REV MED UNIV NAVARRA/VOL 52, Nº 2, 2008, 3-8

Utilidad clínica de los anticuerpos antitiroideos

JC Galofré[1,2], TF Davies[2]
[1]*Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*
[2]*Thyroid Research Unit. Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine,*
The Mount Sinai Hospital and the James J. Peters VA Medical Center, New York, New York, USA.

Correspondencia:
Dr. Juan C. Galofré
Departamento de Endocrinología
Clínica Universitaria. Universidad de Navarra
Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona (España)
Tel.: 948 255 400. Fax: 948 296 500
(jcgalofre@unav.es)

Resumen

La determinación de anticuerpos antitiroideos es parte importante de la evaluación del paciente con enfermedad tiroidea y su presencia se asocia con la reacción inflamatoria del tiroides. La mayor utilidad de medir anticuerpos anti-peroxidasa (TPO) es el diagnóstico de enfermedad autoinmune del tiroides, concretamente tiroiditis de Hashimoto. Los anticuerpos contra TPO también son una herramienta importante en la evaluación de la mujer antes y después de la gestación. Los anticuerpos contra la tiroglobulina (Tg) deben determinarse a la par que las mediciones de Tg en el seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Los anticuerpos contra el receptor de TSH pueden ser estimuladores o bloqueadores. Los primeros son característicos de la enfermedad de Graves. Concentraciones elevadas de anticuerpos contra TSH después del tratamiento con fármacos antitiroideos indican un alto riesgo de recidiva.

Palabras clave: Tiroides, Diagnóstico, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo, Autoinmunidad, Anticuerpos.

Summary

Measurement of thyroid autoantibodies is an important component in evaluating patients with thyroid disease, since their presence is associated with inflammatory thyroid reaction. The main utility of measuring anti-peroxidase (TPO) antibodies is to diagnose autoimmune thyroid disease, specifically Hashimoto's thyroiditis. TPO antibodies are also a useful tool in the evaluation and assessment of women before and after pregnancy. Thyroglobulin (Tg) antibodies should be determined with every serum Tg measurement during the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Antibodies against the TSH receptor (TSHR) may be stimulating or blocking. The former are characteristic of Graves' disease. High TSHR antibody levels after antithyroid drug treatment indicate a high risk of relapse.

Key words: Thyroid, Diagnose, Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Autoantibodies, Autoimmunity.

A. Los anticuerpos antitiroideos

La medición de los anticuerpos antitiroideos (T-Ab) puede ser un paso importante en la evaluación del paciente afecto de enfermedad tiroidea. Se han descrito varios T-Abs (Tabla 1), pero solo tres de ellos han sido estudiados en profundidad y alcanzan importancia clínica en el manejo de las Enfermedades Autoinmunes del Tiroides (EAT). Sus antígenos, localizados en la célula epitelial del folículo tiroideo, son: tiroglobulina (Tg), peroxidasa tiroidea (TPO) y el receptor de la tirotropina (TSHR).

Existe una clara asociación entre la presencia de títulos elevados de TPO-Ab y Tg-Ab en sangre con la destrucción tisular del tiroides que se origina durante la reacción inflamatoria autoinmune. No se sabe con certeza si estos T-Ab son causa o consecuencia de la enfermedad. TSHR-Ab son un grupo heterogéneo de anticuerpos que pueden tanto mimetizar como antagonizar la acción de la TSH. Como consecuencia de la diferente actividad biológica y de los diversos métodos de detección, han proliferado un número de acrónimos de TSHR-Ab, lo que con frecuencia lleva a confusión. En concreto, su determinación mediante un método competitivo de unión con TSH en comparación con su influencia en la producción de AMP cíclico en células que expresen TSHR ha generado amplios malentendidos. Ejemplos de esta variada nomeclatura son TBI o TBII (TSH Binding Inhibitory Immunoglobulin), TSAb (Thyroid Stimulating Antibodies), TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulins), TBAb (TSH receptor Blocking antibodies) o TGI (Thyroid Growth stimulating Immunoglobulins), por nombrar algunos de ellos. En general no existe una buena correlación entre los diferentes ensayos, como se señalará más adelante con mayor detalle.

