

O PAPEL DA TIREOGLOBULINA SÉRICA NO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE

THE ROLE OF SERUM THYROGLOBULIN IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER

SOFIA CAMPOS DA ROCHA¹, YOLANDA TEREZA NEIVA DE OLIVEIRA¹, CARLOS MOISÉIS FERREIRA², BÁRBARA MARTINS DA COSTA GONÇALVES DE SOUZA³, JULIA NABACK STEINSTRASSER HENRIQUES³, IGOR BESSONE GUIMARÃES³, THALYTA SILVESTRE SILVA⁴, PLÍNIO ARISTEU MÓL BAIÃO^{5*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário Funorte (UNIFUNORTE); 3. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 4. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMOC); 5. Médico, graduado pela Faculdade Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especialização em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

* Faculdade de Minas (FAMINAS-BH). Avenida Cristiano Machado, 12001. Vila Clóris. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil. CEP: 31744007. drplinioaristeu@gmail.com

Recebido em 21/06/2021. Aceito para publicação em 18/08/2021

RESUMO

A tiroglobulina é uma forma de armazenamento de tiroxina e triiodotironina, é sintetizado apenas pelas células foliculares da tireoide e liberado no soro junto com os hormônios da tireoide, devido a especificidade celular da Tg, sua detecção em espécimes de biópsia fornece prova da origem tireoidiana do tecido. As medições da Tg sérica fornecem informações importantes sobre a presença ou ausência de doença residual, recorrente ou metastática em pacientes com câncer diferenciado de tireoide. As limitações dos testes de Tg sérica incluem a variabilidade entre os testes e a alta prevalência de anticorpos antitireoglobulina, que interferem nos resultados dos testes de Tg. O teste de Tg sérica deve ser feito usando um ensaio sensível, de preferência usando o mesmo ensaio para cada amostra, os anticorpos Tg devem ser sempre medidos, também usando o mesmo ensaio ao longo do tempo, com cada amostra. Em pacientes com anticorpos anti-Tg, as concentrações séricas de Tg por si só não podem ser usadas como um marcador para detectar doença persistente ou recorrente após tireoidectomia e ablação de tecido tireoidiano normal residual.

PALAVRAS-CHAVE: Glândula Tireoide; Tiroglobulina; Neoplasia.

ABSTRACT

Thyroglobulin is a storage form of thyroxine and triiodothyronine, it is synthesized only by thyroid follicular cells and released in serum along with thyroid hormones, due to the cell specificity of Tg, its detection in biopsy specimens provides proof of the thyroid origin of the fabric. Serum Tg measurements provide important information about the presence or absence of residual, recurrent, or metastatic disease in patients with differentiated thyroid cancer. Limitations of serum Tg tests include variability between tests and the high prevalence of antithyroglobulin antibodies,

which interfere with Tg test results. Serum Tg testing should be done using a sensitive assay, preferably using the same assay for each sample, Tg antibodies should always be measured, also using the same assay over time, with each sample. In patients with anti-Tg antibodies, serum Tg concentrations alone cannot be used as a marker to detect persistent or recurrent disease after thyroidectomy and ablation of residual normal thyroid tissue.

KEYWORDS: Thyroid Gland; Thyroglobulin; Neoplasm.

1. INTRODUÇÃO

A tiroglobulina (Tg) é uma forma de armazenamento de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), é sintetizado apenas pelas células foliculares da tireoide e liberado no soro junto com os hormônios da tireoide. Dada a especificidade celular da Tg, sua detecção em espécimes de biópsia fornece prova da origem tireoidiana do tecido. Além disso, as medições da Tg sérica fornecem informações importantes sobre a presença ou ausência de doença residual, recorrente ou metastática em pacientes com câncer diferenciado de tireoide. Esta revisão de tópico irá descrever os métodos para medir a Tg sérica e o uso de medições de Tg sérica em pacientes com câncer diferenciado de tireoide¹.

