

# ***Interferência de Anticorpos em Testes de Função Tireoideana: Relato de Caso***

*apresentação de casos*

## **RESUMO**

Na avaliação da função tireoideana utiliza-se como método diagnóstico as medidas de TSH, T4 e T3 totais e livres. Entretanto, em alguns casos ocorre a ligação não específica com reagentes dos ensaios que vão, desta forma, interferir com as medidas destes hormônios. Estas interferências irão resultar em concentrações séricas anormais de hormônios tireoideanos, não consistentes com a avaliação clínica e demais exames laboratoriais destes pacientes. Auto-anticorpos anti-hormônio tireoideano são a classe de fatores que mais frequentemente interferem com vários ensaios. Relatamos o caso de uma paciente de 62 anos, com queixas de ansiedade e palpitações e exame físico normal. Na avaliação laboratorial detectamos níveis séricos persistentemente elevados de T3 total, com níveis séricos normais de TSH e T4 total. A presença de anticorpos anti-T3 foi confirmada por radioimunoprecipitação. Resultados que parecem ser inconsistentes ou incompatíveis com os demais exames laboratoriais, na presença ou não de sintomas em geral inespecíficos, devem levantar a suspeita da presença de fatores interferentes no ensaio. Desta forma, evita-se o diagnóstico errôneo de disfunção tireoideana e, conseqüentemente, um tratamento desnecessário e até mesmo deletério. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:199-201**)

**Unitermos:** Testes de função tireoideana; Autoanticorpos; Anticorpo anti-T3; Anticorpo anti-T4

## **ABSTRACT**

Measurements of TSH, total T4 and T3 are widely used diagnostic methods for the evaluation of thyroid function. However, in some cases, there is a nonspecific binding with assay reagents that can interfere with the measurement of these hormones. These interferences will result in abnormal thyroid hormone serum concentrations and discrepancy with the clinical evaluation or other laboratory measurements in these patients. Thyroid hormone auto-antibodies are an important class of interference factor in various immunoassays. We report the case of a 62 yo. female, complaining of anxiety and palpitation but normal on physical examination. Laboratory evaluation showed persistently high total T3 levels, with normal levels of TSH and total T4. Antibodies anti-T3 were identified by radioimmunoprecipitation. Results that appear to be inconsistent or incompatible with the clinical presentation, with or without nonspecific symptoms, should raise the suspicion of the presence of interfering factors in the assay and, therefore, avoid an erroneous diagnosis of thyroid dysfunction and, as a consequence, any unnecessary and potentially harmful treatment. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:199-201**)

**Keywords:** Thyroid function tests; Auto-antibodies; Anti-T3 antibodies; Anti-T4 antibodies

***Helton Estrela Ramos  
Gianna Carla Alberti  
Patrícia Rodrigues Hauck  
Hans Graf  
Gisah Amaral de Carvalho***

*SEMPR - Hospital de Clínicas,  
Universidade Federal do Paraná,  
Curitiba, PR.*

*Recebido em 02/06/00  
Revisado em 03/08/00 e em 26/09/00  
Aceito em 23/10/00*

OS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS MAIS amplamente utilizados para avaliação da função tireoideana são as medidas da tireotrofina (TSH), tiroxina total (T4), tiroxina livre (T4L) e triiodotironina (T3). Recentemente, alguns casos relatados descrevem interferências num contexto onde valores anormais de hormônios tireoideanos são inconsistentes com o estado tireoideano do paciente. Auto-anticorpos circulantes contra hormônios tireoideanos, descritos em doenças tireoideanas ou não tireoideanas, são uma importante classe de fatores interferentes, podendo alterar o resultado final dos ensaios. Esta interferência poderia levar a uma investigação clínica desnecessária ou mesmo a um tratamento inapropriado.

### RELATO DE CASO

Paciente feminina de 62 anos, branca, foi atendida ambulatorialmente com queixas de ansiedade, dor torácica atípica, palpitações ocasionais, sudorese e polifagia. Relatava ganho de 3kg em 3 meses e obstipação intestinal. Negava alteração do sono, agitação e intolerância ao calor. Não tinha história de doenças prévias ou na família. O exame físico revelava bom estado geral, PA de 120x80mmHg, FC de 88bpm, tireóide discretamente aumentada (25g), com pequena nodulação palpável no lobo esquerdo. Não apresentava exoftalmia e tremores de extremidades, sendo considerada clinicamente eutireoideana.

