

LABQUIZ

Schilddklierantistoffen

N.H. (Hang) Le, B.E.B.P. (Bart) Ballieux en E.P.M. (Noortje) Corssmit

Wij bespreken de plaats van autoantistoffen tegen schildklierantigenen in de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen. Deze labquiz sluit daarbij aan op de labquiz die eerder in het NTvG is verschenen, getiteld 'Schilddklierdiagnostiek: discrepantie FT₄ en TSH' (zie www.ntvg.nl/A4167).

CASUS 1

Patiënt A, een 32-jarige vrouw, komt bij de huisarts vanwege vermoeidheid. Ze vertelt dat ze lusteloos is, dat haar gewicht is toegenomen en dat ze een droge huid heeft. Deze klachten hebben zich in de loop van enkele maanden gemanifesteerd. Uit het laboratoriumonderzoek blijkt dat de waarde van thyreoidstimulerend hormoon (TSH) verhoogd is (tijdstip 0 in tabel 1). Bij een afwijkende TSH-waarde wordt in het laboratorium standaard de waarde van vrij thyroxine (FT₄) bepaald. De FT₄-uitslag valt binnen het referentiegebied. Bij controle na 3 maanden is de TSH-waarde verder gestegen en de FT₄-waarde verder gedaald tot een laag-normale waarde (zie tabel 1). De diagnose 'subklinische hypothyreoïdie' wordt gesteld.

VRAAG CASUS 1 Welke schildklierantistoffenbepaling vraagt u aan?

- a Geen; subklinische hypothyreoïdie behoeft geen behandeling.
- b Thyreoperoxidase(TPO)-antistoffen; TPO-antistoffen zijn een onafhankelijke risicofactor voor progressie tot een manifeste hypothyreoïdie.
- c TPO- en thyreoglobuline(TG)-antistoffen; de combinatie van TPO- en TG-antistoffen is een onafhankelijke risicofactor voor progressie tot een manifeste hypothyreoïdie.
- d TSH-receptor(TSHR)-antistoffen; blokkerende TSHR-antistoffen veroorzaken hypothyreoïdie.

CASUS 2

Patiënt B, een 36-jarige vrouw, heeft sinds ruim 2 jaar de ziekte van Graves met een diffuus struma zonder orbitopathie. Patiënte is succesvol behandeld met het 'block and replacement'-regime, dat bestaat uit methimazole en levothyroxine. Door deze behandeling is er sprake van biochemische euthyreoïdie; ook na het staken van de

TABEL 1 Laboratoriumuitslagen van patiënt A en B*

bepaling	patiënt A		patiënt B		referentiewaarde
	tijdstip 0	3 maanden later	tijdstip 0	1 jaar later	
TSH	6,85	11,36	0,37	0,34	0,30-4,80 mU/l
FT ₄	14,3	12,2	19,8	17,4	12,0-22,0 pmol/l
TSHR-antistoffen			5,2	3,6	< 1,0 mU/l

FT₄ = vrij thyroxine; TSHR = TSH-receptor.

* Afwijkende waarden zijn weergegeven in rood.

behandeling is dit zo gebleven (tijdstip 0 in tabel 1). Een jaar later is patiënte zwanger (G₁P₀) en daarom komt zij bij de huisarts; ze is op dat moment 6 weken zwanger. De huisarts vraagt laboratoriumonderzoek aan en verwijst patiënte naar de gynaecoloog (zie tabel 1).

VRAAG CASUS 2 Welke schildklierantistoffenbepaling vraagt u aan in de follow-up en wanneer?

- a Geen; bij een euthyreote zwangere is geen additionele follow-up nodig.
- b TSHR-antistoffen iedere 4-6 weken bepalen; TSHR-antistoffen voorspellen het risico op foetale of neonatale schildklierfunctiestoornissen.
- c TSHR-antistoffen bepalen bij een zwangerschapsduur van 22-26 weken; TSHR-antistoffen voorspellen het risico op foetale of neonatale schildklierfunctiestoornissen.
- d TSHR- en TPO-antistoffen; de combinatie van TSHR- en TPO-antistoffen voorspelt het risico op exacerbatie van Graves-hypothyreoïdie post partum.

