

De interpretatie van de bepaling van thyreïdstimulerend hormoon (TSH)

W.M. WIERSINGA

Schildklierziekten komen vaak voor. In de volwassen populatie is de incidentie van hypothyreoïdie en thyreotoxicosis 3,5 respectievelijk 0,8 per 1000 vrouwen per jaar; voor mannen zijn deze getallen 0,6 respectievelijk < 0,1.¹ Vrijwel iedere arts wordt dan ook regelmatig geconfronteerd met de vraag of de schildklierfunctie van zijn of haar patiënt wel normaal is. De bepaling van thyreïdstimulerend hormoon (TSH) is de geschiktste test om die vraag te beantwoorden: de diagnostische accuratesse daarvan ten aanzien van een abnormale schildklierfunctie is erg hoog, getuige een sensitiviteit van 98,9%, een specificiteit van 94,3%, een positief voorspellende waarde van 83,9% en een negatief voorspellende waarde van 99,7%.² De uitslag van de TSH-bepaling is meestal makkelijk te interpreteren. Desondanks is er een aantal voetangels en klemmen, maar dat is bij iedere laboratoriumtest zo.

Dit commentaar wil een praktische leidraad geven voor het beoordelen van de TSH-waarde. Hierbij is het van belang onderscheid te maken tussen de diagnostische vraag naar de schildklierfunctie bij een nog onbekende patiënt en die bij een reeds bekende schildklierpatiënt (follow-up van ingestelde therapie). Maar allereerst: wat is een normale TSH-waarde?

REFERENTIEWAARDEN VAN TSH

Het vaststellen van referentiewaarden van TSH is geen eenvoudige zaak. Een van de betrouwbaarste studies is de 'National health and nutrition examination survey' (NHANES III), die representatief is voor de bevolking van 12 jaar en ouder in de Verenigde Staten.³ De referentiepopulatie bestond uit 13.344 ziektevrije personen; uitgesloten waren personen met schildklierziekte, struma, schildkliermedicatie, antistoffen tegen schildklierperoxidase (TPO-antistoffen), zwangerschap, of gebruik van androgenen of oestrogeen. TSH werd gemeten met een immunochemiluminometrische bepaling. Omdat de TSH-waarden geen normale verdeling hebben, wordt bij de berekening van gemiddelde en SD logaritmische transformatie toegepast. In de referentiepopulatie was de gemiddelde TSH-waarde: 1,50 mE/l; de mediane TSH-waarde: 1,39 mE/l, en het referentie-interval ($P_{2,5}$ - $P_{97,5}$): 0,45-4,12 mE/l, zonder relevante verschillen tussen mannen en vrouwen. Alleen bij personen ouder dan 60 jaar stijgt de mediaan en wordt het

Zie ook de artikelen op bl. 1153, 1159 en 1162.

interval breder; in de leeftijdsklasse 70-79 jaar is de mediaan 1,76 mE/l en het referentie-interval 0,45-5,90 mE/l. Deze waarden komen goed overeen met die van andere grote studies en het in ons laboratorium gehanteerde referentie-interval van 0,4-4,0 mE/l. In Nederland vindt bepaling van de TSH-concentratie in vrijwel alle laboratoria plaats met behulp van de immunometrische methode en de uitslagen zijn onderling goed vergelijkbaar volgens gegevens van de landelijke werkgroep Bindingsanalyse. Soms wordt een wat breder referentie-interval van 0,3-6,0 mE/l opgegeven, afhankelijk van de samenstelling van de onderzochte populatie en de statistische bewerking van de waargenomen TSH-waarden.

Tegenwoordig wordt meer en meer aandacht besteed aan individuele referentiewaarden, omdat de spreiding van TSH-waarden binnen één persoon ongeveer de helft kleiner is dan de spreiding van TSH-waarden in de normale populatie.⁴ Van een statistisch significant verschil in TSH tussen twee bloedafnamen bij dezelfde persoon is slechts sprake als er een verschil is van tenminste 0,75 mE/l (95%-BI: 0,2-1,6).

INTERPRETATIE VAN DE TSH-UITSLAG BIJ EEN NOG ONBEKENDE PATIËNT

Er zijn drie mogelijke uitslagen: de TSH-waarde ligt binnen, onder of boven het referentie-interval. Een TSH-waarde buiten het referentie-interval dient gevolgd te worden door bepaling van de concentratie van vrij thyroxine (FT_4) in serum. Dit is noodzakelijk om een juiste diagnose te kunnen stellen (figuur) en om de ernst van de schildklierfunctiestoornis te kunnen inschatten, hetgeen belangrijk kan zijn voor het therapeutisch handelen. Het eenvoudigst en het kosteneffectiefst is het laboratorium te machtigen een FT_4 -bepaling te verrichten in de monsters met een afwijkende TSH-waarde.