O teste de tiroglobulina (Tg) sérica deve ser feito com um teste sensível, de preferência usando o mesmo teste para cada amostra. A Tg sérica agora é geralmente medida por ensaios imunométricos sanduíche de dois anticorpos (o antígeno é ensanduichado entre os dois anticorpos) em que o anticorpo de captura é ligado a um suporte sólido e o anticorpo de detecção é marcado com um isotópico (imunorradiométrico ensaio, IRMA) ou marcador não isotópico (geralmente ensaio imunoquimioluminescente, ICMA). Os valores em indivíduos normais na maioria dos laboratórios variam

de 1 a aproximadamente 30 ng/ mL. Esses ensaios imunométricos são mais rápidos, prontamente automatizados e têm maior sensibilidade (0,1 a 1 ng/mL) do que a maioria dos radioimunoensaios¹.

O presente estudo tem como objetivo correlacionar o papel da tireoglobulina sérica em pacientes com câncer diferenciado de tireoide.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Thyroid Gland; Thyroglobulin; Neoplasm*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 20 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1989 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o papel da tireoglobulina sérica no câncer diferenciado de tireoide.

3. DESENVOLVIMENTO

Os estudos recomendam medir anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg) com cada medição de Tg sérica. Os anticorpos anti-Tg são detectáveis em até 10% da população geral² e em 20% dos pacientes com câncer de tireoide^{1,2}. Esses anticorpos representam um desafio, pois os valores de tireoglobulina (Tg) obtidos na presença de anticorpos anti-Tg podem não ser clinicamente confiáveis. Assim como com as medições de Tg no soro, os níveis de anticorpos anti-Tg dependem do ensaio usado e os valores em série

precisam ser comparados dentro do mesmo ensaio. Em pacientes com anticorpos anti-Tg, as concentrações séricas de Tg por si só não podem ser usadas como um marcador para detectar doença persistente ou recorrente após tireoidectomia e ablação de tecido tireoideano normal residual. No entanto, os anticorpos séricos Tg e anti-Tg devem ser medidos como em pacientes sem anticorpos Tg, porque a recorrência da doença pode ser anunciada por um aumento nos anticorpos Tg com ou sem um aumento correspondente na Tg sérica.

Como os anticorpos anti-Tg podem ter um grande impacto na medição da Tg sérica, todos os laboratórios que medem a Tg sérica devem testar para anticorpos anti-Tg em qualquer amostra de soro submetida ao ensaio de Tg³. Ao se ligarem à Tg sérica circulante, os anticorpos anti-Tg podem diminuir a quantidade de Tg não ligada (livre) disponível para detecção. Uma vez que os sistemas de ensaio imunométrico parecem detectar apenas a Tg não ligada (livre), esse efeito pode resultar em valores falsamente baixos. A magnitude da interferência é mais perceptível em níveis baixos de Tg, onde os ensaios imunométricos podem relatar falsamente uma Tg sérica indetectável se os anticorpos anti-Tg estiverem competindo pelas moléculas de Tg circulantes de baixo nível. Este efeito não é anulado pelo uso de anticorpos monoclonais dirigidos contra epítopos de Tg que não reagem com os autoanticorpos⁴. Mesmo níveis muito baixos de anticorpos anti-Tg podem interferir no desempenho do ensaio de Tg. Não parece haver um valor limite de anticorpos anti-Tg que seja preditivo de interferência de anticorpos^{1,4}. Em alguns ensaios de anticorpos anti-Tg, resultados mais confiáveis são obtidos se qualquer nível acima da sensibilidade analítica do ensaio for considerado positivo para anticorpos Tg em vez de usar os níveis de corte recomendados pelo fabricante⁵.

