

Göran Lindstedt, (ordförande), professor emeritus, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
(goran.lindstedt.gu@telia.com)

Charlotte Becker, docent, överläkare, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö (charlotte.becker@klkemi.mas.lu.se)

Per Bjellerup, med dr, överläkare, kliniskt kemiska laboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
(per.bjellerup@karolinska.se)

Anders Isaksson, överläkare, docent, klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund
(anders.isaksson@klinkem.lu.se)

Kerstin Larsson, specialist-BMA, kliniskt kemiska laboratoriet, Falu lasarett (kerstin.m.larsson@ltdalarna.se)

Mats Stridsberg, docent, överläkare, Akademiska laboratoriet, klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
(mats.stridsberg@akademiska.se); samtliga medlemmar i EQUALIS expertgrupp för endokrinologi

Gunnar Nordin, leg läkare, verkställande direktör, medlem av IFCC/IUPACs Committee for nomenclature, properties and units
(gunnar.nordin@equalis.se)

Håkan Lund, biomedicinsk analytiker, programkoordinator (hakan.lund@equalis.se); båda medlemmar i EQUALIS

Laboratoriemässig tyreoidediagnostik – samarbete över disciplingränserna

Internationell konsensus i svenskt perspektiv

II National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) i USA publicerade 2002 (online) och 2003 (i tidskriften *The Thyroid*) en omfattande översikt över laboratoriemässig tyreoidediagnostik [1]. Översikten tar upp såväl den patofysiologiska bakgrunden och kliniska tillämpningen som principerna för mätningarnas tekniska utförande. Arbetet utfördes i global samverkan med tyreoidespecialister från alla berörda discipliner. Vi har vägt innehållet i konsensusdokumentet mot egna erfarenheter och ger i det följande några kommentarer till huvudlinjerna i dokumentet.

Den kliniska diagnostiken av tyreoidesjukdom är svår. Även uttalade fall av autoimmun sköldkörtelskada med endast ringa kvarvarande sköldkörtelmassa kan förete en svårtolkad klinisk bild. Den omfattande litteraturen visar att den kliniska undersökningen har lågt diagnostiskt värde för hypotyreos. Den diagnostiska sensitiviteten var 0 procent i en svensk primärvårdsundersökning av 2 000 konsekutiva patienter över 18 års ålder där sju läkare deltog. Studiens syfte var bl a att jämföra det diagnostiska värdet av klinisk diagnostik (anamnes, undersökning) med diagnostik baserad på laboratoriemätningar. Ingen av 19 patienter med behandlingskrävande sköldkörtelrubbing (16 med hypotyreos och 3 med hypertyreos) diagnostiserades nämligen kliniskt. Samtliga 35 patienter där sköldkörtelrubbing misstänktes på kliniska grunder uppvisade normala mätresultat [2]. Tyreoidediagnostiken vilar således på laboratoriemätningar [3].

Mätteknik och biologisk variation

Koncentrationerna av komponenterna i hypotalamus–hypofys–tyreoidavävnadsaxeln påverkas av en rad preanalytiska faktorer [4]. Dessa diskuteras i konsensusdokumentet. För tyreoidekomponenterna är variationerna under och efter graviditet av särskilt stort intresse, liksom effekterna av allmän-

Sammanfattat



Ett internationellt konsensusdokument om laboratoriemässig tyreoidediagnostik från NACB i USA blev tillgängligt via Internet 2002 och publicerades 2003.

Dokumentet beskriver detaljerat patofysiologisk bakgrund, klinisk tillämpning, principer för mätningarnas tekniska utförande och aktuell nomenklatur.

Vi har avvikande uppfattning i enstaka frågor, t ex beträffande referensintervallet för TSH i serum.

Vi saknar beskrivningar av de ibland stora skillnaderna mellan mätvärdena för tyreoidarelaterade storheter med skilda mätmetoder samt av analytisk interferens och hur denna bör utredas.

Vi föreslår att mätning av tyreoglobulin i serum görs på ett mindre antal laboratorier, som alla bör ha ett representativt urval av metoder. Situationen i landet är idag otillfredsställande.

