

(b) Valores de Tg sérica después de la cirugía tiroidea

Como se indica en la Recomendación N° 48, el intervalo de referencia para Tg citado en los informes de laboratorio no corresponde para los pacientes que han sido sometidos a cirugía tiroidea. Durante las primeras semanas después de la cirugía, la Tg sérica estará determinada por la extensión de la intervención, el grado de liberación de Tg debida al daño quirúrgico, y, lo más importante, si el paciente está o no bajo tratamiento con hormona tiroidea. De hecho, la concentración de TSH sérica es un modulador tan potente del nivel de Tg sérica que siempre es necesario conocer el nivel de TSH del paciente antes de establecer el significado de cualquier determinación de Tg sérica.

En las primeras semanas posteriores a la tiroidectomía, se produce una típica disminución de las concentraciones de Tg con una vida media aproximada entre 2 y 4 días, cuando la administración de hormona tiroidea evita el aumento de la TSH^(340, 341). En este contexto, la relación entre los valores pre- y post-quirúrgicos (entre 6 y 8 semanas) de Tg puede aportar información que podría influir en el esquema de tratamiento. Durante el seguimiento a largo plazo, las concentraciones de Tg sérica medidas con y sin tratamiento de L-T4 (con TSH suprimida o desenfrenada, respectivamente) proporcionan diferente información. La curva de los valores de Tg sérica (con tratamiento con L-T4) es un indicador más específico de un cambio en la masa tumoral que cualquier valor aislado de Tg sérica⁽¹²²⁾. La concentración de Tg sérica durante el tratamiento con L-T4 es un indicador más estable de masa tumoral que la Tg sérica determinada cuando la TSH está elevada (suspensión de L-T4 o administración de rhTSH) anterior a un rastreo corporal con yodo radioactivo (RAI). Esto se debe a que la magnitud del aumento de Tg sérica estimulada por TSH está influida por el grado y la cronicidad de la elevación de TSH que puede variar de un rastreo a otro. Sin embargo, según lo muestra la Figura 6, como la TSH normalmente estimula más de 10 veces la Tg sérica, las determinaciones de Tg sérica estimuladas por TSH son más sensibles para detectar enfermedad restringida al cuello, que los niveles de Tg sérica determinados durante la supresión de TSH^(308, 309). La magnitud de la respuesta de la Tg sérica estimulada por TSH es un indicador

RECOMENDACIÓN N° 48. INTERVALOS DE REFERENCIA PARA Tg SÉRICA

- Los rangos de referencia para Tg se deberían determinar localmente porque las concentraciones de Tg sérica están influenciadas por la ingesta de yoduro:
Países con ingesta adecuada de yoduro: El intervalo de referencia para Tg sérica para la población eutiroidea TgAb negativa según los estándares CRM-457 se aproxima a los 3 a 40 µg/L (ng/ml).
Países con yododeficiencia: Es posible que se registre un aumento en la media de Tg de la población y del límite superior del rango de referencia relacionado con el grado de carencia de yodo.
- Los laboratorios deberían validar su intervalo de referencia para Tg independientemente de los fabricantes.
- Se deberían establecer rangos de referencia a partir de los valores logarítmicamente transformados de 120 individuos normales, no fumadores, eutiroideos (TSH 0,5 a 2,0 mUI/L) menores de 40 años sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad tiroidea y sin evidencia de TgAb o TPOAb.
- Es engañoso citar el rango de referencia normal eutiroideo al informar valores de Tg sérica para los pacientes con CTD tiroidectomizados. Los valores de referencia deberían relacionarse con los límites de referencia eutiroideos para el método, la masa tiroidea y el nivel de TSH.

Como ejemplo, los rangos de referencia a continuación serían apropiados para un método de Tg con un rango de referencia eutiroideo de 3-40 µg/L (ng/ml):

Tg µg/L (ng/mL)	Condición
3 - 40	Glándula tiroidea normal (TSH 0,4-4,0 mUI/L)
1.5 - 20	Glándula tiroidea normal (TSH <0.1 mUI/L)
< 10	Lobectomía tiroidea (TSH < 0,1 mUI/L)
< 2	Tiroidectomía casi total (TSH < 0,1 mUI/L)

de la sensibilidad del tumor a la TSH. Los tumores metastásicos poco diferenciados que son rastreo corporal con yodo radioactivo negativos presentan respuestas disminuidas de Tg estimulada por TSH ⁽³¹⁰⁾.

4. Usos Clínicos de las Determinaciones de Tg Sérica

La concentración de Tg sérica refleja la masa tiroidea, el daño tiroideo y el estímulo del receptor de TSH ⁽¹²²⁾. En consecuencia, un aumento en la Tg sérica es un hallazgo inespecífico no asociado virtualmente con ninguna patología tiroidea.

(a) Patologías no Neoplásicas

Se produce un aumento de la Tg sérica cuando los pacientes tienen bocio y en la mayoría de las patologías hipertiroideas. La concentración baja de Tg sérica puede ser un parámetro útil para la confirmación del diagnóstico de tirotoxicosis facticia o para la investigación de la etiología de hipotiroidismo congénito ^(342, 343).

La concentración de Tg a veces también es útil para confirmar la historia pasada de tiroiditis, en la cual la concentración de Tg es habitualmente el último parámetro bioquímico que se normaliza (hasta los 2 años) ⁽³⁴⁴⁾. Estudios recientes sugieren la determinación de Tg sérica como un parámetro para reflejar el estado de yodosuficiencia en una población determinada ^(337, 338).

RECOMENDACIÓN Nº 49. DETERMINACIÓN DE Tg SÉRICA PARA PATOLOGÍAS NO NEOPLÁSICAS

Concentraciones anormalmente altas de Tg resultan de anomalías en la masa tiroidea, excesiva estimulación tiroidea, daño físico a la tiroides secundario a cirugía, PAAF o tiroiditis. Las determinaciones de Tg sérica son útiles para:

- Diagnosticar tirotoxicosis facticia caracterizada por Tg sérica baja.
- Investigar la etiología del hipotiroidismo congénito detectado en el screening neonatal.
- Evaluar la actividad de la tiroiditis inflamatoria, por ejemplo: tiroiditis subaguda o inducida por amiodarona.

(b) Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT)

En el contexto del CDT, la concentración de Tg sérica refleja masa tiroidea (tumor o remanente normal), lesión tiroidea (cirugía o PAAF) y estimulación del receptor de TSH (endógena o con rhTSH) ⁽¹²²⁾. Debido a que la TSH es el principal regulador de la concentración de Tg sérica, es difícil interpretar los valores de Tg sin conocer el nivel de TSH del paciente. Aunque no hay un "rango normal de referencia para Tg" para los pacientes con CDT tratados, la relación normal entre la masa tiroidea y la Tg sérica provee un punto de referencia importante. Concretamente, un gramo de tejido tiroideo normal libera ~1 µg/L (ng/mL) de Tg en la circulación cuando la TSH sérica es normal y ~0,5 µg/L (ng/mL) cuando se la suprime por debajo de 0,1 mUI/L.

RECOMENDACIÓN Nº 50. DETERMINACIÓN DE Tg SÉRICA PARA EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT)

Pacientes TgAb negativos:

- Los valores séricos pre-quirúrgicos (extracción antes o más de 2 semanas después de la PAAF) son útiles para la determinación de la capacidad secretante de Tg del tumor.
- La disminución aguda post-quirúrgica de Tg sérica refleja la extensión de la cirugía con una vida media de la Tg entre 3 y 4 días. (Si se administra hormona tiroidea para evitar el aumento de TSH).
- No existe "rango normal" para un paciente tiroidectomizado. Los pacientes completamente atireóticos no deben presentar Tg detectable en suero, incluso si la TSH está elevada.
- Parámetro útil de referencia: un gramo de tejido tiroideo normal libera ~1 µg/L (ng/mL) de Tg en suero cuando la TSH es normal y ~0,5 µg/L (ng/mL) cuando la TSH está suprimida a < 0,1 mUI/L.
- Cuando la Tg sérica es detectable durante el tratamiento con L-T4 (TSH estable) se pueden seguir los cambios en la masa tumoral con determinaciones seriadas de Tg sérica sin interrupción de la hormona tiroidea ni rhTSH.
- Cuando la Tg sérica es indetectable bajo tratamiento con L-T4 (y ausencia de TgAb) la Tg sérica estimulada por TSH es más sensible para la detección de enfermedad localizada en el cuello.
- Habitualmente se produce un aumento de >5 veces en la Tg sérica con respecto a los valores bajo supresión

con LT₄ luego del estímulo con TSH (endógena o rhTSH). Estudios comparativos muestran que las respuestas de la Tg estimulada con rhTSH son aproximadamente la mitad que las observadas con TSH endógena siguiendo a la suspensión de la hormona tiroidea.

Pacientes TgAb positivos:

- Habitualmente presentan respuestas disminuidas o ausentes de Tg sérica estimulada con TSH.
- Las determinaciones seriadas de TgAb (por inmunoensayos) son valiosas como marcadores tumorales sustitutos.

(i) Tg Sérica pre-Quirúrgica

Algunos tumores tiroideos carecen de capacidad para secretar tiroglobulina. En 2/3 de los pacientes con CDT se observa un aumento en el valor pre-quirúrgico de Tg sérica, lo que indica que sus tumores tienen la capacidad de secretar Tg, y por lo tanto el seguimiento posquirúrgico con Tg puede ser de utilidad clínica en ellos ⁽³⁰⁷⁾. Esta información es fundamental para la interpretación de los resultados post-quirúrgicos de la Tg sérica. Si el nivel pre-quirúrgico está dentro de los límites normales, un valor post-quirúrgico indetectable de Tg sérica es menos tranquilizador porque el tumor pudo ser originariamente no secretor de Tg. La sensibilidad del control post-quirúrgico con Tg sérica para la detección de recidiva será mayor cuando el tumor sea relativamente pequeño (<2 cm de diámetro) y el valor pre-quirúrgico de Tg sea elevado. (Nota: las muestras pre-quirúrgicas se deberían extraer antes de la PAAF, o después de 2 semanas de la misma).

(ii) Determinación de Tg Sérica entre 1 y 2 meses después de la Cirugía Tiroidea

Después de la cirugía tiroidea, las concentraciones de Tg sérica disminuyen rápidamente con una vida media entre ~2 y 4 días ⁽³⁴⁰⁾. La Tg liberada por daño durante la manipulación quirúrgica se debería resolver en gran parte dentro de los primeros dos meses posteriores a la cirugía. Durante este lapso la TSH tendrá una influencia dominante en el nivel de Tg sérica. Si se inicia el tratamiento con hormona tiroidea inmediatamente después de la cirugía para evitar el aumento de TSH, la concentración de Tg

sérica declinará a un valor que refleje el tamaño del remanente tiroideo normal más cualquier residuo o metástasis tumoral. Como el remanente tiroideo después de una tiroidectomía casi total habitualmente se aproxima a 2 gramos de tejido, se espera una concentración de Tg sérica equivalente a < 2 µg/L (ng/mL) cuando la cirugía ha sido exitosa y el nivel de TSH se mantiene por debajo de 0,1 mUI/L.

(iii) Determinación de Tg Sérica durante el Seguimiento a Largo Plazo bajo tratamiento con L-T₄.

Cuando el nivel de TSH es estable durante el tratamiento con L-T₄, cualquier cambio en el nivel de Tg sérica reflejará un cambio en la masa tumoral. La recidiva clínica en tumores considerados “secretores deficientes de Tg” (valor pre-quirúrgico de Tg en el rango normal) se puede asociar con valores post-quirúrgicos bajos o indetectables de Tg sérica. Por el contrario, la recidiva de tumores considerados “buenos secretores de Tg” (valores pre-quirúrgicos elevados de Tg) se asocia normalmente con un aumento progresivo en Tg sérica ⁽¹²²⁾. El perfil de las determinaciones seriadas de Tg sérica, establecido cuando el paciente tiene TSH estable, es más útil clínicamente que un valor aislado de Tg. Sin embargo, es posible interpretar el significado de un valor aislado de Tg conociendo el rango de referencia del ensayo de Tg, la extensión de la cirugía tiroidea y la concentración de TSH (en un estado estable), según lo muestra la Figura 8.

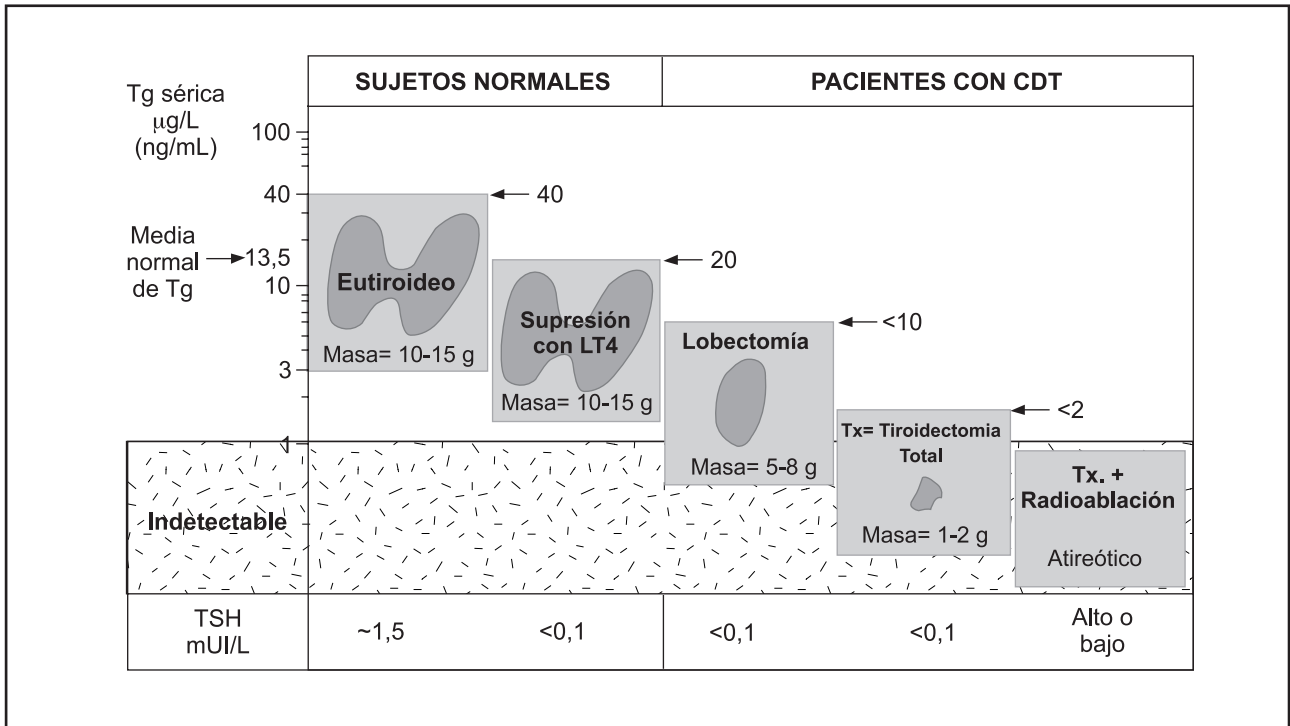
Condiciones asumidas

- Sin lesión tiroidea reciente (cirugía o PAAF)
- Usando la Recomendación N° 48, la media normal de Tg = 13,5, rango 3-40 (2DS) µg/L (ng/mL)
- Masa de tejido tiroideo normal = 10-15 gramos
- Un gramo de tejido tiroideo normal produce ~1µg/L (ng/mL) Tg en suero si la TSH es normal
- Un gramo de tejido tiroideo normal produce ~0,5µg/L (ng/mL) Tg si la TSH es < 0.1 mUI/L

(iv) Respuesta de Tg Sérica al Estímulo con TSH

La magnitud de la respuesta de la Tg sérica a la TSH endógena (suspensión de la hormona tiroidea) o a la administración de rhTSH es un indicador de la sensibilidad del tumor a la TSH ^(308, 309). Habitualmente, el estímulo con TSH de los remanentes tiroideos normales o de un tumor bien diferenciado pro-

Fig. 8. Valores esperados de Tg sérica relativos a la masa tiroidea y al valor de TSH. (Para los métodos con un rango de referencia diferente al que se muestra en la Figura 8 ajustar los valores absolutos aplicando un factor de corrección basado en el valor normal medio del método, por ejemplo, para los métodos con un valor normal medio de 6,2 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL) corregir los valores que se muestran en un 50%).



duce un aumento >3 veces de Tg sérica por sobre el nivel basal (con TSH suprimida) en los pacientes TgAb negativos (Figura 6). La respuesta de la Tg sérica a un aumento en la TSH endógena es habitualmente dos veces mayor que con rhTSH (308, 345). Además, los tumores pobremente diferenciados, presentan una respuesta disminuida (< 3 veces) de la Tg sérica al estímulo con TSH (310). Cabe observar que los pacientes TgAb positivos habitualmente presentan una respuesta disminuida o ausente de la Tg al estímulo con rhTSH determinada por la mayoría de los ensayos, incluso cuando la concentración basal de Tg es detectable.