Por outro lado, os radioimunoensaios tendem a relatar valores falsamente altos de Tg na presença de anticorpos anti-Tg. Isso provavelmente ocorre porque, ao contrário do ensaio imunométrico, o radioimunoensaio detecta tanto a Tg não ligada (livre) quanto a Tg ligada (complexada com anticorpos anti-Tg). Como resultado, o valor de Tg relatado pode ser maior do que a Tg livre real circulando na corrente sanguínea, mas é muito menos provável que seja um valor falso baixo. Devido a esta discordância entre o radioimunoensaio e os ensaios imunométricos, alguns especialistas recomendam que, na presença de anticorpos anti-Tg, os radioimunoensaios devem ser usados para medir a Tg sérica (reconhecendo a possibilidade de um resultado falso alto), mas assumindo um valor baixo é provável para ser real e refletir a situação clínica⁶. Embora essa abordagem pareça válida, os radioimunoensaios não estão amplamente disponíveis e ainda precisam ser interpretados com cautela nesse cenário.

Os três principais determinantes da concentração sérica de tireoglobulina (Tg) são⁶, a massa de tecido tireoideano presente (células normais e malignas da tireoide), a presença de lesão na tireoide (por exemplo,

após aspiração por agulha fina [FNA], tireoidectomia ou terapia com iodo radioativo, ou durante a tireoidite) e o grau de estimulação do receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSH) (por exemplo, TSH endógeno, TSH humano recombinante [rhTSH, tireotropina alfa], gonadotrofina coriônica humana sérica [hCG], anticorpos do receptor de TSH associados a doença autoimune da tireoide).

Os níveis séricos de Tg são usados para monitorar pacientes com câncer diferenciado de tireoide para doença persistente ou recorrente após a terapia inicial (tireoidectomia com ou sem ablação com radioiodo). A Tg sérica pode ser medida durante a administração de doses supressivas do hormônio tireoidiano (com TSH suprimido) ou com estimulação do TSH (após a retirada do hormônio tireoidiano ou após a administração de rhTSH). Uma advertência importante refere-se aos pacientes nos quais o rhTSH, em vez de retirada, é usado para ablação do remanescente. Nesse protocolo, o radioiodo é dado 48 horas antes da medição da Tg estimulada, o que pode causar liberação de Tg dos remanescentes, podendo causar valores espúrios mais elevados⁷.

As medições de Tg sérica (pós-tireoidectomia) são úteis para detectar doença persistente. A Tg sérica medida antes da tireoidectomia é um reflexo das células tireoidianas normais e malignas e, portanto, não é um indicador confiável de câncer de tireoide. A Tg sérica é eliminada com meia-vida de aproximadamente 30 horas após a tireoidectomia. Após a tireoidectomia total e ablação com radioiodo, os níveis séricos de Tg seriam muito baixos (<1 a 2 ng/mL), tanto durante a terapia com tiroxina (T4, levotiroxina) e após ser descontinuada ou estimulada por rhTSH, se o paciente for curado⁸. No entanto, 10 a 50% dos pacientes terão evidências bioquímicas persistentes de doença, conforme manifestado por uma supressão de TSH detectável ou Tg sérica estimulada por TSH. Um valor de Tg estimulado de pelo menos 2 ng/mL ou mais sugere que a doença está presente e uma avaliação mais extensa é indicada⁸.

Como a concentração de Tg sérica depende da massa de tecido tireoidiano presente (normal e maligno), os valores de Tg sérica têm a maior sensibilidade e especificidade para detecção de doença recorrente após o paciente ter feito uma tireoidectomia total e ablação com radioiodo de quaisquer células microscópicas residuais normais da tireoide remanescentes após a tireoidectomia total. Além disso, como a produção e liberação de Tg da célula são significativamente influenciadas pelo grau de estimulação de TSH, não é surpreendente que as medições de Tg sejam provavelmente mais sensíveis para a detecção de doença recorrente após a estimulação de TSH (TSH endógeno ou rhTSH) do que quando medido durante a supressão do TSH (em T4). No entanto, outros utilizaram medições de Tg suprimida por T4 junto com ultrassom para avaliar a recorrência da doença. Em um estudo com 495 pacientes, uma Tg detectável durante o tratamento com

T4 indicou recorrência em 23 de 44 pacientes, enquanto a adição de ultrassom detectou 42 das 44 recorrências⁹. Embora a medição inicial da Tg estimulada por rhTSH seja útil, repetir o teste de Tg estimulada por rhTSH em pacientes cuja primeira Tg estimulada é indetectável pode não ser útil. Por exemplo, em um estudo de 68 pacientes com uma Tg estimulada por rhTSH que era inicialmente <1 ng/mL no momento da ablação do remanescente, apenas 1 de 67 pacientes teve um valor estimulado detectável dois a três anos depois.

