

Autoanticuerpos antitiroglobulina en la determinación de tiroglobulina durante el seguimiento de pacientes operados de carcinoma diferenciado de tiroides

Palabras clave: Cáncer diferenciado de tiroides, autoanticuerpos antitiroglobulina, tiroglobulina.

Key words: Differentiated cancer of thyroid, thyroglobulin antibodies, thyroglobulin.

Recibido: 07/09/2012
Aceptado: 14/12/2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
www.medigraphic.com/patologiaclinica

Sinconegui Belkys,* Marrero María Teresa,** Oliva Juan Perfecto,*
Martínez Aldo Íñez,* Velasco Milagros*

* Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.
** Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

Correspondencia:
MsC Belkys Sinconegui Gómez
Calle 29 y F Plaza, CP 10400,
La Habana, Cuba.
E-mail: belkys@inor.sld.cu

52

Resumen

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrinológica más frecuente. La tiroglobulina humana es el principal marcador de recidiva del cáncer diferenciado de tiroides. La premisa anterior es válida siempre y cuando no existan autoanticuerpos antitiroglobulina (TgAb) que puedan interferir en su medición, siendo éste el principal problema analítico que compromete la utilidad de la tiroglobulina como marcador tumoral y que limita su utilidad clínica. Fueron estudiados 100 pacientes atendidos en las consultas de tiroides del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba a quienes se les practicó tiroidectomía total por presentar cáncer diferenciado de tiroides. Fueron incluidos en el estudio 83 mujeres y 14 hombres (edad media de 45.1 ± 11.2 años). Se les determinaron los niveles de tiroglobulina y de autoanticuerpos antitiroglobulina en suero, empleando para ello dos métodos inmunométricos: un método inmunoradiométrico y un radioinmunoensayo, respectivamente. Se estudió la interferencia que ejercen los autoanticuerpos tiroglobulina en la cuantificación de tiroglobulina en los pacientes operados de carcinoma diferenciado del tiroides. El test de recobrado no brinda información confiable de la interferencia de los autoanticuerpos antitiroglobulina en la determinación de tiroglobulina. A todas las muestras de sangre enviadas al laboratorio para la

Abstract

The thyroid cancer constitutes the endocrinology neoplasia the most frequency. The human thyroglobulin is the main tumor marker during the postoperative follow-up of patients presenting with thyroid differentiated cancer. The previous premise is valid if don't exist thyroglobulin antibodies that can interfere in its quantification, being this the analytic main problem that involve the utility of the thyroglobulin like tumor marker and that it limits its clinical utility. One hundred patients were studied assisted in the thyroid surgery of the National Institute of Oncology and Radiobiology to who you practiced total thyroidectomy to present differentiated cancer of thyroid. 83 women and 14 men were included in this study (half age of 45.1 ± 11.2 years). They were assessment the thyroglobulin levels and of thyroglobulin antibodies in serum, using for it two different methods immunometrics; Immunoradiometric method and radioimmunoassay respectively. We studied the interference that provokes the thyroglobulin antibodies in the quantification of thyroglobulin during the postoperative follow-up of patients presenting with thyroid differentiated cancer. The recovery test does not provide reliable information of the interference of antithyroglobulin autoantibodies in the determination of thyroglobulin.

determinación de tiroglobulina, también se les debe realizar la cuantificación de la interferencia de autoanticuerpos antitiroglobulina. Con los resultados obtenidos se debe establecer un protocolo para el seguimiento de los pacientes operados de carcinoma diferenciado de tiroides.

Introducción

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrinológica más frecuente. El tratamiento del carcinoma diferenciado del tiroides se basa en la tiroidectomía total, seguida de terapia ablativa con radioyodo. En el seguimiento se utilizan el control de imágenes, la exploración sistémica y la medición de la tiroglobulina sérica.