F. Calcitonina y proto-oncogen RET

El carcinoma medular de tiroides (CMT) se produce por una transformación maligna de las células C parafoliculares tiroideas y representa aproximada-

mente entre el 5 y el 8% de todos los casos de cáncer de tiroides. Aproximadamente el 75% es de presentación esporádica, en tanto el 25% restante es hereditario (9, 11, 347). Según un estudio de patología nodular la prevalencia de CMT es de 0,57% (348). El comportamiento y el manejo del CMT medular difiere del que se observa en el carcinoma de tiroides bien diferenciado de origen folicular (346). Las formas hereditarias de CMT se presentan asociadas a síndromes poliglandulares denominados neoplasias endócrinas múltiples (NEM) tipos 2A y 2B que son, heredados de manera autosómica dominante, con penetrancia asociada a la edad, y expresión variable. Existe la denominada variante familiar del CMT (CMTF), que se caracteriza por la aparición de CMT sin endocrinopatía asociada. En 1993 se describieron mutaciones responsables de estos trastornos en el proto-oncogen RET (349, 350), que se localiza en el cromosoma 10 sub-banda 10q11.2. Las expresiones fenotípicas de la NEM hereditaria se resumen en la Tabla 7.

1. Detección de CMT mediante la Determinación de Calcitonina Sérica (CT)

(a) Biosíntesis de Calcitonina

El gen CALC-1 que codifica para la CT humana se ubica en el extremo del brazo corto del cromosoma 11 (11p15.3-15.5). Si bien las células C parafooliculares tiroideas son la fuente principal de CT circulante, muchas otras categorías de células neuroendócrinas, normalmente contienen y segregan CT. La calcitonina madura es un polipéptido de 32 aminoácidos (aa) con un puente disulfuro y una amida prolínica carboxiterminal que juega un rol funcional importante. Como se muestra en la Figura 9, la CT madura es el resultado de una modificación postraduccional de un precursor de más de 141 aa (preprocalcitonina) dentro de las células C parafooliculares. La preprocalcitonina primero sufre el clivaje de su péptido señal para formar procalcitonina (proCT), una prohormona que consiste en 116 residuos de aa. En el extremo aminoterminal de proCT hay un péptido de 57 aa, denominado aminoprocalcitonina (aminoproCT o PAS-57), y en el extremo carboxiterminal, un péptido de 21 aa conocido como péptido-1 carboxiterminal de calcitonina (CCP-1 o Katakalcina). Los 33 aa de la porción central de la molécula de proCT constituyen la molécula de CT inmadura. La CT madura activa de 32 aminoácidos

(que incluye una prolina amidada en su extremo carboxiterminal) se produce a partir de CT inmadura por acción de la enzima monooxidasa amidante de peptidilglicina (PAM).

(b) Métodos de Determinación de CT

Hasta 1988, los métodos de ensayo para la determinación de CT se basaban principalmente en el radioinmunoensayo y utilizaban anticuerpos policlonales que reconocían tanto el monómero de CT madura como otras formas circulantes (precursores y productos de degradación). Estos primeros ensayos carecían de especificidad y sensibilidad. Desde 1988, las mejoras con las nuevas técnicas inmuno-métricas basadas en el uso de anticuerpos monoclonales (uno capaz de identificar la región N-terminal y el otro, la región C-terminal) han permitido desarrollar ensayos más específicos y sensibles para la CT madura monomérica de 32 aa. Actualmente los ensayos inmunométricos de dos sitios detectan CT en plasma en ayunas en el 83% y 46% de hombres y mujeres sanos, respectivamente⁽³⁵¹⁻³⁵³⁾. Los valores de CT pueden diferir según el método utilizado, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Es importante que los médicos conozcan que las diferencias entre métodos existen y pueden afectar la interpretación y el uso adecuado de la CT en el diagnóstico y el manejo del CMT.

Tabla 7. Fenotipos de Neoplasia Endócrina Múltiple (NEM)

FENOTIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
NEM2A (60%)	Carcinoma medular de tiroides (CMT),	100%
	Feocromocitoma	8-60%
	Hiperparatiroidismo	5-20%
	Dorsalgia	<5%
NEM2B (5%)	Carcinoma medular de tiroides (CMT)	100%
	Feocromocitoma	50%
	Aspecto Marfanoide	100%
	Neuromas de mucosa y ganglioneuromatosis intestinal	100%
Carcinoma medular de tiroides variante familiar (CMTF) (35%)	Carcinoma medular de tiroides (CMT)	100%

(c) Valores Basales de Calcitonina

En 1968 se estableció que los valores basales de calcitonina eran un marcador útil para el diagnóstico de CMT⁽³⁵⁴⁾. En la actualidad los IMA de dos sitios, específicos para CT madura, típicamente informan niveles de CT por debajo de 10 ng/L (pg/ml) para los controles normales sanos y para el 90% de los pacientes con otra disfunción tiroidea que no sea CMT^(348, 355-357).

Los pacientes con formas micro o macro de CMT (variantes esporádicas o familiares) poseen valores elevados de CT que correlacionan con la masa tumoral⁽³⁵⁸⁾. La hiperplasia de células C (HCC) es el hallazgo histológico más temprano, previo al desarrollo de un microcarcinoma, en los pacientes con NEM2. La HCC se presenta pronto luego del nacimiento, y en esta etapa de la enfermedad la CT basal puede ser normal. Por lo tanto un resultado basal normal de CT no descarta patología de células C en las etapas más tempranas.

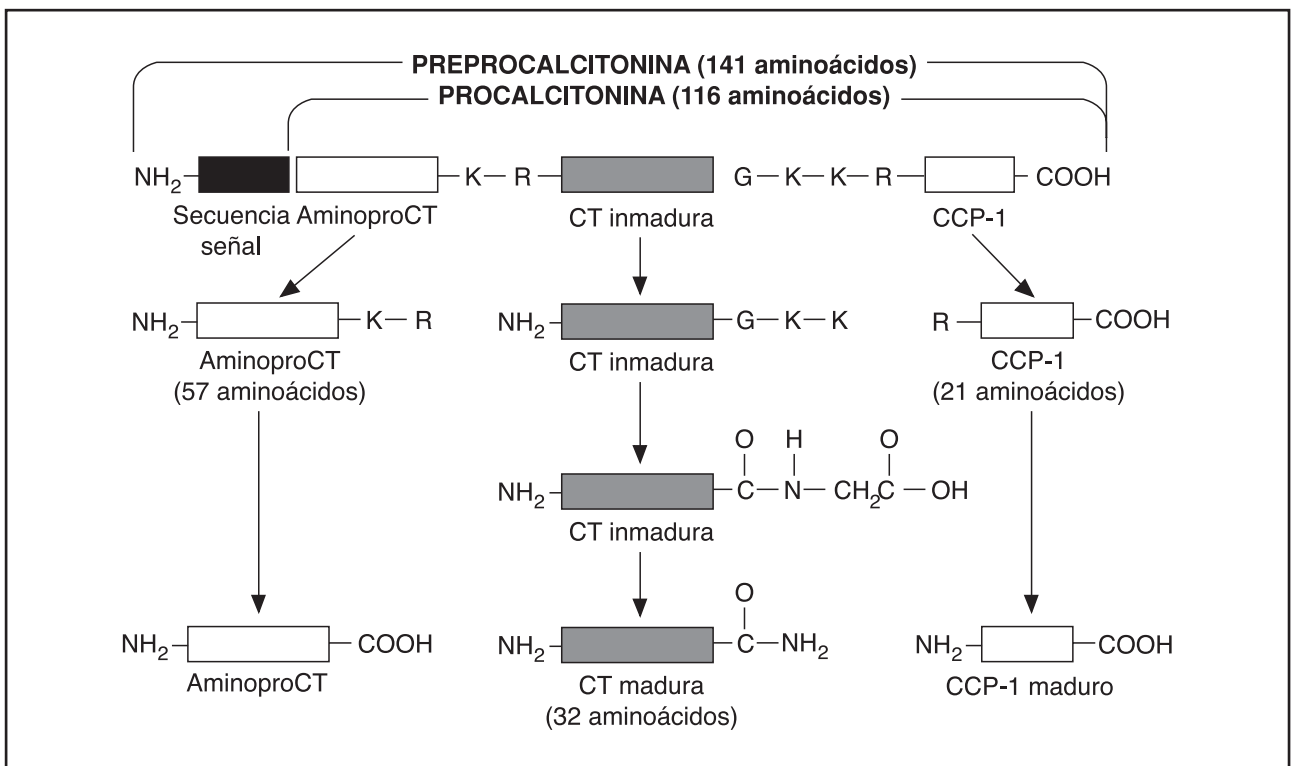
RECOMENDACIÓN N° 51. ENSAYOS PARA CT

- La CT madura (de 32 aminoácidos) es el principal marcador tumoral en el CMT.
- Las determinaciones de CT aplicadas al diagnóstico y seguimiento del CMT deberían realizarse mediante ensayos inmunométricos de dos sitios, específicos para el monómero maduro de CT de 32 aminoácidos.
- Actualmente, los valores basales de CT inferiores a 10 pg/ml (ng/L) son considerados como normales.
- A medida que se disponga de nuevos ensayos más sensibles, dicho umbral debería redefinirse.

(d) Pruebas de Estimulación de Calcitonina para el Diagnóstico de CMT

Para detectar de manera temprana las anomalías en las células C, se han usado pruebas de estimulación con secretagogos conocidos de la CT como el calcio y un análogo de la gastrina (pentagas-

Fig. 9. Maduración Postraduccional de Calcitonina



RECOMENDACIÓN Nº 52. UTILIDAD CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE CT PARA DIAGNÓSTICO DE CMT

- Los ensayos de CT son método-dependientes lo cual puede tener un impacto en la interpretación de los resultados de CT.
- En pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves) pueden observarse valores elevados de CT.
- El primer hallazgo histológico previo al desarrollo de un microcarcinoma es la hiperplasia de células C (HCC), la cual puede no estar acompañada de una CT elevada en los primeros estadios de un CMT.
- Un aumento en los valores basales de CT por encima de 10 pg/ml (ng/L) sugiere un CMT en la etapa de microcarcinoma.
- Generalmente existe una correlación positiva entre valores de CT y masa tumoral.

trina, Pg y cuando la Pg no está disponible, el omeprazol ya sea en forma separada o combinada, que provocan un aumento en la CT en todos los estadios del CMT⁽³⁵⁹⁻³⁶⁴⁾. Una ventaja de estas pruebas es que pueden detectar hiperplasia de células C antes de confirmarse el CMT. En los países, en los que la utilización de técnicas de genética molecular es accesible, la cirugía para los portadores se basa exclusivamente en la prueba genética, y las pruebas de estimulación se usan raramente. Lo mismo sucede en países en donde la pentagastrina es difícil de obtener. Las pruebas de estimulación se usan habitualmente:

- Para confirmar el diagnóstico de CMT antes de la cirugía cuando los niveles basales de CT están sólo moderadamente elevados (menos de 100 pg/ml).
- Para detectar enfermedad de células C en portadores RET positivos.
- Para el control prequirúrgico de niños RET positivos.
- Para el control postoperatorio de recurrencia de tumores.
- Cuando la prueba genética no está fácilmente disponible.

(i) Prueba de Estimulación con Pentagastrina

La prueba de estimulación con Pg se ha utilizado ampliamente en el diagnóstico de CMT pero en muchos países no es muy accesible^(359, 365). La mis-

ma consiste en una infusión endovenosa de Pg (0,5µg/kg/peso corporal) efectuada durante unos 5 segundos. Esta administración "lenta" de Pg reduce los efectos secundarios transitorios (náuseas, vómitos, compresión subesternal, rubor, y hormigueo en las extremidades) y mejora la tolerancia del paciente a la prueba. Se toman muestras basales, y 1, 2, 5, y a veces 10 minutos después de iniciada la infusión.

La Tabla 8 muestra los resultados y la interpretación de los valores de CT estimulada con Pg. El pico de estimulación normalmente es inferior a 10 ng/L (pg/ml) en el 80% de adultos voluntarios sanos, e inferior a 30 ng/L (pg/ml) en el 95% de la población general. Los varones normales tienen valores más altos que las mujeres. Una prueba positiva [pico de CT superior a 100 ng/L (pg/ml)] sugiere CMT. En los pacientes que tienen la mutación familiar responsable de la NEM2, un pico entre 30 y 100 ng/L (pg/ml) es típicamente revelador de una HCC o de un microcarcinoma. Aunque se ha observado que un pico de CT inferior a 100 ng/L (pg/ml) puede darse en adultos con otras enfermedades tiroideas que no sean CMT (ver la Tabla 9), nunca se han observado tales resultados en niños menores de 12 años que no sean portadores de mutación *RET*⁽³⁶⁶⁾. La ausencia de CT elevada en individuos jóvenes con mutación del *RET* no excluye la posibilidad de que el CMT se desarrolle posteriormente.

No se ha establecido la mejor edad para realizar la prueba de Pg en niños portadores de la mutación del RET para NEM2 ya que esta varía con el tipo de

Tabla 8. Interpretación de la Prueba de Pentagastrina

CT ng/L (pg/mL)	Interpretación
Pico de calcitonina (CT) <10	Normal (80% de los adultos)
Pico de CT >30 <50	5% de los adultos normales
Pico de CT >50 <100	Posible CMT u otras patologías tiroideas
Pico de CT >100	Probable CMT
Valor de CT basal o posterior a la pentagastrina >10 pg/ml	Patología de células C o tejido residual en pacientes con NEM 2 y CMT postoperatorio

mutación y el tipo de NEM2 presentes en sus familias ^(367, 368). Por lo tanto, los portadores de la mutación con valores basales normales de CT deberían someterse a pruebas genéticas o de estimulación lo más pronto posible después del nacimiento para NEM2B, y a los 2 años de edad para NEM2A. Sin embargo, debería destacarse que normalmente se observan valores altos de CT en neonatos, seguidos de un descenso asociado a la edad, desde el nacimiento hasta el año, y aún no se dispone de datos sobre pruebas de estimulación para este grupo de edad ⁽³⁶⁹⁾. Esta prueba debería repetirse una vez al año como mínimo, hasta que de positiva, momento en el cual debería realizarse una tiroidectomía total. Pero dado el pronóstico del CMT, la baja tolerancia a la prueba con Pg, y las repercusiones psicológicas para la familia, algunos médicos prefieren no seguir este procedimiento y optan (como se prefiere actualmente) por realizar una tiroidectomía a todos los portadores de la mutación del RET entre los 4 y 5 años de edad.

