

Rui M.B. Maciel

*Professor Titular, Disciplina de
Endocrinologia, Departamento de
Medicina, Escola Paulista de
Medicina, Universidade Federal
de São Paulo
Diretor Médico, Fleury -
Centro de Medicina Diagnóstica*

ESTE NÚMERO DOS ARQUIVOS APRESENTA dois artigos da Clínica de Endocrinologia e Metabologia da Santa Casa de Belo Horizonte, com grande casuística clínica, que revisitam e atualizam temas do dia a dia do seguimento de pacientes com câncer diferenciado de tiróide, ou seja, a utilidade da dosagem sérica da tiroglobulina (sTg) como índice de recorrência ou persistência da moléstia (1) e a interferência sofrida pela determinação da sTg na presença de anticorpos endógenos anti-tiroglobulina (Ac-ATg) (2).

No primeiro deles, Rosário e colaboradores (1) apresentam sua experiência com o uso da sTg no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado da tiróide tratados com tireoidectomia total e ablação com radioiodo e confirmam os achados que a literatura vem demonstrando há cerca de 30 anos, isto é, que a determinação da sTg, quando se utiliza teste com boa sensibilidade analítica, é excelente marcador tumoral do câncer diferenciado da tiróide (3-10). Em seu estudo, Rosário e cols. (1), analisando 207 pacientes com Ac-ATg negativos e em hipotireoidismo, evidenciaram que o valor da sTg de 1 ng/mL discriminou os pacientes com e sem doença aparente, apresentando sensibilidade de 100% para metástases distantes e de 88,2% para doença em leito tireoidiano ou linfonodos e especificidade de 88,8% para metástases de qualquer natureza e 74,8% para metástases distantes; apesar da elevada sensibilidade, 2,8% dos pacientes com sTg \leq 1ng/mL apresentaram metástases cervicais, o que levou os autores a propor no seguimento a necessidade da realização da ultra-sonografia cervical na avaliação desses pacientes, tática que também vem sendo postulada por diversos grupos nos últimos anos (11-15).

É importante ressaltar que Rosário e cols. seguiram as recomendações analíticas para um ensaio adequado de sTg, ou seja, boa sensibilidade funcional (0,8 ng/mL), variação inter e intra-ensaio aceitável (menos de 10% em todas as faixas da curva) e exclusão de pacientes com Ac-ATg (10,16,17); faltou, apenas, do ponto de vista analítico, a menção ao cuidado com a exclusão do efeito "gancho", observado em ensaios imunométricos sensíveis, quando se obtém valores inapropriadamente baixos em pacientes com concentrações de sTg elevadas e que é facilmente bloqueável com a realização do ensaio em duas etapas (17).

Teria sido interessante que Rosário e cols. obtivessem nesse estudo os valores de sTg na vigência da medicação com T4 (com TSH suprimido), assim como observassem a evolução dos valores individuais de sTg nos pacientes em seguimento mais prolongado, o que nos proporcionaria a oportunidade de cotejamento com grandes séries recentes da literatura (18-21). É sabido que a sensibilidade da sTg aumenta com TSH elevado, mas esse incremento é, na maioria das vezes, ocasionado pela secreção de Tg de tecido normal eventualmente presente no leito tireoidiano quando estimulado pela TSH, fato que diminui a especificidade da sTg como marcador tumoral e que leva os pacientes a investigações diagnósticas inúteis e até deletérias, tendo em vista que a exposição repetida a valores altos de

TSH pode promover a estimulação de tecido tumoral ou sua desdiferenciação. Desta forma, insistimos que teria sido muito interessante, nessa casuística grande e que utilizou método com boa qualidade analítica, a "revisitação" dos valores de sTg na vigência de T4, tendo em vista a praticidade desse último enfoque. É que acreditamos que, no futuro, à medida que os testes para sTg tornem-se mais sensíveis, será possível que o aumento dos valores de sTg no seguimento dos pacientes durante a terapia com T4 possa ser equivalente ou até superior à obtida com o estímulo com TSH (22), de modo semelhante ao que observamos hoje com a dosagem de TSH de alta sensibilidade, que substituiu com vantagens as determinações de TSH após TRH (hormônio liberador da tirotrófina). Em adição, a informação referente ao laudo evolutivo dos valores de sTg também teria sido muito importante; vários trabalhos recentes indicam que o aumento de sTg nessas circunstâncias é a medida que fornece o melhor valor preditivo positivo no seguimento desses pacientes (19,21).

Em seu segundo estudo publicado neste número dos Arquivos, Rosário e cols. (2) evidenciaram que a medida de sTg é influenciada pela presença de Ac-ATg, de modo semelhante a diversos trabalhos anteriores (23-26). Além disso, comprovaram também, que essa interferência pode acontecer não apenas com títulos altos de Ac-ATg, mas também com títulos baixos e que o teste de recuperação não exclui a interferência (10,17,23-26). Finalmente, em consonância com trabalhos de Spencer, mostraram que o radioimunoensaio de sTg sofre menos interferência dos Ac-ATg do que o ensaio imunométrico (10,25).

A magnitude e a direção (desvios para mais ou para menos) da interferência dos Ac-ATg na mensuração da sTg depende da afinidade e da capacidade dos anticorpos endógenos anti-Tg e do tipo de ensaio utilizado; habitualmente, quando empregamos ensaios imunométricos, subestimamos a quantidade de Tg, ao passo que os radioimunoensaios causam desvios para cima ou para baixo, na dependência dos reagentes empregados (28). Considera-se que a medida da sTg por radioimunoensaio sofre menos interferência dos Ac-ATg, mas não está livre da mesma; além disso, é importante observar que o uso de radioimunoensaios não é prático, tendo em vista a necessidade de cuidados com a radioatividade e que emprego dos ensaios imunométricos sem reagentes radioativos facilitou muito a sua rotina dos laboratórios nos últimos anos.