La tiroglobulina humana (Tg) es una glicoproteína sintetizada exclusivamente por las células foliculares tiroideas y constituye 75% del contenido proteico de la glándula tiroides.¹ Es la precursora para la síntesis de las hormonas tiroideas. El gen que codifica para esta proteína se encuentra en el cromosoma 8 y está constituido por más de 300 kb y 48 axones que codifican una proteína de 660 kDa. La síntesis tiroglobulina y de las hormonas tiroideas es estimulada a través de la activación del receptor de la hormona estimulante del tiroides.²

La medición de tiroglobulina (Tg) constituye el principal marcador de recidiva del cáncer diferenciado de tiroides (CDT), siendo más sensible que los métodos imagenológicos, especialmente cuando se determina de forma estimulada, es decir, cuando los niveles plasmáticos de tirotrópina (TSH) son elevados o a través del uso de TSH recombinante humana. La determinación de valores de tiroglobulina (Tg) muy bajos o indetectables indica ausencia de recidiva tumoral.³

La interferencia que provocan los autoanticuerpos antitiroglobulina (TgAb) sobre la cuantificación de Tg sérica ha sido reconocida por más de 30 años.^{4,5} Si consideramos que la prevalencia de estos autoanticuerpos en el CDT es mayor ($\approx 20\%$) que

For all blood samples sent to the laboratory for determination of thyroglobulin, they should also perform quantization of antithyroglobulin autoantibodies interference. With the results, a protocol should be established for monitoring patients operated for differentiated thyroid carcinoma.

la encontrada en la población general ($\approx 10\%$),⁶⁻¹⁰ esta problemática cobra mayor importancia. Actualmente, ningún método de Tg está libre de esta interferencia cuando se emplean sueros positivos de TgAb, aunque algunos resultan ser más resistentes que otros al analizar la correspondencia entre los valores de Tg sérica y el estado clínico de los pacientes.⁷

Los TgAb pueden interferir en la metodología de cuantificación de Tg, ya sea subestimando el valor de Tg y dando como resultados valores falsos negativos en el caso de los métodos inmunoradiométricos (IRMA) o sobreestimando este valor y dando resultados falsos positivos en el caso de los radioinmunoensayos (RIA).⁶

El valor del *test* de recobrado para excluir la interferencia por estos autoanticuerpos ha sido ampliamente cuestionado. Actualmente, se reconoce internacionalmente que el ensayo de recobrado no es un procedimiento confiable para detectar la interferencia por TgAb, siendo éste el principal problema que limita la utilidad clínica de ese marcador.^{7,8,11,12}

Cuando los TgAb están presentes, las moléculas de Tg circulan en dos formas, en estado libre y formando inmunocomplejos. La medición exacta de la fracción total es el mejor estimado de la secreción de Tg por el tumor en pacientes positivos de TgAb; sin embargo, modificaciones en la concentración de Tg, no sólo reflejarán cambios en la masa tumoral, sino también cambios en la afinidad de los TgAb y en la eliminación metabólica de los inmunocomplejos Tg-TgAb circulantes. Desafortunadamente la mayoría de los métodos actuales no miden los niveles totales de Tg en presencia de estos anticuerpos.

Se ha descrito que la concentración de los TgAb tiende a desaparecer luego de la eliminación de todo tejido tiroideo, lo que implicaría el cese del estímulo antigénico, tanto del tejido tiroideo normal como del neoplásico. Basado en este planteamiento, algunos autores han sugerido que los TgAb podrían ser utilizados como marcadores indirectos de recidiva tumoral en los pacientes tratados por CDT positivos de TgAb e indicar persistencia o recurrencia de la enfermedad.^{8,13,14}

Los objetivos del presente trabajo son dos: el primero es conocer la interferencia de los TgAb en la determinación sérica de Tg en el seguimiento de los pacientes tratados por CDT, y el segundo es analizar los resultados desde el punto de vista práctico que brinda el *test* de recobrado en la determinación de Tg.

Material y métodos

Fueron estudiados 100 enfermos atendidos en las consultas de tiroides del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), a quienes se les practicó tiroidectomía total por presentar cáncer diferenciado de tiroides (CDT). Los pacientes incluidos en el estudio fueron 83 mujeres y 14 hombres, con edad media de 45.1 ± 11.2 años. A estos sujetos después de un tratamiento inicial por tiroidectomía y posteriormente tratados con yodo radioactivo, se les determinaron los niveles de Tg y se les realizó el *test* de interferencia para detectar la presencia o no de TgAb. Por otro lado, también se les aplicó la determinación de TgAb en suero, empleando para ello dos procedimientos inmunométricos; un método IRMA y un RIA, respectivamente.

