









## Caso clínico

# Macro-TSH: un desafío oculto en el manejo del hipotiroidismo

Silvana Jiménez Salazar <sup>1</sup>, Santiago Gómez <sup>2</sup>, Santiago Saldarriaga Betancur <sup>1</sup>,  
Nathalia Buitrago Gómez <sup>1</sup>, Carolina Aguilar Londoño <sup>2</sup>, José Luis Torres <sup>1, 2</sup>,  
Natalia Aristizábal Henao <sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Clínica AUNA, Las Américas, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Jimenez Salazar S, Gómez S, Saldarriaga Betancur S, Buitrago Gómez N, Aguilar Londoño C, Torres JL, *et al.* Macro-TSH: un desafío oculto en el manejo del hipotiroidismo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e948. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.948>

Recibido: 11/Abril/2025

Aceptado: 10/Diciembre/2025

Publicado: 30/Enero/2025

## Resumen

**Introducción:** los inmunoensayos para evaluar la función tiroidea pueden verse afectados por interferencias, como la macrotirotropina (macro-TSH), una forma de (tirotropina) TSH en complejo con anticuerpos anti-TSH que, aunque biológicamente inactiva, puede llevar a un sobrediagnóstico de hipotiroidismo subclínico y dificultar el manejo con levotiroxina.


**Presentación del caso:** mujer de 32 años con hipotiroidismo posoperatorio tras tiroidectomía total por enfermedad de Graves. En tratamiento con 150 mcg/día de levotiroxina, que presentó TSH persistentemente elevada (>100 mUI/L) sin síntomas y con T4 libre normal. Se descartó malabsorción con prueba de pseudomalabsorción. Ante la discordancia bioquímica, la precipitación con polietilenglicol (PEG) mostró una recuperación del 2,45%, sugiriendo macro-TSH. La falta de cromatografía de filtración en gel (CFG) impidió la confirmación y se mantuvo el tratamiento sin ajustes, con seguimiento de T4 libre y TSH diluida en PEG.

**Discusión y conclusión:** la macro-TSH es una causa infrecuente de elevación de TSH (prevalencia 0,6–1,6%). Esta puede simular hipotiroidismo subclínico, induciendo errores terapéuticos y se sospecha ante TSH elevada con hormonas tiroideas normales y ausencia de síntomas. La prueba con PEG es útil para tamizaje, pero de ser posible debe confirmarse con cromatografía de filtración en gel. Se concluye que considerar macro-TSH en elevaciones inexplicadas de TSH previene sobretratamiento y optimiza el manejo clínico.

**Palabras clave:** hipotiroidismo, tirotropina, inmunoensayo, cromatografía en gel, tiroxina, inmunoglobulinas.

## Destacados

- Macro-TSH como interferencia diagnóstica es una forma de TSH unida a anticuerpos que puede generar falsos diagnósticos de hipotiroidismo subclínico y afectar el manejo con levotiroxina.
- Discordancia bioquímica sin síntomas: los pacientes con macro-TSH pueden presentar niveles elevados de TSH sin manifestaciones clínicas ni alteraciones en las hormonas tiroideas, lo que dificulta el diagnóstico.
- Utilidad de la prueba con PEG: la precipitación con PEG es una herramienta accesible para detectar macro-TSH, pero su confirmación idealmente requiere cromatografía de filtración en gel (CFG).
- Evitar el sobretratamiento: reconocer la macro-TSH es clave para prevenir ajustes innecesarios en la dosis de levotiroxina y reducir el riesgo de efectos adversos asociados al tratamiento excesivo.

 **Correspondencia:** Carolina Aguilar-Londoño, carrera 70 #1-141, piso 4, Clínica AUNA Las Américas, Centro Comercial Arkadia, Medellín, Colombia. Correo-e: carolina.aguilar@auna.org

## Macro-TSH: A hidden challenge in hypothyroidism management

### Abstract

**Background:** Immunoassays used to evaluate thyroid function can be affected by interferences such as macrothyrotropin (macro-TSH), a form of Thyrotropin (TSH) bound to anti-TSH antibodies. Although biologically inactive, it can lead to overdiagnosis of subclinical hypothyroidism and complicate levothyroxine management.