Desta forma, Rosário e cols. (1,2) confirmam, em nosso meio, que a interferência com Ac-ATg é o problema técnico mais importante no uso da sTg

como marcador tumoral para os pacientes com carcinoma diferenciado da tiróide, o que pode prejudicar a avaliação em até 25% dos pacientes (10,25,27). Além disso, essa interferência também acontece na análise de sTg após o emprego do TSH recombinante e em ensaios mais sensíveis (16,22). Nessas circunstâncias, desde que se eliminem alguns problemas metodológicos que têm dificultado sua implementação, a determinação do RNA mensageiro da tiroglobulina poderia ser uma solução (29-31).

REFERÊNCIAS

1. Rosário PWS, Cardoso LD, Fagundes TA, Barroso AL, Padrão EL, Rezende LL, et al. Revisitando a tiroglobulina sérica no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado de tiróide. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48/4:480-6.
2. Rosário PWS, Maia FFR, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48/4:487-92.
3. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NL, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. **J Clin Invest** 1973;52:1320-7.
4. Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. **Am J Med** 1981;71:806-14.
5. Maciel RMB. Desenvolvimento de um método radioimunológico para a dosagem de tiroglobulina sérica e sua aplicação no seguimento de pacientes portadores de câncer diferenciado da tiróide. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (Tese de Doutorado). 1983. 134 pgs.
6. Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. **Clin Endocrinol** 1985;23:405-11.
7. Maciel RMB, Vieira JGH, Fonseca RMG, Russo EMK, Oliveira MAD, Rocca A. Desenvolvimento de um método radioimunológico para a dosagem de tiroglobulina sérica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1986;30:31-9.
8. Maciel RMB, Segreto C, Buchala C, da Rosa JC, Romão LA, Aoyama EM, et al. Aplicação da dosagem da tiroglobulina sérica no seguimento de pacientes portadores de câncer diferenciado da tiróide. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1986;30:60-3.
9. Marone MMS, Correa PHS, Maciel RMB, Scalissi NM, Bianco AC. Diagnóstico de metástases do carcinoma diferenciado de tireóide: pesquisa de corpo inteiro vs. tiroglobulina sérica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1988;32:24-7.

10. National Academy of Clinical Biochemistry, Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Demers LM, Spencer CA, eds. **2002**, 125 pages. <http://www.nacb.org>
11. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med 1998**;338:297-306.
12. Schlumberger M, Pacini F. **Thyroid tumors**. Editions Nucleon, Paris, **1999**.
13. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Cecarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin stimulated thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab 2003**;88:3668-73.
14. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low-risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. **J Clin Endocrinol Metab 2004**;89:3402-7.
15. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: an European perspective. **Eur J Endocrinol 2004**;150:105-12.
16. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg antibodies. **J Clin Endocrinol Metab 2004**;89:3702-4.
17. Maciel RMB. O laboratório no diagnóstico e seguimento de doenças auto-imunes e neoplásicas da tiróide. **Arq Bras Endocrinol Metab 2002**;46:65-71.
18. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? **J Clin Endocrinol Metab 2000**;85:175-8.
19. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. 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 2003**;88:1107-11.
20. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, 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 2003**;88:1433-41.
21. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value of disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131-iodine ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. **J Nucl Med 2004**;45:988-94.
22. Zophel K, Wunderlich G, Rees-Smith B. Serum thyroglobulin measurements with a high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay: is there a clinical benefit in patients with differentiated thyroid carcinoma? **Thyroid 2003**;13:861-5.
23. Schneider AB, Pervos R. Radioimmunoassay of human thyroglobulin: effect of anti-thyroglobulin antibodies. **J Clin Endocrinol Metab 1978**;47:126-37.
24. Mariotti S, Barbesino G, Catregli P. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? **J Clin Endocrinol Metab 1995**;
25. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurements and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab 1998**;83:1121-7.
26. Hijiyanakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. **Clin Oncol 1999**;11:240-4.
27. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum thyrotropin, thyroxine, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. **J Clin Endocrinol Metab 2002**;87:489-99.
28. Benavenga S, Burek CL, Talor M, Rose NR, Trimarchi F. Heterogeneity of the thyroglobulin epitopes associated with circulating thyroid hormone autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis and non-autoimmune thyroid disease. **J Endocrinol Invest 2002**;25:977-82.
29. Biscolla RPM, Cerutti JM, Maciel RMB. Detection of recurrent thyroid cancer by sensitive nested reverse transcription polymerase chain reaction of thyroglobulin and sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid transcripts in peripheral blood. **J Clin Endocrinol Metab 2000**;85:3623-7.
30. Ringel MD. Molecular detection of thyroid cancer: differentiating "signal" and noise in clinical assays. **J Clin Endocrinol Metab 2004**;89:29-32.
31. Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, Faiman C, Siperstein A, Mehta AE, et al. Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and specific markers for thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab 2004**;89:3705-9.

Endereço para correspondência:

Rui M.B. Maciel
Laboratório de Endocrinologia Molecular
Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina
Escola Paulista de Medicina,
Universidade Federal de São Paulo
Rua Pedro de Toledo 781, 12º. Andar
04039-032 São Paulo, SP
e.mail: rmbmaciel-endo@pesquisa.epm.br