Se även artikeln på sidan 296 i detta nummer.

sjukdom och läkemedel. Immunkemiska mätningar är ibland förenade med svårigheter beroende på analytisk interferens

[4–6]. Falskt höga och falskt låga mätvärden förekommer. Vi saknar adekvata beskrivningar av dessa problem och hur de bör utredas. Att skilja mellan biologiska och analytiska orsaker till överraskande mätvärden kan vara svårt, och i oklara fall bör läkaren kontakta laboratoriet. Sedan några år finns också möjlighet att få hjälp inom ramen för EQUALIS kvalitetssäkringsprogram [6].

Tyreotropin (TSH)

Tyreotropin (TSH) är vid sidan av parathormon och koriongonadotropin den immunkemiska mätstorhet som mest engagerat diagnostikindustrin inom endokrinologi under de senaste decennierna. Upprepade förbättringar av de immunkemiska metoderna har lett till hög säkerhet vid mätning av allt lägre koncentrationer. Eftersom mätning av TSH för närvarande är den mest anlitade metoden för att upptäcka primär sköldkörtelfunktionsrubbnings och följa dess behandling ägnas ett särskilt intresse åt faktorer som påverkar TSH-koncentrationen.

Frågan om referensintervall för TSH-koncentrationen hos friska individer är kontroversiell. Betydelsen av att referens-individerna saknar hållpunkter för tyreoidapåverkan framhålls, t ex avsaknad av sköldkörtelsjukdom hos proband och släktingar samt avsaknad av struma, jodbrist och jodöverskott. Avsaknad av påvisbar autoimmunitet mot sköldkörteln, mätt som antikroppar mot tyreoperoxidas, är också ett friskhetskriterium, som i referensintervallssammanhang först tillämpades för en representativ population av äldre individer [7]. För flertalet metoder på marknaden anges för den övre referensintervallsgränsen värden omkring 3–4 mIE/l, liksom i NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) [8]. Men i konsensusdokumentet framförs uppfattningen från Spencergruppen i Los Angeles att den övre referensintervallsgränsen möjligen är så låg som 2,5 mIE/l.

Aktuella undersökningar talar mot att detta skulle gälla i de nordiska länderna. Svenska undersökningar genomförda under senare år med några allmänt tillgängliga mätmetoder, varav några nyligen introducerats, har visat att referensintervallsgränsen visserligen är beroende av den mätmetod som används men oftast är signifikant högre än 2,5 mIE/l. Vid en undersökning av 157 friska blodgivare i Mälardalen (Grupp 1, Tabell I), där Wallac Delfia användes, erhöles övre referensintervallsgränsen 3,5 mIE/l efter uteslutning av individer med förhöjd halt av antikroppar mot tyreoperoxidas [9]. Detta kan jämföras med värdena 3,60 och 3,40 mIE/l för kvinnor respektive män som deltog i en stor populationsstudie i Nord-Trøndelag, Norge [10]. Med två metoder analyserades serumprov från 200 friska personer från Sydsverige utan tyreoidasjukdom i släkten och 100 friska blodgivare från Västsverige (Grupp 2). Av de undersökta personerna befanns 12 procent ha förhöjda halter av antikroppar mot tyreoperoxidas. När dessa personer exkluderades vid beräkningen av referensintervallet erhöles ca 20 procent lägre värde för den övre referensintervallsgränsen (sänkning från 3,9 respektive 4,7 mIE/l till 3,1 respektive 3,7 mIE/l) [9].

En dansk undersökning fann emellertid för Delfia-metoden, efter liknande exklusionskriterier, en övre referensintervallsgräns på 4,1 mIE/l (95 procents konfidensintervall 3,8–4,2) [11]. Förutom skillnader mellan metoder, kanske beroende på skillnader i epitopspecificitet, och variationer med åldern med högre värden hos unga [12, 13] och gamla [7,10] kanske det därför också finns skillnader mellan regioner, som följd av skillnader i breddgrad, klimat och livsstil inklusive aktuellt och tidigare jodintag [14]. Inom Nordiska referensintervallprojektet [15] har en biobank samlats med serum- och plasmaprover från 3 000 subjektivt friska försökspersoner från Norden. En del av detta material kommer att användas för att