**Purpose:**

**Case presentation:** A 32-year-old woman with postoperative hypothyroidism after total thyroidectomy for Graves' disease. While on levothyroxine 150 mcg/day, she presented with persistently elevated TSH (>100 mIU/L) without symptoms and with normal free T4. Malabsorption was ruled out using a pseudomalabsorption test. Given the biochemical discrepancy, polyethylene glycol (PEG) precipitation showed a recovery of 2.45%, suggesting macro-TSH. The absence of gel filtration chromatography (GFC) prevented confirmation. Treatment was maintained without adjustment, with follow-up of free T4 and PEG-diluted TSH.

**Discussion and conclusion:** Macro-TSH is an uncommon cause of elevated TSH (prevalence 0.6–1.6%). It can mimic subclinical hypothyroidism, leading to therapeutic errors. It should be suspected in cases of elevated TSH with normal thyroid hormone levels and absence of symptoms. The polyethylene glycol precipitation test is useful for screening but, whenever possible, should be confirmed with gel filtration chromatography.

It can be concluded that considering macro-TSH in unexplained TSH elevations helps prevent overtreatment and optimizes clinical management.

**Keywords:** Hypothyroidism, Thyrotropin, Immunoassay, Gel Filtration Chromatography, Thyroxine, Immunoglobulins.

### Highlights

- Macro-TSH as a diagnostic interference: It is a form of TSH bound to antibodies that can lead to false diagnoses of subclinical hypothyroidism and affect levothyroxine management.
- Biochemical discordance without symptoms: Patients with macro-TSH may have elevated TSH levels without clinical manifestations or thyroid hormone alterations, making diagnosis challenging.
- Utility of the PEG test: Precipitation with polyethylene glycol (PEG) is an accessible tool for detecting macro-TSH, but confirmation ideally requires gel filtration chromatography (GFC).
- Avoiding overtreatment: Recognizing macro-TSH is crucial to preventing unnecessary levothyroxine dose adjustments and reducing the risk of adverse effects associated with excessive treatment.

## Introducción

Los inmunoensayos empleados para evaluar la función tiroidea pueden estar sujetos a diversas interferencias (1). Una de ellas es la presencia de una forma circulante de TSH de gran tamaño, compuesta por su forma monomérica en complejo con anticuerpos anti-TSH, conocida como macro-TSH (2). Al igual que la macroprolactina, esta macrohormona se considera biológicamente inactiva (3), sin embargo, su relevancia radica en el riesgo de sobrediagnóstico de hipotiroidismo subclínico cuando los niveles de TSH superan los 10 mUI/mL, así como en la aparente dificultad para alcanzar las metas de TSH en el tratamiento del hipotiroidismo clínico. Esto puede conducir a errores en el manejo y, en algunos casos, a un mayor riesgo de hipertiroxinemia (4). Se presenta

el caso de una paciente con diagnóstico de hipotiroidismo posoperatorio y sospecha de macro-TSH, que condiciona una respuesta aparentemente inadecuada al tratamiento establecido. Además, se realiza una revisión de la literatura y se propone un algoritmo diagnóstico para estos pacientes.

## Presentación del caso

Paciente femenina de 32 años con antecedente de migraña en manejo con toxina botulínica e hipotiroidismo posoperatorio tras tiroidectomía total realizada en 2021 por enfermedad de Graves. Se encontraba en tratamiento sustitutivo con 150 mcg diarios de levotiroxina. En controles previos con endocrinología se documentó TSH persistentemente mayor a 100 mUI/L, a pesar de múltiples ajustes en la dosis.

Consultó al servicio de urgencias por una crisis migrañosa. Ante el antecedente de hipotiroidismo no controlado, se solicitó una nueva medición de TSH, que reportó un valor de 127 mUI/L. Al interrogatorio, la paciente refirió únicamente cefalea de características vasculares, sin otros síntomas o signos de descompensación tiroidea, y manifestó adherencia adecuada al tratamiento con levotiroxina.