➤ ANTWOORDEN EN UITLEG ELDERS IN DIT NUMMER

ANTWOORDEN OP DE LABQUIZ

Schildklierantistoffen

N.H. (Hang) Le, B.E.B.P. (Bart) Ballieux en E.P.M. (Noortje) Corssmit

ANTWOORD CASUS 1: 1B IS JUIST

Patiënt A, een 32-jarige vrouw, komt bij de huisarts vanwege sinds enkele maanden bestaande vermoeidheid. Uit de anamnese en het lichamelijk onderzoek komen geen bijzonderheden naar voren. De huisarts vraagt laboratoriumonderzoek aan om onderliggende oorzaken uit te sluiten. Het laboratoriumonderzoek geeft geen afwijkende uitslagen, behalve een licht verhoogde TSH-waarde; de FT₄-waarde valt binnen de referentiewaarden. Bij controle na 3 maanden vertelt patiënte dat de klachten persisteren. De TSH-concentratie is verder gestegen bij een laag-normale FT₄-waarde.

De combinatie van een bij herhaling licht verhoogde TSH- en niet-afwijkende FT₄-waarde wijst op een subklinische hypothyreoïdie. Patiënten met subklinische hypothyreoïdie behoeven geen behandeling als ze klachtenvrij zijn. De aanwezigheid van TPO-antistoffen vergroot echter het risico op progressie tot manifeste hypothyreoïdie. Bij patiënte werden TPO-antistoffen aangetoond (101 kU/l; referentiewaarde: < 35). TPO-antistoffen zijn de meest sensitieve en specifieke marker voor chronische auto-immuungemedieerde hypothyreoïdie: Hashimotothyreoïditis.

De bepaling van TG-antistoffen is primair geïndiceerd bij de follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom (zie 'Verdieping' online). TSHR-antistoffen blokkeren de TSHR en resulteren bij enkele patiënten in subklinische of manifeste hypothyreoïdie. Bepaling van deze antistoffen kan daarom overwogen worden bij een patiënt met subklinische of manifeste

hypothyreoïdie en oogklachten die de ziekte van Graves doen vermoeden.

Bij patiënt A geven de TSH-concentratie > 6 mU/l, de TSH-stijging en de verhoogde TPO-antistoffenconcentratie een verhoogd risico op een manifeste hypothyreoïdie. Vanwege de persisterende klachten besprak de huisarts met patiënte de mogelijkheid een proefbehandeling met levothyroxine te beginnen.

ANTWOORD CASUS 2: 2C IS JUIST

Patiënt B, een 36-jarige vrouw, is sinds ruim 2 jaar bekend met de ziekte van Graves met een diffuus struma zonder orbitopathie. Patiënte is succesvol behandeld met methimazole en levothyroxine. Tijdens deze behandeling en ook na het staken ervan is er sprake van biochemische euthyreoidie. Vanwege een eerste zwangerschap, die circa 6 weken gevorderd is, komt zij bij de huisarts. De huisarts vraagt laboratoriumonderzoek aan en verwijst patiënte door naar de gynaecoloog. Het laboratoriumonderzoek laat zien dat TSHR-antistoffen nog aantoonbaar zijn (zie tabel 1).

Als een zwangere TSHR-antistoffen heeft, dient deze bepaling opnieuw verricht te worden bij een zwangerschapsduur van 22-26 weken. Maternale TSHR-antistoffen kunnen de placenta passeren en de foetale schildklierfunctie beïnvloeden. Dit kan foetale thyreotoxicose veroorzaken vanwege de stimulerende TSHR-antistoffen. Foetale hypothyreoïdie is ook mogelijk, omdat de verhouding van stimulerende, neutrale en blokkerende antistoffen gedurende de zwangerschap kan veranderen. Neonataal kan de schildklierfunctiestoornis tijdelijk aanhouden vanwege de halfwaardetijd van de TSHR-antistoffen. De moeder heeft post partum een verhoogd risico op een exacerbatie van Graves-hyperthyreoïdie, omdat de verhoogde immuuntolerantie acuut is opgeheven na de bevalling.