B. Epidemiología

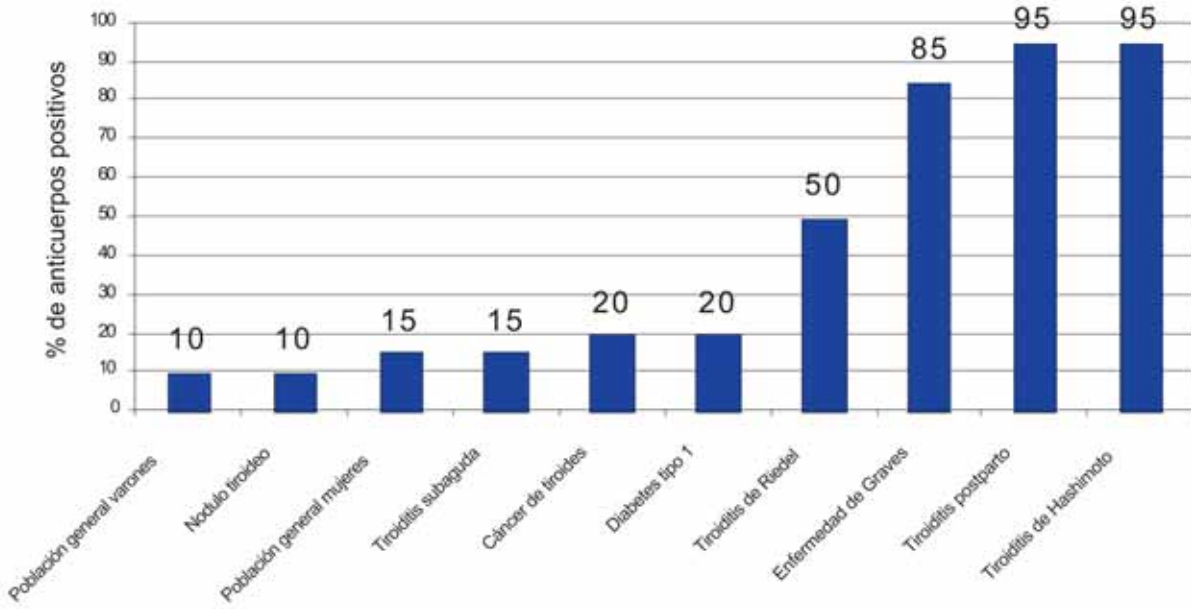
Tanto TPO-Ab como Tg-Ab pueden encontrarse en determinaciones analíticas de población "normal" con actividad

Tabla 1. Tipos de anticuerpos antitiroideos

Antígeno	Significado y utilidad clínica
TPO	Su presencia indica la existencia de autoinmunidad y confirma el origen autoinmune de la disfunción tiroidea. Indica generalmente tiroiditis de Hashimoto pero también se pueden encontrar en otras enfermedades autoinmunes del tiroides (incluida la enfermedad de Graves). Pueden aparecer transitoriamente en la tiroiditis subaguda y en la tiroiditis postparto. Se pueden encontrar en individuos eutiroidieos, en los que indica un importante riesgo de desarrollar disfunción tiroidea. Es útil determinarlos en las mujeres que buscan quedarse gestantes y antes del tratamiento con algunos fármacos como amiodarona, litio, interleuquina 2 o interferón α.
Tg	Su utilidad clínica es menor que TPO-Ab. Su detección es fundamental para validar los valores plasmáticos de Tg en el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides. Pueden utilizarse como sucedáneo de la Tg en estos pacientes.
TSHR	Su detección diagnostica enfermedad de Graves en el paciente hipertiroideo. Es útil como factor pronóstico ya que si permanecen positivos tras el tratamiento médico con fármacos antitiroideos aumenta la posibilidad de recidiva.
NIS	La presencia de anti-NIS es polémica y no se ha descrito su utilidad clínica.
Hormonas tiroideas	La presencia de anti-T3 o anti-T4 puede interferir con los inmunoensayos de hormonas tiroideas. Estos anticuerpos son variantes de Tg-Ab

TPO: peroxidasa tiroidea. Tg: tiroglobulina. TSHR: Receptor de tirotropina. NIS: Co-transportador de sodio y yodo. Ab: anticuerpos. T3: triyodotironina. T4: tiroxina.

