

# Avances en las pruebas de laboratorio en los trastornos de la tiroides: Actualización sobre la tiroglobulina y los anticuerpos contra la tiroglobulina

Jessica M Colón-Franco, PhD, D(ABCC)

USA

3 de octubre de 2024



# Objetivos de aprendizaje

- Analice la función de la tiroglobulina y las pruebas de anticuerpos contra la tiroglobulina en pacientes con cáncer de tiroides

Evaluar el rendimiento analítico de las pruebas de tiroglobulina y anticuerpos contra la tiroglobulina

Reconocer las limitaciones de las pruebas de tiroglobulina y anticuerpos contra la tiroglobulina



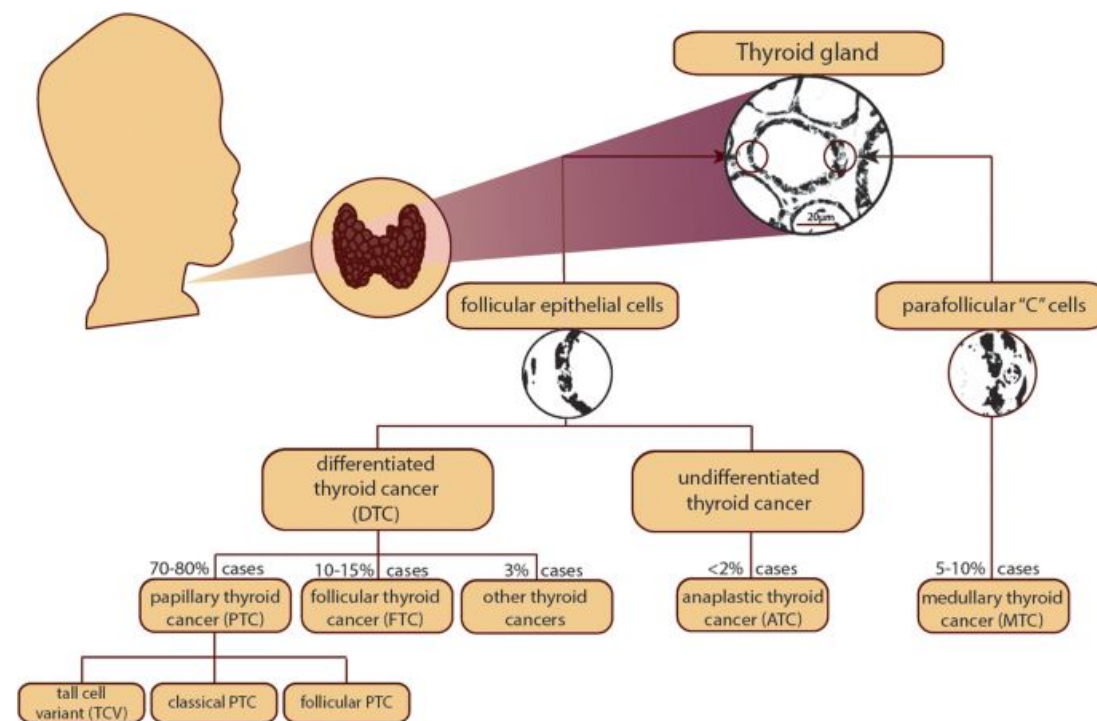
# Caso

- Mujer, 63 años
- Hystoria de cancer de tiroide, status post tiroidectomia
- No hay evidencia de cancer por US
- La paciente es monitoreada usando Tg

	1 mo post tratamiento	9 mo post tratamiento	12 mo post tratamiento	18 mo post tratamiento	3 yr post tratamiento
TgAb (RI: <4.0 IU/mL)	81.1^	34.4^	33.0^	6.4^	25.5^
Tg (ng/mL)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