Tabell I. Övre referensintervallsgräns för S-TSH bestämt med tre metoder på den svenska marknaden. Grupp 1 omfattade 157 friska blodgivare. Referens-individerna i grupp 2 var 200 friska sjukhusanställda (18–67 år) utan hereditet för tyreoidasjukdom eller med läkemedelsbehandling med påverkan på tyreoida variabler, kompletterad med 100 friska blodgivare. Före beräkningarna exkluderades samtliga individer med förhöjd koncentration av antikroppar mot tyreoperoxidas [9]. Den övre referensintervallsgränsen (97,5-percentilen) beräknades icke-parametriskt med »bootstrap«-teknik med hjälp av datorprogrammet Refval 4.0 [24].

Referensgrupp	Mätmetod (företag)	Övre referensintervallsgräns, mIE/l (med 90 procents konfidensintervall)
Grupp 1	Delfia (Wallac)	3,5 (2,9–4,0)
Grupp 2	Centaur (Bayer)	3,1 (2,5–3,6)
	Elecsys/Modular E (Roche)	
		3,7 (3,0–4,5)

mäta tyreoidakomponenter. Resultaten kan förhoppningsvis komma att ge klarhet i frågan om eventuella regionala skillnader i Norden.

Det kan också föreligga vissa skillnader mellan värdena beroende på vilken statistisk metod eller konvention som används. Förhoppningen om ett gemensamt och globalt tillämbart referensintervall för TSH förefaller alltså inte kunna förverkligas för närvarande.

Totalt och fritt tyroxin (T4) och 3,5,3'-trijodtyronin (T3)

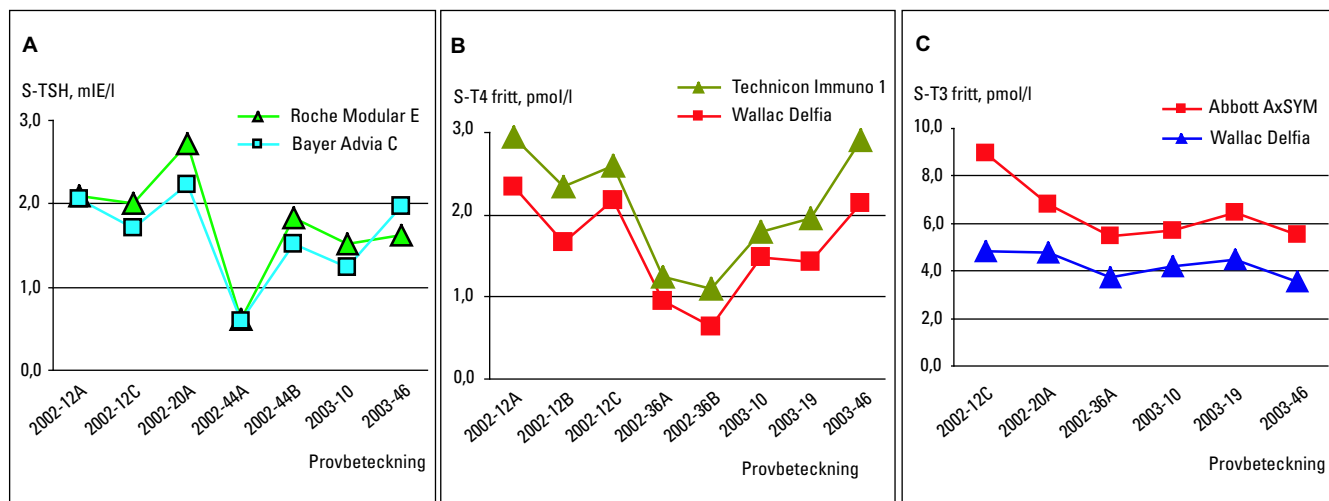
Sköldkörtelhormonerna transporteras i blodbanan till övervägande del (>99 procent) bundna till plasmaproteiner. Den biologiska aktiviteten anses vara knuten till de fraktioner som är »fria«, dvs inte proteinbundna eller bundna till albumin med låg affinitet. I många situationer är därför mätningarna av de fria fraktionerna diagnostiskt överlägsna mätningarna av totalt hormon. Detta gäller dock endast om mätmetoderna är valida. Även på senare år har det lanserats mätmetoder som i flera fall visats ge oriktig information [16].