Figura 1. Prevalencia de anticuerpos antitiroideos en diferentes situaciones clínicas.
La prevalencia de anticuerpos antitiroideos varía en las diferentes situaciones clínicas. El espectro va desde el 10% entre varones de la población general hasta el 95% entre los pacientes diagnosticados con tiroiditis de Hashimoto. Este gráfico no distingue entre los diferentes tipos de anticuerpos antitiroideos.



tiroidea normal. No obstante, tal como se ha indicado, su presencia se correlaciona con el grado de infiltración linfocítica intratiroidea la cual puede (o no) progresar y afectar a la función del tiroides. La prevalencia de T-Ab depende de la sensibilidad y especificidad de los métodos empleados para su medición. El National Health and Nutritional Examination Survey (NAHANES) III reveló que Tg-Ab y TPO-Ab se encontraban en el 10% y 12% de la población respectivamente[1] (Figura 1). La

presencia de TPO-Ab es mayor entre la población femenina y aumenta con la edad. Con frecuencia se encuentran ambos anticuerpos en el mismo individuo (Ab-Tg y Ab-TPO), pero su presencia no siempre se solapa. El estudio NAHANES III también reveló que el 3% de individuos sin factores de riesgo de enfermedades del tiroides tienen Tg-Ab detectables como única alteración[1]. Más del 90% de los pacientes con tiroiditis clínicamente evidente tienen títulos elevados de ambos T-Ab. Por el contrario, TSHR-Ab no se encuentran en la población "normal" sino que únicamente aparecen cuando existe enfermedad del tiroides. TSHR-Ab se pueden encontrar en más del 90% de pacientes con Enfermedad de Graves (EG) y el 15% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto (TH)[2].

C. Determinación de anticuerpos antitiroideos

El hallazgo de T-Ab confirma el diagnóstico de EAT. Los T-Ab constituyen un valor objetivo y mensurable del proceso autoinmune que está teniendo lugar en el paciente. Por ello, T-Ab deben determinarse cuando se sospecha una EAT o cuando se dan situaciones que predisponen o pueden precipitar una EAT oculta desconocida, como en el caso del embarazo. De este modo, el hallazgo de valores alterados de TSH constituye la principal razón para solicitar un análisis de T-Ab[3]. No es de extrañar por tanto que muchos expertos fundamentan su decisión para tratar el hipotiroidismo subclínico en la presencia de T-Ab[3,4,5], ya que constituyen un factor de riesgo importante de EAT[6]. Existen otras situaciones (además de la evaluación pregestacional de mujeres que buscan un nuevo embarazo) en las que la determinación de T-Ab tiene utilidad clínica como en el estudio de otras enfermedades autoinmunes o en el tratamiento con ciertos fármacos como citoquinas y preparados ricos en yodo. No obstante, la determinación rutinaria de T-Ab en la población general no aporta datos de utilidad práctica[6].