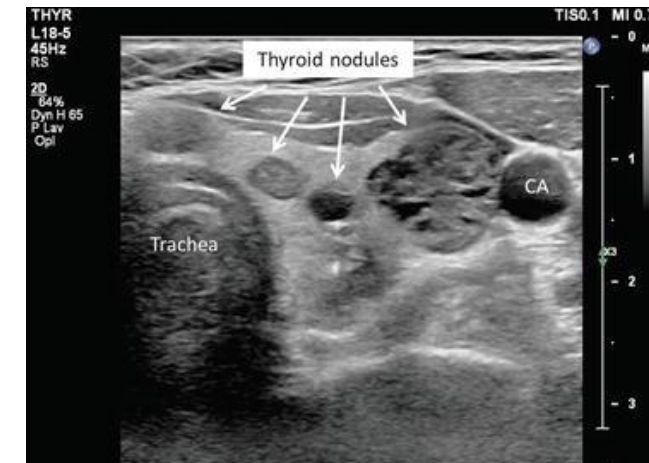
# Cánceres de tiroides

- ~60,000 casos cada año.
- <2,000 muertes por año.
- Tipos:
  - Diferenciado.
    - Papilar: más común (70-80% de los casos), puede extenderse a los ganglios linfáticos.
    - Folicular – 10-15% de casos
  - Cáncer medular de tiroides.
    - 2% de todos los cánceres de tiroides
    - Mutaciones oncogénicas familiares.
  - Anaplásico: el más agresivo
    - <2% de todos los cánceres de tiroides



# Evaluación de nódulos

- Hallazgos de laboratorio  
Ultrasonogram
- Absorción de yodo radiactivo
  - Alto contenido de nódulos tóxicos
- Alto riesgo de neoplasia maligna
  - Biopsia por aspiración con aguja fina citología



# Tratamientos

- Conservador - Monitoreo
- Medicación antitiroidea
- Ablación de la glándula tiroides
  - Yodo radiactivo
- Tiroidectomía



# Seguimiento postoperatorio de pacientes con DTC

- Medición de tiroglobulina
- Ultrasonido

Ensayos de tiroglobulina de alta sensibilidad (Hs-Tg)

- Aumento de la sensibilidad analítica
- Medición de Tg mejorada en el rango de detección más bajo

# Utilidad clínica de la Tg como marcador tumoral

- Uso limitado en el diagnóstico inicial del cáncer de tiroides.
- Valioso postoperatorio (tiroidectomía)
  - + RAI ablación -  $Tg \leq 1-2$  ng/mL
  - $Tg > 10$  ng/mL - IEs decir, tener una enfermedad persistente o recurrente.
  - No hay puntos de corte de Tg universalmente aceptados para pacientes con remanentes tiroideo pequeños
- Tiroidectomía y tratamiento de RAI: el estado libre de enfermedad comprende:
  - No hay evidencia clínica ni de imágenes de tumor
  - Tg sérica  $< 0,2$  ng/mL en pacientes con supresión de TSH o de  $< 1$  ng/mL después de la estimulación en ausencia de anticuerpo interferente





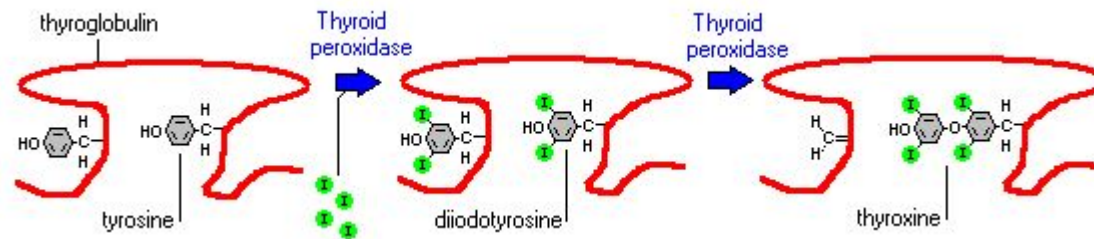
# Thyroglobulin

– Glicoproteína 660 KDa

Solo se produce en la tiroides

Proporciona Tyr para la producción de hormonas tiroideas

Rico en Tyr (solo el 20% puede ser yodado)



# Pregunta 1

¿Qué porcentaje de pacientes con DTC tienen una prueba positiva para TgAb en el momento del diagnóstico?