(ii) Prueba de Estimulación con Calcio

Esta prueba consiste en administrar por vía endovenosa, durante 30 segundos, 2,5 mg/kg de gluconato de calcio. Se toman muestras para CT basal, y a 1, 2 y 5 minutos después de la inyección. Se sospecha hiperplasia de células C si la CT es mayor a 100 ng/L. En esta prueba no se han observado efectos adversos importantes, a excepción de una moderada y transitoria sensación de calor generalizado. Se ha informado que la prueba de estimulación con calcio es menos sensible que la de Pg para el diagnóstico de CMT ⁽³⁷⁰⁻³⁷²⁾. Además, esta prueba no ha sido evaluada usando un ensayo inmunométrico específico para el monómero maduro de CT y, por lo tanto, debe ser reevaluada con los ensayos actuales. Se ha demostrado que la prueba de estimulación con Calcio combinado con Pg potencia la sensibilidad de la prueba con Pg sola ⁽³⁵⁹⁾, resultando así en el ensayo más sensible para medir la existencia de tejido de células C.

(e) CT Basal y Post Estimulación en el Seguimiento de Pacientes después de la cirugía

Luego de la tiroidectomía, la CT sérica es el marcador tumoral aceptado para la detección de tejido tiroideo residual o de metástasis. Un valor de CT de-

RECOMENDACIÓN Nº 53. SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO DEL CMT

- La CT y el CEA deberían determinarse inmediatamente antes y 6 meses después de la cirugía del CMT. En algunos pacientes los niveles de CT disminuyen lentamente. La primera determinación de CT postoperatoria no debería realizarse antes de las 2 semanas.
- La presencia de tejido residual o la recurrencia del CMT sólo pueden descartarse si ambos niveles de CT, basal y post estímulo son indetectables.

tectable, basal o post estimulación, indica la presencia de tejido tumoral ^(373, 374).

Teniendo en cuenta las variaciones en la velocidad de desaparición de la CT sérica, la primera muestra control postoperatoria no debería tomarse, antes de las 2 semanas después de la cirugía ⁽³⁷⁵⁾. Cabe destacar que el antígeno carcinoembrionario (CEA) que se determina junto con la CT para detectar recurrencia, parece ser un marcador útil de diferenciación en el CMT y es indicativo de pobre pronóstico en el seguimiento.

(f) Niveles Elevados de Calcitonina en otras patologías además de CMT

Como se muestra en la Tabla 9, se han observado niveles elevados de calcitonina en otras patologías, además del CMT y de los tumores neuroendó-

Tabla 9. Enfermedades que no son CMT con Niveles Elevados de Calcitonina

Tumores neuroendócrinos	Carcinoma pulmonar a células pequeñas, carcinoide bronquial e intestinal y todos los tumores neuroendócrinos
Hiperplasia benigna de células C (HCC)	Enfermedades tiroideas autoinmunes Cáncer diferenciado de tiroides
Otras enfermedades	Enfermedad renal Hipergastrinemia Hipercalcemia

crinos. En enfermedades tiroideas autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves) se suele observar una mayor liberación de CT ⁽³⁷⁶⁻³⁷⁸⁾. Entre las enfermedades no tiroideas con elevado nivel de CT se incluyen insuficiencia renal severa, hipercalcemia e hipergastrinemia, enfermedades inflamatorias agudas de pulmón y otras formas locales o generales de sepsis (enfermedad de Biermer, trastornos iatrogénicos, etc.) ⁽³⁷⁹⁻³⁸¹⁾.

Como en algunos casos los niveles elevados de CT fueron detectados por RIA policlonal, estos informes requieren confirmación con los ensayos actuales basados en anticuerpos monoclonales que son más específicos para CT madura. Estudios que utilizaron un antisuero específico contra ProCT, CT y CCP-1, junto con HPLC y filtración con gel, demostraron que los pacientes con un elevado nivel de CT asociado a enfermedad no tiroidea mostraban un notable aumento en sus niveles séricos de ProCT intacta y, en menor grado, de la forma no escindida, CT-CCP-1. Por lo general, dichos pacientes presentan niveles normales o ligeramente elevados de CT madura. Usando antisuero específico de epitopes y técnicas de aislamiento se ha podido demostrar que otros tumores que no son CMT pueden segregar grandes cantidades de CT madura y diversos precursores ⁽³⁸²⁾. Esto puede observarse en varios tumores neuroendócrinos, especialmente en el cáncer de pulmón de células pequeñas y en el carcinoma bronquial. Sin embargo, en estos pacientes, se observa sólo un ligero incremento, o ninguno, en los niveles de CT, después de la prueba de estimulación con Pg. ⁽³⁸³⁾. La hiperplasia de células C se presenta en la tiroiditis linfocítica y en algunos pacientes con cáncer diferenciado de tiroides ⁽³⁸⁴⁻³⁸⁶⁾. Esta HCC puede ser responsable de valores ligeramente elevados de CT madura y de la respuesta aumentada de CT con la prueba de estimulación combinada o con de PG solamente.

2. Detección de Cáncer Medular de Tiroides mediante la Determinación de mutaciones en el Proto-oncogen RET

Hasta 1987 el único método disponible para detectar sujetos de riesgo de CMT era realizar repetidas determinaciones de CT estimulada en el grupo

familiar de los pacientes afectados. La subsiguiente identificación del locus 10q11.2 responsable de la NEM2 en el cromosoma 10 hizo posible la detección de sujetos portadores a través del screening genético ⁽³⁷⁸⁾. Se ha establecido que diversos tipos de mutaciones en el cromosoma 10 pueden activar el Proto-oncogen RET responsable de la NEM2 ^(349, 350). Esto permite realizar un estudio sistemático del problema antes de que aparezcan los primeros signos biológicos. Actualmente, en muchos países desarrollados, los estudios genéticos constituyen la primera estrategia diagnóstica. Sin embargo, para una predicción efectiva de la enfermedad, es necesario que los resultados positivos del screening genético se complementen con un exhaustivo estudio de los miembros sanos y enfermos de la familia.

El *RET* es un gen de 21 exones que codifica para un receptor de membrana del tipo tirosina quinasa. Este receptor se caracteriza por una región cadherina similar en el dominio extracelular, una región rica en cisteína inmediatamente externa a la membrana y un dominio intracelular de tirosina quinasa. Como se muestra en la Figura 10, las mutaciones descritas hasta ahora en la NEM2 se hallan en los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16 (368, 387-391).

(a) Screening Genético para el Diagnóstico de NEM2

La NEM2 es una enfermedad familiar autosómica dominante, causada por la activación de mutaciones en el proto-oncogen *RET* ⁽³⁴⁹⁾. Aproximadamente un 75% de todos los CMT son de origen esporádico y único. El 44% de dichos tumores presenta una mutación somática en el codón 918 ⁽³⁹²⁾. Se les debe realizar screening a todos los miembros colaterales de la familia, ancestros y descendientes del caso índice, así como a todos los descendientes de los miembros afectados. El screening se basa en la identificación de la mutación genómica del proto-oncogen *RET* usando análisis de secuencia de DNA genómico del caso índice y en la búsqueda sistemática de esta mutación en todos los miembros de la familia potencialmente afectados (Figura 11) ^(393, 394).

Hasta ahora, cinco mutaciones de gen *RET* están presentes en el 97% de los casos de NEM2 (Figura 10). Las mutaciones responsables de la variedad NEM2A afectan principalmente al dominio extracelular

rico en cisteína, resultando que cada una de estas mutaciones transforma una cisteína en otro aminoácido. Las principales mutaciones encontradas se ubican en los codones 609, 611, 618 y 620 del exón 10 y en el codón 634 del exón 11 ^(368, 378). El carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) está generalmente asociado a mutaciones en los codones descritos del exón 10, así como en los codones 768 y 804 de los exones 13 y 14 ⁽³⁶⁸⁾. La mayoría (87%) de las mutaciones en el codón 634 del exón 11 están asociadas a las manifestaciones en múltiples órganos de NEM2A (CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo) ^(9, 378).

Los tumores asociados a NEM2B son causados por mutaciones en el dominio intracelular de tirosina quinasa 2 (TK2). La mayoría (97%) de los casos de NEM 2B involucran al codón 918 en el exón 16, que provoca el cambio de una metionina por treonina, la cual se presenta con frecuencia en forma de nuevas mutaciones (“de novo”) de la línea germinal ⁽³⁹⁵⁾. El menor porcentaje (5%) de mutaciones de MEN2B afecta al codón 883 del exón 15 ó 922 del exón 16 ^(378, 394). Una correlación entre fenotipo y genotipo sugiere que en pacientes afectados por

RECOMENDACIÓN N° 54. RIESGO GENÉTICO DE CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

- En NEM2, el porcentaje de miembros de la familia potencialmente afectados por la enfermedad es del 50%.
- Casi todos los pacientes portadores de mutaciones del *RET* desarrollarán CMT. (Nota: las mutaciones inactivantes del gen *RET* también causan la enfermedad de Hirschsprung.)
- Se encontró que el 5-10% de los CMT presenta mutaciones del *RET* de la línea germinal. Por lo tanto, el análisis del *RET* se justifica en todos los pacientes con CMT aparentemente esporádico.

CMTF con mutaciones del *RET* que no afectan a las cisteínas, la enfermedad de células C aparece más tardíamente que en aquellos pacientes que padecen las mutaciones del *RET* clásicas del exón 10 ^(368, 396).

Una vez identificada una mutación en una familia, se puede tener la certeza de que los miembros de dicha familia y sus descendientes que no presentan esa mutación se encuentran libres de la patolo-

Fig. 10. Mutaciones más frecuentes del proto-oncogen *RET*

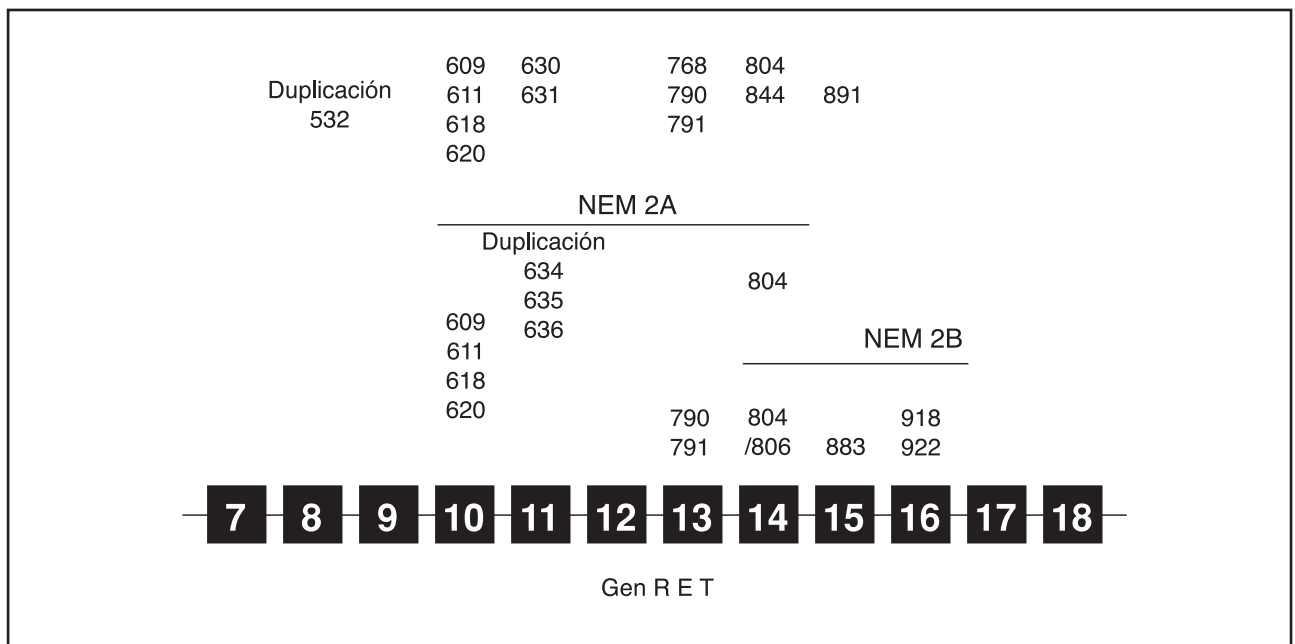
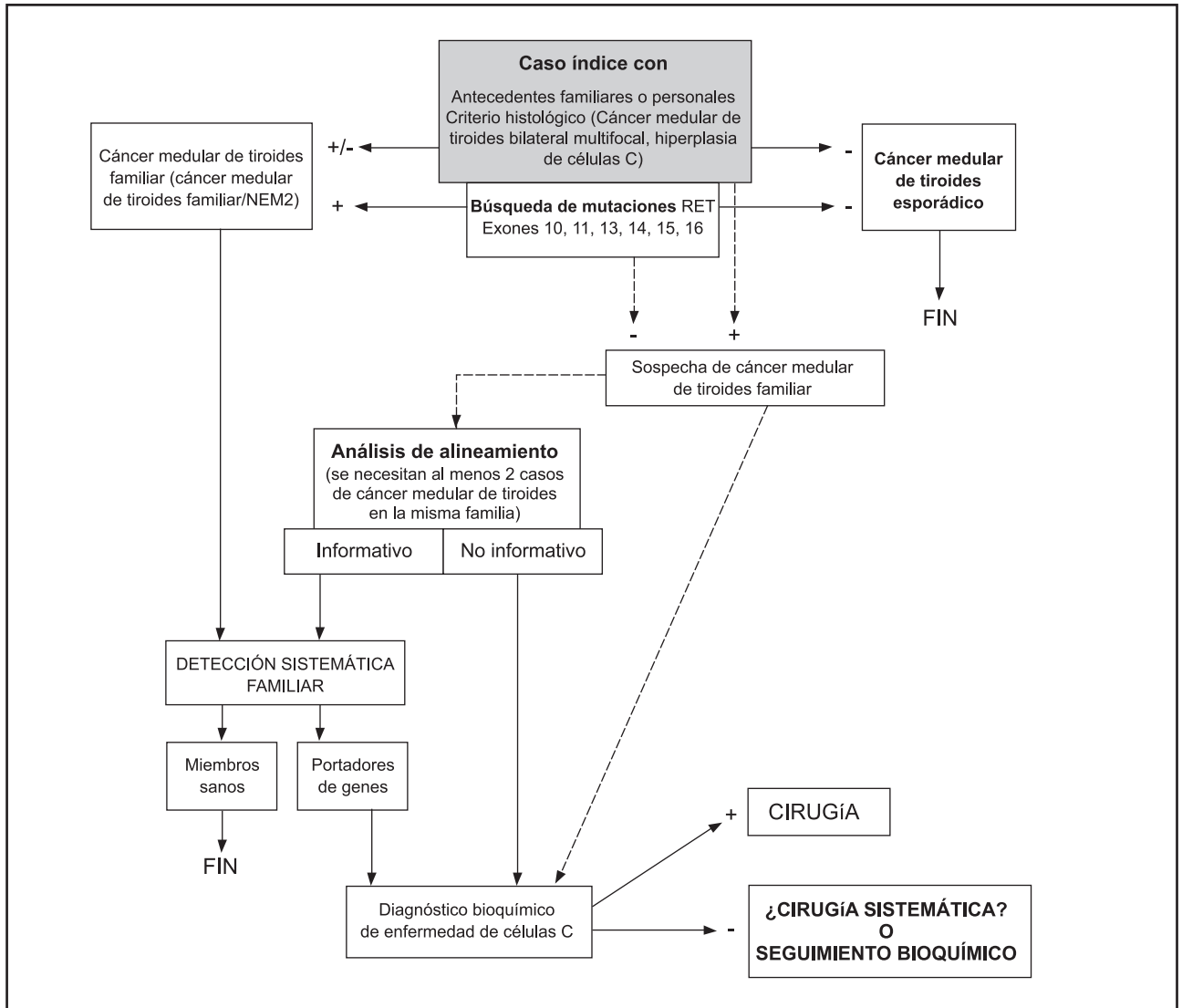


Fig. 11. Algoritmo para el Diagnóstico y Tratamiento del CMT



gía. Por el contrario, los sujetos portadores de la mutación padecen la patología y requerirán tratamiento quirúrgico para manejar o prevenir el desarrollo de la enfermedad (Figura 11). Si se identifica una mutación no genómica en el caso índice, como sucede en menos del 3% de las NEM2A y en el 5% de los CMTF, se puede predecir el nivel de riesgo para los miembros de la familia mediante el análisis de ligadura. Si la genealogía familiar no permite efectuar predicciones de este tipo, la enfermedad deberá de-

tectarse repitiendo estudios clínicos y pruebas biológicas específicas a intervalos apropiados.