Existen varios tipos de ensayos para determinar T-Ab. El resultado y los títulos de T-Ab que se obtienen dependen en gran medida del método que se emplea para medirlos. Como consecuencia, existe una amplia variabilidad tanto en sensibilidad como en especificidad en la medición de T-Ab y la estandarización de su determinación es subóptima[7]. Para la medición de TPO-Ab y Tg-Ab muchos laboratorios emplean ELISAs comerciales o ensayos de inmunoabsorción por quemiluminiscencia y las diferencias en la sensibilidad de los diferentes ensayos pueden tener relación con el diseño del mismo (vg: RIA competitivo vs. IRMA) así como el método físico que se emplea para la señal (vg: radioisótopo vs. quemiluminiscencia) u otros factores como la pureza y estado de glicosilación del autoantígeno, o el empleo de diferentes estándares secundarios[7]. Los anticuerpos del paciente varían en su afinidad y concentración, por lo que ningún estándar policlonal humano puede ser idéntico a otro, incluso aunque se compare con un estándar internacional. Además, en la actualidad no existen anticuerpos monoclonales humanos que sirvan como estándar internacional. Por ello resulta fundamental en la interpretación de los resultados que se comparen solo con datos provenientes del mismo ensayo y que se emplee el rango de referencia que proporciona el laboratorio en el que se ha hecho la determinación[8,9].

Valores de referencia y estándares internacionales

TPO-Ab. Los valores de referencia de TPO-Ab se establecen arbitrariamente usando una muestra de sujetos sanos sin enfermedades del tiroides. Con esta referencia es posible encontrar concentraciones bajas de TPO-Ab en individuos sanos[10]. Con frecuencia los laboratorios informan de los resultados en Unidades Internacionales de actividad (generalmente en mU/L) o como una señal de proporción de corte (el corte resulta de la cantidad arbitraria de "señal" necesaria para establecer un resultado positivo, arbitrariamente determinado como 1.0). Tal como se ha mencionado previamente, el empleo de un primario estándar no reduce las variaciones entre los métodos, tal como queda de manifiesto por la gran variación en los límites de sensibilidad alegados por los fabricantes (rango desde <0.3 hasta <20 kIU/L) y las diferencias en los valores de referencia.

Tg-Ab. La sensibilidad y especificidad de los métodos de medición de Tg-Ab pueden también variar ampliamente en función del tipo de ensayo y de la heterogeneidad de los mismos Tg-Ab, dado que el epitopo específico puede variar cuando se compara pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) o con EAT. De modo análogo a TPO-Ab, un título bajo de Tg-Ab puede detectarse en sujetos sanos.

TSHR-Ab. Los bioensayos celulares pueden discriminar entre la diferente actividad biológica de los distintos TSHR-Ab. Por ejemplo, los TSHR-Ab de naturaleza estimuladora simulan la acción de TSH, mientras que TSHR-Ab de naturaleza bloqueadora inhiben la acción de TSH. Desgraciadamente estos bioensayos no solo son caros sino que además tienen baja precisión. El ensayo de competición por el receptor que se emplea con más frecuencia es mucho más preciso y barato, pero no distingue entre la naturaleza estimuladora o bloqueante de los TSHR-Ab. Además, la heterogeneidad tanto en acción biológica como en afinidad y concentración de TSHR-Ab en los pacientes con EG explica la amplia variabilidad de resultados que se observa entre los diferentes métodos de detección, a pesar del empleo de un estándar. Existe un tercer grupo de TSHR-Ab, los anticuerpos "neutros", que no pueden ser determinados por los métodos que emplean rutinariamente los laboratorios clínicos. Además, su significado clínico es incierto[11,12].

D. Significado clínico

TPO-Ab. La detección de TPO-Ab en suero indica la existencia de autoinmunidad contra el tiroides, que normalmente se asocia con la aparición inminente o la existencia de TH.

Tg-Ab. Por lo general Tg-Ab son positivos cuando se detecta elevación de TPO-Ab, por lo que añaden escasa información clínica, a no ser que TPO-Ab sean negativos. Normalmente la concentración de Tg-Ab es infraestimada a causa de la presencia en suero de Tg. Cabe señalar que el valor diagnóstico de Tg-Ab es superior en las zonas con déficit de yodo[13-14].

La mayor utilidad clínica de Tg-Ab es validar la concentración plasmática de Tg en el seguimiento de los pacientes con CDT[7].

