–63.
2. Zemleni J, Kuroishi T. Biotin *Adv Nutr*. 2012;3:213–4.
3. Xiang X, Liu Y, Zhang X, Wang Z. Effects of biotin on blood glucose regulation in type 2 diabetes rat model. *Wei Sheng Yan Jui*. 2015;44:185–9.
4. Famenini S, Goh C. Evidence for supplemental treatments in androgenetic alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:809–12.
5. Sedel F, Bernard D, Mock DM, Tourbah A. Targeting demyelination and virtual hypoxia with high-dose biotin as treatment for progressive multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. 2015, pii: S0028-3908(15)30073-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.028> [Epub ahead of print].
6. Kellogg MD, Law T, Huang S, Rifai N. A Girl with goiter and inappropriate thyroid-stimulating hormone secretion. *Clin Chem*. 2008;54:1242–7.
7. Van der Watt G, Haarburger D, Berman P. Euthyroid patient with elevated serum free thyroxine. *Clin Chem*. 2008;54:1239–47.
8. Gulbahar O, Konca Degertekin C, Akturk M, Yalcin MM, Kalan I, Atikeler GF, et al. A case with immunoassay interferences in the measurement of multiple hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2147–53.
9. Kwok JS, Chan IH, Chan MH. Biotin interference on TSH and free thyroid hormone measurement. *Pathology*. 2012;44:278–80.

Olga Simó-Guerrero^{a,*}, Gabriel Giménez-Pérez^b,
Assumpta Recasens-Gracia^b, Carme Villà-Blasco^a
e Ignasi Castells-Fusté^b

^a *Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España*

^b *Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: osimo@fhag.es