Voor verdieping en achtergronden, zie www.ntvg.nl/A8802

 **LEES HET ARTIKEL EN DE UITLEG OP WWW.NTVG.NL/A8802**

Reinier de Graaf Groep, Medisch Laboratorium, afd. Klinische Chemie, Delft.

Dr. N.H. Le, laboratoriumsPECIALIST klinische chemie in opleiding, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde: dr.ir. B.E.B.P. Ballieux, laboratoriumsPECIALIST klinische chemie.

Afd. Endocrinologie en Stofwisselingsziekten: dr. E.P.M. Corssmit, internist-endocrinoloog.

Contactpersoon: dr. N.H. Le (h.le@rdgg.nl).

Schildklierantistoffen

N.H. (Hang) Le, B.E.B.P. (Bart) Ballieux en E.P.M. (Noortje) Corssmit

ACHTERGROND

Autoantistoffen tegen schildklierantigenen komen frequent voor. Hashimoto-hypothyreoïdie en Graves-hyperthyreoïdie zijn beide uitersten van het spectrum van auto-immuungemedieerde schildklierziekten.^{1,2} Schildklierantistoffen worden gevormd doordat de immuuntolerantie voor schildklierantigenen wordt doorbroken. Bij het doorbreken van deze immuuntolerantie spelen genetische factoren en omgevingsfactoren een rol. De antistoffen die bij auto-immuungemedieerde schildklierziekten gevormd worden, zijn voornamelijk gericht tegen TPO, TG, en TSHR. Deze eiwitten spelen een belangrijke rol bij de productie en secretie van de schildklierhormonen thyroxine (T_4) en trijodothyronine (T_3).

THYREOPEROXIDASE

TPO is gelokaliseerd in het apicale membraan van de thyrocyt.¹⁻⁴ Het is een hemoglycoproteïne (moleculair gewicht: 102 kDa), dat essentieel is voor de synthese van schildklierhormonen. TPO katalyseert de oxidatie van jodium en de binding van TG aan tyrosylresiduen. Antistoffen die gericht zijn tegen TPO activeren complement en spelen een belangrijke rol bij de pathogenese van auto-immuungemedieerde hypothyreoïdie. Kenmerkend voor deze aandoening zijn het langzame beloop en de lymfocyttaire infiltratie in de schildklier met de vorming van zogenaamde 'thyroid-associated lymphoid tissue'.⁵ De geactiveerde B-cellen in dit weefsel produceren autoantistoffen tegen schildklierantigenen.

Het merendeel van de patiënten heeft geen klinische symptomen, een deel ontwikkelt subklinische hypothyreoïdie en een nog kleiner deel krijgt daadwerkelijk manifeste hypothyreoïdie.⁶ De kenmerkende symptomen hiervan zijn vermoeidheid, koudegevoeligheid, spierkrampen, gewichtstoename, obstipatie en een droge huid.

THYREOGLOBULINE

TG (moleculair gewicht: 660 kDa) is het voornaamste eiwit van de schildklier.¹⁻⁴ De schildklierhormonen worden gesynthetiseerd door geïodeerde tyrosineresiduen binnen het TG-eiwit te koppelen. Doordat T_4 en T_3 op deze wijze fysiek gebonden zijn aan TG, dient het eiwit niet alleen voor de synthese maar ook voor de opslag van

schildklierhormonen, als colloïd. De schildklierhormonen kunnen worden vrijgemaakt door lysosomale afbraak van TG. Bij allerlei schildklierziekten waarbij het schildklierweefsel beschadigd raakt, kunnen TG-antistoffen worden gevormd. Omdat TG specifiek in het schildklierweefsel tot expressie komt, is het een waardevolle oncologische biomarker bij de follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom.⁷

TSH-RECEPTOR

TSHR is familie van de G-eiwitgekoppelde 7-transmembraanreceptoren.¹⁻⁴ TSHR is een glycoproteïne dat verschillende signaaltransductieroutes kan activeren, waaronder cyclisch adenosine-monofosfaat (cAMP). Na binding van TSH aan TSHR op de thyrocyten worden deze gestimuleerd tot de productie en secretie van schildklierhormoon. Tevens stimuleert TSH celdgroei en vascularisatie van de schildklier. Antistoffen tegen TSHR zijn sterk gerelateerd aan Graves-hyperthyreoïdie.^{8,9} De antistoffen zijn dan overwegend stimulerend, waardoor de TSHR constitutief actief is. Over het algemeen zijn stimulerende, blokkerende en neutrale antistoffen gezamenlijk aanwezig bij een patiënt.