- a. 50%
- b. 25%
- c. 10%
- d. 75%



# Tiroglobulina: Limitaciones de los ensayos inmunométricos

- Interferencia de anticuerpos anti-Tg
  - 10% población general y ~25-30% pacientes con cáncer de tiroidesLa medición concurrente de anticuerpos Tg y anti-Tg se utiliza para evaluar la interferencia  
Resultados de Tg *podrían* ser falsos negativos
- Interferencia de anticuerpos heterófilos
  - Efecto gancho de alta dosis
  - Falta de estandarización entre los fabricantes
  - Sensibilidad: capacidad de cuantificar bajas concentraciones con alta reproducibilidad.



# Medición de Tg: Buenas prácticas

- Los anticuerpos antitiroglobulina deben evaluarse cuantitativamente con cada medición de Tg sérica
  - Posibilidad de interferencias
- La Tg y la Tg Ab deben evaluarse longitudinalmente en el mismo ensayo y laboratorio



# Question 1

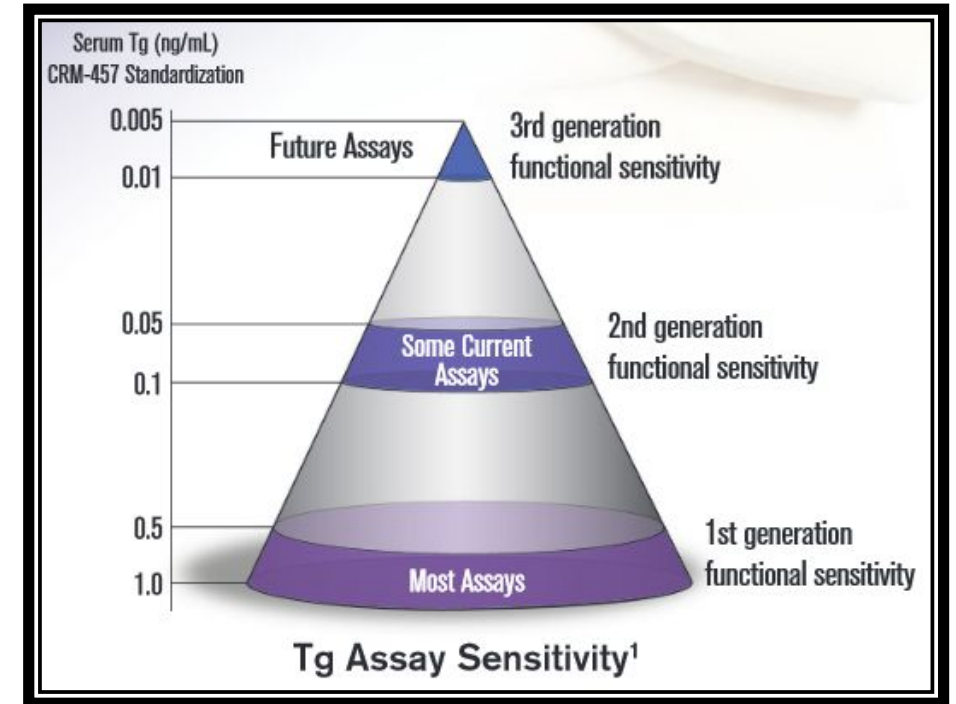
¿Qué porcentaje de pacientes con DTC tienen una prueba positiva para TgAb en el momento del diagnóstico?

- a. 50%
- b. 25%
- c. 10%
- d. 75%



# Generaciones de ensayos de Tg

- Determinado por la sensibilidad del ensayo
  - Sensibilidad funcional (FS): concentración mínima medida con CV <20%.
  - Límite de cuantificación (LOQ): concentración de analito más baja medida de forma fiable (<error total deseable).



