

# False Elevation of the Concentration of Thyroid-Stimulating Hormone: A Case Report

Young Ahn Yoon<sup>1</sup>, Hwal-Rim Jeong<sup>2</sup>, and Young-Jin Choi<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Laboratory Medicine and <sup>2</sup>Pediatrics, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

## Corresponding author:

Young-Jin Choi  
Department of Laboratory Medicine,  
Soonchunhyang University Cheonan  
Hospital, Soonchunhyang University  
College of Medicine, 31 Suncheonhyang  
6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151,  
Korea  
Tel +82-570-41-3562  
E-mail path@schmc.ac.kr

**Received:** May 3, 2022

**Revised:** May 26, 2022

**Accepted:** May 30, 2022

Analytical errors owing to endogenous interfering substances may occur for some patient specimens. Interference can lead to false-positive or false-negative results, or both, which may lead to a false diagnosis or inappropriate treatment. We report a case of false elevation of thyroid-stimulating hormone concentrations measured using an electrochemiluminescent immunoassay in a clinically euthyroid 10-year-old Korean boy with central precocious puberty. If the clinical presentations and test results of a patient are inconsistent, a clinician should suspect interference in clinical laboratory tests.

**(Lab Med Qual Assur 2022;44:181-4)**

**Key Words** Interference, Polyethylene glycols, Thyrotropin, Chemiluminescent measurements, Case report

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 증례

면역분석법(immunoassay)은 항원-항체 반응을 이용하여 표적분석물질(analyte)의 존재와 양을 측정하는 검사법으로 임상 검사실에서 분석적 방법으로 널리 이용된다. 항원-항체 반응이 일어나는 기반, 검출의 표지자 등에 따라서 다양하게 분류할 수 있으며, 분석민감도는 검사법에 따라 차이가 난다. 민감도와 재현성이 뛰어남에도 불구하고 면역분석법은 항원-항체 반응의 복잡성에 의해 간섭현상이 발생할 수 있다. 간섭현상에 의한 검사결과의 오류는 잘못된 진단과 불필요한 치료로 환자를 위험에 빠뜨릴 수 있다. 최근 간섭에 의한 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)의 거짓 증가를 경험한 바 이에 대한 증례보고를 하며, 이런 간섭현상으로 인한 검사결과 오류의 예방과 오류 발생 시 문제해결 방안을 공유하고자 한다.

진성 성조숙증(central precocious puberty)을 진단받고 정기적으로 외래에 방문 중인 10세 남아의 갑상선 기능검사 결과 TSH 31  $\mu$ U/mL(참고범위, 0.7–4.2  $\mu$ U/mL), triiodothyronine 1.35 ng/mL(참고범위, 0.98–1.76 ng/mL), free thyroxine (free-T<sub>4</sub>) 1.28 ng/dL(참고범위, 0.9–1.4 ng/dL)로 측정되었다. TSH는 Elecsys TSH (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) 시약을 이용하여 전기화학발광법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)으로 측정하였다. TSH가 증가할 만한 임상적 소견은 없었으며, 한 달 전 다른 병원에서 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA)으로 측정된 TSH 결과는 0.88  $\mu$ U/mL(참고범위, 0.3–4.1  $\mu$ U/mL)로 순천향대 천안병원 결과와는 다르게 참고범위 내의 결과를 보였다.

환자 검체를 가지고 재검사를 진행하였으나 같은 결과를 얻었다. 직선성(linearity) 검사를 위해 환자 검체를 10배 희석하여 측

정한 결과 TSH 37.6  $\mu\text{IU/mL}$ 로 측정되어, 회수율(recovery)은 135%를 보였다. TSH 측정값이 58.0  $\mu\text{IU/mL}$ 와 27.5  $\mu\text{IU/mL}$ 인 환자 검체와 증례 검체를 각각 1:1로 섞은 후 TSH를 측정하였더니 56.0  $\mu\text{IU/mL}$ 와 37.9  $\mu\text{IU/mL}$ 를 보여, 예측치인 44.5  $\mu\text{IU/mL}$ 와 29.25  $\mu\text{IU/mL}$ 와 차이를 보였다. 증례 검체를 이용하여 rheumatoid factor (RF)를 측정하였더니 17.8 IU/mL(참고범위, <15 IU/mL)를 보였다. 이종항체(heterophilic antibody) 제거 튜브(Scantibodies, Santee, CA, USA)를 이용하여 TSH를 측정하였더니 33.7  $\mu\text{IU/mL}$ 를 보여, 이종항체 제거 튜브 사용 전후로 TSH 검사결과와의 의미 있는 차이는 보이지 않았다.