HYPOTHYREOÏDIE

TPO-ANTISTOFFEN

De prevalentie van hypothyreoïdie is circa 24 per 1000 patiënten.⁸ De meest voorkomende oorzaak van hypothyreoïdie in jodiumsufficiënte gebieden is auto-immuungemedieerde hypothyreoïdie: Hashimoto-thyreoïditis (90%). De bepaling van TPO-antistoffen is de meest sensitieve test.⁸⁻¹¹ TPO-antistoffen zijn bij 90% van de patiënten aantoonbaar, vaak in een hoge concentratie. TPO-antistoffen zijn echter niet specifiek voor Hashimoto-thyreoïditis. Verhoogde waarden kunnen tevens gemeten worden bij patiënten met Graves-hyperthyreoïdie, pernacieuze anemie, diabetes mellitus type 1 of andere aandoeningen die het immuunsysteem activeren. Bovendien zijn TPO-antistoffen aantoonbaar bij 10-12% van de gezonde populatie. Of de aanwezigheid van deze antistoffen een voorspellende waarde heeft voor het ontwikkelen van een auto-immuungemedieerde thyreoïditis, is nog niet opgehelderd.

Duidelijk is wel dat bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie de aanwezigheid van TPO-antistoffen een

onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van een manifeste hypothyreoïdie. Tevens wordt de bepaling van TPO-antistoffen aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hypothyreoïdie. Dit zijn onder meer patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten, met chromosomale afwijkingen (syndroom van Down, syndroom van Turner), die bepaalde medicatie gebruiken (lithium, amiodaron, interferon- α , tyrosinekinase-inhibitoren), met overmatige inname van jodium (overmatige consumptie van kelp, therapie met radioactief jodium), na thyreoïdectomie, en na bestraling van de hoofd-halsregio vanwege maligniteiten (onder andere lymfoom).¹¹ De prevalentie van subklinische hypothyreoïdie bijvoorbeeld bij patiënten met diabetes mellitus type 1 is 10%, bij patiënten met de ziekte van Addison 50% en bij patiënten die lithium gebruiken 20-30%.⁹

Zwangeren Gedurende de zwangerschap is de immunotolerantie vergroot om de aanwezigheid en groei van de foetus te faciliteren. Hierdoor is de concentratie van schildklierautoantistoffen over het algemeen verlaagd of zelfs nihil.¹² Na de bevalling is deze verhoogde immunotolerantie opgeheven. Daardoor hebben patiënten na de bevalling een hoger risico op toegenomen ziekteactiviteit. De aanwezigheid van TPO-antistoffen voorafgaand of vroeg in de zwangerschap is bovendien gecorreleerd met het ontwikkelen van een post-partumdepressie.^{9,12,13} Bij zwangeren met een subklinische hypothyreoïdie en positieve TPO-antistoffen wordt over het algemeen geadviseerd tot een minder restrictief beleid voor suppletie met levothyroxine, hoewel de bewijskracht voor dit advies laag is. Hierbij is meegewogen dat hieraan geen grote nadelen verbonden lijken en dat tijdens de zwangerschap vaak een verhoogde behoefte aan schildklierhormoon bestaat.¹⁴ Gerandomiseerde studies naar het effect van suppletie op het beloop van de zwangerschap lopen echter nog.