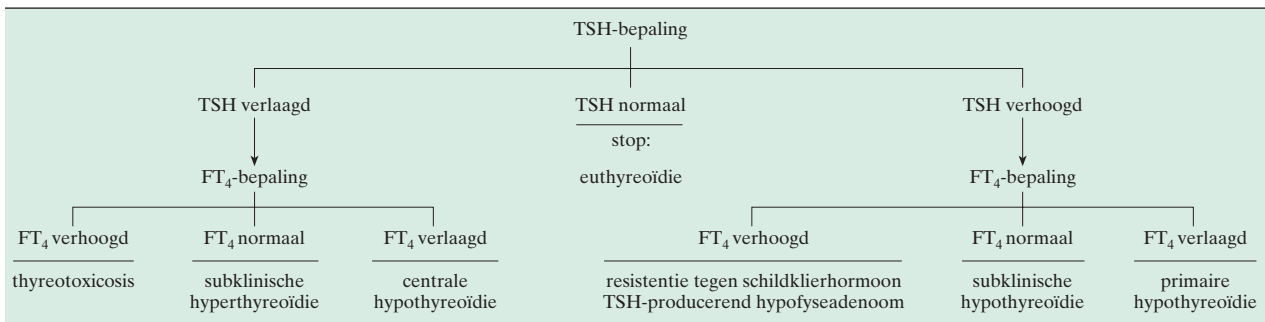
Uitslag TSH: normaal. Indien de TSH-uitslag binnen het referentie-interval valt, zijn er 3 mogelijkheden.

– Euthyreïdie is aanwezig in meer dan 99% van de gevallen.

– Centrale hypothyreoïdie kan worden gemist, omdat hierbij de TSH-waarde niet altijd verlaagd is, maar ook normaal en soms licht verhoogd (tot 15 mE/l) kan zijn;⁵ dit is te verklaren uit een afname in de biologische activiteit van TSH onder behoud van zijn immunologische reactiviteit. Doorgaans zijn er echter voldoende aanknopingspunten om een hypothalame of hypofysaire

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Endocrinologie en Metabolisme, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Prof.dr. W.M. Wiersinga, internist-endocrinoloog
(w.m.wiersinga@amc.uva.nl)



Stroomdiagram voor de diagnostiek van de schildklierfunctie bij een nog onbekende patiënt: waarschijnlijkheidsdiagnosen op basis van serumwaarden van thyreoïdstimulerend hormoon (TSH) en vrij thyroxine (FT₄).

aandoening te vermoeden: de klinische presentatie betreft klachten en verschijnselen van een ruimte-innemende afwijking in de sella turcica en/of overproductie van een hypofysehormoon. Doordat gonadotrope hormonen al in een vroeg stadium uitvallen, vóór het TSH, maakt het bestaan van een normale menstruele cyclus bij de vrouw en een normale potentie bij de man een centrale hypothyreoïdie onwaarschijnlijk.⁶ Bij blijvend klinisch vermoeden is een FT₄-bepaling geïndiceerd. Routinematige bepaling van FT₄ bij een normale TSH-uitslag is niet kosteneffectief gezien de zeer lage incidentie van centrale hypothyreoïdie (2,7 per 100.000 personen per jaar).⁷

– Een TSH-waarde van > 2 mE/l bij vrouwen hangt samen met een verhoogde kans om in de toekomst hypothyreoïdie te ontwikkelen.¹ Als bijvoorbeeld de TSH-uitslag niet 2,5, maar 5,0 mE/l is, neemt de kans toe van 1 naar 4%. Bij aanwezigheid van TPO-antistoffen neemt de kans sterker toe. Dit betekent niet dat behandeling met levothyroxine aangewezen is bij personen met een hoog-normale TSH-uitslag. Een recent gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij personen met specifieke klachten en een normale TSH-concentratie liet geen enkel nuttig effect zien van behandeling met levothyroxine.⁸

Uitslag TSH: verlaagd. De analytische gevoeligheid van de huidige deredegeneratie-TSH-bepalingen is 0,01 mE/l; dit garandeert een functionele gevoeligheid van tenminste 0,10 mE/l. Hierdoor is het mogelijk geworden een betrouwbaar onderscheid te maken tussen een normale en een verhoogde schildklierfunctie in een enkel bloedmonster. Er zijn echter meer oorzaken voor een verlaagde TSH-uitslag dan thyreotoxicosis (bijvoorbeeld ziekte, hoge doses prednison). Wel geldt: hoe lager de TSH-concentratie, hoe hoger de kans op thyreotoxicosis.