G. Determinación de yodo urinario

Para una producción normal de hormonas tiroideas y para mantener un estado eutiroides se necesita una ingesta adecuada de yodo a través de la dieta. Por lo tanto la determinación de la ingesta de yo-

do proveniente de los alimentos o de medicamentos tiene relevancia clínica. En el laboratorio clínico, las determinaciones de yodo se utilizan fundamentalmente para estudios epidemiológicos o para investigación⁽³⁾. Hasta la fecha, el interés principal del análisis de yodo es evaluar la ingesta en una población determinada^(3, 397, 398). Este es un tema de importancia considerable, ya que se estima que la carencia de yodo y sus consecuencias patológicas (IDD) afecta a unos 2.200 millones de personas en todo el mundo. Incluso en países desarrollados como Estados Unidos y Australia, se ha demostrado una reducción en la ingesta de yodo alimentario, mientras que gran parte de Europa se ubica en el límite de los valores aceptables desde hace mucho tiempo^(398, 399). La mayoría de los países de Latinoamérica han reexaminado su estado de yodosuficiencia en los últimos 15 años y han implementado programas para el control de IDD, observándose grandes progresos gracias a la campaña agresiva para el uso de la sal de mesa yodada, aunque aún persisten áreas de deficiencia y exceso⁽⁴⁹⁹⁾.

Dado que la mayor parte del yodo ingerido se excreta a través de la orina, la determinación de la excreción urinaria de yodo (IU), brinda una aproximación precisa de su ingesta⁽³⁹⁹⁾. En la mayoría de los casos la determinación IU brinda escasa información útil sobre el estado nutricional de yodo en un individuo a largo plazo, ya que los resultados obtenidos reflejan simplemente la ingesta reciente. Sin embargo, determinar la excreción urinaria de yodo en una cohorte representativa de individuos de una población específica provee un índice útil del nivel de yodo endémico de esa región^(399, 400). Además de estimar la concentración de IU, también se puede determinar yodo en la leche, los productos alimenticios y el agua potable^(401, 402). La determinación de yodo en tejido tiroideo o mamario se ha realizado como parte de algunos estudios de investigación clínica⁽⁴⁰³⁾. Como las concentraciones séricas bajas de yodo inorgánico (~ 1pg/dL) están asociadas a yodo hormonal relativamente abundante, la medida de yodo inorgánico plasmático (PII) se ha restringido a estudios de investigación en el embarazo⁽⁴⁰⁴⁾.

1. Excreción urinaria de yodo (IU)

El nivel de IU de una población puede brindar una estimación relativamente exacta del estado de

ingesta alimentaria de yodo de esa población^(399, 400). La mejor manera de determinar la ingesta de yodo es en orina de 24 horas, pero es poco práctico para estudios epidemiológicos. Las diferencias en la yoduria de una micción a otra, cuando se realiza la determinación en muestras de orina aisladas, pueden compensarse expresando los resultados corregidos por creatinina urinaria, es decir, como μg de yodo excretado/gramo de creatinina⁽⁴⁰⁵⁾. Los ciclos diurnos y estacionales de las excreciones de yodo y creatinina son diferentes. Por consiguiente, la relación yodo / creatinina puede variar según el momento del día o la época del año. Además, no existe un sustituto ideal de la muestra de orina de 24 horas, que es más difícil de obtener. Sin embargo, la estimación de la ingesta de yodo mediante el IU es muy importante en los países en desarrollo en donde el índice yodo/creatinina está por debajo del nivel satisfactorio y en donde existe una tasa de excreción de creatinina menor debido a la desnutrición en grados variables⁽⁴⁰⁶⁾. También se ha demostrado que la excreción urinaria de yodo puede ser variable, aún en individuos sanos y con una alimentación equilibrada. Por estas razones y para evitar errores introducidos con los diferentes ensayos de creatinina, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado que para estudios epidemiológicos, la excreción de IU se exprese como μg de yodo por unidad de volumen (pg/dL o $\mu\text{g/L}$) de orina. Las diferencias en los valores inherentes a las variaciones de la yoduria de una micción a otra pueden compensarse, en parte incluyendo un gran número de sujetos (~50) en cada estudio de población. Informes recientes sugieren que el uso de la relación (IU/Cr) ajustadas por edad y sexo en una muestra matinal en ayunas se asemeja a la IU de 24 horas si el estado nutricional, en líneas generales, es adecuado^(400, 407). Si bien las variaciones estacionales pueden no ser tan importantes en los climas más cálidos, sí afectan los resultados en el Norte de Europa en donde la leche de vaca constituye la mayor fuente de yodo alimentario. En estas últimas poblaciones, la alimentación bajo techo del ganado con suplementos ricos en minerales se traduce en una mayor excreción de IU en la población durante los meses de invierno. Más recientemente se ha sugerido que el IU tiene una variación diurna, con valores que alcanzan un nadir a la mañana temprano u 8-12 horas

luego de la última comida, sugiriendo que las muestras deberían ser recolectadas en esos horarios ⁽⁴⁰⁸⁾.

2. Yodo alimentario

En muchos países se logra una ingesta adecuada de yodo mediante la yodación de la sal pero la disponibilidad de sal yodada sólo es obligatoria en algunos países desarrollados, y optativa en muchos otros. También se observa una disminución en el consumo de yodo en algunos países industrializados ⁽³⁹⁹⁾. Dicha disminución puede responder a dietas vegetarianas, especialmente en áreas en las que se cultivan frutas y hortalizas en suelos deficientes de yodo ⁽⁴⁰⁹⁾.

3. Unidades de medida del IU

Para estudios epidemiológicos, la excreción de yodo se expresa normalmente como μg de yodo excretado. Conversión a unidades del Sistema Internacional (SI):

- $1,0 \mu\text{g/dL} = 0,07874 \mu\text{mol/L}$
- $1,0 \text{ pmol/L} = 12,7 \text{ pg/dL}$.

4. Aplicaciones de la determinación de yodo

(a) Estudios epidemiológicos

La principal aplicación de las mediciones de yodo es en estudios epidemiológicos. El consumo diario de yodo recomendado es: $90 \mu\text{g/día}$ en niños, $150 \mu\text{g/día}$ en adultos y $200 \mu\text{g/día}$ en embarazadas o madres que amamantan. En la Tabla 10 se muestran los valores sugeridos para el IU como índices de la severidad de la deficiencia de yodo ⁽³⁹⁸⁾.

(b) Embarazo y neonatos

Afortunadamente, la incidencia de deficiencias de yodo severas causantes de cretinismo endémico se ha reducido como resultado de los programas de suplementos de yodo en la dieta. Sin embargo, la deficiencia de yodo persiste en grandes áreas del mundo. La situación en la que la deficiencia de yodo puede tener consecuencias más serias es en la mujer embarazada, en que puede comprometer el estado tiroideo del feto y del recién nacido ^(2, 410). Los informes sobre las variaciones en la excreción de IU durante el embarazo no son coincidentes. Algunos estudios muestran una reducción o ningún cambio, mientras que otros informan un incremento ^(47, 411-413). Estas diferencias pueden reflejar variaciones en el aporte del yodo alimentario ⁽⁴¹⁴⁾. No obstante, la utilización de yodo urinario para estimar el aporte de yodo durante el embarazo puede inducir a error ya que este estado incrementa la tasa de excreción de yodo, lo que ocasiona un incremento relativo de su concentración urinaria, dando una falsa impresión de ingesta adecuada ⁽⁴¹⁵⁾. Se ha demostrado, que la ingesta insuficiente de yodo alimentario durante el embarazo, influye sobre la función tiroidea, con aumento del volumen tiroideo y de la Tg sérica y disminución relativa de la T4L ⁽⁴⁷⁾. La administración de yodo a mujeres embarazadas aumenta su excreción en la orina, revirtiendo los cambios tiroideos observados en la deficiencia de yodo. La importancia de evitar cualquier compromiso en la función tiroidea durante el embarazo fue enfatizada recientemente por un estudio que indica que aún los niños de madres levemente hipotiroideas pueden presentar defectos en su desarrollo neuropsicológico ^(64, 65). Este hallazgo es consistente con informes anteriores que muestran una disminución del yodo inorgánico plasmático (PII) durante el embarazo. Los primeros mé-

Tabla 10. Excreción urinaria y deficiencia de yodo

*Deficiencia de yodo	Ninguna	Leve	Moderada	Severa
IU ($\mu\text{g/L}$) <20	>100	50-99	20-49	<20
Prevalencia de bocio	<5%	5,0-19,9%	2~29,9%	>30%

*Boletín Informativo *IDD, Agosto de 1999 15: 33-48

todos para medir PII se basaban en administrar a las pacientes una dosis trazadora de yodo-131, y medir de la actividad específica del radioisótopo en suero y en orina ⁽⁴⁰⁵⁾. Otros métodos dependían de la relación yodo / cretinina en suero y en orina ^(405, 416). Un estudio reciente que emplea digestión con perclorato y la fórmula $PII = \text{Yodo sérico total} - \text{Yodo unido a proteínas}$, demostró que, al menos en las áreas suficientes en yodo, no existía una tendencia a la disminución del PII durante el embarazo ⁽⁴⁰⁴⁾.

(c) *Ingesta excesiva de yodo*

Como se sabe, en individuos susceptibles, el consumo excesivo de yodo puede conducir a la inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas (efecto Wolff Chaikhoff) y ser de origen iatrogénico ^(417, 418). Un exceso de consumo de yodo por parte de individuos con deficiencia previa y autonomía tiroidea puede ocasionar hipertiroidismo (efecto Jod Basedow) ^(398, 420). La implementación de programas de ingesta de yodo en la población puede influir en la forma en que se presenta la enfermedad tiroidea. Ello se observa especialmente en el hipertiroidismo, en el que el bocio multinodular tóxico es más prevalente cuando la ingesta de yodo es baja, y la enfermedad de Graves lo es cuando la ingesta de yodo es alta. Sin embargo, se ha demostrado que un programa de ingesta de yodo controlada, si se mantiene durante un tiempo, causa un incremento transitorio de hipertiroidismo durante el primer año, y luego una reducción tanto en el bocio multinodular tóxico como en la enfermedad de Graves ⁽⁴²¹⁾. Las diferencias en la presentación de la enfermedad pueden, también alterar el perfil epidemiológico del cáncer de tiroides, con un incremento relativo del carcinoma papilar de tiroides junto con un mejor pronóstico al incrementarse el suplemento de yodo ⁽⁴²²⁾.

El temor de posibles efectos colaterales por exceso de yodo ha impedido la implementación de programas de profilaxis y aún la posibilidad de administrarlo luego de la liberación accidental de yodo radiactivo. Sin embargo, hay acuerdo general, en que los beneficios de la administración de yodo superan ampliamente los riesgos de una excesiva exposición ⁽³⁹⁸⁾. De este modo, el interés en medir el IU para evaluar el aporte excesivo puede superar al que se tiene para evaluar la deficiencia de yodo. El exceso de yodo puede originarse en el consumo de

medicamentos que lo contengan en grandes proporciones, tales como el antiarrítmico comúnmente prescrito, amiodarona, o algunos antisépticos (Recomendación N° 5) ^(75, 418, 419, 421, 423). Las consecuencias tiroideas del tratamiento con amiodarona pueden depender del nivel subyacente de yodo alimentario del área donde reside el paciente. El hipotiroidismo es más frecuente en áreas con alta ingesta de yodo, tales como los EE.UU., y el hipertiroidismo es más frecuente, donde la ingesta es baja como en algunas regiones de Europa ⁽⁴²⁴⁾.

La ingesta excesiva también está implicada en la mayor prevalencia de tiroiditis autoinmune y en el incremento de anticuerpos anti tiroglobulina positivos luego de la profilaxis yodada. Esto puede deberse al aumento de la antigenicidad de las formas de tiroglobulina con alto contenido de yodo ^(425, 426). Habitualmente, la evaluación del exceso de yodo se realiza en orina de 24 horas. Es necesario conocer que el yodo orgánico presente en el material de contraste radiológico puede ser captado por la grasa corporal, y una liberación lenta del yodo proveniente de esos depósitos de grasa se ha asociado con una excreción alta de IU que puede persistir por varios meses luego de la administración de este material de contraste ⁽⁴²⁷⁾.

5. Metodología para la determinación de yodo

Tradicionalmente, los métodos que determinan el contenido de yodo en las muestras biológicas se han basado en la transformación de compuestos yodados orgánicos en yodo inorgánico y en la remoción de los interferentes potenciales (Ej: tiocianato) que pueden perturbar la determinación colorimétrica del yodo inorgánico ⁽⁴²⁸⁾. El procedimiento incluye un paso de digestión preliminar seguido de la valoración colorimétrica del yodo a través de su acción catalítica en la reacción de Sandell-Kolthoff (SK). En esta reacción, los Ce^{4+} (iones céricos) se reducen a Ce^{3+} (iones cerosos) en presencia de As^{3+} (iones arseniosos) que luego se oxidan hasta convertirse en As^{5+} (iones arsénicos), produciendo un cambio de color de amarillo a incoloro. Luego de un breve período de incubación, este cambio puede determinarse colorimétricamente. Como esta reacción es tiempo-dependiente, algunos informes su-

gieren detenerla con el agregado de sulfato de amonio ferroso y realizar las lecturas colorimétricas más tarde. Con otras modificaciones de la reacción de SK se puede producir un ensayo cinético alterando la relación de los iones Ce/As, procedimiento que puede aumentar la sensibilidad del ensayo ⁽⁴²⁹⁾. Ya ha sido mencionada la necesidad de remoción de sustancias interferentes, tales como tiocianato en la reacción de SK. Un estudio comparativo entre 6 métodos de análisis del yodo, atribuyó muchas de las interferencias en la reacción de SK a procedimientos de digestión inadecuados ⁽⁴²⁸⁾. Esencialmente se usan dos métodos de mineralización de la muestra, el de cenizas secas y el de cenizas húmedas.