Determinación de tiroglobulina (Tg) sérica: La determinación de Tg en suero fue realizada después de suspendido por tres semanas el tratamiento sorpresivo con levotiroxina L-T4, es decir, en condición estimuladora, utilizando el siguiente método: hTg [125I] IRMA KIT. La sensibilidad analítica del método es de 0.022 ng/mL y la sensibilidad

funcional es 0.1 ng/mL. Cualquier valor de Tg < 0.1 ng/mL (sensibilidad funcional del método) fue considerado como negativo.

Test de recobrado: Los valores de recobrado entre 70 y 130% son considerados sin interferencia de TgAb. Los resultados menores de 70% o mayores de 130% presentan interferencia.

Determinación de autoanticuerpos antitiroglobulina (TgAb): La determinación de TgAb fue realizada utilizando el siguiente método: Anti-hTg [125I] RIA KIT. La sensibilidad funcional es de 30 UI/mL y el valor de referencia para una población normal es < 100 UI/mL. Cualquier valor de TgAb > 30 UI/mL (sensibilidad funcional del método) fue considerado como positivo.

Los resultados se presentan en forma de porcentajes. Se utilizó el programa de Microsoft Excel para el procesamiento estadístico de los datos.

Resultados y discusión

Interferencia de TgAb en la determinación de Tg en suero. La interferencia que provocan los TgAb sobre la cuantificación de Tg sérica realizada tanto por la metodología IRMA como RIA, ha sido reconocida por más de 30 años.^{10,15} Esta interferencia constituye el principal problema que compromete la utilidad clínica de la determinación de Tg.¹⁰ Los resultados que reportan los IRMA de Tg sérica frecuentemente no son detectables en pacientes positivos a TgAb con CDT.⁸

En este estudio, 29% de los enfermos con valores no detectables de Tg (tomando como referencia la sensibilidad funcional del método < 0.1 ng/mL) presentaron valores detectables de TgAb (> 30 UI/mL). La interferencia de los TgAb es muy común, pero no siempre a elevados títulos del anticuerpo, como se registra también en este estudio. Sin embargo, cualquier TgAb presente en la muestra tiene el potencial de interferir en la determinación de Tg, lo que resulta en un valor falso negativo.⁷ Los pacientes con tiroidectomía total y tratamiento de ablación completa del teji-

do tiroideo, con la consecuente eliminación de la producción de Tg, no deberían presentar valores detectables de TgAb. La persistencia de estos TgAb por largo tiempo después del tratamiento, podría indicar la presencia de tejido productor de Tg, en este caso con altas probabilidades de metástasis.

Por otra parte, los pacientes libres de la enfermedad tienden a no producir TgAb, por lo que se considera que la utilidad clínica de los TgAb en estos enfermos con CDT es doble.⁷ En primer lugar, la búsqueda de TgAb en estos pacientes con cáncer es necesaria, porque incluso bajas concentraciones de anticuerpos pueden interferir con las mediciones de Tg realizadas por la mayoría de los métodos, subvalorando o sobreestimando su valor según el método. En segundo lugar, las determinaciones de TgAb en sí pueden servir como marcador tumoral sustitutos para los pacientes TgAb positivos en los que no se puede confiar en la determinación de Tg, siempre y cuando se utilice el mismo ensayo para su determinación. La población de TgAb es heterogénea, lo cual repercute en el hecho de que los diferentes métodos difieren en cuanto a sensibilidad y especificidad, favorecido por el uso indistinto de éstos.^{3,15}

Los métodos IRMA no competitivos parecen ser más susceptibles a la interferencia producida por TgAb que los métodos RIA.^{16,17} Aparentemente, en algunos casos los IRMA no pueden cuantificar la Tg acomplejada con los TgAb y ésta pudiera ser una de las causas de la subestimación de la concentración de Tg total analizada con estos métodos.