– TSH verlaagd en FT₄ verhoogd. Thyreotoxicosis is in dat geval met bijna 100% waarschijnlijkheid aangetoond.

– TSH verlaagd en FT₄ normaal. Deze uitslag past bij subklinische hyperthyreoïdie. Echter, een aanvullende bepaling van trijoodthyronine (T₃) is geïndiceerd om het bestaan van een T₃-toxicosis uit te sluiten. T₃-toxicosis komt vooral voor bij een nodulair struma en een beginnende Graves-hyperthyreoïdie. Andere oorzaken zijn

hoge doses glucocorticoiden en het ‘sick euthyroid syndrome’ bij ernstig zieke patiënten. Vindt men geen aanwijzingen voor een onderliggende schildklier-aandoening, dan is het verstandig de TSH-bepaling na enkele maanden te herhalen: in 55% van de gevallen is de TSH-waarde dan spontaan genormaliseerd.

– TSH en FT₄ beide verlaagd. Uitslagen passen bij centrale hypothyreoïdie. Een enkele maal is er sprake van het ‘sick euthyroid syndrome’.

Uitslag TSH: verhoogd. Ook hier geldt: hoe hoger het TSH, hoe groter de kans op het bestaan van een primaire hypothyreoïdie.

– TSH verhoogd en FT₄ verlaagd. Primaire hypothyreoïdie is dan met grote waarschijnlijkheid aangetoond. Bij TSH-waarden van 5-15 mE/l kan er in enkele gevallen centrale hypothyreoïdie bestaan of het ‘sick euthyroid syndrome’.

– TSH verhoogd en FT₄ normaal. De uitslagen wijzen op subklinische hypothyreoïdie en wettigen bepaling van TPO-antistoffen. Het risico op progressie naar een manifeste hypothyreoïdie is erg hoog: bij vrouwen met een verhoogde TSH-uitslag en positieve antistoffen is de oddsratio 38 (95%-BI: 22-65).⁵ Follow-up is gewenst; spontane normalisatie van de TSH-concentratie treedt op bij slechts 5% van de patiënten. Bij klachten of risicofactoren voor hart- en vaatziekten is een behandeling met thyroxine te overwegen. Het bestaan van klachten en verbetering onder thyroxinemedicatie, ondanks een normaal FT₄, wordt begrijpelijk uit individuele referentiewaarden: de uitgangspositie van patiënt's eigen normale FT₄-concentratie (diens ‘setpoint’) bepaalt in belangrijke mate of bij een iets te lage productie van T₄ (getuige het verhoogde TSH) de FT₄-waarde onder het referentie-interval van de populatie zal uitkomen.⁴ Zelden is er sprake van het ‘sick euthyroid syndrome’.

– TSH en FT₄ beide verhoogd. Een uiterst ongebruikelijke combinatie van uitslagen, wijzend op resistentie tegen schildklierhormoon of op een TSH-producerend hypofyseadenoom.

Heterofiele antistoffen (humane antimuizenantistoffen (HAMA)) interfereren in immunometrische bepalingen waarin monoklonale muizenantistoffen worden gebruikt, resulterend in foutief verhoogde TSH-waarden.⁹ De kans hierop is afgenomen sinds de fabrikanten routinegewijs non-specifieke muizenimmunoglobulinen

toevoegen om HAMA te absorberen, maar is niet tot nul gereduceerd: interferentie wordt gezien in ongeveer 1 per 3000 patiëntenmonsters. Verstoring door HAMA is in het laboratorium makkelijk aan te tonen, maar vereist dat de arts eraan denkt. Bij een sterke discrepantie tussen TSH- en FT₄-waarden biedt overleg met de klinisch chemicus uitkomst.

INTERPRETATIE VAN DE TSH-UITSLAG BIJ EVALUATIE VAN EEN BEHANDELING

Graves-hyperthyreoïdie. Men streeft naar euthyreoidie, dat wil zeggen naar normale TSH-, FT₄- en T₃-waarden. Echter, bij de behandeling van Graves-hyperthyreoïdie kan de TSH-concentratie maandenlang onderdrukt blijven, ondanks inmiddels normale FT₄- en T₃-waarden; soms blijft de TSH-uitslag permanent verlaagd. Een plausibele verklaring hiervoor is onderdrukking van de TSH-secretie door binding van TSH-receptorstimulerende antistoffen aan de recent ontdekte TSH-receptor in de hypofyse.¹⁰ Probeert men toch een normale TSH-waarde te bereiken door verhoging van de dosis thyrostatica, dan loopt men gerede kans op het ontstaan van hypothyreoïdie (een verlaagde FT₄-concentratie bij nog steeds onderdrukte TSH-concentratie is zelfs mogelijk). Een verlaagde TSH-waarde bij de behandeling van de ziekte van Graves is dus geen betrouwbare maat voor de schildklierfunctie.