ANTISTOFFEN TEGEN ANDERE SCHILDKLIERANTIGENEN

Er is geen evidente klinische meerwaarde van de bepaling van TG-antistoffen bij de diagnostiek van hypothyreoïdie. TG-antistoffen zijn minder specifiek dan TPO-antistoffen. Tevens zijn TG-antistoffen aanwezig bij een groter percentage gezonde personen (20 vs. 10-12%). Slechts een minderheid van de patiënten met een aanvankelijk gestelde diagnose 'Hashimoto-hypothyreoïdie' heeft ook TSHR-antistoffen. Bij patiënten die naast hypothyreoïdie ook oogklachten ontwikkelen die verdacht zijn voor de ziekte van Graves, leidt de aanwezigheid van blokkerende TSHR-antistoffen tot de diagnose 'Graves-hypothyreoïdie', een zeldzame vorm van de ziekte van Graves.

HOE SPECIFIEK EN SENSITIEF ZIJN SCHILDKLIERANTISTOFFEN VOOR DE DIAGNOSE 'HYPOTHYREOÏDIE'?

De bepaling van TPO-antistoffen is een sensitieve test voor Hashimoto-hypothyreoïdie (100%). De specificiteit is beduidend lager (66%). De sensitiviteit en specificiteit kan verschillen per laboratorium, afhankelijk van de assay en de gehanteerde afkapwaarde.

HYPERTHYREOÏDIE

De prevalentie van hyperthyreoïdie is circa 8 per 1000 patiënten.⁸ De voornaamste oorzaken van hyperthyreoïdie zijn de ziekte van Graves, toxisch multinodulair struma, toxisch adenoom en thyreoïditis. TSHR-antistoffen kunnen worden aangetoond bij 80-90% van de patiënten met Graves-hyperthyreoïdie. Deze antistoffen zorgen ervoor dat de TSHR continu gestimuleerd wordt. Klinisch gezien manifesteert dit zich als een hyperthyreoïdie. De ziekte kent een grillig verloop met perioden van spontane remissie en progressie.

Om onderscheid te maken tussen de verschillende oorzaken van hyperthyreoïdie wordt de opname van radioactief jodium door de schildklier geanalyseerd met schildklier-scintigrafie. De ziekte van Graves wordt gekenmerkt door een verhoogde opname met een diffuus patroon in combinatie met hyperthyreoïdie. Bij patiënten met multinodulair struma of toxisch adenoom is er ook sprake van verhoogde focale of multifocale opname, waarbij het omliggende gebied juist verlaagde opname laat zien. Stille, pijnloze, post partum en subacute thyreoïditis geven een verlaagde of geen opname van radioactief jodium.

Subacute thyreoïditis wordt veroorzaakt door een viraal geïnduceerde inflammatoire respons die gekenmerkt wordt door koorts en een pijnlijke schildklier. Bij laboratoriumonderzoek is de BSE-waarde verhoogd. Post-partumthyreoïditis kenmerkt zich door een inflammatoire respons in de post-partumperiode. De aandoening heeft een licht beloop en is meestal van voorbijgaande aard, hoewel ze soms resulteert in persisterende hypothyreoïdie.

Zwangeren De aanwezigheid van TSHR-antistoffen dient bepaald te worden bij zwangeren met een voorgeschiedenis van Graves-hyperthyreoïdie, zelfs als de patiënt klachtenvrij en euthyreoot is.¹² De maternale TSHR-antistoffen zijn namelijk van de IgG-subklasse en kunnen daarom de placenta passeren. Hoewel het risico op neonatale hyperthyreoïdie klein is, zijn de potentiële gevolgen dusdanig zwaarwegend dat foetale en neonatale vervolgonderzoeken geïndiceerd zijn. Het verdient aanbeveling TSHR-antistoffen te bepalen in het eerste of tweede trimester. Bij een verhoogde TSHR-antistoffenconcentratie kan de bepaling herhaald worden bij een zwangerschapsduur van 22-26 weken, omdat de foetale TSH-receptor vanaf die periode actief wordt.^{9,12,13} De TSHR-antistoffen kunnen

dan de foetale TSHR activeren en hierdoor de foetale schildklierhormoonproductie beïnvloeden. De hoeveelheid TSHR-antistoffen daalt over het algemeen in het tweede en derde trimester. Een verhoogde TSHR-antistofconcentratie is daarom een indicatie om de foetus te vervolgen met dopplerechografie om groeiachterstand en strumavorming te beoordelen.