Foi submetida à avaliação laboratorial com valores de T3= 513ng/dl; T4= 8,7µg/dl e TSH= 0,67mUI/L. Cintilografia de tireóide com níveis normais de captação (2h: 6,6%; 24h: 23,8%), tireóide aumentada de tamanho, presença de nódulo hipocaptante em lobo esquerdo. Exames confirmatórios mostravam T3= 551ng/dl; T4= 11,0µg/dl e TSH= 0,32mUI/L. Anticorpos (antiperoxidase, anti-tireoglobulina) indetectáveis e TRAB= 2,2U/L (negativo). A paciente foi submetida a teste de supressão com T3 (100µg/dia por 10 dias), sendo realizada avaliação pré e pós-teste:

Pré-teste: T3= 350ng/dl; T4= 7,6µg/dl; TSH= 0,46mUI/L; Cintilografia com captação 24h= 23,8%.

Pós-teste: T3= 652ng/dl; T4= 7,2µg/dl; TSH= 0,02mUI/L; Captação 24h= 12%.

Realizou prova com TRH: TSH basal= 0,55; 30'= 2,57 e 60'= 2,06mUI/L. Permaneceu clinicamente eutireoideana, e avaliação laboratorial de controle mostrou normalização dos níveis de T3 (113ng/dl). Foi obtida nova amostra de sangue e realizada dosagem de T3 pelos métodos de radioimunoensaio, quimioluminescência e MEIA, cujos resulta-

dos foram respectivamente: 599ng/dl, 99ng/dl e 98ng/dl. Realizada dosagem de anticorpos anti-T3 por radioimunoprecipitação, com resultado positivo.

Valores de referência: Enzimaimunoensaio fluorimétrico (T4T= 4,5 a 11,5µg/dl; T3= 80 a 120ng/dl; TSH= 0,35 a 6,5mUI/L), Radioimunoensaio (T3= 45 a 137ng/dl; T4= 4,5 a 12,5µg/dl; TSH= 0,49 a 4,67mUI/L), Quimioluminescência (T3= 82 a 179ng/dl; T4= 4,5 a 12,5µg/dl; TSH= 0,4 a 4,0mUI/L; IMMULITE).

### DISCUSSÃO

Três categorias de anticorpos são responsáveis por interferências em ensaios de hormônio tireoideano: auto-anticorpos, anticorpos heterófilos e fator reumatóide (1). Os auto-anticorpos (THAAb - *Thyroid Hormone Autoantibodies*) são representados pelo anti-T3 e anti-T4, sendo mais raros, geralmente policlonais e da classe IgG (2). Estes anticorpos podem ser encontrados em doenças tireoideanas e não tireoideanas, numa prevalência que varia entre 0 a 25%, numa média de 10% nos pacientes portadores de alguma patologia auto-imune (2,3). Revisado por Sakata et al., em 1985 (2), sua presença está claramente ligada à doença tireoideana auto-imune, podendo chegar a 40% de prevalência; mas pode ainda ser encontrada em 0 a 1,8% da população normal (3). Sendo estes anticorpos mais comuns nos portadores de doenças tireoideanas, há uma associação de 80 a 100% com anticorpo anti-tireoglobulina e anti-peroxidase (6). A identificação é feita por métodos de radioimunoprecipitação, podendo estar presentes em títulos baixos e insuficientes para interferir nos imunoenaios (2). Já os anticorpos heterófilos são anticorpos contra imunoglobulinas animais, induzidos à partir de vacinas, contacto ambiental ou doenças autoimunes (5). A interferência ocorre por reação cruzada, e pode acontecer não só nos testes de função tireoideana, assim como em outros exames laboratoriais (ferritina,  $\alpha$ -feto proteína, gonadotrofina coriônica humana, CKMb, etc) (6). O mais comum é o HAMA (*Human Anti-Mouse Antibody*), com prevalência de 0,2 a 15% na população geral (7). A interferência ocorre principalmente com os ensaios de TSH (8). Atualmente, a maioria dos ensaios comercializados possuem reagentes capazes de bloquear esta interferência (9). Também sabe-se que vários outros aspectos relacionados ao método utilizado são de fundamental importância na gênese destas interferências, especialmente o uso de único versus duplo anticorpo, ensaio em uma ou duas etapas e características do traçador empregado. As técnicas realizadas em duas

