



Introducción

La tiroglobulina (Tg) es una glucoproteína de gran tamaño molecular (660 kD), sintetizada por las células foliculares de la glándula tiroidea como proteína precursora de las hormonas tiroideas. La mayoría de los tumores diferenciados también la secretan; sin embargo, la Tg neoplásica puede ser detectada de manera diferente por diversos métodos, porque hay diferencias en su conformación molecular respecto a la del tejido normal. Su determinación es usada de manera protagónica como marcador tumoral en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT), y las determinaciones seriadas, junto con las de anticuerpos antitiroglobulina (ATG) y tirotrófina (TSH), se recomiendan para el seguimiento, tanto en la enfermedad macroscópica como microscópica. Si bien su uso como marcador no se cuestiona para el seguimiento, su valor prequirúrgico y pre-ablación es discutido.

El valor predictivo de la Tg pre-ablación, para un resultado exitoso, ha sido evaluado con diferentes umbrales (valores de corte) en la bibliografía a lo largo del tiempo y con diferentes tipos de ensayos. Algunos autores han encontrado ablación exitosa cuando la Tg pre-ablación es inferior a 10 µg/L.

La concentración de Tg de un paciente debería interpretarse en relación con:

- a) el valor sérico de TSH
- b) el estadio de la enfermedad y su tratamiento previo
- c) las características del ensayo usado

Sus niveles representan 3 aspectos:

- 1) la masa de tejido tiroideo presente, la cual, a su vez, refleja la contribución del tejido remanente normal más el probable tejido tumoral;
- 2) un daño reciente a la glándula tiroidea provocado por punción aspiración con aguja fina (PAAF), cirugía, tratamiento con yodo radiactivo o tiroiditis, condiciones todas que la elevan;
- 3) quizás lo más importante, la estimulación del receptor de TSH, no sólo por TSH endógena o exógena (TSH recombinante humana [rhTSH]) sino también por la gonadotropina coriónica (hCG) en el embarazo (la Tg se duplica en algunos pacientes con cáncer de tiroides antes del 3er trimestre y retorna a los valores basales luego del parto) y la estimulación por los anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb) presentes en la enfermedad de Graves.

Debido a la influencia dominante de la TSH sobre la secreción de Tg, sus concentraciones séricas no pueden ser interpretadas sin medir ambas simultáneamente. Un incremento de cerca de 10 veces en la concentración de Tg se observa en respuesta a la TSH endógena

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	10/10	25/10



(post suspensión hormonal), el cual es ligeramente menor a las 72 hs después de administración de rhTSH.

Los valores post-quirúrgicos de Tg deberían interpretarse con relación con las características del ensayo: sensibilidad funcional (SF) y rango de referencia (RR) para sujetos normales eutiroideos, y según el nivel de TSH.

Limitaciones Técnicas del Método para Cuantificar Tg Sérica y su Impacto Clínico

La Tg puede determinarse básicamente por 2 métodos:

- a) Radioinmunoensayo (RIA): antigua técnica que ha sido históricamente reemplazada por los ensayos inmunométricos (IMA).
- b) Ensayos IMA: automatizados, tienen un menor tiempo de ensayo (horas) comparados con el RIA (días).

La principal diferencia entre el RIA y el IMA es la alta propensión a la interferencia por ATG y, en menor grado, por anticuerpos heterófilos (HAMA), en el caso de los IMA, y no así en el de los RIA.

En presencia de ATG, la Tg circula tanto en forma libre como unida a ellos. Los RIA parecen ser capaces de cuantificar tanto la Tg libre como la que forma complejos, mientras que los IMA sólo pueden medir la Tg libre y así generar falsos valores indetectables.

Además de la interferencia por ATG, hay otros problemas técnicos que comprometen la utilidad clínica de los ensayos actuales:

Variabilidad entre Métodos

La determinación de Tg sérica tiene una alta variabilidad interensayo (28%) a pesar de emplearse un estándar internacional de referencia. Esta variación se considera inaceptable y resulta 2 veces superior a la variabilidad intraindividual (10% a 15%) informada en controles eutiroideos y en pacientes con CDT con niveles suprimidos de TSH. Esto quizás se debe a diferencias conformacionales entre las isoformas circulantes y de origen glandular de Tg que se usan en la estandarización. Claramente, las discrepancias se deben a diferencias en la especificidad de los ensayos por las isoformas circulantes de Tg. En el caso de los IMA, el analito (Tg) es capturado por 2 anticuerpos monoclonales con limitada especificidad de epitopes. Como la Tg circulante es heterogénea, es posible que los ensayos que utilizan diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes epitopes reconozcan distintas isoformas séricas. La especificidad del par de anticuerpos monoclonales empleados en los IMA determina entonces qué isoforma



será detectada. También se demostró que los valores de Tg determinados por los IMA varían en mayor magnitud que los determinados por RIA, debido, quizás, a que los RIA emplean anticuerpos policlonales con amplia especificidad epitópica que les permite, potencialmente, determinar un amplio espectro de isoformas moleculares anormales de Tg. Por lo tanto, diferentes métodos de Tg no pueden ser usados de manera intercambiable en el seguimiento de un paciente, porque las diferencias mencionadas se manifiestan especialmente cuando se mide Tg derivada de tumores, invalidando el monitoreo. Se recomienda que los pacientes que no pueden realizarse las determinaciones en el mismo laboratorio, y con el mismo método, sean controlados al cambiar uno u otro.