TSHR-Ab. La presencia de TSHR-Ab indica EG en el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo[15]. La sensibilidad diagnóstica de los bioensayos de TSHR-Ab para EG oscila entre 62 y 81%[16], si bien la segunda generación de ensayos de

receptor de TSHR-Ab proporciona datos positivos en el 90-95% de los pacientes cuando se determinan antes del tratamiento [17]. Aunque la correlación entre los valores de TSHR-Ab y la presentación clínica es muy variable, en general se observa que los casos más severos se asocian con concentraciones elevadas de anticuerpos[11]. Los pacientes con enfermedad severa en los que hay afectación ocular y cutánea son siempre seropositivos (esto es, con anticuerpos positivos en suero), como lo son los pacientes que recurren tras el tratamiento[11].

La determinación de TSHR-Ab también resulta útil para predecir la disfunción tiroidea fetal y/o neonatal en hijos de mujeres con historia previa de EAT. Los TSHR-Ab bloqueadores se pueden encontrar hasta en el 15% de los pacientes con TH, si bien su determinación carece de utilidad clínica[2].

E. Aplicaciones prácticas de la determinación de anticuerpos antitiroideos

Tiroiditis de Hashimoto

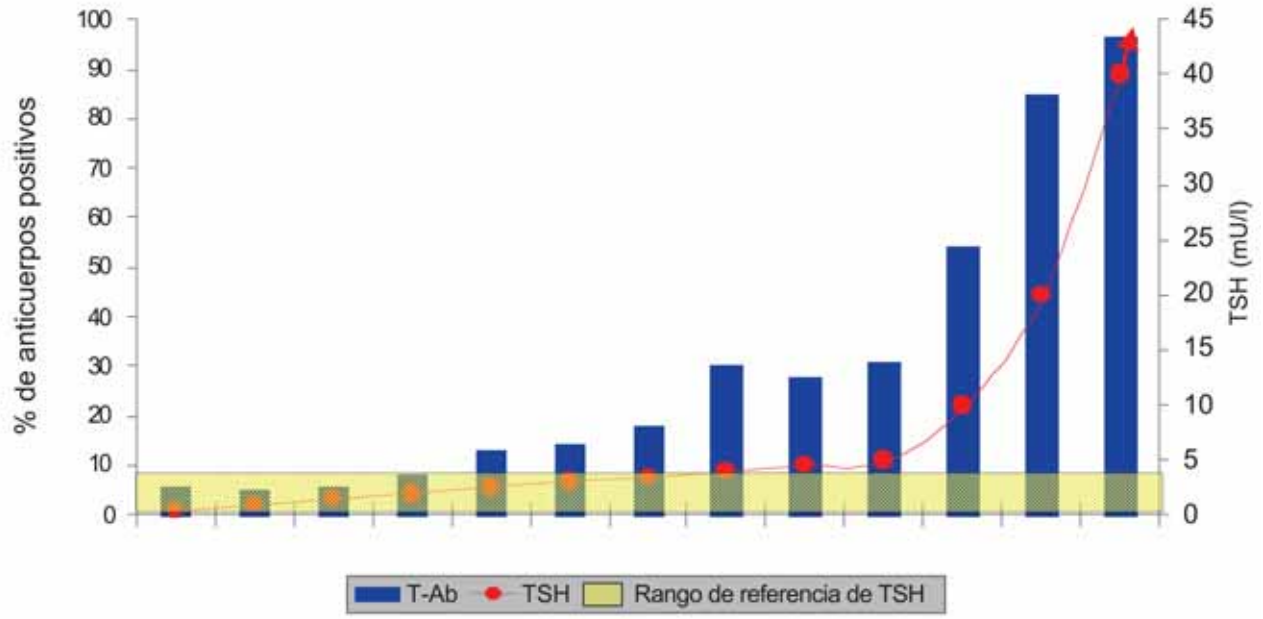
Diagnóstico. TPO-Ab es el anticuerpo más sensible para detectar EAT. El hallazgo de TPO-Ab generalmente es la primera alteración en aparecer en el curso del desarrollo de hipotiroidismo por TH[17]. Los TPO-Ab son detectables en el suero varios años antes del comienzo de la enfermedad clínica. Entre los pacientes con TSH en el límite superior de la normalidad la existencia de TPO-Ab positivos identifica a aquellos que progresarán hacia el hipotiroidismo. Existe una clara correlación entre los valores plasmáticos de TSH y TPO-Ab (Figura 2). Por otro lado, la positividad de T-Ab puede ser transitoria, especialmente en los jóvenes; es decir, los T-Ab pueden desaparecer espontáneamente sin dejar evidencia de enfermedad clínica.

