

Editorial

Utilidad de la TSH recombinante en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas

I. HALPERIN RABINOVICH

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

El 80% de las neoplasias primitivas del tiroides son carcinomas diferenciados (CDT), papilar y folicular, que se caracterizan por presentar una evolución lenta, una mortalidad baja y, por tanto, la necesidad de un seguimiento prolongado dada la posibilidad de recurrencias tardías de la enfermedad. Las células tumorales conservan dos propiedades de las células foliculares normales (la captación de yodo y la síntesis de tiroglobulina [Tg], ambas estimuladas por TSH) que se aprovechan para su tratamiento (ablación de restos locales y/o metástasis mediante ^{131}I) y seguimiento (rastreo corporal total [RCT] tras la administración de ^{131}I como trazador, y concentraciones séricas de Tg)¹. Se considera que la determinación de Tg es el marcador más sensible de persistencia o recurrencia del CDT siempre que los anticuerpos anti-Tg sean negativos; sin embargo, su síntesis es dependiente de TSH y, si ésta está suprimida por el tratamiento con L-tiroxina (L-T4), la Tg puede resultar indetectable hasta en un 20% de los pacientes con metástasis ganglionares y en un 5% de los que presentan pequeñas metástasis a distancia². También la captación de ^{131}I depende de que exista una elevación de TSH ($\geq 25\text{-}30\text{ mU/l}$). Para lograr esta situación, la práctica habitual es la interrupción del tratamiento (IT) con L-T4 durante, por lo menos, 4 semanas. Con el objetivo de evitar, al menos parcialmente, los síntomas de hipotiroidismo es posible administrar en su lugar triyodotironina (L-T3) y retirarla las 2 últimas semanas, si bien esta práctica no está generalizada por la dificultad de la dosificación de L-T3. Esta estrategia obliga a comprobar la elevación de TSH antes de proceder al RCT; si ésta no es suficiente, debe alargarse el período sin L-T4; ade-

más, una vez reintroducido el tratamiento se debe asegurar que la dosis sea la adecuada. Por otra parte, el hipotiroidismo inducido antes de cada RCT no es inocuo. Algunos pacientes toleran mal las fases de hipotiroidismo y son incapaces de mantener su actividad normal; recientemente³ se ha objetivado, mediante escalas específicas de medición de calidad de vida, que los pacientes presentan una importante repercusión física, psicológica y social del hipotiroidismo que revierte una vez que se restablece el tratamiento. En cuanto a los costes (en términos de gastos médicos adicionales más absentismo laboral), se han calculado en aproximadamente 1.000 euros por cada interrupción del tratamiento en personas activas⁴. En contados casos (enfermedad hipofisaria concomitante; edad avanzada) no es posible lograr incrementos de TSH suficientes, a pesar de existir una notable hipotiroidemia. Por último, se han documentado casos de expansión tumoral durante la interrupción de la L-T4, atribuidos al incremento sostenido de TSH⁵ y su acción trófica sobre las células neoplásicas.

En el pasado se intentó salvar estos inconvenientes con el uso de TSH extractiva bovina, pero ésta resultaba poco eficaz y provocaba reacciones adversas y la aparición de anticuerpos. El desarrollo de las técnicas de ingeniería genética permitió, en la década de los noventa, obtener TSH recombinante humana (TSH-rh) por transfección de un sistema celular de ovario de hámster chino con plásmidos recombinantes que contienen c-ADN de las subunidades α y β de la TSH humana. La TSH-rh se une a los receptores de TSH en tejido tiroideo normal y tumoral, estimula la captación y organificación de yodo, y la síntesis y secreción de Tg, T3 y T4. En sujetos normales (con tiroides intacto) produce un incremento de las concentraciones circulantes de T3 y T4, con inhibición de la TSH endógena⁶. En los pacientes tiroidectomizados bajo tratamiento supresor, el parámetro de respuesta es la elevación de TSH (con una clara correlación dosis-respuesta) y de Tg.