(a) Método de cenizas secas

La técnica de cenizas secas se introdujo en 1944, y luego fue modificada. Consiste en un secado preliminar de las muestras en un horno a 100°C, seguido de la incineración del residuo seco en presencia de álcali fuerte (KOH/K₂CO₃) durante unas tres horas a 600°C. La ceniza se reconstituye posteriormente en agua destilada y el contenido de yodo se determina por colorimetría como se describió anteriormente. El procedimiento es lento y costoso, y requiere tubos de ensayo pyrex de paredes gruesas para resistir las altas temperaturas y un horno de mufla, preferentemente equipado con un microprocesador para controlar la temperatura. Sin embargo, brinda excelentes resultados no sólo para las muestras de orina sino que también es adecuado para determinar el contenido de yodo de los productos alimentarios y de las muestras de tejidos que requieren digestión completa. Para evitar pérdidas de yodo es importante controlar estrictamente la temperatura en caso de que ésta supere los 600°C o se prolongue el tiempo de incineración ^(429, 430). También es importante que los estándares de yodo se sometan a la incineración, ya que se sabe que el OHK agregado reduce la sensibilidad del ensayo basado en la reacción de SK. Estos métodos se desarrollaron para la determinación del yodo unido a proteínas (PBI) que se usaba para determinar las hormonas tiroideas antes la disponibilidad de los radioinmunoensayos específicos para T₄ y T₃. Como las muestras se incineran juntas en el horno de mufla, el procedimiento de cenizas secas es particularmente susceptible a la contaminación cruzada por alguna de

las muestras que tenga alto contenido de yodo. Para evitar esta posibilidad se ha sugerido efectuar una selección preliminar para detectar tales muestras. El problema de contaminación cruzada afecta fundamentalmente al procedimiento de cenizas secas pero puede afectar potencialmente a todos los métodos de cuantificación de yodo. Por lo tanto es conveniente que el área donde se efectúa la determinación de yodo esté aislada y se mantenga lo más lejos posible de otras actividades del laboratorio, particularmente aquellas que puedan involucrar el uso de reactivos que contengan yodo. Las técnicas de manipulación y la volatilización de grandes volúmenes de orina para estudios epidemiológicos, también hace que sea recomendable contar con un laboratorio o espacio aislado para tal fin.

(b) Cenizas húmedas

Si bien controvertido, el método de digestión más usado es el de cenizas húmedas propuesto en 1951. El método ha sido automatizado y consiste en digerir las muestras de orina con ácido perclórico. El procedimiento automático, aunque actualmente generalizado, se basa en una digestión ácida y requiere un módulo de diálisis, que es susceptible a interferencias significativas por sustancias tales como el tiocianato ⁽⁴²⁸⁾. Se han desarrollado diversas variantes del método de cenizas húmedas, con el propósito de simplificar el procedimiento y optimizarlo para estudios epidemiológicos, además de reducir los costos de procesamiento de las muestras. Han sido descritos varios procedimientos alternativos que arrojan resultados similares a los de los métodos convencionales ⁽⁴³¹⁾. En uno de dichos métodos, los autores indican que un solo técnico puede realizar 150 determinaciones diarias con un costo inferior a US \$0,50 por determinación ⁽⁴³¹⁾. Más recientemente, se han descrito métodos aún más sencillos que usan ya sea la digestión ácida o la irradiación UV de las muestras. La desventaja de la técnica de cenizas húmedas es que el ácido perclórico y el clorato de potasio son potencialmente explosivos y su uso requiere una costosa campana especial para gases. Por ello se ha propuesto un método de digestión de orina menos riesgoso que emplea persulfato de amonio como agente oxidante. Sin embargo el uso de este agente no resultó muy eficaz para mineralizar compuestos yodados tales como T₃, T₄,

amiodarona, etc. Ha sido descrita otra modificación que integra los procesos de digestión y de reacción en una tecnología de microplaca ⁽⁴³³⁾. También se desarrolló un equipo comercial que permite una determinación cuantitativa más rápida de la yoduria después de la purificación con carbón. (Uro-jod, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Este método parece simple de realizar y puede utilizarse para estudios epidemiológicos u ocasionalmente para evaluar la ingesta excesiva de yodo ⁽⁴³⁴⁾.

(c) Sensibilidad y especificidad de los métodos para determinar yodo

Los ensayos que utilizan la reacción de SK tienen sensibilidades entre 10 y 40 µg/L, más que adecuadas para determinar la excreción urinaria de yodo. Mayor sensibilidad se logra usando el ensayo cinético (0,01 µg/L) ⁽⁴²⁹⁾, mientras que la obtenida mediante la espectrometría de masa plasmática acoplada por inducción (ICP-MS) está en el orden de los 2µg/L ^(413, 434). Siempre que la digestión inicial sea completa, el método de SK es muy específico para el yodo. No obstante una digestión incompleta puede facilitar la interferencia de sustancias tales como medicamentos que contienen yodo, tiocianato, ácido ascórbico o metales pesados como Hg o Ag ⁽⁴²⁹⁾. En manos expertas, la reacción de SK tiene una excelente precisión intra- e inter-ensayo alcanzando de rutina un CV < 5%, con la condición de que la digestión esté adecuadamente controlada a fin de que la recuperación del estándar de yodo sea de 90 a 100% ^(429, 430, 432).

(d) Ensayos sin incineración

Además de los métodos basados en digestión alcalina y ácida, otros métodos publicados para la determinación de yodo incluyen el uso de bromo en condiciones ácidas como agente de digestión, o el uso de radiación ultravioleta ^(430,435). Los electrodos selectivos para yodo y la espectrometría de masa se han utilizado para determinar el contenido en diversos líquidos, incluyendo orina ^(436, 437). En este caso la actividad medida se aproxima a la concentración de yodo. La desventaja de este método es que los electrodos se recubren de material y deben limpiarse con frecuencia, observándose interferencia de otros iones como los sulfitos. Por consiguiente, esta técnica no es ideal para determinacio-

RECOMENDACIÓN Nº 55. DETERMINACIÓN DE YODO URINARIO

- El autoanalizador Technicon ya no está disponible comercialmente, lo que obliga a desarrollar métodos manuales a los laboratorios que se inician en la determinación de yodo.
- La espectrometría de masa es una técnica simple y reproducible que puede recomendarse si ya se dispone del equipo necesario.
- Se han descrito muchos métodos simplificados de digestión que incorporan la reacción de SK en la colorimetría.
- El ácido perclórico y el clorato de potasio empleados en el método de cenizas húmedas son potencialmente explosivos y requieren el uso de una campana especial para gases de costo relativamente elevado. Un sistema menos peligroso es el que usa persulfato de amonio.
- Aun así, es posible que la determinación de yodo en muestras que no sean de orina (por ej., en tejidos o alimentos) requiera las técnicas convencionales de cenizas secas o húmedas.
- El CV inter-e intra-ensayo debería ser < 10% y la recuperación del yodo agregado debería estar entre 90 y 100%.
- En países industrializados, los laboratorios clínicos tienen la demanda de realizar determinaciones de yodo en orina para investigar el exceso de yodo. El método de elección es uno de los métodos simplificados expuestos anteriormente o un equipo comercial semicuantitativo.
- Para facilitar la uniformidad de las unidades de concentración del yodo urinario la IU debería expresarse en µg yoduro/L de orina (µg/L).

nes en orina pero puede emplearse para medir el yodo en otros líquidos y en extractos de alimentos. Si bien no es adecuada para determinar la excreción de IU de manera rutinaria, esta técnica puede aplicarse a la evaluación de sobrecarga de yodo en pacientes tratados con amiodarona u otros compuestos ricos en yodo ⁽⁴³⁷⁾. Como el electrodo responde al yodo pero no a compuestos yodados, puede ser un método eficaz para determinar específicamente yodo en presencia de otros compuestos yodados. Otras técnicas totalmente inadecuadas para uso clínico de rutina incluyen el análisis de activación nuclear o la HPLC. Un método muy empleado es el

uso de ICP-MS^(432, 438). Este método es bastante consistente con las técnicas de digestión convencionales que usan la reacción de SK. Sin embargo, el equipo requerido es costoso y no muy accesible. El análisis de dilución isotópica se ha aplicado al análisis tanto de orina como de agua potable⁽⁴⁰²⁾. Las determinaciones *in vivo de yodo intratiroideo*, han sido posibles usando fluorescencia de rayos X, método que puede resultar de interés en la evaluación de pacientes con hipertiroidismo inducido por amiodarona⁽⁴¹⁹⁾.

6. Resumen

Es poco probable que en un futuro inmediato la determinación de yodo en tejidos y líquidos biológicos juegue un rol clave en los laboratorios bioquímicos clínicos de rutina. Sin embargo, teniendo en cuenta la gran cantidad de personas con IDD a nivel mundial (2,2 billones de afectados) y de informes recientes sobre la disminución (en Estados Unidos y en Australia) o la insuficiencia (en Europa) en la ingesta de yodo, la determinación de IU como parte de estudios epidemiológicos continuará siendo de considerable interés. Indudablemente los laboratorios de referencia seguirán empleando las técnicas de cenizas secas y cenizas húmedas, en función de su disponibilidad de equipamiento. Las recomendaciones recientes de que los laboratorios "tengan diversos métodos disponibles para permitir a los usuarios seleccionar el que mejor se adapte a sus necesidades específicas" parecerían prudentes para los centros especializados en la determinación de yodo.

H. Punción aspirativa con aguja fina (PAAF) y citología de tiroides

La prevalencia de nódulos tiroideos palpables en adultos se incrementa con la edad (4-7% de la población de Estados Unidos en promedio) y es más frecuente en mujeres⁽⁴³⁹⁻⁴⁴¹⁾. En los adultos el 95% de estos nódulos son benignos, mientras que en los pacientes menores de 21 años en quienes la patolo-

gía nodular no es frecuente (0,22-1,8%), hay mayor incidencia de cáncer (33% vs 5%, niños vs adultos, respectivamente)⁽⁴⁴²⁻⁴⁴⁵⁾. Entre los métodos que se emplean actualmente para evaluar los nódulos tiroideos se incluyen: punción aspirativa con aguja fina (PAAF), centellografía tiroidea y ecografía. La práctica sugiere que la PAAF es más útil desde el punto de vista diagnóstico con relación a costo-beneficio que las otras opciones diagnósticas⁽⁴⁴⁶⁾; sin embargo, un estudio reciente llevado a cabo en Estados Unidos revela que en 1996 sólo se recurrió a esta técnica como procedimiento inicial en un 53% de casos con nódulos tiroideos. A pesar de la presunción de que los nódulos tiroideos isotópicamente "fríos" son carcinomas, también son fríos la mayoría de los nódulos tiroideos benignos (quistes, nódulos coloides, lesiones foliculares benignas, nódulos hiperplásicos y nódulos en tiroiditis de Hashimoto). Por otra parte, también pueden ser cancerosos los nódulos "tibios" o iso-funcionantes que no suprimen totalmente la TSH ni por consiguiente la función del tejido tiroideo normal circundante. También se han descrito carcinomas, aunque en menor proporción, en nódulos calientes autónomos⁽⁴⁹⁸⁾. El análisis de regresión logística indica que la probabilidad de obtener muestras citológicamente adecuadas se incrementa considerablemente con el tamaño del nódulo⁽⁴⁴⁸⁾. Si bien se puede emplear la ecografía para detectar nódulos no palpables, esta técnica no permite diferenciar una lesión benigna de una maligna. Por lo general se la utiliza para evaluar masas quísticas mixtas y nódulos difíciles de palpar⁽⁴⁴⁹⁾, determinar el tamaño de los nódulos y controlar su crecimiento, y verificar la presencia de nódulos no palpables detectados de modo fortuito mediante otra técnica de diagnóstico por imágenes. La PAAF guiada por ecografía debe utilizarse para nódulos hipoeocóicos y cuando la aspiración usada individualmente no permite obtener material adecuado^(450, 451).

1. Indicaciones para la PAAF

Todos los nódulos únicos o dominantes iguales o mayores de 1 cm de diámetro deberían evaluarse mediante PAAF. Se prefiere esta a la centellografía tiroidea o a la ecografía como método diagnóstico inicial en la evaluación de pacientes con nódulos ti-

roideos ⁽⁴⁵²⁾. Desde que la PAAF se impuso durante la década del '70, el número de cirugías de tiroides se redujo en un 50% mientras que el porcentaje de cáncer en pacientes sometidos a cirugía por nódulos tiroideos se incrementó desde 10-15% a 20-50% ⁽⁴⁵³⁾. La frecuencia de los falsos negativos de PAAF depende de la pericia del operador y de la experiencia del citopatólogo. Se estima que los índices de falsos negativos son inferiores al 2 % ⁽⁴⁵⁵⁾.

RECOMENDACIÓN Nº 56. USO DE LA PUNCIÓN ASPIRATIVA CON AGUJA FINA (PAAF)

- Se recomienda el uso de la PAAF para todos los nódulos únicos o dominantes palpables independientemente de su tamaño.
- En los nódulos tiroideos se prefiere la PAAF a la centellografía tiroidea o a la ecografía como método diagnóstico inicial. Sin embargo, una ecografía previa a la citología aspirativa puede ser útil para el médico cuando vaya a realizar la PAAF.
- Si hay supresión de TSH o el paciente es hipertiroido puede indicarse una centellografía antes de la PAAF. Sin embargo, cualquiera sea el resultado de la centellografía no excluye la necesidad de realizar posteriormente la citología aspirativa.
- Los nódulos "calientes" detectados mediante centellografía tienen menos probabilidad de ser cancerosos que los "fríos"

2. Factores que sugieren mayor riesgo de cáncer de tiroides

Existe una serie de factores que sugieren un mayor riesgo de carcinoma de tiroides ⁽⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁸⁾. Ellos son:

- Edad < 20 o > 40 años
- Nódulo > 2cm de diámetro
- Adenopatía regional
- Presencia de metástasis a distancia
- Antecedentes de irradiación previa de cabeza o cuello
- Lesión de rápido crecimiento
- Aparición de disfonía, disfagia progresiva o disnea
- Antecedentes familiares de cáncer papilar de tiroides
- Antecedentes familiares de cáncer medular o neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2

Algunos de estos factores se incluyen en los protocolos de evaluación de riesgo de tumores. La clasificación TNM (tamaño del tumor, metástasis ganglionar, metástasis a distancia) y la edad constituyen el algoritmo general de evaluación de riesgo de los tumores. Existe una serie de protocolos de estados específicos para tumores tiroideos ⁽¹²⁾ que aportan la información requerida para establecer una estrategia terapéutica adecuada. Si bien la clasificación TNM está generalizada, puede ser engañosa cuando se aplica a tumores tiroideos. Concretamente, en carcinomas no tiroideos la presencia de metástasis ganglionares es un factor de peso con impacto negativo en la mortalidad. Por el contrario, en los carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) que con frecuencia afectan a pacientes jóvenes, las metástasis ganglionares pueden o no tener efecto mínimo sobre la mortalidad pero sí incrementan la probabilidad de recurrencia.

RECOMENDACIÓN Nº 57. PARA LOS MÉDICOS

- Es importante que el endocrinólogo, cirujano, radioisotopista y citopatólogo actúen en forma conjunta para integrar la información referente a la estadificación en una estrategia terapéutica a largo plazo, garantizando de este modo la continuidad del seguimiento
- Preferentemente los médicos responsables del manejo a largo plazo del paciente deberían examinar los extendidos con el citopatólogo y estar en condiciones de interpretar los resultados a fin de establecer estrategias terapéuticas convenientes.