간섭항체와 macro-TSH 같은 고분자 단백질을 제거하기 위하여 polyethylene glycol (PEG)를 처리하여 침전시킨 후 TSH를 측정하였더니 2.36  $\mu\text{IU/mL}$ 를 보였다. PEG 4000 (Thermo Fisher Scientific, Heysham, England)과 증류수를 이용하여 25% PEG 수용액을 만든 후, 동량의 환자 검체와 1:1로 섞은 후 10분간 상온에 두었다. 5분간 3,000 g으로 원심 분리 후 상층액을 이용하여 TSH를 측정하였다[1]. 간섭현상이 예상되지 않는 환자 검체의 검체를 대상으로 PEG 처리 후 측정된 TSH의 회수율은 66%를 보였다. 증례 검체의 PEG 처리 후 결과에 일반 검체의 PEG 처리 후 검체의 회수율을 보정하여 증례 환자의 TSH 최종 결과를 보고하였다(2.36/0.66=3.57  $\mu\text{IU/mL}$ ).

본 연구는 순천향대학교 천안병원 연구윤리심의위원회 심의 후 승인을 받았다(승인번호: SCHCA 2022-03-018). 후향적 연구이므로 연구대상자로부터의 동의서 획득은 면제되었다.

## 고찰

증가된 TSH, 정상 free- $T_4$ 를 보일 경우는 불현성 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism), TSH 저항 증후군(TSH resistance syndrome), 생물학적 비활성 TSH, 간섭현상(interference)에 의한 결과를 고려해볼 수 있다[2]. 본 증례 환자의 경우, 갑상선 기능검사의 결과가 임상증상과 맞지 않았으며, ECLIA 측정결과와 RIA 측정결과가 달라 일차적으로 간섭현상에 의한 TSH 농도 증가가 의심되었다. 일반적으로 간섭물질은 서로 다른 검사방법에서는 다른 반응을 보인다. 본 증례에서 추가적으로 시행한 희석 검사와 일반 검체와의 혼합 검사에서 예상값과 다른 결과를 보여 간섭현상에 의한 결과임을 더욱 시사하였다. 그러나 희석 검사결과를 해석하기 어려운 경우도 존재하며, 간섭현상이 존재함에도 희석 검사결과 직선성(linear response)을 보이는 경우도 있으므로 동물 혈청(animal serum)이나 면역글로블린(immunoglobulin, Ig)을 이용한 희석 검사가 유용할 수 있다[3,4].

간섭현상의 원인물질로는 검체 내의 이종항체, RF, macro-TSH 등이 알려져 있다[4-6]. Human anti-animal antibodies와 같은 검체 내 각종 이종항체들은 고정상 항체와 표지항체를 방해하여 위음성 결과(negative interference)를 보이게 할 수도 있고, 반대로 교차결합을 하여 위양성 결과(positive interference)를 초래할 수도 있다. 이종항체 제거 튜브를 이용한 검사는 이종항체에 특이적이거나 민감하지 않다고 알려져 있다[6]. 이종항체 제거 튜브를 사용 후 측정결과와의 차이를 보일 경우에는 이종항체가 간섭의 원인이라고 할 수 있지만, 본 증례와 같이 이종항체 제거 튜브 사용 전후에 측정결과와의 큰 차이가 없을 경우에는 이종항체 제거 튜브에 제거되지 않는 이종항체가 존재할 가능성이 있으므로 이종항체가 간섭의 원인이 아니라고 할 수 없다.

검체 내 RF가 높은 환자에서 TSH가 높게 측정되기도 한다[7-9]. RF는 IgG의 Fc portion에 친화력을 가지고 있는 환자의 항체로 주로 IgM이다. 일반 인구집단의 5%~10%에서 양성이고, 류마티스성 관절염 환자 및 결합조직 질환의 약 70%에서 양성으로 알려져 있다[10]. 간섭현상을 보고한 문헌에서는 RF가 참고범위의 수십 배에 이르는 것을 볼 때, 본 증례처럼 RF가 참고범위를 상회하는 수준에서는 간섭의 원인일 가능성은 낮다고 볼 수 있다.

간섭하는 항체들이 측정 단계에 사용되는 항체가 아니라 TSH 같은 측정물질에 결합하는 경우가 있다[1]. 이런 경우 거대 분자(macro-TSH)를 이루게 되고, 이로 인해 신장으로 배출이 감소하여 혈중에 쌓이게 된다. 원래 물질이 가지고 있던 생물학적 활성은 중화되고, 측정항체가 결합할 수 있는 항원 부위만 남아서 검사 시에 높게 측정되는 것이다. 임상증상과 TSH 검사결과가 일치하지 않을 경우 macro-TSH에 의한 간섭을 원인으로 밝히는 진단전략은 기존 문헌에서 잘 제시되어 있다[5]. PEG는 간섭항체나 macro-TSH를 포함한 고분자 단백질을 침전시키는 물질로서 면역검사에서 간섭이 의심될 시 시행해 볼 수 있다. PEG를 첨가하여 단백질을 침전시키는 반응에서 원래 측정하려고 하는 단백질도 침전시킬 수 있으므로 간섭현상 의심 검체 뿐만 아니라 정상인 검체도 동시에 PEG를 이용한 침전 반응 후 회수율을 구하여 최종 검사 결과 보고 시 반영하여야 한다. 본 증례에서 PEG 처리하여 고분자 단백질을 제거한 후 측정된 TSH 결과가 정상범위를 보여, 본 증례의 간섭원인은 macro-TSH, 이종항체 정도로 좁힐 수 있었다. Macro-TSH의 존재는 gel filtration chromatography를 이용하여 Ig-TSH 복합체를 직접 확인해야 하지만 가격이 비싸고 대부분의 임상검사실에서 일상적으로 사용하지 않아 시행하지 못한 점이 본 증례의 한계점이다.