Correspondencia: I. Halperin Rabinovich.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic.
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
 Correo electrónico: ihalperi@medicina.ub.es

Manuscrito recibido el 17-6-2002; aceptado para su publicación el 16-9-2002.

En estudios de fase I-II realizados en 19 pacientes tiroidectomizados por CDT y en tratamiento con tiroxina⁷, se comparó la tolerancia y la efectividad para estimular la captación de la dosis trazadora de ¹³¹I y la síntesis de Tg del hipotiroidismo por IT con diversos esquemas de administración de TSH-rh (dosis de 0,9-3,6 mg durante 1-3 días). La TSH-rh fue bien tolerada en todos los pacientes tratados con 0,9 mg/día; los 3 pacientes (16%) que presentaron náuseas habían recibido entre 2,7 y 3,6 mg/día. Como era previsible, los pacientes tratados con TSH-rh no presentaron alteraciones de la calidad de vida medidos por una escala específica, que sí se observaron en la situación de IT. Las concentraciones de Tg presentaban su máxima elevación a las 48-72 h de la última dosis de TSH-rh, si bien siempre fueron algo inferiores que tras la IT. No se detectaron anticuerpos anti-TSH. La captación de ¹³¹I fue comparable bajo IT y TSH-rh, aunque hubo 3 casos de IT(-)/TSH-rh(+) y otros tres de IT(+)/TSH-rh(-). Estos resultados iniciales permitieron establecer un esquema de administración de dos dosis de TSH-rh de 0,9 mg, por vía i.m. en días consecutivos (días 1 y 2); el tercer día (24 h después de la segunda dosis), se administra la dosis trazadora de ¹³¹I (4 mCi) y el quinto día (72 h después de la segunda dosis de TSH-rh), se practica el RCT y se obtiene sangre para determinación de Tg sérica.

A partir de estos resultados, se desarrollaron dos extensos estudios de fase III^{8,9}, en los que se incluyeron 127 y 229 pacientes, respectivamente. En ambos, se comparó un RCT tras TSH-rh (2 dosis de 0,9 mg en días consecutivos en el primer estudio y 2 dosis de 0,9 mg en días consecutivos, o bien 3 dosis de 0,9 mg cada 3 días en el segundo) con otro RCT practicado tras la IT. Estos dos estudios tienen la limitación de incluir mayoritariamente pacientes sin tejido residual o con sólo restos en el lecho tiroideo, y sólo una pequeña proporción de ellos presentaba metástasis a distancia (que en realidad constituyen el principal determinante de morbilidad). En el primer estudio, con dosis de ¹³¹I de 2-4 mCi, la sensibilidad de TSH-rh fue inferior a la de IT en cuanto a captación, y prácticamente igual respecto a elevación de Tg, mientras que la tolerancia fue muy superior para el rastreo tras TSH-rh. En el segundo estudio, en el que se utilizaron siempre 4 mCi para el RCT, la combinación de captación más incremento de Tg ofreció una sensibilidad similar para la detección de tejido cervical residual y metástasis a distancia. Los dos esquemas de administración de TSH-rh empleados en este estudio (2 dosis en días consecutivos o 3 dosis administradas cada 3 días) proporcionaron resultados similares, por lo que se concluye que es preferible la estimulación con dos dosis. Algunos estudios posteriores¹⁰⁻¹² han confirmado estos resultados. El trabajo retrospectivo de Robbins et al¹² incluye una elevada proporción de pacientes con afección ganglionar (aproximadamente un 50%) y metástasis a distancia (casi un 20%) en el mo-