- 1<sup>ra</sup> gen – radioinmunoensayos (RIA), Ensayos inmunométricos (IMAs)
- 2<sup>da</sup> gen – hs-Tg-IMAs

# Características de los IMAs de uso común

\*Disponible en los EE. UU.

Manufacturer	Tg assay	Principle	Analytical sensitivity (µg/L)	Assay classification
Abbott	Architect Tg	CLIA	LOB 0.05 LOD 0.09 LOQ 0.14	High sensitivity
Abbott	Alinity i Tg	CLIA	LOB 0.07	High sensitivity
			LOD 0.09	
			LOQ 0.14	
*Beckman Coulter	Access Tg	CLIA	AS 0.1	High sensitivity
*BRAHMS Thermofisher	BRAHMS h-Tg Sensitive KRYPTOR	TRACE	LoD 0.09 LoQ 0.17 FS 0.15	High sensitivity
Diasorin	Liaison® Tg II Gen	CLIA	LOD 0.10 LOQ 0.17	High sensitivity
*Roche Diagnostics AG	Elecsys Tg II	ECLIA	LOB 0.02 LOD 0.04 LOQ 0.1	High sensitivity
Siemens Healthineers	Atellica® IM	CLIA	LOB 0.026 LOD 0.036 LOQ 0.05	High sensitivity
*Siemens Healthineers	Immulite 2000 Tg	CLIA	LOD 0.2 FS 0.9	Conventional

# Interferencias en los ensayos de Tg

- TgAb
- Ab heterófilo
- Biotina

Otras limitaciones  
-Variabilidad del ensayo





# Interferencia de TgAb

Puede resultar en una Tg reducida o indetectable

Cualquier cantidad detectable de anti-Tg Ab debe considerarse positiva

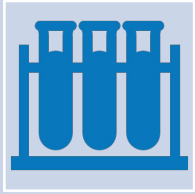
Los ensayos fueron diseñados y aprobados por la FDA principalmente para evaluar la enfermedad tiroidea autoinmune

- Intervalos de referencia basados en este entorno clínico

¿Hay un corte de interferencia?

- Las concentraciones bajas de TgAb pueden interferir con la Tg  
No hay consenso sobre la concentración mínima que causaría interferencia con las mediciones de Tg

# La clasificación de TgAb varía según los ensayos



589 muestras de 495 pacientes

243 TgAb –

252 TgAb+ por cualquiera de los 4 métodos estudiados



El número de muestras de TgAb+ varió entre los ensayos

Roche, n = 339 (58%)

Beckman, n = 241 (41%)

Thermo-Brahms, n = 227 (39%)

Siemens-Immulite, n = 158 (27%)



Los diferentes ensayos de TgAb no identificaron sistemáticamente las mismas muestras que TgAb+

Detectado por 0 de 4 ensayos en 229 muestras (39%)

Detectado por 1 de 4 ensayos en 87 muestras (15%)

Detectado por 2 de 4 ensayos en 77 muestras (13%)

Detectado por 3 de 4 ensayos en 62 muestras (10%)