Fortfarande föreligger påtagliga skillnader mellan mätvärdena för skilda metoder, särskilt för trijodtyronin och för fritt tyroxin och fritt trijodtyronin. Med tanke på de metodologiska problemen med mätning av fria hormoner ter det sig lättare att förstå skillnaderna när det gäller dessa mätningar. Det är svårare att förstå att diagnostikaföretagen inte lyckats enas kring kalibreringen av trijodtyroninmätningen. Som visas i Figur 1 kan skillnaderna mellan metodernas resultat vara stora även i frånvaro av analytisk interferens och preanalytiska faktorer med påverkan på mätvärdena. Detta illustreras av mätresultaten för T3 fritt. Skillnaderna är mindre mellan metoder för mätning av TSH. Metodskillnaderna för T4 fritt in tar en mellanposition i dessa avseenden.

Autoantikroppar mot tyreoperoxidas och TSH-receptorn

Redan för 20 år sedan stod det klart att mätning av antikroppar mot tyreoidamembran har diagnostiskt värde vid hypotyros [17]. Medan kliniska kemister som regel haft laboratoriekapacitet att utveckla egna metoder för mätning av TSH och (totala) tyreoidahormoner har det oftast inte varit möjligt att utveckla egna metoder för mätning av autoantikroppar mot sköldkörtelkomponenter. Här har diagnostikaindustrins insatser varit av avgörande betydelse.

Situationen är emellertid fortfarande svår att överblicka, bl a därför att skilda metoder ger vitt skilda mätvärden [18, 19]. Orsakerna till de stora metodberoende skillnaderna – vilka ses även om de är kalibrerade mot en och samma referenspreparation – kan möjligen vara att reagenserna känner igen skilda epitoper i den heterogena antikroppspopulationen i patientprov, heterogenitet i reagensantigenerna samt skilda



Figur 1. Medelvärden för några metoder för mätning av TSH, T4 fritt och T3 fritt. Resultaten har hämtats från utredningsfall i EQUALIS under 2002 och 2003 vilka inte uppvisat analytisk interferens. A. TSH-resultat för Roche Modular E och Bayer Advia C. B. Resultat för T4 fritt med Technicon Immuno 1 och Wallac Delfia. C. Resultat för T3 fritt med Wallac Delfia och Abbott AxSYM.

metodprinciper (kompetitiv respektive icke-kompetitiv metodik), kanske också att skilda sekundärstandarder används. Den externa kvalitetssäkringen i landet är en aktuell uppgift inom EQUALIS.

Det kliniska värdet av mätning av dessa antikroppar är nu tämligen väl klarlagt. Mätning av antikroppar mot tyreoperoxidas har hög diagnostisk sensitivitet för autoimmunitet mot tyreoida (>95 procent), som regel högre än mätningen av antikroppar mot tyreoglobulin. De senare anses därför sakna intresse vid utredning av eventuell autoimmunitet mot sköldkörteln. Antikroppar mot tyreoperoxidas anses också ha prognostiskt värde i vissa situationer, som uppkomst av dels tyreoidasjukdom vid behandling med vissa läkemedel, dels post partum-tyreoidit. För antikroppar mot TSH-receptorn, vilka har patogenetisk betydelse för hypertyreos med diffus struma (Graves' eller Basedows sjukdom), är huvudindikationen differentialdiagnostik av tyreotoxikos. På senare tid har metodiken förbättrats väsentligt. Mätningarna bör också göras mer frekvent än vad som sker idag vid flera laboratorier.

Sammanställningen omfattar inte nyintroducerade metoder som antikroppar mot »jodidpumpen« (natrium-jodidsymptomen) [20].