Neonataal kan de schildklierfunctiestoornis passager aanhouden vanwege de halfwaardetijd van de antistoffen van enkele weken. Gedurende de zwangerschap kan bij enkele patiënten de verhouding van stimulerende, neutrale en blokkerende antistoffen veranderen, waardoor de foetus ook een hypothyreoïdie kan ontwikkelen. Ten slotte kan bij de moeder postnataal een exacerbatie van de Graves-hyperthyreoïdie optreden, omdat de immunotolerantie, die tijdens de zwangerschap vergroot was, acuut opgeheven is na de bevalling.

HOE SPECIFIEK EN SENSITIEF ZIJN SCHILDKLIERANTISTOFFEN VOOR DE DIAGNOSE 'HYPERTHYREOÏDIE'?

De sensitiviteit en specificiteit van de bepaling van TSHR-antistoffen voor Graves-hyperthyreoïdie zijn hoog (respectievelijk 96 en 98%). Dit kan lokaal verschillen vanwege de assay en de afkapwaarde die gebruikt worden. TSHR-antistoffen hebben een negatief voorspellende waarde van ongeveer 64% voor een recidief binnen 3 jaar na het staken van therapie.¹⁵ Een maternale TSHR-antistofconcentratie > 5 IU/l in het tweede of derde trimester heeft een sensitiviteit van 100% en specificiteit van maximaal 76% voor neonatale hyperthyreoïdie.^{13,16}

GEDIFFERENTIEERD SCHILDKLIERCARCINOOM

Het gedifferentieerde schildklier carcinoom is verantwoordelijk voor slechts 1% van alle tumoren, maar behoort wel tot de meest voorkomende endocrinologische maligniteit.^{7,8} Bij het gedifferentieerde schildklier carcinoom worden het papillaire (75%) en het folliculaire schildklier carcinoom (15%, waaronder Hurtle-celtumoren) onderscheiden. Deze tumoren bestaan uit relatief goed gedifferentieerde folliculaire cellen waarin de expressie van de schildklierantigenen TPO, TG en TSHR nog intact is. Bij patiënten met deze tumoren kunnen schildklierantistoffen gevormd worden.

Het gedifferentieerde schildklier carcinoom heeft een relatief goede prognose. Na chirurgische resectie van de tumor en ablatie met radioactief jodium wordt tijdens de follow-up de TG-waarde bepaald om eventueel resterend schildklierweefsel, ziekteprogressie en metastasen te detecteren. De bepaling van de TG-waarde vindt plaats onder maximale TSH-stimulatie van de schildklier door onttrekking van schildklierhormoon of behandeling met recombinant TSH. Omdat antistoffen tegen TG kunnen storen, bepaalt

het laboratorium bij elke aanvraag voor een TG-bepaling ook de aanwezigheid van TG-antistoffen. Als TG-antistoffen aantoonbaar zijn, is de TG-uitslag niet meer betrouwbaar.¹⁷ Deze kan dan namelijk foutief verlaagd zijn. De bepaling van de TG-antistoffen zelf kan dan nog wel informatief zijn, waarbij een daling of stijging van de titer een indicatie geeft voor remissie dan wel ziekteprogressie.

LABORATORIUMBEPALINGEN

Antistoffen tegen de schildklierantigenen TPO en TG worden aangetoond met immunoassays. Voor elke schildklierantistof is een aparte test vereist. Het serum of plasma van een patiënt wordt geïncubeerd met een drager die gecoat is met het antigeen waar de antistof tegen gericht is. De aanwezige antistoffen zullen aan de drager binden. Na detectie met een gelabeld specifiek antilichaam is het gemeten signaal evenredig gecorreleerd met de hoeveelheid schildklierantistof.