Primaire hypothyreoïdie. Bij de behandeling met levothyroxine blijkt vaak de TSH-uitslag pas te normaliseren wanneer de FT₄-concentratie hoog-normaal of licht verhoogd is.¹¹ De reden hiervan is dat de verminderde T₃-secretie door de schildklier – die normaal 20% van de dagelijkse T₃-productie levert – gecompenseerd moet worden door extra T₃-productie uit de 5'-dejodering van T₄ naar T₃ in de perifere weefsels, met name in de lever; hiervoor zijn hogere FT₄-serumconcentraties vereist dan de gemiddelde FT₄-concentratie in de normale populatie. Sommige patiënten voelen zich het best bij FT₄-spiegels die leiden tot iets verlaagde TSH-waarden. Men streeft naar laag-normale TSH-waarden en accepteert eventueel iets verlaagde waarden. Bij de instelling op levothyroxine tracht men zodoende uit te komen op een TSH-waarde tussen de 0,25 en 2,0 mE/l. Een TSH-waarde van ≤ 0,10 mE/l is beter te vermijden gezien het hiermee samenhangende risico op het ontstaan van boezemfibrilleren.

Schildkliercarcinoom. Bij gedifferentieerde schildklier carcinoomen is na volledige ablatie van de schildklier het aantoonbaar zijn van thyreoglobuline in het serum een betrouwbare aanwijzing voor nog resterend tumorweefsel, tenminste als de TSH-concentratie onderdrukt is. De dosis levothyroxine moet voldoende hoog zijn om een TSH-waarde van 0,10 mE/l of lager te bereiken. Bij patiënten met een ongunstige prognostische classificatie wordt door sommigen een streefwaarde van < 0,05 mE/l aanbevolen; het is niet aangetoond dat nog lagere waarden van < 0,01 mE/l van voordeel zijn.¹²

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Interpretation of the TSH assay. – Current immunometric TSH assays guarantee a functional sensitivity of at least 0.10 mU/l. The 95% confidence interval of TSH reference values is 0.45-4.12 mU/l; it becomes slightly broader above the age of 60 years (0.4-5.9 mU/l for 70-79 years). Interference by heterophilic antibodies in the TSH assay may give rise to spuriously elevated TSH values. The TSH assay is a very accurate diagnostic test for screening thyroid function. A normal TSH indicates euthyroidism with an accuracy of > 99%; only the rare patient with central hypothyroidism may be overlooked, but the history usually provides sufficient clues to suspect hypothalamic or pituitary disease. In case of an abnormal TSH value, a FT₄ assay should be done. Each of the six possible outcomes (decreased or increased TSH combined with a decreased, normal or increased FT₄ value) points to a specific diagnosis with an accuracy of over 90%. In the follow-up of treatment of thyroid function disorders, TSH target values are slightly different from the normal reference values. In primary hypothyroidism one aims at TSH values between 0.25 and 2.0 mU/l, but should avoid TSH values ≤ 0.10 mU/l. In differentiated thyroid cancer, following complete thyroid ablation the target value is ≤ 0.10 mU/l. A decreased TSH value in the course of treatment for Graves' hyperthyroidism does not necessarily indicate thyrotoxicosis, but may reflect persisting levels of TSH receptor stimulating antibodies.

LITERATUUR

- 1 Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
- 2 Wiersinga WM. The value of sensitive TSH measurements in clinical practice. *J Endocrinol Invest* 1986;9(Suppl 4):67-76.
- 3 Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
- 4 Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068-72.
- 5 Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3631-5.
- 6 Waase A, Belchetz PE. Unsuspected central hypothyroidism. *BMJ* 2000;321:1275-7.
- 7 Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:735-40.
- 8 Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJG, McMahon AD, et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range; randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2001;323:891-5.
- 9 Ward G, McKinnon L, Badrick T, Hickman PE. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. *Am J Clin Pathol* 1997;108:417-21.
- 10 Brokken LJS, Scheenart JWC, Wiersinga WM, Prummel MF. Suppression of serum TSH by Graves' Ig: evidence for a functional pituitary TSH receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4814-7.
- 11 Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 2001;56(Suppl 1):74-81.
- 12 Mazzaferri EL. Carcinoma of follicular epithelium. Radioiodine and other treatment outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 904-29.

Aanvaard op 2 september 2002