Los estudios de recobrado con Tg humana exógena han demostrado que la subestimación es siempre característica de los métodos inmunoradiométricos (IRMA), en los cuales las moléculas de Tg sérica endógena acomplejadas con los TgAb endógenos están impedidas de participar completamente en la reacción no competitiva «sándwich»: anticuerpo, señal-antígeno-anticuerpo, captura.^{9,18} Por esta razón, los resultados que reportan los IRMA de Tg sérica son frecuentemente no detectables en pacientes con CDT y bocio tóxico difuso,

ambos positivos a TgAb.¹⁰ En esta situación, los niveles de Tg sérica resultan inapropiadamente bajos (falso negativo) en pacientes positivos a TgAb que presenten persistencia o recidiva del CDT. La vulnerabilidad de un IRMA de Tg a la interferencia por TgAb es dependiente del método e impredecible, pues ésta guarda relación con las características de los TgAb endógenos y la relación entre la Tg libre y la acomplejada con los TgAb circulantes.¹⁰

Valor del *test* de recobrado en la determinación de Tg. En este estudio del laboratorio se encontró que 34% de los pacientes con interferencia por TgAb, no presentaron valores detectables de TgAb, es decir, valores por encima de la sensibilidad funcional del método (TgAb > 30 UI/mL); mientras que 3% de los sujetos sin interferencia por TgAb presentaron valores detectables de TgAb. Estos casos constituyen falsos negativos ante TgAb que escapan al tratamiento de una posible recidiva de la enfermedad.⁵ Esto pudiera ser explicado por el uso de diferentes isoformas inmunorreactivas en la preparación de los *test* y a la heterogeneidad que presentan las moléculas de TgAb.¹⁷ Debido a que los TgAb son heterogéneos, ni la medición de la concentración de estos anticuerpos ni un ensayo de recuperación con Tgh exógeno permiten predecir si los TgAb causarán interferencias.^{16,19,20} Estudios similares acerca de los ensayos de recuperación de Tg son del criterio de que este *test* no es un método confiable para la determinación de Tg.

Conclusiones

El *test* de recobrado no brinda información confiable de la interferencia de los TgAb en la determinación de Tg.

A todas las muestras de sangre enviadas al laboratorio para la determinación de tiroglobulina, también se les debe realizar la cuantificación de la interferencia de TgAb. Con los resultados obtenidos se debe establecer un protocolo para el seguimiento de los pacientes operados de carcinoma diferenciado de tiroides.

Referencias

1. Spencer C. Thyroglobulin. In: Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. *Werner and Ingbar's. The Thyroid: A fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 345-353.
2. Van de Graff Sar, Ris-Stalpers C, Pauws E, Mendive FM. Up to date with human thyroglobulin. *J Endocrinol* 2001; 170: 307-321.
3. Mazzaferri E, Robbins R, Spencer 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* 2003; 88: 1433-1434.
4. Spencer CA. Serum thyroglobulin measurements: clinical utility and technical limitations in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine Practice* 2000; 6: 481-484.
5. 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: 1121-1127.
6. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5566-5575.
7. Spencer CA, LoPresti JS. Technology Insight: Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. Available in: <http://www.nature.com/clinicalpractices/endmel> (Access: Abril, 2008).
8. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. Practice Guidelines*. Available in: <http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/LMPG/Wordstm> 2002 (Access: February, 2008).
9. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical, benefits and pitfalls. *Thyroid Cancer I. Endocrinol Metabol Clin North Ame* 1995; 24: 841-863.
10. Hjiyiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol* 1999; 11: 240-244.
11. Cooper DS, Doherty GM, Hagen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Thyroid* 2006; 16: 109-142.
12. Schlumberger M, Benhamou F. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2487-2495.
13. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003; 139: 346-351.
14. Phan HTT, Jager PL, Van der Wal JE et al. The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 77-83.
15. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3421-3424.
16. Spencer CA. Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies. *Clin Chem* 1996; 42: 661-663.
17. Massart C, Maugeudre D. Importance of the detection method for thyroglobulin antibodies for the validity of thyroglobulin measurements in sera from patients with Graves' disease. *Clin Chem* 2002; 48: 102-107, 319.
18. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Marino M, Manetti L, Pacini F et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80.
19. Schulz R, Bethausen H, Stempka L, Heilig B, Moll A, Hufner M. Evidence for immunological differences between circulating and tissue-derived thyroglobulin in men. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 459-463.
20. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem* 1996; 42: 164-173.