Sensibilidad Subóptima

La SF se define como la concentración de Tg más baja que puede determinarse en suero humano libre de anticuerpos antitiroglobulina, con un coeficiente de variación (CV) $\leq 20\%$, a lo largo de un período de 6 meses, utilizando por lo menos dos lotes de reactivos. Los métodos que no pueden detectar Tg en sueros de individuos normales (porque el límite inferior del RR está muy cerca de la sensibilidad) no son suficientemente sensibles para determinar recurrencia en pacientes con CDT. La sensibilidad funcional de los ensayos convencionales de Tg sérica es alrededor de 1.0 $\mu\text{g/L}$. La metodología IMA potencialmente presenta una mejor sensibilidad funcional que la metodología RIA. A causa de que la mayoría de los métodos presentan una sensibilidad subóptima, el incremento en la sensibilidad clínica se logra estimulando la producción de Tg mediante la suspensión hormonal o el uso de rhTSH para lograr niveles circulantes de TSH mayores de 30 mUI/L.

Importancia de la "Tendencia" sobre la "Indetectabilidad" en los Resultados de Tg

El concepto de indetectabilidad está directamente relacionado con la SF del método utilizado, por lo cual resulta un término poco útil si ambos datos no van acompañados.

La especificidad clínica (detección de los verdaderos negativos) depende del umbral usado para definir enfermedad y de los métodos de imágenes empleados. El tejido remanente normal puede estar presente aún luego del tratamiento con dosis altas (100 mCi) de ^{131}I . Por lo tanto, a medida que los ensayos alcanzan mejor sensibilidad, menos pacientes tendrán Tg "indetectable". Sin embargo, un valor de Tg muy bajo ($< 0.1 \mu\text{g/L}$), determinado por ensayos de 2da generación, no necesariamente va a indicar enfermedad residual, sino sólo un mejor desempeño para detectar Tg, tanto normal como tumoral. Es por eso que la "tendencia" en la Tg basal, medida a lo largo del tiempo (bajo TSH inhibida) es más significativa como marcador de recurrencia que una Tg "detectable" por ensayo de 2da generación. Un incremento (de al menos el doble) entre 2 determinaciones sucesivas



indicaría progresión de la enfermedad, mientras que un descenso estaría demostrando los efectos del tratamiento. En otras palabras, el mejor valor predictivo positivo proviene de una pendiente en ascenso de los niveles de Tg.

Como la TSH es un factor trófico para mantener el tejido tiroideo (remanente normal o tumoral), con su supresión, la Tg basal caerá progresivamente durante la remisión, se haya administrado o no yodo radiactivo.

¿Medir Tg Estimulada con rhTSH Ofrece Ventajas frente a los Ensayos de 2da Generación?

Hay una marcada correlación lineal entre los valores de Tg basal y estimulada con rhTSH (la estimulación produce incremento de cerca de 10 veces en las concentraciones). De hecho, simplemente amplifica el valor basal. Por lo tanto, la prueba de estimulación se volvería innecesaria cuando la SF del ensayo está por debajo de 0.1 ng/ml. Spencer y colaboradores demostraron que el 99% de pacientes con una Tg basal menor a 1 µg/L tienen un valor predictivo negativo similar a una respuesta estimulada < 2 µg/L. Por lo tanto, pacientes de bajo riesgo de recurrencia, con ATG negativos, con Tg de 2da generación indetectable bajo TSH inhibida y ecografía de cuello negativa, no necesitarían someterse a la estimulación, ya que sólo una minoría de ellos cambiarían a la categoría de respuesta estimulada de Tg > 1 a 2 µg/L. En relación con el umbral de positividad, se ha informado que aún puede haber recurrencia en algunos pacientes cuya Tg estimulada es < 0.5 µg/L. Además, se ha demostrado que los efectos residuales del radioyodo sobre el tejido tiroideo podrían sesgar la respuesta de Tg estimulada, factor éste, que sumado al alto costo de la prueba, impone un cuidadoso discernimiento sobre las condiciones clínicas en que esta estrategia diagnóstica estaría indicada en nuestro medio.