mento del diagnóstico; los autores no detectan diferencias en la precisión de la combinación de Tg más RCT para la detección de enfermedad residual o recurrente entre las dos modalidades (TSH-rh y IT), y por ello consideran que la TSH-rh sería el método más adecuado dada su mejor tolerancia, excepto cuando se prevea que tras el RCT se procederá a la administración terapéutica de ¹³¹I (se aprovecha la elevación de TSH del hipotiroidismo, en tanto que con TSH-rh sería necesario repetir su administración). Recientemente se ha publicado el resultado del uso de TSH-rh en una extensa cohorte (104 pacientes), seleccionados para RCT bajo TSH-rh por presentar rechazo o intolerancia a la IT¹³. Los resultados destacan la buena tolerancia, excepto por cefalea moderada en 4 pacientes, que sólo en uno de ellos se correspondió con la presencia de una metástasis cerebral. Este trabajo no añade información a los datos ya conocidos de sensibilidad y especificidad en la detección de enfermedad persistente o recidivante, pero sí acentúa el valor del incremento, aunque sea modesto (> 5 ng/ml) de Tg como marcador de enfermedad tumoral.

Un planteamiento alternativo para el seguimiento posttiroidectomía de los pacientes con CDT sería la determinación, después de la cirugía, de Tg tras estimulación con TSH-rh. Según Pacini et al¹⁴, en estas condiciones, la Tg indetectable indicaría los casos libres de enfermedad neoplásica en los que no sería necesario el RCT. Según Mazzaferri et al¹⁵, el hallazgo de Tg estimulada con TSH-rh por encima de 2 ng/ml tras tiroidectomía, selecciona, sin necesidad de RCT, a los pacientes con enfermedad tumoral persistente tributarios de tratamiento con ¹³¹I.

En la misma línea, se ha planteado el uso de TSH-rh en la preparación para tratamiento con ¹³¹I de los pacientes con CDT. Desde 1995, con la consideración de uso compasivo, se ha utilizado la TSH-rh para estimulación de la captación de dosis terapéuticas de ¹³¹I en pacientes con CDT, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con L-T4. Esta estrategia tiene la ventaja potencial de evitar la exposición prolongada a TSH de pacientes con lesiones locales o metastásicas susceptibles de estimulación que, en ocasiones, ha dado lugar a complicaciones neurológicas graves⁵. La impresión preliminar era que posiblemente se requerirían dosis más elevadas de radioyodo que en la situación de hipotiroidismo. Luster et al¹⁶ publicaron la primera serie que reunía 11 pacientes con una insuficiente elevación de TSH e intolerancia del hipotiroidismo por mal estado general, o elevado riesgo de progresión de metástasis. Estos enfermos recibieron 16 dosis de ¹³¹I (27-200 mCi) tras dos dosis de 0,9 mg de TSH-rh. En los casos con riesgo de compresión medular o cerebral se asoció tratamiento con glucocorticoides. En tres de los casos se produjo una rápida progresión del CDT y la muerte. En 6 de los 8 enfermos que sobrevivieron se objetivó una remisión

parcial (disminución de Tg y/o tamaño de las lesiones). Otra serie¹⁷ incluye 11 casos tratados con 100 mCi de ¹³¹I tras TSH-rh (2 dosis de 0,9 mg y un total de 14 tratamientos). La captación de ¹³¹I fue adecuada en 12 de los 14 tratamientos (fue negativa en dos casos con pequeñas metástasis pulmonares); hubo un aumento significativo de Tg 48 h después de la dosis en 7 de los 8 casos. Se logró la ablación de restos cervicales en los tres casos en que éste era el objetivo de la terapia. En 5 de 8 pacientes con lesiones metastásicas avanzadas se logró una remisión parcial (radiológica, clínica o analítica). La tolerancia fue buena, excepto por un caso en que apareció dolor óseo en la caja torácica tras la administración de TSH-rh, que mejoró con la administración de ¹³¹I, y dos incrementos agudos del tamaño de las lesiones tumorales que requirieron la administración de glucocorticoides. Por otra parte, se han publicado diversas experiencias^{18,19} de aumento agudo de restos cervicales voluminosos o metástasis de CDT tras TSH-rh que mejoraron con la administración de ¹³¹I, glucocorticoides o radioterapia externa.