TPO-Ab se encuentran con mayor frecuencia que Tg-Ab y, en caso de coexistir, los títulos de TPO-Ab tienden a ser superiores dada la naturaleza bloqueadora de la Tg circulante. Por ello, desde el punto de vista práctico (en términos de coste-efectividad), suele ser suficiente la determinación de TPO-Ab para confirmar el diagnóstico de EAT[1]. Además, solo un pequeño porcentaje de pacientes con tiroiditis autoinmune tienen Tg-Ab positivos en ausencia de TPO-Ab[20].

Seguimiento. En general no se recomienda el empleo de determinaciones seriadas de T-Ab en el seguimiento de pacientes con EAT[20]. Sin embargo, la variación en la concentración de T-Ab a menudo refleja un cambio en la actividad de la enfermedad, tal como se observa durante el tratamiento con L-tiroxina (LT4) en los pacientes con TH[21]. Por el contrario, los pacientes eutiroideos seropositivos se deben seguir mediante la determinación periódica de pruebas de función tiroidea. La periodicidad de estas pruebas estará determinada por el contexto clínico. En ocasiones puede ser adecuado realizar ecografías seriadas con objeto de evaluar el grado de tiroiditis[22].

Tratamiento. La presencia de T-Ab por si misma no requiere tratamiento, aunque puede ser recomendable en el caso de embarazo (ver mas adelante)[23,24]. Sin embargo, los pacientes seropositivos menores de 60 años con valores de TSH en plasma entre 2.5 y 4.5 mU/mL tienen un incremento de riesgo para desarrollar hipotiroidismo franco, por lo que requieren mayor seguimiento y en ocasiones pueden precisar tratamiento con LT4. Los estudios a largo plazo han demostrado que anual-

Figura 2. Correlación entre concentración de TSH y anticuerpos antitiroideos
Numerosos estudios han demostrado la existencia de una fuerte correlación positiva entre la concentración plasmática de TSH y anticuerpos contra peroxidasa (TPO-Ab). Aquí se muestran los datos del estudio NAHANES III según la información aportada por Lee[37]. Más del 96% de los pacientes con TSH por superior a 40 µU/mL tenían T-Ab positivos. Por el contrario sólo se detectaron en el 5% de los sujetos con TSH menor de 0,4 µU/mL.



mente entre 3-5% de estos pacientes evolucionan hacia el hipotiroidismo (3).

Enfermedad de Graves

Diagnóstico. A menudo la EG tiene lugar en un paciente en el que existe un trasfondo de autoinmunidad contra el tiroides, tal como lo indica la presencia de TPO-Ab y Tg-Ab. Sin embargo el comienzo de la enfermedad esta marcado por la presencia de TSHR-Ab y el desarrollo concomitante de hipertiroidismo. El hallazgo de TSHR-Ab confirma el diagnóstico de EG en el paciente hipertiroideo.

No siempre existe una buena correlación entre TSHR-Ab y la situación clínica en la EG. Su expresión sintomática depende en gran medida de la reserva funcional de la glándula tiroidea del paciente y de la reacción del paciente al aumento de la concentración de hormonas tiroideas[25]. Ello también puede explicarse por la presencia concomitante de TSHR-Ab estimuladores y bloqueadores o por la desensibilización de TSHR inducida por los altos títulos de TSHR-Ab[26].