Se realizó medición de tiroxina libre (T4L), cuyo resultado fue de 1,18 ng/dL (VN: 0,8–2,0 ng/dL). Ante estos hallazgos, se decidió realizar una prueba de pseudomalabsorción de levotiroxina, siguiendo el protocolo institucional. Esta mostró un incremento adecuado de los niveles de T4L a las dos y cuatro horas tras la dosis de carga de hormona tiroidea (tabla 1), descartando alteraciones en la absorción intestinal.

Dado que los hallazgos clínicos y bioquímicos eran discordantes, se solicitó al laboratorio la medición de TSH diluida en polietilenglicol (PEG), que reportó un valor de 2,46 mUI/L (recuperación del 2,45%, tabla 2). Debido a la no disponibilidad de cromatografía de filtración en gel (CFG), esta prueba no fue realizada.

Con base en estos resultados, se concluyó que la paciente presentaba macro-TSH como artefacto de laboratorio. Por tanto, no se realizaron ajustes en la dosis de levotiroxina y se decidió continuar el seguimiento ambulatorio con mediciones de T4L y TSH diluida en PEG. La paciente recibió tratamiento para la crisis migrañosa por parte del servicio de neurología y fue dada de alta sin complicaciones.

**Tabla 1.** Prueba pseudomalabsorción poscarga de 1000 mcg<sup>§</sup>

T4L basal	T4L a las dos horas		T4L a las cuatro horas	
0,92 ng/dL	1,44 ng/dL	Delta 63,89%	1,88 ng/dL	Delta 117,9%

**Nota.** T4L: tiroxina libre; ng/dl: nanogramos por decilitro; §: fórmula utilizada para el cálculo de porcentaje T4L absorbida =  $\Delta$  T4 libre  $\times$  volumen de distribución (índice de masa corporal [27,8]  $\times$  4,42).

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Mediciones de TSH

Valor de TSH	Día 1	Día 2
Sin PEG	>100 uIU/mL	>100 uIU/mL
Con PEG	X	2,45 uIU/mL

**Nota.** PEG: polietilenglicol; TSH: tiotropina; uIU/mL: microunidades por mililitro.

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

Los inmunoensayos empleados para la evaluación de la función tiroidea pueden verse afectados por diversas interferencias (1). Entre ellas se incluyen: anticuerpos anti-tiroglobulina; biotina; e interferencias dirigidas contra los anticuerpos de captura, como los anticuerpos heterófilos (inmunoglobulinas naturales de tipo IgG, IgM o IgA que se unen a la región Fc de los anticuerpos del ensayo y que suelen ser moléculas poliespecíficas y de baja afinidad). Por su parte, los anticuerpos antimurinos humanos (*HAMA*, según sus siglas en inglés) son mono-específicos y de alta afinidad, pudiendo desarrollarse tras la exposición a animales o sus productos, infecciones virales o bacterianas, o en el contexto de una reacción autoinmune (5). También se han descrito interferencias contra componentes del reactivo, como la estreptavidina (1, 6) o contra la señal, como el rutenio (7). Una forma extremadamente rara de interferencia es la presencia de macro-TSH (8).

La macro-TSH es una forma circulante de TSH de gran tamaño, compuesta por su forma monomérica en complejo con anticuerpos anti-TSH, generalmente IgG (2-3), aunque se han reportado casos en asociación con paraproteinemia por IgA (6). La macro-TSH tiene una masa molecular superior a 150 kDa, en contraste con la TSH monomérica, que oscila entre 28 y 55 kDa (4, 9-11). Su gran tamaño molecular dificulta la eliminación renal, lo que provoca su acumulación en la circulación (12). La etiología de la formación de estos inmunocomplejos sigue siendo desconocida (10).