Por otra parte, se considera que ensayos con la misma SF no son clínicamente equivalentes y que la exactitud analítica puede diferir significativamente entre ellos. La sensibilidad de la prueba es comparable a la estimulación endógena (suspensión de la hormona tiroidea) en pacientes de bajo riesgo y se discute si lo es en los de alto riesgo. La magnitud de la respuesta a la estimulación parece ser específica para cada paciente. Esto sugiere que, para un paciente dado, las veces de incremento (estimulada / basal) podrían informar sobre la medida de la sensibilidad del tumor a la TSH.



Interferencias en la Determinación de Tg Sérica

ATG

Los ATG están presentes en alrededor del 20% de pacientes con CDT; es decir, su prevalencia es el doble de la de la población general e interfieren en la medición de Tg por IMA en forma cuantitativa y cualitativa. Se recomienda la medición de ATG en todas las muestras a las que se les mida Tg, ya que su estado (positivo o negativo) puede cambiar con el tiempo, y su aparición dar un falso valor negativo de Tg.

Los cambios seriados en los ATG también reflejan variaciones en la masa de tejido tiroideo. En efecto, los ATG pueden ser usados como marcador tumoral sustituto, ya que la cantidad secretada es sensible a la concentración de Tg circulante detectada por el sistema inmune. En pacientes ATG positivos, al momento de la tiroidectomía, y que luego quedan libres de enfermedad, las concentraciones de ATG caen en aproximadamente 2 a 3 años, y en algunos casos se vuelven indetectables. No obstante, el perfil de descenso es variado y las razones exactas para sus diferentes ritmos de desaparición no se conocen. Por el contrario, los sujetos con enfermedad persistente o recurrente mantienen concentraciones detectables de ATG y a menudo presentan una elevación antes que se detecte la recurrencia.

Las concentraciones de ATG, generalmente, descienden un 50% en los primeros 6 meses que siguen a la tiroidectomía o a la resección del ganglio metastásico en respuesta a la declinación de antígeno. En cambio, se incrementan en los primeros 6 meses que siguen a la dosis terapéutica con radioyodo, en respuesta a la elevación de Tg que sigue al daño por este radiofármaco. Esta elevación no suele observarse luego de la dosis diagnóstica, sugiriendo que la TSH *per se* no afectaría la concentración de ATG. En síntesis, un perfil descendente de ATG indicaría remisión, en tanto que la presencia más allá de los 3 años no necesariamente indica persistencia de enfermedad. Concluyendo, las determinaciones seriadas de Tg basal por RIA, si está disponible, o las concentraciones de ATG como marcadores sustitutos, si el RIA no está disponible, constituyen la estrategia de seguimiento más efectiva para los pacientes ATG positivos, subrayando la importancia, al igual que en el caso de Tg, de usar siempre el mismo método y laboratorio.

HAMA

Todos los inmunoensayos que emplean la metodología IMA y anticuerpos monoclonales murinos como reactivos, se ven afectados en mayor o menor medida por la interferencia causada por los HAMA. Esta sucede cuando los sueros de los pacientes presentan anticuerpos que reconocen inmunoglobulinas murinas e interactúan con los anticuerpos monoclonales de ratón empleados como reactivos que simulan la reacción entre el



antígeno específico y los anticuerpos reactivos del ensayo. Esto conlleva a resultados falsamente elevados, aun cuando la Tg está ausente en la muestra.

Se debe sospechar de la presencia de una interferencia HAMA en los casos donde los niveles séricos de Tg no se corresponden con el estado clínico de los pacientes o cuando los enfermos ATG negativos presentan valores basales de Tg (en condiciones de terapia supresiva) en el rango detectable para un método IMA y no responden adecuadamente al estímulo con TSH (incremento en la respuesta de Tg < 2 veces).

Conclusiones

La determinación de Tg sérica se utiliza como marcador tumoral en el seguimiento de los pacientes con CDT. Es esencial conocer y comprender las limitaciones técnicas inherentes a la determinación de Tg sérica y su repercusión sobre la utilidad clínica de esta, con la finalidad de hacer un uso efectivo y eficiente de esta prueba en el seguimiento del CDT.

Bibliografía

- 1) Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan et al. Clinical impact of Thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab; 90: 5566-7, 2005.
- 2) Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C et al. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. Arq Bras Endocrinol Metab; 53: 1167-75, 2009.
- 3) Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab; 83: 1121-27, 1998.
- 4) Spencer CA, Lo Presti JS. Technology insight: measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid carcinomas. Nat Clin Pract Endocrinol Metab; 4: 223-33, 2008.
- 5) Rosario P, Borges M, Reis J et al. Effect of suppressive therapy with levothyroxine on the reduction of serum thyroglobulin after total thyroidectomy. Thyroid; 16:199-200, 2006.
- 6) Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab; 88: 1107-11, 2003.
- 7) Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab; 88:1433-41, 2003.