Seguimiento. La presencia de altas concentraciones de TSAb en los pacientes con EG que han sido tratados con fármacos antitiroideos predice la posible recidiva tras cesar el tratamiento médico[27]. Además se ha sugerido que la concentración de TSHR-Ab puede predecir la efectividad del tratamiento con yodo radioactivo[28,29] y el curso de la oftalmopatía en algunos pacientes[30]. Es importante señalar que la concentración de TSHR-Ab disminuye de forma drástica tras el tratamiento crónico con antitiroideos o cirugía, si bien tras el tratamiento con yodo radioactivo los TSHR-Ab no desaparecen completamente. Estas observaciones tienen repercusiones prácticas en el manejo de estos pacientes, especialmente en aquellos afectos de oftalmopatía, en los que conviene evitar el tratamiento con yodo radioactivo.

Cáncer de tiroides

Diagnóstico. La determinación de valores plasmáticos de Tg-Ab carece de utilidad en el diagnóstico primario de CDT, si bien la prevalencia de estos anticuerpos es mayor en estos pacientes que en la población general.

Seguimiento. Después del tratamiento inicial con tiroidectomía total y ablación de los restos tiroideos con yodo radioactivo, los pacientes con CDT deben ser seguidos mediante determinaciones seriadas de Tg. En este contexto es esencial determinar Tg-Ab a la vez que Tg. Existen dos razones para ello. En primer lugar Tg-Ab puede interferir con los ensayos de Tg. En segundo lugar la medición seriada de Tg-Ab (con el empleo sistemático del mismo método analítico) puede ser un sucedáneo de la Tg como marcador tumoral, especialmente en estos pacientes con Tg-Ab positivos en los que el valor de Tg no es fiable[31,32]. La tendencia en los valores de Tg-Ab tiene significado pronóstico en los sujetos con CDT. Un declive progresivo en los valores plasmáticos de Tg-Ab indica un buen pronóstico, mientras que un aumento puede anunciar recurrencia de la enfermedad.

Embarazo y postparto

Diagnóstico. La presencia de TPO-Ab en la mujer embarazada, independiente de su función tiroidea, indica un mayor riesgo de aborto y parto prematuro. La tasa de aborto espontáneo es el doble en las mujeres seropositivas que en las seronegativas. También se debe considerar que más del 40% de las mujeres con TPO-Ab positivos desarrollan tiroiditis postparto, mientras que su prevalencia en la población general es del 8-10%[33].

La detección de TSHR-Ab indica la presencia de EG activa, por lo que la paciente debe seguirse mediante estudio de su función tiroidea y de sus concentraciones de TSHR-Ab, ya que puede influir en el feto[23].

Seguimiento. Conviene realizar un seguimiento periódico mediante determinaciones mensuales de TSH a toda mujer gestante que tenga T-Ab positivos, ya que tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo y/o complicaciones obstétricas [23,33,34]. Este seguimiento es particularmente importante en las zonas con déficit de yodo. Estas mujeres también tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción tiroidea postparto, por lo que deben seguirse a los 3, 6 y 12 meses después del parto.

Los TSHR-Ab deben determinarse trimestralmente en las pacientes en las que se han detectado previamente. Existe la posibilidad de complicaciones en el feto cuando son persistentemente elevados al término de la gestación. En estos casos se recomienda realizar un estudio ecográfico fetal (con objeto de estudiar la presencia de bocio en el feto) y de ser preciso, iniciar tratamiento neonatal tanto si los TSHR-Ab son estimuladores como bloqueadores de la glándula tiroides[23].

Tratamiento. Se debe considerar iniciar tratamiento con LT4 en cualquier mujer que desee quedarse embarazada que tenga T-Ab positivos y valores de TSH plasmática > 3.0 mU/mL (35). El objetivo general es mantener la concentración de TSH plasmática materna por debajo de 2.0 mU/mL a lo largo de toda la gestación. Existe un estudio en el que el tratamiento con LT4 en mujeres embarazadas con T-Ab positivos disminuyó el número de abortos y de partos prematuros (36).