La macro-TSH comparte características con la macroprolactina, detectada en el 9,7-29% de los pacientes con macroprolactinemia (10). Aunque las macrohormonas tienen capacidad inmunorreactiva, se consideran biológicamente inactivas debido a su elevado peso molecular y a los autoanticuerpos que impiden la activación de los receptores de TSH, dejando solo una pequeña fracción libre de TSH bioactiva en plasma (3).

Ningún inmunoensayo comercial disponible puede discriminar completamente entre la macro-TSH y la TSH bioactiva libre (9), sin embargo, plataformas como Cobas Analyzer de Roche Diagnostics, son más sensibles a su presencia (3). En pacientes con macro-TSH, la elevación falsa de

TSH puede simular hipotiroidismo subclínico, lo que puede conducir a errores en el manejo. Además, hasta un 40% de los pacientes en tratamiento con levotiroxina, ya sea por patología benigna o maligna, no logran alcanzar niveles adecuados de TSH, aumentando el riesgo de hipertiroidismo en presencia de interferencias (4).

La macro-TSH es poco frecuente, con una prevalencia reportada de entre 0,6% y 1,6%. Hattori *et al.*, en un estudio con 681 pacientes con hipotiroidismo subclínico, identificaron una prevalencia del 1,6% mediante CFG (13). Posteriormente, en una cohorte de 1901 pacientes, reportaron una prevalencia del 0,79%, sin diferencias significativas entre los tres inmunoensayos utilizados, concluyendo que ninguno estuvo exento de reacciones cruzadas con macro-TSH (9). Por su parte, Mills *et al.* también documentaron una prevalencia del 0,6% en 495 muestras confirmadas con CFG (14).

Los pacientes con macro-TSH suelen presentar niveles elevados de TSH, hormonas tiroideas normales y ausencia de síntomas de disfunción tiroidea (2), como se observó en el caso presentado, sin embargo, se ha reportado asociación con mala calidad del sueño en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (15). La TSH en estos casos suele estar significativamente elevada, aunque pueden observarse aumentos leves, sin un punto de corte definido para su sospecha. Además, una disminución de TSH en respuesta al tratamiento con levotiroxina no descarta la presencia de esta macrohormona (16). Las características bioquímicas de la macro-TSH son similares a las observadas en hipotiroidismo subclínico, malabsorción, uso de ciertos medicamentos (amiodarona, litio), resistencia a TSH y enfermedad no tiroidea (síndrome eutiroideo enfermo) en fase de recuperación, por lo que deben incluirse en el diagnóstico diferencial (3).

La precipitación con PEG es una herramienta útil para detectar interferencias en los ensayos de TSH (17). Debido a su bajo costo y fácil acceso, se sugiere como prueba de tamizaje. Se recomienda realizar la técnica utilizando una muestra sérica de 50 microlitros, a la cual se añaden 50 microlitros de PEG al 25% (obteniendo una concentración final de PEG del 12,5%). Esto permite que la TSH no precipitable permanezca en el sobrenadante

(18). La sospecha de macro-TSH surge cuando el porcentaje de recuperación es bajo; sin embargo, no se ha establecido un punto de corte exacto (19). En estudios de prevalencia, los porcentajes de recuperación utilizados han variado entre 20–25% y hasta 40%, extrapolando los valores empleados para la detección de macroprolactina (3). Los valores más bajos son altamente sugestivos de macro-TSH (19). Recientemente, Piticchio *et al.*, en una revisión sistemática de la literatura donde se incluyeron 23 estudios (4476 sujetos), determinaron que el uso de PEG era una buena alternativa para detección de macro-TSH, especialmente utilizando concentraciones de PEG del 12,5% y con porcentaje de recuperación menor al 25% (promedio entre 10–19%), sin embargo se pueden presentar falsos positivos, ya que los altos valores de precipitación de TSH también pueden deberse a factores interferentes distintos de la macro-TSH (18).