etapas e que empregam duplo anticorpo são menos susceptíveis a alterações. No caso relatado, a interferência foi observada no método de radioensaio, onde se utiliza um anticorpo policlonal. O anticorpo anti-T3 ocupa o sítio de ligação do T3 marcado e/ou causa instabilidade na sua ligação ao anticorpo do ensaio. A interferência não ocorre pelos métodos de ELISA e Quimioluminescência, por utilizarem duplo anticorpo (policlonal e monoclonal), não havendo ligação do anticorpo anti-T3 com o T3 marcado e tampouco instabilidade da ligação do T3 aos anticorpos do ensaio (1).

O fator reumatóide, apesar da grande prevalência (artrite reumatóide, idosos e população normal), tem infrequente interferência quando comparado aos outros anticorpos (10). Devemos ficar atentos à possibilidade de interferências de anticorpos em testes de função tireoideana, principalmente quando os valores obtidos forem incompatíveis com a apresentação clínica, a fim de se evitar investigação e tratamentos desnecessários. A conduta seria repetir a dosagem por outro método (comparativo) e, como a interferência pode persistir, realizar pesquisa direta dos anticorpos por métodos específicos: Precipitação com etanol e radioimunoprecipitação (1). Os anticorpos interferentes podem ser removidos do soro por precipitação com etanol, portanto valores analíticos subsequentes serão livres de quaisquer interferência. Este método consiste na incubação de amostra do soro com etanol a 90% por 30 minutos em temperatura ambiente. O precipitado é centrifugado e o sobrenadante é então coletado, evaporado, reconstituído e reanalisado. Os anticorpos anti-hormônios tireoideanos também podem ser diretamente identificados por imunoprecipitação. Este método é comumente utilizado, sendo razoavelmente rápido e eficaz (1). Hormônio tireoideano radio-marcado é incubado com o soro do paciente e com um soro controle. Os imunocomplexos são precipitados com polietilenoglicol (PEG) e a radioatividade é então determinada pela proporção do hormônio marcado presente nos complexos.

O resultado é expresso em porcentagem de hormônio marcado precipitado nos imunocomplexos em relação ao total de hormônio marcado utilizado no ensaio. Em soro normal até 5% de radioatividade é detectada, resultados acima de 75% apontam para presença de anticorpos anti-hormônios tireoideanos na amostra (1).

## REFERÊNCIAS

1. Kohse KP, Wisser H. Antibodies as a source of analytical errors. *J Clin Chem Biochem* 1990;28:881-92.
2. Sakata S, Nakamura S, Miura K. Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine (Review). *Ann Intern Med* 1985;103:579-89.
3. Valognes A, Izembart M. Fréquence des anticorpos anti-T3 et anti-T4: intérêt de leur dépistage (letter). *Presse Méd* 1992;21:217.
4. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
5. Levinson SS. Antibody multispecificity in immunoassay interference. *Clin Biochem* 1992;25:77-87.
6. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998;44/3:440-54.
7. Thompson RJ, Jackson AP, Langlois N. Circulating antibodies to mouse monoclonal immunoglobulins in normal subjects-incidence, species specificity, and effects on a two-site assay for creatine kinase-MB isoenzyme. *Clin Chem* 1986;32:476-81.
8. Lauberg P. Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. *Thyroid* 1993;3:279-83.
9. Reisenberg J. Different efficacy of various blocking reagents to eliminate interferences by human anti-mouse antibodies with two-site immunoassay. *Clin Biochem* 1996;29:145-8.
10. Hamilton RG. Rheumatoid factor interference in immunological methods. *Monogr Allergy* 1989;26:27-44.

### Endereço para correspondência:

Helton Estrela Ramos  
Rua Dr. Faivre 250 Apto. 22  
80.060-140 Curitiba, PR  
e.mail: h.ramos@uol.com.br