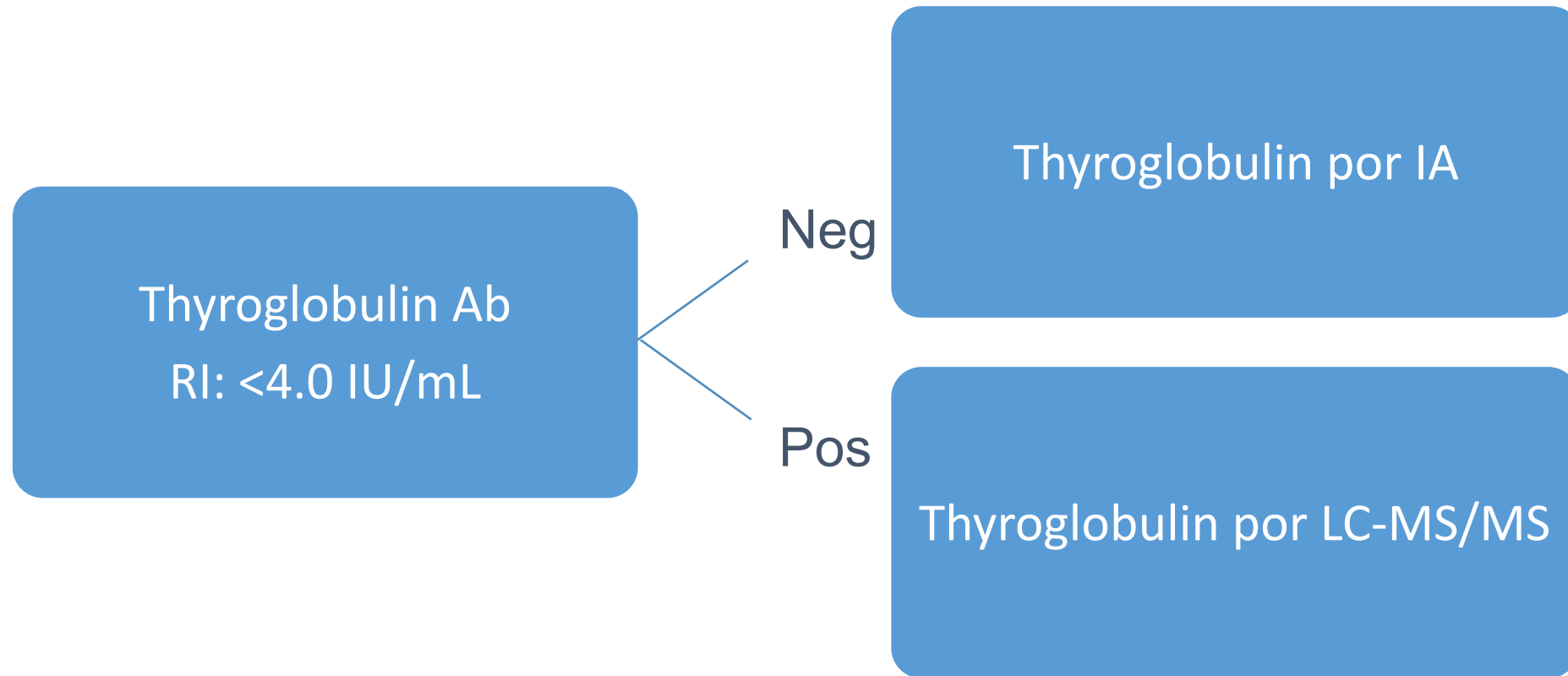
Detectado por 4 de 4 ensayos en 134 muestras (23%)

# Manejo de las interferencias de TgAb

- Método Tg RIA: "más resistente a la interferencia de Ab"
  - No está ampliamente disponible
  - Rendimiento analítico subóptimo (sensibilidad)
- Tg por LC-MS/MS(Tg-MS)
  - Disponible en laboratorios de referencia: mayor costo
  - Los resultados falsos negativos (LOQ es 0.5 ug/L)
  - No se ha demostrado ningún beneficio con Tg mini-recovery
- Los pacientes con TgAb+ con hsTg <0,2 ug/L tienen un riesgo bajo de enfermedad estructural