Aunque la precipitación con PEG es una alternativa adecuada para el tamizaje, puede no ser concluyente y requiere de confirmación mediante CFG en algunos casos (10). Esto quedó evidenciado en el estudio de Hattori *et al.*, en el que de 117 pacientes con bajo porcentaje de recuperación mediante PEG, solo 7 presentaron macro-TSH confirmada por CFG (13). La CFG puede presentar falsos negativos, dada la baja afinidad de los autoanticuerpos que podrían disociarse durante el procedimiento analítico y no detectarse como macro-TSH. Por lo tanto, el método de referencia para el diagnóstico de macro-TSH podría considerarse el ensayo de unión de TSH radiomarcada (18).

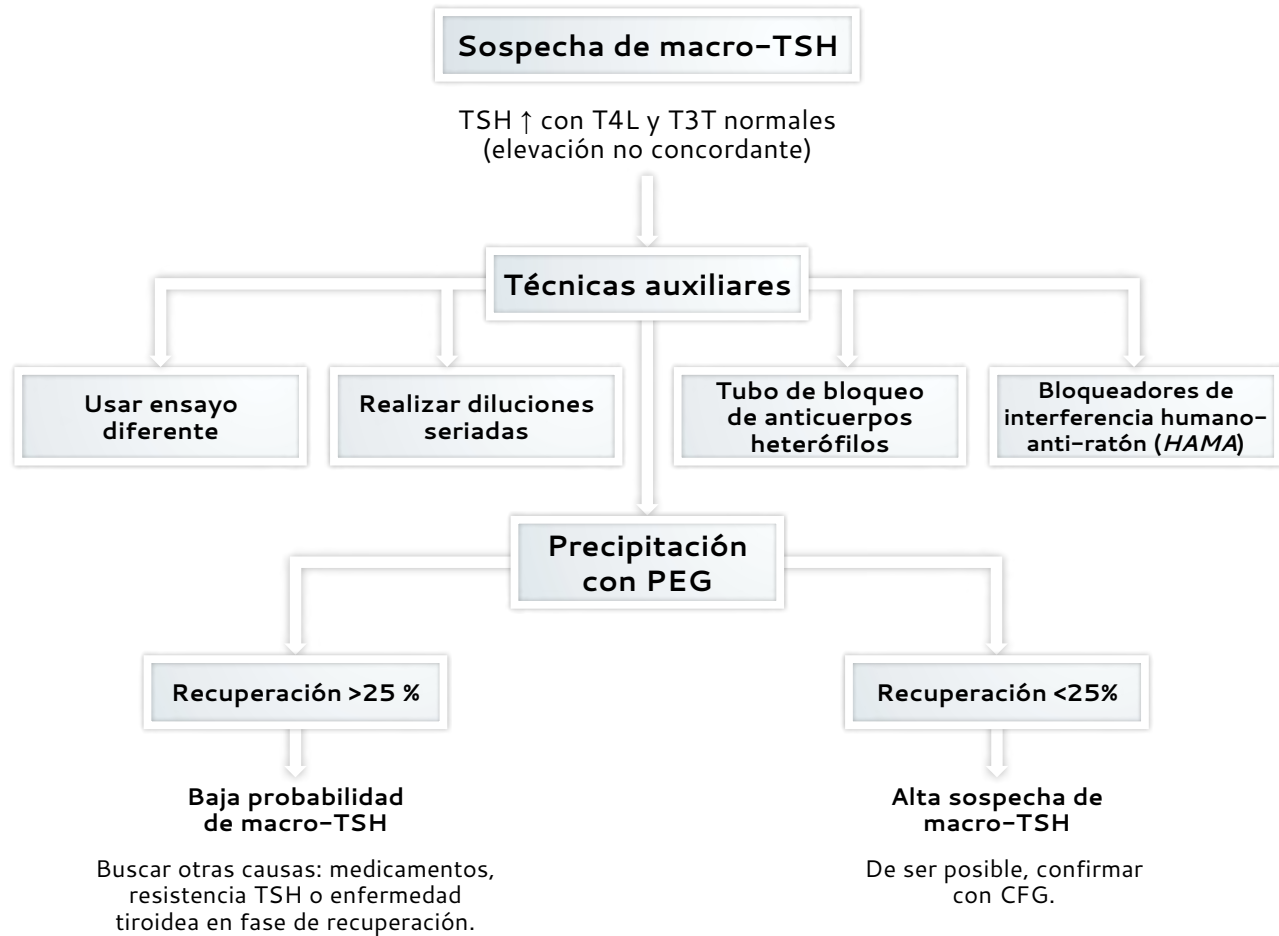
La CFG es el método de elección para diagnosticar macro-TSH, ya que permite separar las fracciones de TSH según su tamaño molecular, sin embargo, su alto costo y limitada disponibilidad dificultan su uso generalizado (19). Aunque esta prueba no