4. DISCUSSÃO

Estudos recomendam que as medições seriadas de Tg em pacientes com câncer de tireoide sejam feitas usando o mesmo ensaio. Apesar da tendência de padronização do ensaio, os valores de Tg sérica obtidos com diferentes ensaios não podem ser comparados diretamente, pois a variabilidade entre ensaios permanece substancial¹⁰. A variabilidade nos resultados do ensaio é devido a^{1,10} variações nos anticorpos anti-Tg usados, a heterogeneidade da Tg, uma consequência do processamento alternativo e diferenças na iodação da Tg e a Tg produzida por células cancerosas da tireoide pode ser ainda mais heterogênea (por causa da desregulação da glicosilação enzimática e da iodação nas células malignas da tireoide) e, ocasionalmente, tem diferença conformacional suficiente que pode não ser reconhecida por um ensaio de Tg padrão. O efeito líquido pode ser a detecção de antígeno (Tg) amplamente variável entre diferentes ensaios. Mesmo usando o mesmo ensaio, a variabilidade entre as corridas pode afetar a comparabilidade das determinações em série ao longo do tempo¹⁰. Embora essas diferenças sejam muito menores do que as diferenças entre os ensaios, elas podem ser responsáveis por pequenas flutuações nas medições de Tg ao longo do tempo no mesmo paciente.

A sensibilidade funcional é definida como a menor concentração de Tg que um ensaio pode medir de forma confiável e consistente em condições clinicamente relevantes com coeficiente de variação inferior a 20%. Por muitos anos, a sensibilidade funcional da maioria dos ensaios de Tg foi de aproximadamente 0,9 ng/mL. No entanto, vários ensaios com sensibilidades funcionais de 0,2 ng/mL estão disponíveis comercialmente¹¹. Para aumentar ainda mais a sensibilidade da Tg sérica na detecção de câncer de tireoide persistente e recorrente, os níveis de Tg sérica são frequentemente medidos durante a estimulação do hormônio estimulador da tireoide (TSH) (retirada do hormônio tireoidiano ou administração de TSH humano recombinante [rhTSH, tireotropina alfa]). Ao usar os ensaios menos sensíveis (sensibilidades funcionais de aproximadamente 1 ng/mL), a estimulação de TSH resultará em um valor de Tg sérico anteriormente indetectável, tornando-se mensurável em até 20 a 25% dos pacientes.

Nos ensaios de Tg mais novos e mais sensíveis, as concentrações de Tg sérica (medidas durante o

recebimento da terapia de supressão com levotiroxina [T4, tiroxina] se correlacionam com as concentrações de Tg estimuladas por rhTSH e, portanto, podem diminuir a necessidade de medidas estimuladas por rhTSH^{11,12}. Isso foi ilustrado em um estudo de 849 pacientes negativos para anticorpos Tg sendo monitorados após o tratamento para câncer diferenciado de tireoide¹². Pacientes com concentração de Tg sérica com supressão de TSH <0,1 ng/mL (medida com um ensaio com sensibilidade funcional de 0,05 ng/mL) provavelmente não apresentariam Tg estimulada por rhTSH acima de 2,0 ng/ mL. Achados semelhantes foram observados em um estudo com 178 pacientes de baixo risco que comparou os níveis basais e pós-retirada do hormônio tireoidiano. Os níveis basais de Tg sérica foram <0,1 ng/ mL em 130 pacientes. Após a retirada do hormônio tireoidiano, 5 de 130 (3,8 por cento) apresentaram Tg > 1 ng / mL e a recorrência foi diagnosticada em apenas um paciente. Entre os 48 pacientes com Tg > 0,1 ng/ mL, 42 por cento tiveram Tg > 1 ng/mL após a retirada e 11 por cento tiveram recorrências¹³.