3. Factores que sugieren menor riesgo de cáncer de tiroides

La PAAF puede diferirse en pacientes de bajo riesgo que presenten las siguientes características:

- Nódulo caliente autónomo (TSH sérica < 0,1mUI/L).
- Nódulos incidentales < 1 cm detectados por ecografía.
- Pacientes embarazadas con un nódulo único. La PAAF de nódulos detectados durante el embarazo puede diferirse hasta después del parto sin aumentar el riesgo de morbilidad por CDT ⁽⁴⁵⁹⁾.

La cirugía durante el segundo trimestre de embarazo minimiza el riesgo para el feto en caso que fuese necesario extirpar un nódulo tiroideo durante la gestación.

- Bocio multinodular con nódulos < 1 cm.
- Nódulos fluctuantes o blandos.
- Tiroiditis de Hashimoto. Las indicaciones incluyen una glándula semiológicamente firme y “renitente” sin nódulos dominantes asociados a elevado título de anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb)

4. Seguimiento de pacientes con PAAF diferida

La frecuencia del seguimiento (eg, cada 6 ó 24 meses) debe adecuarse al grado de certeza diagnóstica de que el nódulo es benigno. La eficacia de la terapia supresiva de TSH con levotiroxina es variable. La finalidad del seguimiento es identificar a pacientes con procesos malignos no diagnosticados y reconocer cualquier crecimiento progresivo que pudiera resultar en complicaciones compresivas locales y preocupaciones estéticas, controlando el tamaño del nódulo preferentemente con ecografía. Si no es posible recurrir a este método debería realizarse un cuidadoso examen físico. Esto puede lograrse del siguiente modo:

- Colocando una cinta sobre el nódulo y delineando los bordes con una lapicera para luego pegar la cinta en la historia clínica del paciente.
- Utilizando una regla para registrar el diámetro del nódulo en dos dimensiones.
- Palpando los ganglios linfáticos adyacentes para detectar posible crecimiento.
- Diagnosticando cualquier otra disfunción tiroidea clínica o subclínica realizando determinaciones periódicas de TSH y TPOAb.
- Evaluando a los pacientes para detectar signos de malignidad subsecuente o no diagnosticada tales como:
 - agrandamiento progresivo del nódulo o bocio
 - aumento de Tg sérica
 - compresión local y síntomas invasivos (disfagia, disnea, disfonía, tos, dolor)
 - desviación traqueal
 - adenopatía regional

5. Recomendaciones para quienes realicen la PAAF

Es fundamental tener experiencia en citología aspirativa. Si la PAAF es realizada por el citólogo o el ecografista, debe haber un intercambio adecuado de información con el médico clínico ⁽⁴⁶⁰⁾. Los médicos que indican una PAAF deberían tener la posibilidad de solicitar un análisis de los extendidos al citopatólogo y ser capaces de interpretar los resultados citológicos a fin de recomendar un tratamiento adecuado basado en el diagnóstico. Es razonable que el médico que realiza la PAAF fuera también el responsable del manejo a largo plazo del paciente para asegurar la continuidad de su atención. Por otro lado, la realización de la PAAF por el citopatólogo ayuda a éste a interpretar los hallazgos macroscópicos (eg, cantidad y color de líquido en quistes, ubicación, consistencia, sensibilidad y tamaño del nódulo) para combinarlos con el estudio microscópico de los extendidos. Probablemente lo ideal sería que la PAAF de tiroides sea realizada en conjunto por el endocrinólogo y el citopatólogo.

RECOMENDACIÓN Nº 58. SELECCIÓN DE LOS MÉDICOS QUE REALICEN LAS PAAF

La PAAF de tiroides debería ser realizada por médicos que:

- Sean expertos en la técnica y realicen punciones aspirativas de tiroides con frecuencia.
- Estén en condiciones de interpretar los resultados citológicos.
- Puedan recomendar un tratamiento adecuado en función de los resultados obtenidos.

6. Aspectos técnicos de la realización de la PAAF

Se recomienda suspender la aspirina u otros agentes que afecten la coagulación durante varios días antes de efectuar el procedimiento. Para realizar una PAAF normalmente se utilizan agujas de calibre 22 a 25 y jeringas de 10 ó 20 ml que pueden o no estar sujetas a un dispositivo tipo “mango de pistola”. La aspiración debería ser lo menos traumática

posible. No todos los médicos son partidarios de aplicar anestesia tópica local (lidocaína al 1%). Se recomienda realizar dos pasadas como mínimo en diversas porciones del nódulo para minimizar el error en la toma de la muestra. Generalmente los extendidos se fijan y colorean siguiendo el procedimiento de Papanicolaou. Es indispensable proceder a la fijación inmediata y evitar un secado excesivo de la muestra para preservar los detalles nucleares. También es conveniente usar una coloración rápida como el método de Diff-Quik y examinar los extendidos en el momento de la aspiración para ver si son adecuados para la evaluación citológica. Este método también se usa para diagnóstico. Otros extendidos pueden fijarse en seco y subsecuentemente en alcohol para posterior coloración con los métodos de Papanicolaou o hematoxilina-eosina (excelente para detectar coloide). Cualquier material adicional puede combinarse con el material enjuagado de la aguja y centrifugarse para obtener un bloque de células apto para inclusión en agar. Los tacos celulares pueden proveer información histológica y utilizarse para estudios con coloraciones especiales (eg, inmunohistoquímica). Es importante proteger adecuadamente los extendidos al trasladarlos al laboratorio. Los mismos deberían enviarse al citopatólogo con los detalles clínicos del paciente, junto con los datos sobre tamaño, ubicación y consistencia del nódulo.

Los nódulos firmes generalmente son sospechosos de carcinoma mientras que los nódulos fluctuantes o blandos sugieren proceso benigno. Al aspirarse líquido de un quiste se debería documentar volumen, color y presencia de sangre, como así también cualquier masa residual que persista luego de la aspiración. En caso de masa residual se debe repetir el procedimiento. La presencia de líquido claro e incoloro suele ser un indicador de quiste paratiroideo o hidatídico, mientras que el líquido amarillento o cetrino es más característico de quiste tiroideo de origen folicular. Es recomendable preservar parte de los fluidos para la determinación bioquímica de PTH y tiroglobulina. Luego de la aspiración se debería aplicar presión local en el punto de punción durante 10 a 15 minutos a fin de minimizar el edema. El paciente puede ser dado de alta con una pequeña venda sobre dicho punto con la recomendación de aplicar hielo ante cualquier molestia.

A menudo la información citológica de una PAAF puede ampliarse enviando el material para citometría de flujo o tinción por inmunoperoxidasa [Sección-3 H8]. A menos que se pruebe lo contrario todo tejido tiroideo presente en ganglio linfático lateral de cuello se considera cáncer de tiroides metastásico (99%).

7. Evaluación citológica

Si no es posible recurrir a un citopatólogo local con experiencia en tiroides, es esencial enviar los extendidos a un experto externo para su análisis. En este caso la telecitopatología es una técnica potencial que en el futuro hará más accesible la consulta de las muestras a distancia.

RECOMENDACIÓN Nº 59. SELECCIÓN DEL CITOPÁTÓLOGO

- El citopatólogo debe tener experiencia en citología tiroidea. Si no es posible recurrir a un citopatólogo local con experiencia en tiroides, los extendidos deberían enviarse a un experto externo para su revisión.
- Los citopatólogos deberían estar dispuestos a analizar los extendidos con el médico del paciente cuando éste se lo requiera.

8. Coloraciones especiales

Las coloraciones especiales pueden resultar útiles en las siguientes situaciones:

- Masa de cuestionable malignidad u origen tiroideo. Usar inmunomarcación para anticuerpos específicos para tiroglobulina, peroxidasa tiroidea (MoAb 47), galectina-3 y CEA. ⁽⁴⁶¹⁻⁴⁶⁶⁾.
- Ante duda de linfoma usar inmunotipificación de células linfoides de progenie B.
- Carcinoma indiferenciado/anaplásico de tiroides-inmunomarcación para vimentina, P53 y citoqueratina.
- Cáncer medular de tiroides dudoso: inmunomarcación para calcitonina, enolasa neuronal específica, cromogranina y/o somatostatina.

9. Categorías diagnósticas

Algunos citopatólogos consideran que debe haber al menos seis grupos de 10 a 20 células foliculares cada uno en dos extendidos diferentes para confirmar el carácter benigno de una lesión tiroidea⁽⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁸⁾. Un diagnóstico citológico de cáncer puede hacerse con un número menor de células, siempre que se encuentren presentes las características citológicas de malignidad.

(a) Lesiones benignas (~ 70% de los casos)

Presentaciones clínicas que sugieren una condición benigna (pero que no necesariamente excluyen la PAAF)

- La aparición súbita de dolor o sensibilidad sugiere hemorragia en un nódulo coloide, adenoma o quiste, o una tiroiditis granulomatosa subaguda (de De Quervain), respectivamente. (La hemorragia en un cáncer también puede presentarse con dolor súbito).

- Síntomas que sugieren hipertiroidismo o tiroiditis autoinmune (de Hashimoto).
- Antecedentes familiares de enfermedad nodular benigna, tiroiditis de Hashimoto u otra enfermedad autoinmune.
- Nódulo de superficie lisa, blando y móvil.
- Multinodularidad (sin nódulo dominante).
- Un nódulo en la línea media sobre el hueso hioideos que se moviliza con la protrusión de la lengua es probable que sea un quiste tirogloso.

Los análisis citológicos y/o de laboratorio que sugieren una afección benigna incluyen:

- Abundante coloide difuso y acuoso
- Macrófagos espumosos
- Quiste o degeneración quística de un nódulo sólido
- Nódulo hiperplásico
- TSH sérica anormal
- Linfocitos y/o valor elevado de TPOAb (sugiere tiroiditis de Hashimoto u ocasionalmente linfoma)

Las condiciones benignas incluyen, entre otras, las siguientes:

- bocio simple

RECOMENDACIÓN Nº 60. CARACTERÍSTICAS CITOPATOLÓGICAS

La interpretación de citopatología tiroidea puede ser difícil y desafiante. La cantidad de tejido presente en los extendidos puede depender de la experiencia de quien realiza la PAAF, del método de aspiración (guiada por ecografía versus manual) y del tipo de tejido presente en la lesión (eg. fibrosis, calcificación, necrosis, etc.). La evaluación debería determinar:

- Presencia o ausencia de folículos (microfolículos vs. folículos de tamaño variable)
- Tamaño de las células (uniforme vs. variable)
- Características tintoriales de las células
- Polaridad tisular (sólo en tacos de células)
- Presencia de hendiduras y/o palidez nucleares
- Presencia de nucleolos
- Presencia y tipo de coloide (acuoso y difuso vs. espeso y viscoso)
- Población uniforme de células foliculares u oncóticas (Hürthle)
- Presencia de linfocitos

RECOMENDACIÓN Nº 61. PARA LABORATORIOS Y MÉDICOS

- Además de la citología de rutina, el laboratorio debería ofrecer coloraciones con inmunoperoxidasa para calcitonina, tiroglobulina, peroxidasa tiroidea o galectina-3 para casos especiales (si es necesario enviando las muestras a otro laboratorio).
- Los laboratorios deberían archivar todos los extendidos y cortes histológicos como reserva para brindar acceso para una segunda opinión que se pueda solicitar.
- Los laboratorios de citopatología deberían usar informes estandarizados de PAAF. La estrategia más simple consta de cuatro categorías diagnósticas: (1) Benigno, (2) Maligno, (3) Indeterminado / Sospechoso, y (4) Insatisfactorio / Inadecuado. Esto ayudaría a establecer comparaciones objetivas entre los resultados de distintos laboratorios.
- Los laboratorios de citopatología deberían compartir con los médicos clínicos los resultados de las punciones citando sus promedios de verdaderos y falsos positivos y negativos.

**RECOMENDACIÓN Nº 62. SEGUIMIENTO
DE PACIENTES CON ENFERMEDAD BENIGNA**

- Hay quienes se inclinan por realizar una segunda PAAF varios meses después para confirmar la primera.
- Otros no recomiendan repetirla si el tejido obtenido en la primera fue adecuado, siempre que el tamaño del nódulo no alcance los 2 cm y se haya mantenido estable durante un año de seguimiento. En este caso se recomienda un seguimiento con examen semiológico anual del nódulo y control de su tamaño preferentemente con ecografía. Si esta no está disponible los cambios en el tamaño del nódulo pueden detectarse mediante su medición con cinta y/o regla.
- Se recomienda nueva PAAF para aquellos nódulos clínicamente sospechosos o que se agrandan durante el seguimiento.

- bocio multinodular
 - nódulo coloide*
 - quiste coloide*
 - quiste simple*
 - nódulo coloide degenerativo
 - tiroiditis de Hashimoto
 - nódulo hiperplásico
- *Con frecuencia proveen inadecuadas muestras para citología por ser hipocelulares.

(b) Lesiones malignas (~ 5-10% de los casos)

Existen diversas opiniones respecto a extensión de la cirugía para las lesiones malignas de tiroides. En la mayoría de los centros de Estados Unidos la opción elegida es la tiroidectomía total o casi total practicada por un cirujano experto. En Europa existen otras opiniones⁽⁴⁶⁹⁾. El riesgo de complicaciones es menor en cirujanos familiarizados con operaciones de tiroides.

(i) Carcinoma papilar (~ 80% de tumores tiroideos malignos)

Incluye la variante mixta papilar y folicular, y otras como las de células altas y difusa esclerosante (diagnóstico histológico).

Patrones citohistológicos. La presencia de dos o más de las siguientes características morfológicas sugieren carcinoma papilar:

- inclusiones citoplasmáticas intranucleares y núcleos “pálidos” o “en vidrio esmerilado”.
- hendiduras nucleares frecuentes
- núcleos superpuestos
- cuerpos psamomatosos (raros)
- proyecciones papilares con pedículo fibrovascular
- coloide “filamentoso”

(ii) Neoplasias foliculares o a células oncocíticas (Hürthle) (~20% de tumores tiroideos malignos)

Las lesiones de esta categoría muestran evidencia citológica de que pueden ser compatibles con malignidad pero no son diagnósticas^(457, 470). Entre los factores que sugieren malignidad se incluyen sexo masculino, nódulo > 3 cm y edad >40 años⁽⁴⁷⁰⁾. El diagnóstico definitivo requiere el examen histológico del nódulo para demostrar la presencia de invasión capsular o vascular. En general no se recomienda volver a aspirar ya que ello no suele aportar información útil. Actualmente no existen pruebas genéticas, histológicas o bioquímicas que se utilicen de rutina para diferenciar lesiones benignas de malignas en esta categoría. Se necesitaría demostrar fehacientemente la existencia de marcadores apropiados que ayuden a distinguir neoplasias tiroideas benignas de malignas en las muestras de PAAF. Varios estudios sugieren que la expresión de peroxidasa tiroidea, determinada por el anticuerpo monoclonal MoAb 47, mejora la especificidad de diagnosticar correctamente lesiones histológicamente benignas con respecto a la PAAF como método aislado (83% vs 55%, inmunodetección de peroxidasa tiroidea vs citología pura, respectivamente)^(461, 462). La galectina-3, proteína ligante de beta galactósido, se encuentra frecuente y difusamente expresada en todos los carcinomas tiroideos de origen folicular (eg, carcinomas papilar, folicular, oncocítico y anaplásico) aunque también puede ocurrir en menor cuantía en enfermedades benignas^(463-466,471). La mayoría de los cirujanos asigna un valor mínimo a las biopsias intraoperatorias por congelación para diferenciar lesiones benignas de malignas cuando los pacientes tienen neoplasias foliculares u oncocíticas (Hürthle). A veces se realiza una lobectomía inicial seguida en 4 a 12 semanas de una intervención para completar la tiroidectomía si la muestra histológica diferida indica malignidad en base a invasión capsular o vas-

cular. Un estudio reciente sugirió que el pronóstico de pacientes con carcinoma oncocítico (Hürthle) puede predecirse por características histomorfológicas bien definidas ⁽⁴⁷³⁾.