De aanwezigheid van TSHR-antistoffen wordt bepaald met een competitieve immunoassay. TSHR-antistoffen van de patiënt concurreren met gelabeld TSH voor binding aan een recombinante TSHR. De concentratie van de antistoffen is dan omgekeerd evenredig gecorreleerd met de hoeveelheid gemeten signaal. Een nieuwe, geautomatiseerde derdegeneratie-immunoassay voor de bepaling van TSHR-antistoffen is gebaseerd op competitie tussen een gelabeld monoklonaal IgG-antilichaam tegen een specifieke epitool van de TSHR en de TSHR-antistoffen van de patiënt. Immunoassays kunnen geen onderscheid maken tussen stimulerende, blokkerende of neutrale TSHR-antistoffen.

CORRELEREN SCHILDKLIERANTISTOFFEN MET DE ERNST VAN DE ZIEKTE?

Subklinische hypothyreoïdie wordt gedefinieerd als bij herhaling gevonden verhoogde TSH- en niet-afwijkende FT₄-waarden.^{6,9,10} Deze aandoening komt 5-10 maal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.⁸ Subklinische hypothyreoïdie komt tevens vaker voor bij ouderen (> 80 jaar) en reflecteert in deze groep mogelijk een fysiologische verandering door het verouderingsproces en niet zozeer een pathofysiologische situatie.¹⁸

Transiënte verhogingen van de TSH-waarde kunnen verschillende oorzaken hebben. Het is daarom aan te bevelen deze waarde opnieuw te bepalen na 2-3 maanden, het liefst door afname op hetzelfde tijdstip van de dag. De TSH-waarde heeft namelijk een diurnaal ritme, met een dal in de middag en een piek die circa 30% hoger is in de avond en nacht.³

De kans dat een subklinische hypothyreoïdie zich ontwikkelt tot een manifeste hypothyreoïdie is afhankelijk van de hoogte van het TSH-waarde, de aanwezigheid van TPO-antistoffen en eventuele behandeling met radioac-

tief jodium in het verleden.⁹ Van de patiënten met positieve TPO-antistoffen ontwikkelt 4,3% per jaar manifeste hypothyreoïdie vergeleken met 2,6% van de patiënten zonder TPO-antistoffen. Bij een TSH-concentratie < 6 mU/l is de kans dat een subklinische hypothyreoïdie overgaat in een manifeste hypothyreoïdie vrijwel nihil. Bij een TSH-concentratie > 6 en < 12 mU/l is deze kans ruim 40% en bij een waarde > 12 mU/l ruim 75%. Bepaling van TPO-antistoffen kan daarom met name nuttig zijn bij patiënten met een TSH-waarde > 6 en < 12 mU/l. Studies die de hoogte van TPO-antistoffen hebben bestudeerd laten een goede correlatie zien met de lymfocyttaire infiltraties. Een patiënt met persisterende subklinische hypothyreoïdie dient aanvankelijk halfjaarlijks of jaarlijks beoordeeld te worden gedurende de eerste 2 jaar en daarna jaarlijks.^{8,9} Als de patiënt asymptomatisch is, de TSH-waarde normaliseert en er geen TPO-antistoffen aantoonbaar zijn, is geen verdere behandeling of follow-up vereist. De aanwezigheid van TSHR-antistoffen correleert met de ziekte van Graves en met het risico op een recidief. Bij zwangeren is de aanwezigheid van deze antistoffen gerelateerd aan het risico op foetale en neonatale schildklierfunctiestoornissen.

TG-antistoffen correleren in zoverre met de ernst van de

ziekte dat een daling of stijging in de concentratie ervan indicatief kan zijn voor remissie dan wel progressie van gedifferentieerd schildklier carcinoom.

REFERENTIEWAARDEN, BESLISGRENZEN EN TESTEIGENSCHAPPEN

Afhankelijk van de gehanteerde methode kunnen de referentiewaarden van schildklierantistoffen sterk variëren. Voorbeelden van referentiewaarden voor TPO-, TG- en TSHR-antistoffen staan in tabel 2.

KOSTEN

Afhankelijk van de specifieke methode zijn de kosten voor het bepalen van schildklierantistoffen € 23-45 per test, inclusief ordertarief. Deze prijzen zijn conform de tarieven van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa), die per 1 juni 2014 gepubliceerd zijn.