está exenta presentar falsos negativos, dada la baja afinidad de los autoanticuerpos que podrían disociarse durante el procedimiento analítico y no detectarse como macro-TSH (18). Antes de usar la precipitación con PEG o la CFG se recomienda usar otras técnicas auxiliares como un ensayo diferente, diluciones seriadas, tubo de bloqueo de anticuerpos heterófilos o bloqueantes HAMA que pueden generar falsos positivos (10–18).

No existe claridad sobre cuándo debería realizarse el tamizaje para macro-TSH. Algunos autores sugieren tamizar en casos donde la TSH sea mayor a 10 mU/L (14), al diagnosticar hipotiroidismo subclínico y antes de iniciar tratamiento (2, 4). También debe considerarse en pacientes que requieren dosis de levotiroxina superiores a las esperadas para alcanzar los objetivos terapéuticos, tanto en patologías benignas como en aquellos con historia de tiroidectomía, como en el caso de la paciente presentada en este estudio (8). Dado que pequeños cambios aritméticos en las hormonas tiroideas se asocian con cambios logarítmicos en la TSH, Ohba *et al.* propusieron descartar macro-TSH cuando los valores de TSH no correspondieran con los niveles esperados de hormonas tiroideas (16). De confirmarse el diagnóstico, se recomienda hacer seguimiento con niveles de T4L (20). A continuación, se presenta un algoritmo diagnóstico para orientar el manejo de estos pacientes (figura 1).

## Conclusiones

La macro-TSH es una causa poco frecuente y a menudo subestimada de elevación de TSH. Su consideración es fundamental en el abordaje de pacientes, cuyos resultados de pruebas de función tiroidea son inconsistentes con su cuadro clínico y los niveles de hormonas tiroideas. Identificarla oportunamente puede prevenir el riesgo de sobretratamiento y sus posibles efectos adversos.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico propuesto para sospecha de macro-TSH

**Nota.** CFG: cromatografía de filtración en gel; PEG: polietilenglicol; T3T: triyodotironina total; T4L: tiroxina libre; TSH: tirotropina.

**Fuente:** adaptado de (18).

## Contribución de los autores

Silvana Jiménez-Salazar: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Santiago Gómez: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Santiago Saldarriaga Betancur: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Nathalia Buitrago Gómez: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Carolina Aguilar Londoño conceptualización,

investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; José Luis Torres: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Natalia Aristizábal Henao: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación externa para la realización o publicación de este artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses relacionados con el presente artículo.

## Implicaciones éticas

Los autores declaran que este manuscrito no presenta implicaciones éticas relevantes, ya que corresponde a la descripción de un caso clínico sin intervención adicional ni experimentación.

## Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este caso.

## Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos publicados en acceso abierto, para este caso. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente a la autora de correspondencia.