Ocasionalmente, os ensaios imunométricos podem falhar em detectar concentrações séricas muito altas de Tg devido ao chamado efeito gancho, no qual concentrações extremamente altas de Tg se ligam a cada anticorpo, evitando a formação do sanduíche de dois anticorpos sobre o qual o ensaio depende. Se houver suspeita desse efeito, a amostra deve ser reanalisada após a diluição para obter uma medição confiável de Tg.

Os resultados falso-positivo de Tg têm sido relatados como um resultado de interferência por meio de anticorpos anti-ratinho (HAMA) heterofílicos em um ensaio imunométrico¹⁴. Neste relatório, aproximadamente 3% das 1100 amostras de sangue testadas apresentaram diferenças substanciais no valor de Tg medido antes e depois que as amostras foram tratadas para bloquear a interferência potencial de anticorpos heterofílicos. Embora seja um problema clínico incomum, a presença de interferência do anticorpo HAMA deve ser considerada em pacientes nos quais uma Tg elevada não parece apropriada para sua condição clínica. Uma vez que é muito improvável que o radioimunoensaio seja afetado por anticorpos HAMA, a repetição da determinação com uma técnica de radioimunoensaio provavelmente revelará o verdadeiro nível de Tg sérica¹⁵.

O uso de métodos de reação em cadeia da polimerase sensível (RT-PCR) permite a detecção de mRNA Tg circulante no sangue periférico de pacientes com câncer de tireoide, presumivelmente contido em células tumorais circulantes. A vantagem imediata de tal ensaio seria contornar o problema da interferência de autoanticorpos anti-Tg nos ensaios de Tg. Um ensaio para o mRNA do receptor de TSH circulante por RT-PCR parece ter sensibilidade e especificidade semelhantes às relatadas para os ensaios do mRNA de Tg e pode ser útil um dia após a cirurgia inicial da

tireoide. A utilidade clínica desses ensaios baseados em mRNA permanece incerto.

Na tentativa de determinar se um anticorpo anti-Tg circulante está causando interferência no ensaio, vários laboratórios comerciais oferecem medições de Tg por ensaios de recuperação, usando ensaios imunométricos padrão para determinar os níveis séricos de Tg antes e após a adição de uma quantidade conhecida de Tg. Se 80 a 120% da quantidade adicionada de Tg for detectada, os anticorpos não são considerados interferentes e um valor de Tg é relatado. Se o valor ficar fora dessa faixa, a interferência do anticorpo é assumida e nenhum valor de Tg é relatado. Embora esses testes tenham ganhado popularidade nos Estados Unidos e na Europa, muitos especialistas acreditam que os testes de recuperação não são confiáveis^{6,15}.

Ensaio usando espectrometria de massa em tandem de cromatografia líquida (LC-MS/ MS) para a medição da Tg sérica estão atualmente sendo avaliados. Esta tecnologia usa tripsina para digerir a Tg ligada ao anticorpo Tg, a fim de liberar um peptídeo Tg alvo específico que pode ser enriquecido e subsequentemente detectado por LC-MS/ MS. Enquanto este ensaio foi relatado para detectar Tg na presença de anticorpos anti-Tg¹⁶, outro estudo descobriu que LC-MS/ MS falhou em detectar Tg em pelo menos 40% dos pacientes positivos para anticorpos Tg com doença estrutural conhecida¹⁷. Além disso, a sensibilidade funcional (0,5 a 1,0 ng/ mL) permanece inferior aos radioimunoensaios¹⁷. A causa de uma leitura indetectável de MS Tg no cenário de doença estrutural conhecida não foi determinada, mas pode estar relacionada a uma ampla variedade de fatores, incluindo sensibilidade funcional subótima, secreção pobre de Tg por alguns tumores, polimorfismos tumorais de Tg ou aumento da depuração metabólica de complexos de anticorpos Tg-anti-Tg séricos¹⁷.