Tyreoglobulin och antikroppar mot tyreoglobulin

Mätningar av tyreoglobulin och antikroppar mot tyreoglobulin torde vara de av de här aktuella mätningarna som erbjuder de största analytiska och tolkningsmässiga problemen.

Indikationen för mätning är i första hand tyreoidacancer, där uppföljningen av behandlingen i allt större utsträckning baseras på dessa mätningar [21]. En annan indikation är misstanke om tyreotoxikos factitia [6]. Vid detta tillstånd är koncentrationen av tyreoglobulin låg som följd dels av att autonom tyreoidahormonproduktion inte föreligger, dels av suppresserad TSH-insöndring.

Mätvärdena för tyreoglobulin kan bli falskt höga med kompetitiv metodik och falskt låga med icke-kompetitiv metodik vid samtidig förekomst av endogena antikroppar mot tyreoglobulin (»in vitro-påverkan«) [22, 23]. Sänkt cirkulerande koncentration kan bli följden om eliminationshastigheten av tyreoglobulin från blodbanan ökar som följd av komplexbindning med antikropparna (»in vivo-påverkan«).

Mätning av TSH bör som regel göras samtidigt med tyreoglobulinmätning eftersom tyreoglobulinhalten i serum till en

del återspeglar graden av TSH-stimulering av sköldkörtelvävnaden, oavsett om vävnaden är benign eller malign. Tillförsel av tyreoidahormon, som leder till hämmad TSH-insöndring, sänker således även tyreoglobulinkoncentrationen.

Mätningarna av tyreoglobulin är de som visar lägst överensstämmelse mellan skilda laboratorier i EQUALIS endokrinologiprogram. Mot denna bakgrund och i ljuset av de nämnda problemen med antikroppsinterferens förefaller det oss vara mest rationellt att dessa mätningar i ett litet land som vårt utförs vid ett mindre antal laboratorier. Varje laboratorium bör ha tillgång till såväl kompetitiv som icke-kompetitiv mätmetod samt mätmetod för antikroppar mot tyreoglobulin.

Förtjänster och brister

Dokumentets främsta värde är den noggranna kartläggningen av faktorer som påverkar mätvärden för tyreoidarelaterade komponenter vid hälsa och sjukdom. Det har därigenom klar klinisk relevans.

Det vi emellertid saknar är en beskrivning av de ibland stora skillnaderna mellan mätvärdena, erhållna med skilda mätmetoder. Vi skulle också ha önskat en bättre kartläggning av analytisk interferens och hur denna bör utredas. Utredning av analytisk interferens kan vara indicerad när mätvärdena inte är förenliga med anamnes, klinisk undersökning och övriga mätvärden [6]. Läsare med ringa erfarenhet av kvantitativa mätmetoder stimuleras därför inte till ökad förståelse av orsaker till överraskande mätvärden och vilka åtgärder som bör vidtas.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003;13:3-126. Originalversionen av NACBs Guidelines »Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease« (NACB: The National Academy of Clinical Biochemistry) finns på adressen http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_LMPG_PDF.stm
- Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nyström E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. BMJ 1988;297:1586-92.
- Demers LM, Spencer C. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Clin Endocrinol 2003;58:138-40.
- Lindstedt G, Ekman R, Forberg R, Isaksson A, Stridsberg M, Hård L, et al. Stort mörkertal för analytisk interferens. Övriga laboratorievärden kan, om de misstolkas, leda till fel diagnos och behandling. Läkartidningen 2002;99:2492-4.