# Práctica actual para medir Tg-TgAb



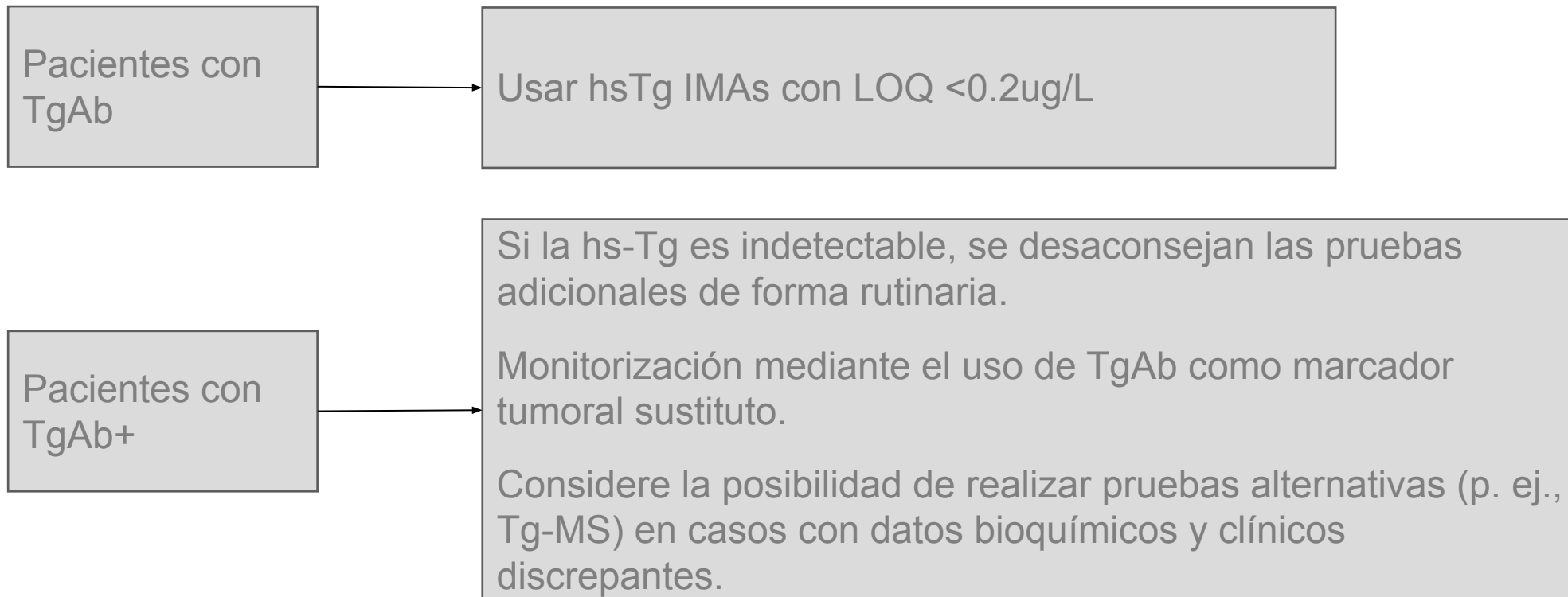
# Algoritmo nuevo propuesto

European Journal of Endocrinology, 2023, 189, R11–R27  
<https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad109>  
Advance access publication 25 August 2023  
Unsolicited Review



## Thyroglobulin and thyroglobulin antibody: an updated clinical and laboratory expert consensus

Luca Giovanella,<sup>1,2,\*</sup>  Federica D'Aurizio,<sup>3</sup> Alicia Algeciras-Schimmich,<sup>4</sup> Rainer Görge,<sup>5</sup> Petra Petranovic Ovcaricek,<sup>6</sup> R. Michael Tuttle,<sup>7</sup> W. Edward Visser,<sup>8</sup> Frederik A. Verburg,<sup>9</sup> and for the hsTg&TgAb Consensus Working Group



# Pregunta 2

¿Qué porcentaje de pacientes muestran interferencia con HAb?

- a. 5%
- b. 10%
- c. 1%
- d. 20%



# Pregunta 2

¿Qué porcentaje de pacientes muestran interferencia con HAb?