Patrones citohistológicos. Entre las características morfológicas que sugieren carcinoma folicular u oncocítico (Hürthle) se incluyen:

- cantidades mínimas o ausencia de material coloidal de fondo
- abundantes células foliculares u oncocíticas (Hürthle)
- microfoliculos

Citología. Las lesiones pueden informarse como:

- “Neoplasia oncocítica (Hürthle)”
- “Sospecha de neoplasia folicular”
- “Neoplasia o lesión folicular”
- “Indeterminada” o “No diagnóstica”

(iii) Carcinoma medular (1-5% de tumores tiroideos malignos)

Debe sospecharse la presencia de este tipo de cáncer de tiroides en pacientes con antecedentes familiares de carcinoma medular o neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2 [Sección-3 F].

Las características citohistológicas que sugieren este tipo de cáncer incluyen:

- células fusiformes con núcleos excéntricos
- tinción para calcitonina positiva
- presencia de amiloide
- inclusiones citoplasmáticas intranucleares (frecuentes)

(iv) Carcinoma indiferenciado (anaplásico) (< 1% de tumores tiroideos malignos)

Este tipo de cáncer de tiroides generalmente afecta a pacientes añosos y se presentan como masa tiroidea de crecimiento rápido. Es posible que tales pacientes hayan tenido antecedentes de bocio por muchos años. Es necesario diferenciar entre carcinoma indiferenciado (anaplásico), cuyas posibilidades de tratamiento son muy limitadas, y linfoma tiroideo para el cual hay tratamiento disponible.

Las características citohistológicas que sugieren este tipo de carcinoma incluyen:

- pleomorfismo celular extremo
- células multinucleadas
- células gigantes

(v) Linfoma tiroideo (raro)

Sugerido por una masa de crecimiento rápido en un paciente añoso frecuentemente con tiroiditis de Hashimoto.

Las características citohistológicas que sugieren este tipo de cáncer incluyen:

- patrón monomórfico de células linfoides
- inmunotipificación positiva de células linfoides de progenie B

10. PAAF inadecuada o insuficiente (~ 5 a 15 %)

No se puede establecer un diagnóstico citológico con un manejo y preparación deficientes de la muestra o cuando el material obtenido durante la punción es inadecuado. La recolección insuficiente de material para diagnóstico suele producirse por inexperiencia del médico que realiza el procedimiento, número insuficiente de aspiraciones durante el mismo, tamaño de la masa, o presencia de una lesión quística necrótica o fibrótica. Una muestra adecuada de PAAF se define como aquella que contiene seis grupos de entre 10 y 20 células foliculares cada uno en dos extendidos diferentes ⁽⁴⁶⁷⁾. Ante la presencia de nódulos pequeños preocupantes, la PAAF debería repetirse bajo guía ecográfica, con lo que se reduce la incidencia de muestras inadecuadas de 15-20% a 3-4% ^(215, 450, 451, 474, 475). La PAAF guiada

RECOMENDACIÓN Nº 63. PACIENTES CON PAAF INADECUADA O NO DIAGNÓSTICA

- Repetir la PAAF en nódulos pequeños habitualmente proporciona material celular adecuado para el diagnóstico. Preferentemente, la segunda PAAF debería ser guiada por ecografía lo cual reduce la incidencia de muestras inadecuadas de 15-20% a 3-4%.
- La PAAF guiada por ecografía también está indicada en nódulos no palpables de 1 a 1,5 cm, nódulos quísticos (complejos) para asegurar la obtención de muestras del componente sólido, y en nódulos posteriores, retroesternales altos o >1 cm que sean difícil de palpar, especialmente en pacientes obesos, con desarrollo muscular o con componente óseo corporal importante. La PAAF bajo guía ecográfica debería usarse ante nódulo/s principal/es (eg, dominante/s) en bocios multinodulares.

da por ecografía también está indicada en nódulos no palpables de 1 a 1,5 cm, nódulos quísticos (complejos) para asegurar la obtención de muestra del componente sólido, y en nódulos posteriores, retroesternales altos o difíciles de palpar especialmente en pacientes obesos, con desarrollo muscular o componente óseo corporal importante^(215, 450, 451). Los nódulos dominantes de un bocio multinodular deben someterse a PAAF guiada por ecografía a fin de focalizar el procedimiento en el/los los nódulo/s clínicamente sospechoso/s.

I.- Screening de Hipotiroidismo Congénito

La prevalencia del hipotiroidismo congénito primario (HC) (aproximadamente 1:3500 nacimientos) es mayor que la del hipotiroidismo central (hipotálámico o hipofisario) (aproximadamente 1:100.000). La prevalencia es más elevada en ciertos grupos étnicos y en las regiones del mundo con deficiencia de yodo^(476, 477). Durante los últimos 25 años, el screening para el hipotiroidismo congénito se ha realizado en gotas de sangre entera, sobre papel de filtro, utilizando T4T o TSH como ensayos primarios. Esto constituye una práctica establecida en muchos países, como parte de los programas de pesquisa para una diversidad de patologías genéticas. Con el propósito de maximizar su eficiencia, estos programas con frecuencia se centralizan o regionalizan y operan según pautas estrictas con requerimientos de autorización para su concreción. En 1993 la American Academy of Pediatrics y la European Society for Pediatric Endocrinology publicaron recomendaciones para el screening de HC que fueron actualizadas en 1999⁽⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰⁾.

Los laboratorios participantes privados o estatales, deben contar con programas de aseguramiento de calidad aceptables y someterse a evaluaciones de dicha calidad regularmente.

La disgenesia tiroidea provocada por aplasia, hipoplasia o tiroides ectópica es la causa más común de hipotiroidismo congénito y representa aproximadamente el 85% de los casos⁽¹²⁾. Varios centros de screening han informado mutaciones inactivantes en el receptor de TSH, pero, aún se desconoce su prevalencia real. El fenotipo asociado con la resistencia a la TSH es variable pero parece dividirse en dos ti-

pos: parcial y severo. Los individuos con elevación de la TSH debido a una resistencia parcial a la TSH son usualmente eutiroides, presentan T4T normal y en general no necesitan tratamiento de reemplazo con L-T4. En síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas, existe cierta evidencia respecto a la secreción relativa de isoformas de TSH con aumento en la bioactividad [Sección-3 C4(g)ii]⁽²⁴⁴⁾. Otra causa poco frecuente de HC, son mutaciones de los genes que codifican para los factores de transcripción tiroideos, TTF-1, TTF-2 y PAX-8. Estos factores desempeñan un rol fundamental en el control de la morfogénesis, diferenciación y desarrollo normal de la tiroidea fetal, y se unen a los promotores de Tg y TPO para regular la producción de hormona tiroidea.

RECOMENDACIÓN Nº 64. LABORATORIOS QUE REALIZAN SCREENING NEONATAL PARA EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

- Solamente los laboratorios con experiencia en inmunoensayos automatizados, tecnología informática, y personal adecuadamente capacitado deberían manejar muestras en grandes volúmenes para screening de hipotiroidismo congénito.

La interpretación correcta de la función tiroidea del recién nacido, requiere la comprensión de la interacción entre la madre y el feto. El yodo, la hormona liberadora de tirotrófina o TRH, los fármacos antitiroideos y los anticuerpos anti IgG atraviesan la placenta con facilidad. No hay pasaje transplacentario de TSH ni de triyodotironina. Por el contrario, en oposición a lo que se creía anteriormente, en la actualidad se reconoce que la tiroxina, atraviesa la placenta en cantidades suficientes como para proteger al feto hipotiroideo de las consecuencias de la deficiencia de tiroxina, hasta su detección mediante programas de screening neonatal⁽⁴⁸¹⁾. Inmediatamente después del parto se produce un pico de TSH en el neonato durante las primeras 24 horas, supuestamente en respuesta a la exposición al frío. En el recién nacido a término, durante las primeras 48 horas de vida, la tiroxina circulante duplica o triplica su nivel en comparación con los niveles adultos, luego se estabiliza y retorna a los niveles observados en el cordón

en 5-6 días. Este patrón de respuesta, en el niño prematuro es menos marcado y se relaciona inversamente con la inmadurez. Las concentraciones de T4 circulante y de TSH permanecen sobre los niveles de los adultos durante la lactancia y disminuyen en la niñez hasta alcanzar las concentraciones de los adultos después de la pubertad (Tabla 3)⁽⁴²⁾.

1. Criterios que deberían reunir los laboratorios de screening de HC

Solamente los laboratorios con experiencia en inmunoensayos automatizados, que cuenten con tecnología informática y suficiente personal adecuadamente capacitado, deberían realizar screening de hipotiroidismo congénito. Los programas de screening neonatal se basan en grandes números de muestras provenientes de una región relativamente amplia. La logística del transporte de las muestras (es decir, el tiempo de envío postal, las demoras en enviar el material a las salas de maternidad y las demoras en actuar después que se emite el resultado), son factores de tiempo limitantes más significativos que la velocidad de los procedimientos analíticos, para identificar a recién nacidos con riesgo de HC. El screening debería realizarse diariamente para que los resultados estén inmediatamente disponibles y se pueda actuar. El tratamiento debería comenzar lo antes posible, preferentemente dentro de las dos primeras semanas de vida.

El número mínimo de recién nacidos que deberían ser sometidos a screening por año, en un laboratorio especializado es cuestionable, en cuanto a que se alcanza una mayor eficiencia analítica cuando se encuentra un número razonable de casos positivos y, una mayor costo-eficiencia a partir de mayores volúmenes de muestras. El programa de screening debería asegurar que se realice un seguimiento de los neonatos con screening positivo y disponer de mecanismos de accesibilidad a un diagnóstico experimentado. Los laboratorios deberían controlar cuidadosamente la proporción de resultados falsos negativos y positivos y se debería contar con un endocrinólogo pediatra para los controles de seguimiento que aseguren que se ha realizado un diagnóstico y un tratamiento correctos.

2. Estrategias de Screening

Los métodos de screening deberían ser de bajo costo y fáciles de realizar.

La mayoría de los programas de screening para el hipotiroidismo congénito se basan en métodos que eluyen gotas de sangre sobre papel de filtro, extraídas del talón de los recién nacidos. Los reactivos para la determinación de hormonas tiroideas en el eluido generalmente requieren ciertas modificaciones para ser usados en diferentes autoanalizadores para inmunoensayos. Hay dos formas de realizar el screening de función tiroidea en muestras de gotas de sangre, la determinación de T4T o de TSH, como ensayos primarios. Con cualquiera de las dos, los resultados se deberían interpretar utilizando rangos de referencia ajustados para la edad (ver Tabla 3 y Recomendación N°3).

**RECOMENDACIÓN N° 65. PARA LOS
LABORATORIOS QUE REALIZAN ENSAYOS TIROIDEOS
EN NEONATOS E INFANTES**

- Los resultados de los ensayos tiroideos en neonatos e infantes se deben informar con intervalos de referencia específicos para la edad gestacional y para la edad cronológica, respectivamente.
- Cada laboratorio debería establecer sus propios niveles de corte para el método utilizado.

(a) T4T como ensayo primario con determinación confirmatoria de TSH

La mayoría de los programas norteamericanos de screening utilizan un ensayo inicial de T4T, con determinaciones de TSH confirmatorias para muestras con niveles bajos de T4T (habitualmente por debajo del percentilo 10°). Históricamente, este sistema se adoptó porque el tiempo de procesamiento de los primeros ensayos de T4T era marcadamente más corto que el de TSH, los métodos para T4T eran más confiables, el screening se realizaba en un período neonatal más temprano (habitualmente en el primer o segundo día de vida) y el costo de los ensayos de T4T era menor que los de TSH. Aunque se podría determinar T4L, esta determinación no se emplea en general para screening debido a las limitaciones en su sensibilidad derivada del tamaño pequeño de las

muestras que representa la gota de sangre sobre el papel de filtro, y a la elevada dilución que resulta del procedimiento de elución⁽⁴⁸²⁾. El sistema de screening con T4T tiene ciertas ventajas, en particular en los programas donde las muestras se deben extraer en los primeros días del período neonatal. La T4T además está menos influenciada por el aumento de TSH que se produce después de cortar el cordón umbilical y que dura las primeras 24 horas. Ambos factores sugieren que el screening con T4T dará menos resultados falsos positivos cuando es necesario efectuar una pesquisa temprana (antes de las 24 horas). Por otra parte, la T4T puede detectar los casos menos frecuentes de hipotiroidismo central, no detectados con TSH como determinación primaria.

Las desventajas de un screening inicial con T4T consisten en la dificultad de establecer un valor de corte para T4T lo suficientemente bajo como para minimizar los falsos positivos, pero lo suficientemente alto como para detectar hipotiroidismo congénito en los recién nacidos con glándulas tiroideas ectópicas que tuvieran concentraciones de T4T por sobre el percentilo 10°. Por otra parte, es posible observar valores bajos de T4T y valores normales de TSH en una serie de otras situaciones: (a) hipotiroidismo hipotalámico-hipofisario (b) deficiencia de la globulina ligante de tiroxina (TBG) (c) prematuridad (d) enfermedad subyacente o (e) pico de TSH retrasado. En programas donde se llevó a cabo el seguimiento de recién nacidos con hipotiroidismo secundario o terciario, sólo se detectaron 8 casos de 19 mediante screening con T4T, siete se diagnosticaron clínicamente antes del screening y a cuatro no se les realizó seguimiento aunque tenían T4T baja⁽⁴⁸³⁻⁴⁸⁵⁾. La deficiencia de TBG no tiene consecuencias clínicas de manera tal que el tratamiento de esta condición está contraindicado. El screening con T4T también puede ser útil en los infantes con muy bajo peso al nacer (< 1500g) en los que la TSH es normal en el momento habitual de realizar el screening y sólo comienza a elevarse semanas después. Sin embargo, se observan valores más bajos de T4T en los infantes prematuros que en aquellos nacidos a término.

(b) Determinación Primaria de TSH

Europa y gran parte del resto del mundo han adoptado la determinación de TSH como ensayo

primario para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. El screening primario con TSH tiene ventajas sobre el screening con T4T en áreas con deficiencia de yodo, debida que los neonatos son más susceptibles a los efectos de la deficiencia de yodo que los adultos, y estos infantes tienen una mayor frecuencia de niveles elevados de TSH. El screening con TSH permite además evaluar el aporte de yodo en la población de recién nacidos, teniendo en cuenta que muchos países tienen aún deficiencia de yodo⁽⁴⁸⁶⁾. En la actualidad hay muy poca diferencia de costos entre los reactivos para TSH y para T4.