ANNONS

5. Lindstedt G, Ekman R, Fernlund P, Forberg R, Lindblad B, Hellsing K, et al. Kan man lita på laboratoriet? Ökat behov av patientrelaterad kvalitetssäkring. *Läkartidningen* 1999;96:4028-31.
6. Lindstedt G, Dzaferagic S, Hansson P, Nyström E, Samuelsson BO, Widell H. Ny möjlighet till laboratorieutredning av oklara fall. Fyra patientfall illustrerar värdet av EQUALIS. *Läkartidningen* 2005;102:296-301.
7. Sundbeck G, Edén S, Jagenburg R, Lundberg PA, Lindstedt G. Prevalence of serum antithyroid peroxidase antibodies in 85-year-old women and men. *Clin Chem* 1995;41:707-12.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum thyrotropin, thyroxine 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.
9. Lundahl T, Stridsberg M, Forberg R, Isaksson A, Nordin G. TPO-antikropps-negativa referensintervall för tyreoidrelaterade hormoner. Förekomst av TPO-antikroppar i relation till TSH inom referensintervallet. EQUALIS användarmöte 2003-09-18-19. <http://www.equalis.se/expertgrupper/endokrinologi.htm>
10. Bjørø T, Holmen J, Kruger O, Midtthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000;143:639-47.
11. Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:824-32.
12. Zurakowski D, Di Canzio J, Majzoub JA. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine. *Clin Chem* 1999;45:1087-91.
13. Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med* 2001;39:973-9.
14. Burger AG. Environment and thyroid function [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1526-8.
15. Simonsson P, Mårtensson A, Rustad P. Nya gemensamma referensintervall inom klinisk kemi. Bättre bas för klinisk bedömning och samarbete. *Läkartidningen* 2004;101:901-5.
16. Lindstedt G, Frändberg S. Unreliable immunoassays, patients' safety, and clinical research. *Lancet* 2002;359:356.
17. Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Nyström E. On the diagnostic value of »thyroid autoantibodies«. *Scand J Clin Lab Invest* 1983;43:271-3.
18. Dherbomez M, Sapin R, Gasser F, Schlienger JL, Wemeau JL. Concordance of eight kits for antithyroid peroxidase autoantibodies determination. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:561-6.
19. Wood WG, Hanke R. Comparability of method results and performance in a national external quality assessment scheme between 1993 and 2003 using thyroid associated antibodies as examples. *Clin Lab* 2004;50:209-21.
24. Solberg HE. RefVal: a program implementing the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry on the statistical treatment of reference values. *Comput Meth Progr Biomed* 1995;48:247-56.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

In 2003, The National Academy of Clinical Biochemistry published a consensus monograph on thyroid tests (available via Internet from 2002). The document, a result of international collaboration, describes the pathophysiological background and clinical application of the measurements as well as principles for their technical performance. Of value, and of definite clinical relevance, is the detailed description of factors affecting the results in health and disease. However, we lack a description of the sometimes large differences in values obtained with different generally available methods, as well as a presentation of the occurrence and evaluation of analytical interference and related technical factors affecting results. Readers with little experience from quantitative measurement in the clinical laboratory, therefore, are not stimulated to obtain a better understanding of causes and evaluation of unexpected results.

Göran Lindstedt, Charlotte Becker, Per Bjellerup, Anders Isaksson, Kerstin Larsson, Mats Stridsberg, Gunnar Nordin, Håkan Lund
Correspondence: Göran Lindstedt, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet (goran.lindstedt.gu@telia.com)

Morgagni såg sambandet mellan symtom och organförändringar

■ Tack vare Giovanni Battista Morgagni (1682–1771) förstod man sambandet mellan den sjukas symtom och förändringar i dennes organ. Morgagni blev den moderna patologins fader, och hans stora arbete, »Om sjukdomarnas lokalisering och orsaker utrönta genom uppskäring» (De sedibus et

causis morborum per anatomem indagatis), var en stor milsten.

Morgagni var en insedd anatom, men framför allt såg han sig som läkare, vars främsta uppgift var att ta hand om sina patienter. Det anatomiska kunnandet insåg han var en förutsättning för att förstå sjukdomarnas natur.

Han har lämnat många tydliga avtryck i medicinshistorien,



Morgagni har lämnat många tydliga avtryck i medicinshistorien.

bl a i benämningarna Morgagnis bräck (medfött diafragmabräck), Morgagnis hydatid (cystiska blås-bildningar på äggledarnas fimbrer, Morgagnis hål (öppningen mellan pars sternalis och pars costalis diaphragmae) och Morgagnis syndrom (benförtjockning på insidan av pannbenet).

Gunnar Hjernerstam
provinsialläkare,
Storuman



»Om sjukdomarnas lokalisering och orsaker utrönta genom uppskäring» var en milsten inom patologin.