Após a tireoidectomia total e ablação com radioiodo, os anticorpos anti-Tg séricos geralmente caem para níveis indetectáveis ao longo de três a cinco anos, enquanto os pacientes com doença persistente normalmente mantêm anti-Tg detectável ou crescente. O declínio nos níveis de anticorpos anti-Tg tem significado prognóstico, pois um declínio > 50% durante os primeiros três anos de acompanhamento está associado a um risco <3% de recorrência. Valores estáveis estão associados a um risco de recorrência de aproximadamente 20% e valores crescentes com risco de recorrência de aproximadamente 40%.

Em dois estudos de pacientes com câncer de tireoide com concentrações séricas indetectáveis de Tg, 18 e 49% dos pacientes com concentrações séricas de anticorpos anti-Tg > 100 unidades/ mL tiveram recorrência, em comparação com apenas 1 e 3% dos pacientes com anticorpos anti-Tg séricos com concentrações <100 unidades/ mL. Mesmo em pacientes previamente documentados como livres de anticorpos anti-Tg, a recorrência da doença pode ser anunciada por um aumento nos anticorpos Tg com ou

sem um aumento correspondente na Tg sérica. Assim como com as medições de Tg sérica, os níveis de anticorpos anti-Tg dependem do ensaio usado e os valores seriais precisam ser comparados no mesmo ensaio¹⁸. Em pacientes com doença autoimune da tireoide coexistente no momento da cirurgia, os anticorpos anti-Tg podem persistir por muito mais tempo. Em um estudo de 116 pacientes com anticorpos anti-Tg antes da tireoidectomia, os anticorpos permaneceram detectáveis por até 20 anos em alguns pacientes sem tecido tireoidiano detectável, e o tempo médio para o desaparecimento dos anticorpos foi de três anos.

Em pacientes com câncer metastático de tireoide, a Tg sérica parece ser influenciada pelo volume da doença, pela histologia específica da lesão e pela localização anatômica da metástase. Por exemplo, em um estudo retrospectivo de 417 pacientes com câncer de tireoide, as concentrações basais de Tg (com supressão de TSH) se correlacionaram com o volume e a localização das metástases (maiores com metástases ósseas e / ou pulmonares do que cervicais) e com o tipo histológico de câncer (níveis mais elevados nos cânceres foliculares e de células de Hürthle em comparação com os cânceres papilares). As concentrações de Tg estimuladas (em resposta ao TSH recombinante) correlacionaram-se apenas com o tipo histológico de câncer (mais alta no câncer papilar e mais baixa nos cânceres de células de Hürthle).

Uma meta-análise descobriu que a sensibilidade e especificidade da medição de Tg para detectar câncer de tireoide persistente foi de 96 e 95%, respectivamente, após a retirada do hormônio da tireoide; 93 e 88%, respectivamente, após rhTSH; e 78 e 98%, respectivamente, quando medidos durante a ingestão de doses supressivas de hormônio da tireoide. A combinação da estimulação rhTSH com ultrassom cervical melhorou a sensibilidade e o valor preditivo negativo para 93 e 99%, respectivamente, em um estudo de 340 pacientes consecutivos¹⁹. Esses dados indicam que a ultrassonografia do pescoço ocasionalmente identifica doenças estruturais, mesmo quando a Tg é indetectável.

As concentrações de Tg no soro podem prever remissão livre de doença em vários momentos no curso do paciente. A concentração sérica de Tg em pacientes de baixo risco após a cirurgia inicial com hipotireoidismo, pouco antes da administração de radioiodo para ablação do remanescente, foi correlacionada com os resultados dos pacientes. Por exemplo, em uma meta-análise de 15 estudos (3947 pacientes com câncer de tireoide diferenciado) avaliando a Tg estimulada por TSH (retirada do hormônio da tireoide) antes da ablação com radioiodo, o valor preditivo negativo de uma Tg sérica abaixo de um limite de 10 ng / mL foi de 94,2% para a ausência de recorrência da doença.