TSH는 시상하부-뇌하수체-갑상선 축에 의한 되먹임에 민감하게 반응하여 갑상선 질환을 일차적으로 선별하는 데 유용하다. 갑상선기능저하증에서는 성 조숙증, 성 성숙 지연 등과 연관성을 보일

수 있으므로, 이번 사례 같은 경우 성 조숙증의 원인을 갑상선기능저하증과 연관시킬 오류를 범할 수 있게 된다[11-15]. 간섭현상을 발견하기 위해서는 먼저 임상양상과 검사결과가 불일치를 확인하는 것이 필요하고, 그러기 위해서는 임상외와 검사실 담당의 사이의 소통이 중요하다. 갑상선의 임상양상과 갑상선 기능검사 결과가 맞지 않거나, 프로락틴을 분비하는 종양을 가지고 있는 환자에서 정상 프로락틴 값을 보인다가, 성선자극호르몬의 부족 없이 사춘기가 완성된 젊은 환자에서 follicle stimulating hormone/luteinizing hormone 값이 측정한계 이하로 측정되었을 경우 등이 이런 소통이 필요한 예가 될 수 있다[4]. 그 외에도 병적인 상태임에도 불구하고, 검사결과가 예외적으로 극단적인 경우, 다른 검사법과 검사결과가 차이가 많이 나는 경우 등에서 간섭현상을 의심하여야 한다.

결론적으로, TSH 검사와 같이 면역측정법을 이용한 검사결과는 간섭물질의 영향을 받으므로, 결과 보고에 대해 주의가 필요하다. 잘못된 검사결과는 부적절한 환자 진단 및 치료를 야기하므로, 임상양상과 검사결과와의 불일치가 발생한 경우를 포함하여 간섭이 의심되는 상황에서는 임상외와 검사실 간의 원활한 소통이 매우 중요하다.

## ORCID

Young Ahn Yoon <https://orcid.org/0000-0002-8284-6303>  
 Hwal-Rim Jeong <https://orcid.org/0000-0001-7040-9600>  
 Young-Jin Choi <https://orcid.org/0000-0002-7076-5725>

## REFERENCES

1. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, Watanabe C, Odawara M. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. *Endocr J* 2009;56:435-40.
2. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:673-8.
3. Cole LA, Khanlian SA. Easy fix for clinical laboratories for the false-positive defect with the Abbott AxSym total beta-hCG test. *Clin Biochem* 2004;37:344-9.
4. Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML. Hormone immunoassay interference: a 2021 update. *Ann Lab Med* 2022;42:3-23.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference testing in clinical chemistry: EP07*. 3rd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
6. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, Toh SA, Chan E, Ho SC, et al. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1823-8.
7. Norden AG, Jackson RA, Norden LE, Griffin AJ, Barnes MA, Little JA. Misleading results from immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor. *Clin Chem* 1997;43(6 Pt 1):957-62.
8. Mongolu S, Armston AE, Mozley E, Nasruddin A. Heterophilic antibody interference affecting multiple hormone assays: is it due to rheumatoid factor? *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76:240-2.
9. Ramos-Levi AM, Montanez MC, Ortega I, Cobo MJ, Calle-Pascual AL. A case of biochemical assay discrepancy: interference with measurement of thyroid-stimulating hormone due to rheumatoid factor. *Endocrinol Nutr* 2013;60:342-5.
10. Moore TL, Dorner RW. Rheumatoid factors. *Clin Biochem* 1993;26:75-84.
11. Jung G, Oh SB, Lee WY, Kim HR, Nam HK, Kim JH, et al. Thyroid function in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24:124-8.
12. Alevizaki M, Huhtaniemi I. Structure-function relationships of glycoprotein hormones; lessons from mutations and polymorphisms of the thyrotrophin and gonadotrophin subunit genes. *Hormones (Athens)* 2002;1:224-32.
13. Pflieger KD, Kroeger KM, Eidne KA. Receptors for hypothalamic releasing hormones TRH and GnRH: oligomerization and interactions with intracellular proteins. *Semin Cell Dev Biol* 2004;15:269-80.

14. Vassart G, Pardo L, Costagliola S. A molecular dissection of the glycoprotein hormone receptors. *Trends Biochem Sci* 2004;29:119-26.
15. Ghaemi N, Vakili R, Bagheri S. Precocious puberty: an unusual presentation of hypothyroidism. *Int J Pediatr* 2013;1:51-4.