- a. 5%
- b. 10%
- c. 1%
- d. 20%

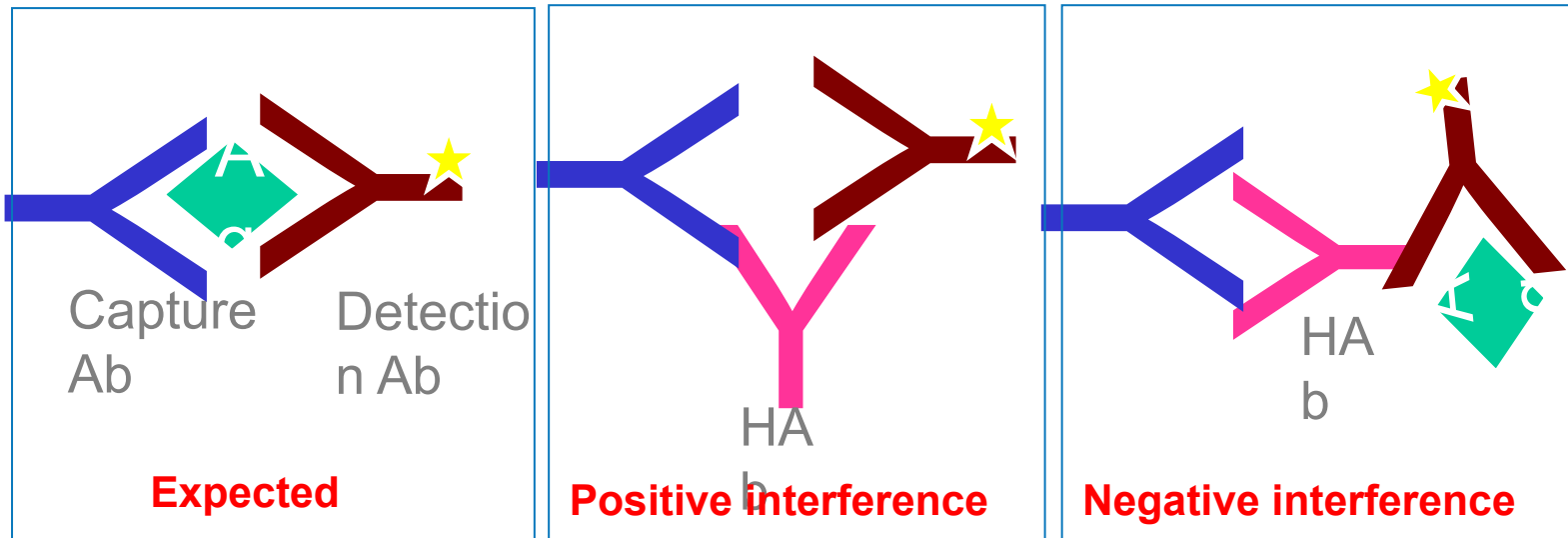


# Interferencias por Ab

<b>Anticuerpos heterófilos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticuerpos inespecíficos</li><li>• Interactúan mal con los anticuerpos del inmunoensayo (principalmente en la región Fc)</li></ul>
<b>Anticuerpos antianimales</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Más específico</li><li>• Interactúa fuertemente con los anticuerpos del ensayo</li><li>• Desarrollados después del tratamiento con anticuerpos terapéuticos (animales) o la exposición a esos animales</li><li>• Los anticuerpos humanos contra ratones (HAMA) son los más comunes</li></ul>
<b>Autoanticuerpos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A menudo se relaciona con trastornos autoinmunes</li><li>• e.g. Los pacientes con enfermedad tiroidea tienen anticuerpos antitiroideos</li></ul>
<b>Anticuerpos terapéuticos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticuerpos administrados terapéuticamente o sus fragmentos</li><li>• E.g. Digibind (desintoxica la toxicidad de los digitálicos)</li><li>• Interfieren en los inmunoensayos hasta que son excretados por los riñones</li></ul>



# Anticuerpos heterófilos



- El efecto puede ser falso positivo o falso negativo
- Tradicionalmente se asocia con ensayos sándwich, pero otros inmunoensayos pueden verse afectados.

## HAb Investigation

- Reactivo de bloqueo
- Dilución en serie
- Método diferente
  - otro IA
  - LC-MS/MS
- Precipitación PEG

## Consenso de expertos:

La evaluación de la HAb no es una práctica rutinaria y debe ser necesaria en presencia de concentraciones de Tg discordantes a la presentación clínica.