## Referencias

- [1] Gessl A, Bluemel S, Bieglmayer C, Marculescu R. Anti-ruthenium antibodies mimic macro-TSH in electrochemiluminescent immunoassay. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(11):1589–94. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0067>
- [2] Larsen CB, Brix Petersen ER, Overgaard M, Bonnema SJ. Macro-TSH: a diagnostic challenge. *Eur Thyroid J.* 2021;10(1):93–7. <https://doi.org/10.1159/000509184>
- [3] Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. *Endocr Rev.* 2018;39(5):830–50. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00119>
- [4] Giusti M, Conte L, Repetto AM, Gay S, Marroni P, Mittica M, *et al.* Detection of polyethylene glycol thyrotropin (TSH) precipitable percentage (Macro-TSH) in patients with a history of thyroid cancer. *Endocrinol Metab.* 2017;32(4):460–5. <https://doi.org/10.3803/enm.2017.32.4.460>
- [5] Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical testing in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):631–48. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.04.002>
- [6] Nkuna X, Dire Z, Khoza S. A macro-TSH: a clinical diagnostic dilemma. *EJIFCC.* 2022;33(4):317–24.
- [7] Raverot V, Bordeau É, Periot C, Perrin P, Chardon L, Plotton I, *et al.* Letter to the editor: A case of laboratory-generated “thyroid dysfunction”. *Ann Endocrinol.* 2019;80(2):140–1. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.10.001>
- [8] Kirac CO, Abusoglu S, Paydas Hataysal E, Kebapcilar A, Ipekci SH, Ünlü A, *et al.* A rare cause of subclinical hypothyroidism: macro-thyroid-stimulating hormone. *Diagnosis.* 2020;7(1):75–7. <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0026>
- [9] Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):9–15. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0883>
- [10] Paczkowska K, Otlewska A, Loska O, Kolačkov K, Bolanowski M, Daroszewski J. Laboratory interference in the thyroid function test. *Endokrynol Pol.* 2020;71(6):551–60. <https://doi.org/10.5603/ep.a2020.0079>
- [11] Yamada A, Hattori N, Matsuda T, Nishiyama N, Shimatsu A. Clearance of macro-TSH from the circulation is slower than TSH. *Clin Chem Lab Med.* 2022;60(6):e132–5. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0131>
- [12] Angelousi A, Alexandraki KI, Mytareli C, Grossman AB, Kaltsas G. New developments and concepts in the diagnosis and management of diabetes insipidus (AVP-deficiency and resistance). *J Neuroendocrinol.* 2023;35(1):e13233. <https://doi.org/10.1111/jne.13233>
- [13] Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.*

- 2015;83(6):923–30. <https://doi.org/10.1111/cen.12643>
- [14] Mills F, Jeffery J, Mackenzie P, Cranfield A, Ayling RM. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 5):416–20. <https://doi.org/10.1177/0004563213476271>
- [15] Kadoya M, Koyama S, Morimoto A, Miyoshi A, Kakutani M, Hamamoto K, *et al.* Serum macro TSH level is associated with sleep quality in patients with cardiovascular risks—HSCAA Study. *Sci Rep.* 2017;7:44387. <https://doi.org/10.1038/srep44387>
- [16] Ohba K, Maekawa M, Iwahara K, Suzuki Y, Matsushita A, Sasaki S, *et al.* Abnormal thyroid hormone response to TRH in a case of macro-TSH and the cut-off value for screening cases of inappropriate TSH elevation. *Endocr J.* 2020;67(2):125–30. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej19-0320>
- [17] Chiardi I, Rotondi M, Cantù M, Keller F, Trimboli P. Macro-TSH: an uncommon explanation for persistent TSH elevation that thyroidologists have to keep in mind. *J Pers Med.* 2023;13(10):1471. <https://doi.org/10.3390/jpm13101471>
- [18] Piticchio T, Chiardi I, Tumminia A, Frasca F, Rotondi M, Trimboli P. PEG precipitation to detect Macro-TSH in clinical practice: a systematic review. *Clin Endocrinol.* 2025;102(3):235–44. <https://doi.org/10.1111/cen.15179>
- [19] D’Arcy R, Hunter S, Spence K, McDonnell M. A Case of macro-TSH masquerading as subclinical hypothyroidism. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e243436. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243436>
- [20] Nishiyama N, Hattori N, Tani Y, Matsuda T, Yamada A, Saito T. A rare case of both macro-TSH and macro-LH: laboratory analysis of the pathogenesis. *Clin Chem Lab Med.* 2022;61(6):e81–e4. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1149>