Em um estudo que avaliou os níveis de Tg meses após a ablação do remanescente e com até cinco anos de acompanhamento, tumor recorrente foi identificado

em 1,6% dos pacientes com Tg inicial após rhTSH <0,5 ng/ mL, 5,5% dos pacientes com Tg 0,6 a 2,0 ng/ mL e 80 por cento dos pacientes com Tg maior que 2,0 ng/mL. Tornou-se cada vez mais aparente que os resultados de medições repetidas de Tg sérica ao longo do tempo são frequentemente mais úteis do que uma única medição. Um aumento progressivo nas concentrações séricas de Tg sugere fortemente doença progressiva e deve levar à pesquisa da doença, geralmente começando com uma radiografia de tórax, ultrassonografia de pescoço e varredura de radioiodo. O tempo de duplicação da Tg sérica de menos de um ano foi associado a taxas significativamente mais altas de 10 anos, mortalidade específica da doença, metástases loco-regionais e identificação de metástases à distância do que tempos de duplicação da Tg de um a três anos ou mais de três anos²⁰.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo conclui-se que a tiroglobulina é uma forma de armazenamento de tiroxina e triiodotironina, que é sintetizado apenas pelas células foliculares da tireoide e liberado no soro junto com os hormônios da tireoide. Dada a especificidade celular da Tg, sua detecção em espécimes de biópsia fornece prova da origem tireoidiana do tecido. As limitações dos testes de Tg sérica incluem a variabilidade entre os testes e a alta prevalência de anticorpos antitiroglobulina (anti-Tg), que interferem nos resultados dos testes de Tg. No entanto, apesar dessas limitações, as medidas de Tg sérica fornecem informações importantes sobre a presença ou ausência de doença residual, recorrente ou metastática em pacientes com câncer diferenciado de tireoide. Além disso, as concentrações séricas de Tg podem prever remissão livre de doença em vários momentos do curso do paciente.

O teste de Tg sérica deve ser feito usando um ensaio sensível, de preferência usando o mesmo ensaio para cada amostra. Os anticorpos Tg devem ser sempre medidos, também usando o mesmo ensaio ao longo do tempo, com cada amostra. Em pacientes com anticorpos anti-Tg, as concentrações séricas de Tg por si só não podem ser usadas como um marcador para detectar doença persistente ou recorrente após tireoidectomia e ablação de tecido tireoidiano normal residual. No entanto, os anticorpos séricos Tg e anti-Tg devem ser medidos como em pacientes sem anticorpos Tg, porque a recorrência da doença pode ser anunciada por um aumento nos anticorpos Tg com ou sem um aumento correspondente na Tg sérica.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, 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* 2005; 90:5566.
- [2] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum

- TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
- [3] Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid* 2013; 23:1211.
- [4] Piechaczyk M, Baldet L, Pau B, Bastide JM. Novel immunoradiometric assay of thyroglobulin in serum with use of monoclonal antibodies selected for lack of cross-reactivity with autoantibodies. *Clin Chem* 1989; 35:422.
- [5] Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1283.
- [6] Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:223.
- [7] Taïeb D, Lussato D, Guedj E, et al. Early sequential changes in serum thyroglobulin after radioiodine ablation for thyroid cancer: possible clinical implications for recombinant human thyrotropin-aided therapy. *Thyroid* 2006; 16:177.
- [8] Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:841.
- [9] Pelttari H, Laitinen K, Schalin-Jääntti C, Välimäki MJ. Long-term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:323.
- [10] Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996; 42:140.
- [11] Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2487.
- [12] Spencer C, Fatemi S, Singer P, et al. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20:587.
- [13] Rosario PW, Purisch S. Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical management of low-risk patients with thyroid cancer with Tg on T4 < 1 ng/ml determined by traditional assays? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68:338.
- [14] Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, et al. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3069.
- [15] Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:223.
- [16] Clarke NJ, Zhang Y, Reitz RE. A novel mass spectrometry-based assay for the accurate measurement of thyroglobulin from patient samples containing antithyroglobulin autoantibodies. *J Investig Med*. 2012; 60:1157.
- [17] Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:E1074.
- [18] Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:3615.
- [19] Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3668.
- [20] Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011; 21:707.