Otras situaciones

Existen varias situaciones en las que se recomienda determinar T-Ab. Entre ellas destaca el tratamiento farmacológico con citoquinas (interferones, interleuquina 2), sustancias ricas en yodo, amiodarona y carbonato de litio, ya que todos ellos pueden precipitar EAT (20).

Del mismo modo se aconseja determinar T-Ab en todo paciente que padece otro tipo de enfermedades autoinmunes.

Referencias

1. 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.
2. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. Endocr Rev 1988; 9: 106-21.
3. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 581-5
4. Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical thyroid dysfunction--can there be a consensus about the consensus? J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 588-90.
5. Pinchera A. Subclinical thyroid disease: to treat or not to treat? Thyroid 2005; 15: 1-2.

6. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. Autoimmunity 2004; 37: 337-40.
7. Demers L, Spencer C. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003; 13: 3-126.
8. 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.
9. Bohuslavizki KH, vom Baur E, Weger B, Krebs C, Saller B, Wetlitzky O, et al. Evaluation of chemiluminescence immunoassays for detecting thyroglobulin (Tg) and thyroid peroxidase (TPO) autoantibodies using the IMMULITE 2000 system. Clin Lab 2000; 46: 23-31.
10. Vanderpump MP, Tunbridge WM, 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 Whickham Survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55-68.
11. Ando T, Latif R, Davies TF. Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19: 33-52.
12. Ando T, Davies TF. Monoclonal antibodies to the thyrotropin receptor. Clin Dev Immunol 2005; 12: 137-43.
13. Ericsson UB, Christensen SB and Thorell JI. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. Clin Immunol Immunopathol 1985; 37: 154-62.
14. Nordyke RA, Gilbert FI, Miyamoto LA and Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. Arch Intern Med 1993; 153: 862-5.
15. Galofré JC. Management of subclinical hyperthyroidism. Rev Med Univ Navarra 2007; 51: 18-22.
16. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H and Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 98-103.
17. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5489-96.
18. Vanderpump M. Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 262-6.
19. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3221-6.
20. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003; 13: 3-126.
21. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 661-9.
22. Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure. Clin Endocrinol 2005; 62: 713-20.
23. Galofré JC, Davies TF. Thyroid dysfunction in pregnancy. Endocrinol Nutr 2007; 54: 535-46.
24. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? Clin Endocrinol. 2004; 60: 410-2.
25. Galofré JC, Santos S, Salvador J. Markers of thyroid function (II). Assessment of tissue action. Rev Med Univ Navarra 2006; 50: 13-20.
26. Ando T, Latif R, Davies TF. Concentration-dependent regulation of thyrotropin receptor function by thyroid-stimulating antibody. J Clin Invest 2004; 113: 1589-95.
27. Davies TF, Yeo PP, Evered DC, Clark F, Smith BR, Hall R. Value of thyroid-stimulating-antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease. Lancet 1977; 1: 1181-2.
28. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Kaise K, Fukazawa H, Kiso Y, et al. Long-term effects of radioiodine on thyrotrophin receptor antibodies in Graves' disease. Clin Endocrinol 1995; 42: 517-22.
29. Takasu N, Yamashiro K, Komiya I, Ochi Y, Sato Y, Nagata A. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment. Thyroid 2000; 10: 891-6.
30. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3464-70.
31. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3702-4.
32. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1121-7.
33. Stagnaro-Green A, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004; 18: 167-81.
34. Rinaldi MD, Stagnaro-Green AS. Thyroid disease and pregnancy: degrees of knowledge. Thyroid 2007; 17: 747-53.
35. Fatourechi V. Upper limit of normal serum thyroid-stimulating hormone: a moving and now an aging target? J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4560-2.
36. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2587-91.
37. Lee SL. When is the TSH normal? New criteria for diagnosis and management. Proc 12th Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), San Diego, California, 2003. http://www.thyroidtoday.com/TTLibrary/TTLibrary.asp