Otro campo potencial de aplicación de TSH-rh es la patología tiroidea benigna. Dado que el ¹³¹I es una modalidad terapéutica útil en el tratamiento del bocio multinodular (con TSH normal o suprimida), se ha postulado el uso de TSH-rh para incrementar su captación. Si bien la experiencia en este campo es muy limitada^{20,21}, la administración de pequeñas dosis de TSH-rh (0,01-0,03 mg) dio lugar a incrementos moderados de T3 y T4, y aumento de la captación de ¹³¹I, sobre todo en áreas del tiroides previamente poco captantes. Este efecto fue especialmente evidente en los pacientes con TSH suprimida y podría permitir el uso de dosis más bajas de ¹³¹I en su tratamiento, y obtener una captación más homogénea en el parénquima tiroideo. Estos aspectos, evidentemente, están pendientes de una investigación más completa en el futuro.

Por último, cuando el estudio de extensión del CDT mediante RCT no es posible porque la captación de ¹³¹I es negativa en presencia de Tg elevada, se ha postulado el uso de tomografía de emisión de positrones (PET) tras [¹⁸F]fluorodeoxiglucosa. La captación del trazador se incrementa en presencia de concentraciones elevadas de TSH, por lo que el estudio se practica en situación de IT. Un trabajo reciente de Petrich et al²² indica que la incorporación de este trazador aumenta tras TSH-rh, administrada con la misma pauta que para RCT (2 dosis de 0,9 mg 48 y 24 h antes de la exploración).

En resumidas cuentas, la TSH-rh tiene un papel importante en el seguimiento y el tratamiento del CDT, y posiblemente de otras enfermedades tiroideas. Por ahora, su elevado coste es un claro factor limitante para su utilización (alrededor de 500 euros por vial de 0,9 mg). Además, quedan por establecer muchos aspectos de eficacia, esquemas de administración, dosis

óptima de ¹³¹I y posibles complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
- Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998;138:249-52.
- Dow KH, Ferrell B, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997;7:613-9.
- Nijhuis TF, Van Weperen W, De Klerk JMH. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Tijdschr Nucl Geneesk* 1999;21:98-100.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
- Ramírez L, Braverman LE, White B, Emerson CH. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2836-9.
- Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (Phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:188-96.
- Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337:888-96.
- Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-85.
- Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C, Villa G, Taddei GZ, Scopinaro G, et al. Clinical experience with recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15:211-7.
- Durski JM, Weigel RJ, McDougall IR. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the management of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2000;21:521-8.
- Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:619-25.
- Vitale G, Lupoli Gelsy A, Ciccarelli A, Fonderico F, Klain M, Squame G, et al. The use of recombinant human TSH in the follow-up of differentiated thyroid cancer: experience from a large patient cohort in a single centre. *Clin Endocrinol* 2002;56:247-52.
- Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5686-90.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocri-*

- nol Metab 2002;87:1490-8.
16. Luster M, Lassmann M, Haescheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3640-5.
 17. Berg G, Lindstedt G, Suurkula M, Jansson S. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Endocrinol Invest* 2002;25:44-52.
 18. Lippi F, Capezone M, Angelini F, Taddei D, Molinbaro E, Pinchera A, et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer on L-thyroxine using recombinant TSH. *Eur J Endocrinol* 2001;144:5-11.
 19. Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Clinical case seminar. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5148-51.
 20. Huysmans DA, Nieuwlaat WA, Erdtsieck RJ, Schellekens AP, Bus JW, Bravenboer B, et al. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodine uptake in nontoxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3592-6.
 21. Nieuwlaat WA, Hermus AR, Sirvo-Pmdelj F, Corstens FH, Huysmans DA. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;