# Interferencia de la biotina



- La interferencia depende del ensayo y del analito.
- Ensayos sándwich - Resultados falsos negativos
- Ejemplo: Ensayo de Beckman Tg: "Las concentraciones de biotina >10 ng/mL pueden conducir a un sesgo negativo significativo (>10%) en los resultados de tiroglobulina."

Horas de aclaramiento requeridas para que el 100% de las personas tengan concentraciones de biotina por debajo de los umbrales enumerados

Dosis*	Umbral de interferencia de biotina, ng/mL						
	10	20	30	40	50	60	70
1 mg/dia	2 h	1 h	0 h	0 h	0 h	0 h	0 h
2.5 mg/dia	5.5 h	2.5 h	1.5 h	1 h	1 h	0 h	0 h
5 mg/dia	20 h	5.5 h	3.5 h	2.5 h	2 h	1.5 h	1.5 h
10 mg/dia	46 h	20 h	8 h	5.5 h	4.5 h	3.5 h	3 h

\*based on daily intake

# Interferencia con la biotina

- Algunos fabricantes trabajan en ofrecer IMAs con menor interferencia de biotina, pero muchos IMAs de Tg siguen viéndose afectados.
- Los pacientes deben evitar la ingesta de biotina 72 h antes de la recogida de la muestra.
- La investigación incluye la dilución en serie, la eliminación de biotina o las pruebas con otro método no basado en biotina.



# Aplicaciones de hs-Tg

Aplicación	Uso Recomendado
Estudio en pacientes con cáncer de tiroides	No <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Cribado en pacientes con nódulo tiroideos</li><li>✓ Medición preoperatoria (p. ej., basal)</li></ul>
Seguimiento postoperatorio de pacientes con cáncer de tiroides	Sí <ul style="list-style-type: none"><li>✓ después de la tiroidectomía total y la terapia con <sup>131</sup>I.</li><li>✓ después de un tratamiento inicial menos extenso, menos útil en pacientes tratados solo por cirugía (seguimiento de la tendencia de TgAb, ultrasonido)</li></ul>
Disease recurrence	Sí <ul style="list-style-type: none"><li>✓ evita la necesidad de la medición de Tg estimulada por TSH en la mayoría de los pacientes; hs-Tg &lt;0.1 ng/mL NPV &gt;95-99%</li></ul>
Medición de Tg en presencia de TgAb	Evidencia preliminar <ul style="list-style-type: none"><li>✓ hs-Tg indetectable en casos sin evidencia de enfermedad independientemente del estado de TgAb</li><li>✓ hs-Tg elevada en pacientes con TgAb+ (~90%) con evidencia de enfermedad estructural</li></ul>

# Caso

- US – no findings
- Tg-MS (ng/mL): <0.5 ng/mL



# Resumen de las pruebas de Tg y TgAb

- Variabilidad de los resultados entre ensayos (y laboratorios) a pesar de la introducción de materiales de referencia
  - Ensayos de Tg calibrados según BCR® 457
  - Ensayos de TgAb estandarizados contra IRP 65/93
- hs-Tg puede verse afectado por la interferencia de TgAb
  - Tg-MS no cumple con un rendimiento de sensibilidad preferido
  - Estándar de atención: Evaluar la TgAb con cualquier evaluación de hs-Tg
  - Los ensayos de hsTg pueden ser útiles incluso en presencia de TgAb – la evidencia comienza a acumularse, más estudios son necesarios
- La interferencia de HAb es poco frecuente
- Ensayos de Tg son afectado por la suplementación con biotina



# Questions?



## **Contact information:**

Jessica M Colón-Franco, PhD, DABCC  
Cleveland Clinic – Main Campus  
[colonj3@ccf.org](mailto:colonj3@ccf.org)





**Every life deserves world class care.**

Gracias:

- ADLM
- COLABIOCLI