BEREKENING KLINISCH SIGNIFICANTE VERSCHILLEN

De berekeningen van het kritisch verschil van de bepalingen voor TPO-, TG- en TSHR-antistoffen zijn weergegeven in tabel 3. Als bij opeenvolgende bepalingen het verschil tussen de uitslagen groter is dan het kritisch verschil, betreft het een klinisch significant verschil.

VALKUILEN

Zoals bij alle immunoassays kunnen heterofiele antistoffen, waaronder humane anti-muisantistoffen, een verstoring geven bij de bepaling. Als de laboratoriumuitslagen niet correleren met het klinisch beeld van de patiënt, kan men contact opnemen met het klinisch chemisch laboratorium om eventuele pre-analytische en analytische stoorfactoren na te gaan en uit te sluiten. Ten slotte kan de aanwezigheid van TG-antistoffen zodanig storen bij de TG-bepaling dat deze onbetrouwbaar wordt. Andersom kunnen hoge TG-concentraties de bepaling van TG-antistoffen verstoren.

TABEL 2 Referentiewaarden van schildklierantistoffen*

bepaling	referentiewaarde
TPO-antistoffen	< 35 kU/l
TG-antistoffen	< 40 IU/l
TSHR-antistoffen	< 1 IU/l

TPO = thyreoperoxidase; TG = thyreoglobuline; TSHR = TSH-receptor.
* Bron: Leids Universitair Medisch Centrum.

> **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/ACADEMIE**

TABEL 3 Berekening van het kritisch verschil voor schildklierantistoffen*†

bepaling	VC _A	VC _B	kritisch verschil‡
TPO-antistoffen	6,1	11,3	36
TG-antistoffen	5,8	4,8	21
TSHR-antistoffen	7,6	8,5	32

VC_A = analytische variatiecoëfficiënt; VC_B = intra-individuele biologische variatiecoëfficiënt; TPO = thyreoperoxidase; TG = thyreoglobuline; TSHR = TSH-receptor.
* Alle getallen zijn %.
† Bron: Westgard-Ricos-tabel.¹⁹
‡ Kritisch verschil = $2,8 * \sqrt{VC_A^2 + VC_B^2}$

LITERATUUR

- 1 Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune Thyroid Disease: old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:R241-52.
- 2 McLachlan SM, Rapaport B. Breaking Tolerance to Thyroid Antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocrine Rev.* 2014;35:59-105.
- 3 Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9e dr. San Francisco: McGraw-Hill Companies; 2011.
- 4 Hooijkaas H, Mohrmann K, Smeets LC, Souverijn JHM, Tax GHM. Handboek Medische Laboratoriumdiagnostiek. 2e herziene dr. Houten: Prelum Uitgevers; 2013.
- 5 Batstra MR, Drexhage HA. Auto-immuunziekten van endocriene organen. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2006;31:275-81.
- 6 Landelijke Eerstelijns Samenwerkingsafpraak (LESA). Rationeel Aanvragen van Laboratoriumdiagnostiek. Utrecht: NHG; 2012.
- 7 Schildkliercarcinoom. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2007.
- 8 NHG-standaard Schildklierandoeningen (tweede herziening). Utrecht: NHG; 2013.
- 9 Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen. Revisie 2012. Utrecht: Nederlandse Internisten Vereniging; 2012.
- 10 Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215-28.
- 11 Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22:1200-35.
- 12 Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014;3:76-94.
- 13 Schildklier en Zwangerschap. Versie 2.0. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; 2010.
- 14 Vissenberg R, Goddijn M, Mol BM, Van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH. Schildklierdisfunctie bij zwangeren. Klinische dilemma's. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156:A5163.
- 15 Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2247-55.
- 16 Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:451-60.
- 17 Spencer CA. Clinical Utility of Thyroglobulin Antibody (TgAb) Measurements for Patients with Differentiated Thyroid Cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3615-27.
- 18 Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004;292:2591-9.
- 19 Westgard Desirable Biological Variation Database specifications. www.westgard.com/biodatabase1.htm, geraadpleegd op 12 december 2014.