El nivel de corte de TSH usado para recitar al paciente varía con los distintos programas. Algunos programas adoptan un método en dos etapas⁽⁴⁸⁷⁾. Si el infante tiene más de 48 horas de vida y la TSH en la gota de sangre es <10 mUI/L de sangre entera, no se realiza seguimiento. Si la TSH está entre 10 y 20 mUI/L de sangre entera, se le extrae una segunda gota de sangre. La TSH es normal en la mayoría de estas segundas muestras. Sin embargo, si la TSH es >20 mUI/L de sangre entera, el infante es recitado para ser evaluado por un pediatra, y se le realizan otros ensayos de función tiroidea en una muestra de suero. Para muestras extraídas antes de las 48 horas, se deberían usar valores de corte apropiados⁽⁴⁸²⁾. Este sistema asegura que puedan pesquisarse y seguir-

RECOMENDACIÓN Nº 66. PREMATUROS Y ALTA HOSPITALARIA TEMPRANA DE NEONATOS

El aumento de TSH que sigue al corte del cordón umbilical y se mantiene durante las siguientes 24 horas se puede demorar en los prematuros, y por otra parte, puede haber más resultados falsos positivos de TSH cuando se evalúa a los recién nacidos dentro de las primeras 24 horas de vida

- Cuando se usa TSH para evaluar a los prematuros, se recomienda extraer una segunda muestra entre la segunda y la cuarta semana de vida, ya que en algunos casos hay una demora en el aumento de TSH, quizás debida a la inmadurez del mecanismo de autorregulación hipotálamo-hipofiso-tiroideo
- La T4T como ensayo primario puede ofrecer ventajas para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer o cuando el screening sólo se puede realizar dentro de las primeras 24 horas de vida.

se las formas más leves de hipotiroidismo, caracterizadas sólo por un aumento ligero de la TSH, aunque esto produce un número mayor de falsos positivos, que deben ser seguidos a través del sistema. Aunque la mayoría de los resultados por encima de 20 mUI/L se deben a HC, es importante descartar la ingestión materna de fármacos antitiroideos o el uso de soluciones antisépticas con yodo en el parto como causa de aumentos transitorios de TSH.

3. Ensayos de TSH en la Gota de Sangre

Las determinaciones de TSH realizadas en muestras de gotas de sangre se informan en unidades de suero, relacionando los calibradores de sangre entera con los valores séricos como en los programas norteamericanos, o en unidades de sangre entera, como en los programas europeos. Los valores absolutos de TSH son significativamente más bajos con el segundo método porque parte del volumen de la gota está ocupado por los eritrocitos. Esta diferencia al realizar los informes ha creado confusión en el pasado y aún no se ha resuelto completamente. Es necesario aumentar las unidades de sangre entera entre 30 y 50% para aproximarlas a las unidades séricas.

Los ensayos para el screening del HC requieren que se determine la TSH en pequeñas gotas de sangre de entre 3 y 4 mm de diámetro. Los métodos de "tercera generación" IMA para determinar TSH con sensibilidad funcional de 0,02 mUI/L son adecuados para este objetivo [Sección-2 C]. Sin embargo, no todos los fabricantes han desarrollado ensayos de TSH para gota de sangre, ya que se lo considera un mercado especializado y limitado. Los ensayos en microplacas que utilizan señales no isotópicas, como el de fluorescencia de tiempo resuelto, son adecuados para muestras de gotas de sangre y su uso se encuentra generalizado. Una ventaja de estos siste-

mas es que a medida que se realiza la elución de la gota de sangre en microplaca, la TSH de la muestra está disponible para unirse al anticuerpo monoclonal que recubre la pared del pocillo de la placa.

No obstante otros sistemas automáticos que no utilizan microplacas, pueden ser utilizados con éxito para los ensayos de TSH en gotas de sangre. Estos en general, requieren efectuar la elución de la TSH de la gota de sangre en forma separada y medir una muestra del eluido en un autoanalizador para inmunoensayos. Algunos de estos sistemas tienen la ventaja de proporcionar resultados a los 20 minutos, con una velocidad de procesamiento de unos 180 resultados por hora. Estos sistemas además incorporan la identificación de muestras positivas, y de esta manera aumentan la seguridad de la identificación correcta de un resultado elevado. Se ha diseñado la perforación automática del papel de filtro que contiene la gota de sangre para que se puedan leer los códigos de barras ubicados en los tubos de elución o en las microplacas, antes de la perforación. El mismo número de identificación luego se imprime en la tarjeta de papel de filtro del paciente. El autoanalizador lee el mismo código de barras en la etiqueta de los tubos de elución y los resulta-

RECOMENDACIÓN Nº 67. PAÍSES CON DEFICIENCIA DE YODO

- Se recomienda la TSH como ensayo primario en vez de la T4T con TSH confirmatoria en los países que tienen deficiencia leve o moderada de yodo.

RECOMENDACIÓN Nº 68. CRITERIOS DE EFICACIA PARA EL SCREENING DE RECIÉN NACIDOS CON TSH EN GOTAS DE SANGRE

- La sensibilidad funcional del ensayo de TSH debería ser por lo menos de 1,0 mUI/L.
- El coeficiente de variación inter-ensayo debería ser idealmente <10% y no mayor de 20%.
- Las muestras de control de calidad interno deberían cubrir el rango informable y se deberían incluir en cada corrida.
- Al menos una de las muestras de control de calidad debería provenir de un fabricante que no sea el mismo responsable del reactivo de TSH utilizado.
- Los estándares deberían prepararse con sangre entera, es decir ser idénticos a las muestras ensayadas.
- Usar el mismo tipo de papel de filtro para las muestras, estándares y controles.
- Es esencial la participación en programas de control de calidad externos Nacionales e Internacionales. (ver Apéndice B).

dos se imprimen o se cargan en la computadora contra el número exclusivo de identificación, y la información demográfica del paciente si se han ingresado estos datos. Para los laboratorios sin automatización, son aún adecuados los ensayos de TSH que utilizan tubos recubiertos con el anticuerpo pero no son compatibles con muestras a gran escala.

4. Recolección de la Muestra

La técnica para la recolección de muestras de sangre del talón sobre papel de filtro es de máxima importancia. Sólo se debe utilizar papel de filtro que cumpla con las normas de NCCLS ["Blood on Filter Paper For Neonatal Screening Programs" Approved Standard – Tercera edición. LA4-A3, Vol 17 N° 16, octubre 1997. National Committee for Clinical Laboratory Standards] ⁽⁴⁸⁸⁾. Esto requiere un programa continuo de capacitación, protocolos bien redactados y que se establezcan criterios para una recolección adecuada de las muestras.

La decisión con respecto a cuándo obtener la muestra está determinada por los requisitos de otros protocolos de screening y depende de si la extracción se realiza en el hospital o en la casa. En Europa, las muestras se extraen entre las 48 horas y los

8 días después del nacimiento, según la práctica de cada lugar. En muchos programas de screening en Estados Unidos, las presiones económicas que inducen a un alta hospitalaria temprana, determinan que las muestras se extraigan antes de las 48 horas. El momento de recolección de la muestra impacta más en la estrategia de TSH como ensayo primario que en la de T4T porque se produce un aumento de TSH en el momento en que se corta el cordón umbilical. En la mayoría de los recién nacidos el aumento en TSH retorna a los niveles normales dentro de las 24 horas, pero en algunos, la TSH puede permanecer elevada hasta 3 días. Para los prematuros, se recomienda extraer una segunda muestra 2 a 4 semanas después de la primera, ya que en algunos casos hay una demora en la elevación de TSH, quizás debida a la inmadurez del mecanismo de autorregulación hipotálamo-hipofisis tiroideo ⁽⁴⁸⁹⁾.

5. Exámenes confirmatorios

Las mediciones realizadas en eluidos de papel de filtro no son diagnósticas sino que tienen valor de screening solamente y los resultados anormales se deben confirmar con métodos cuantitativos de rutina. Las muestras de sangre para ensayos confirmatorios se deben extraer por punción venosa. En algunos países se recoge al mismo tiempo una muestra de sangre de la madre para evaluar la función tiroidea materna. Específicamente, los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBAb/TSBAb) presentes en las madres con hipotiroidismo (aún cuando estén recibiendo un tratamiento de reemplazo adecuado con L-T4) pueden provocar hipotiroidismo transitorio en los recién nacidos (en 1:180.000 neonatos) ^(301, 490).

Algunos programas en Europa proponen el seguimiento con T4L, TSH y TPOAb en la madre y en el recién nacido. Es importante observar que los niveles de T4L y T4T son más altos en el período neonatal, por lo cual, los resultados dudosos en infantes con hipotiroidismo leve se deberían interpretar usando intervalos de referencia relacionados con la edad para cada ensayo específico. (Tabla 3).

El propósito de los programas de screening de HC es detectar esta patología y comenzar el tratamiento de reemplazo con hormona tiroidea tan

RECOMENDACIÓN N° 69. VALORES DE CORTE DE TSH PARA EL SCREENING DE NEONATOS DE MÁS DE 48 HORAS DE VIDA

Se debería poder identificar si los valores informados corresponden a unidades de sangre entera o de suero. Es necesario aumentar la concentración expresada en unidades de sangre entera entre 30 y 50% para aproximarlas a las expresadas en unidades séricas.

- TSH en gota de sangre inicial < 10 mUI/L de sangre entera: ninguna acción posterior
- TSH en gota de sangre inicial 10-20 mUI/L de sangre entera: repetir la determinación en una segunda gota de sangre.
- TSH en gota de sangre inicial >20 mUI/L de sangre entera: recitar al infante para su evaluación por el endocrinólogo pediatra.

pronto como sea posible (dentro de los 14 días). No obstante, deberían realizarse además ensayos adicionales para determinar la etiología del HC con el propósito de determinar si es transitorio, permanente o debido a causas genéticas (que requieren un asesoramiento adecuado) (Tabla 11). Algunos de estos ensayos necesitan hacerse antes de que se inicie el tratamiento de reemplazo con L-T₄, mientras que otros se pueden realizar durante el tratamiento. En el caso del hipotiroidismo transitorio debido a pasaje transplacentario de TBAb/TsBAb de la madre al niño se indica tratamiento con L-T₄ ya que la presencia de anticuerpos bloqueantes en el neonato inhibe la acción de la TSH y resulta en una concentración reducida de T₄L^(301, 491). Una vez que los anticuerpos se hayan degradado en un período entre tres y seis meses, dependiendo de su concentración, el tratamiento con L-T₄ puede ser discontinuado gradualmente. En los embarazos subsiguientes se

debería evaluar el estado de los anticuerpos tiroideos de la madre, ya que estos anticuerpos pueden persistir por muchos años⁽⁴⁹²⁾.

En muchos casos, en el momento del diagnóstico de HC, es imposible determinar si el hipotiroidismo es permanente o transitorio. Algunos indicadores asociados con patologías transitorias incluyen un nivel de TSH por debajo de 100 mUI/L, sexo masculino, pseudohipoparatiroidismo, nacimiento prematuro, exposición al yodo o administración de dopamina⁽⁴⁸⁴⁾. En estos casos es mejor manejar al paciente como si tuviera hipotiroidismo permanente⁽⁴⁹³⁾. Si el diagnóstico no se ha podido establecer hasta los 2 años de edad, se debe discontinuar el tratamiento con L-T₄ durante un mes y hacer controles con determinaciones seriadas de T₄L y TSH.

6. Ensayos para conocer la Etiología de Hipotiroidismo Congénito

La Tabla 11 muestra los ensayos que se pueden utilizar para establecer el diagnóstico de HC e investigar su etiología. La solicitud de dichos ensayos es responsabilidad del endocrinólogo pediatra y no del programa de screening. La centellografía tiroidea es útil para documentar la presencia de cualquier tejido tiroideo presente y su localización. Las determinaciones de tiroglobulina sérica son más sensibles que la centellografía para la detección de tejido tiroideo residual funcionante y pueden ser normales en casos donde la centellografía no demuestre captación del trazador utilizado. La presencia de glándula tiroidea se determina mejor por ecografía la cual puede realizarse después del inicio del tratamiento. La centellografía con I123 no está disponible en todos los países. Es posible no obtener captación en la centellografía y observar claramente tejido tiroideo en la ecografía. En estos casos, los ensayos deberían dirigirse hacia la búsqueda de un error congénito en la síntesis de T₄ (~ 10% de los casos) o a una causa transitoria como los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH adquiridos por pasaje transplacentario^(301, 491).

Una respuesta >15% en una prueba de descarga de perclorato sugiere un trastorno congénito del metabolismo. Los laboratorios especializados ofrecen ensayos que incluyen determinación de yodu-

RECOMENDACIÓN Nº 70. DETERMINACIONES EN ELUIDOS DE PAPEL DE FILTRO

- Las determinaciones que se realizan en eluidos de papel de filtro no son diagnósticas. Los valores apenas son semi cuantitativos y ayudan a identificar individuos que probablemente presenten hipotiroidismo congénito. Todo resultado anormal en el screening se debe confirmar con ensayos tiroideos cuantitativos en suero.

RECOMENDACIÓN Nº 71. ENSAYOS CONFIRMATORIOS PARA RESULTADOS DE SCREENING (T₄T o TSH) ANORMALES

- Las muestras de sangre del neonato para confirmar un resultado positivo se deberían extraer por punción venosa.
- Algunos programas en Europa proponen ensayos de seguimiento sólo para el infante y en algunos casos también se investiga el estado tiroideo de la madre utilizando determinaciones de T₄L, TSH y TPOAb.
- Verificar la presencia de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH en la madre.
- Usar métodos e intervalos de referencia específicos para la edad para T₄T y TSH.

ria, ensayos para mutaciones en un gen específico como el co-transportador sodio/yodo, TPO o tiroglobulina ⁽⁴⁹⁴⁾. Con mayor frecuencia, pueden ocurrir de-

fectos en la oxidación y organificación del yoduro y defectos de acoplamiento resultantes de una mutación en el gen de TPO. Las mutaciones en el gen de tiroglobulina causan síntesis anormal de tiroglobulina que pueden generar un defecto en la proteólisis y en la secreción de la T4. Las mutaciones en los genes de las deyodinasas provocan defectos en las mismas.

RECOMENDACIÓN Nº 72. DETECCIÓN DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO TRANSITORIO (HC)

Debido a que el HC puede ser transitorio como resultado del pasaje transplacentario de los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH, se recomienda que el diagnóstico se vuelva a evaluar en todos los casos a los 2 años de edad.

- A los 2 años de edad se debería obtener una muestra de sangre para determinaciones basales de T4L y TSH. Discontinuar el tratamiento con L-T4 y volver a evaluar la T4L y la TSH después de 2 semanas. Una tercera evaluación debería efectuarse después de 3 semanas. Prácticamente el 100% de los niños con HC verdadero presentan valores elevados de TSH, después de 2 semanas de la interrupción del tratamiento.

Tabla 11. Procedimientos Diagnósticos para la Evaluación del Hipotiroidismo Congénito (HC)

Para establecer el diagnóstico:

- Recién nacido: TSH
- Madre: TSH
- T4L
- T4L
- TPOAb

Para establecer la etiología:

- Recién nacido:
 - Determinar el tamaño y la posición de la glándula tiroidea mediante:
 - Ecografía
 - Centellografía – con Tc ^{99m} o con I ¹²³
 - Estudios funcionales:
 - Captación de I ¹²³
 - Tiroglobulina sérica (Tg)
 - Sospecha de error congénito en la síntesis de T4:
 - Captación de I ¹²³ y prueba de descarga de perclorato
 - Sospecha de exposición o deficiencia de yodo:
 - Determinación de yodo urinario
- Madre:
 - Presencia de enfermedad autoinmune:
 - Anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb) (si están presentes en la madre, determinarlos en el recién nacido)

7. Seguimiento a Largo plazo de Pacientes con Hipotiroidismo Congénito

La mayoría de los infantes y niños con HC tienen un feed-back hipotálamo-hipofiso-tiroideo normal aunque tienen umbrales más elevados de T4 y TSH (Tabla 3) ⁽⁴³⁾. Los recién nacidos y los niños con diagnóstico de hipotiroidismo congénito deberían evaluarse con frecuencia en los primeros dos años de vida utilizando TSH como determinación primaria y T4L como parámetro secundario, empleando intervalos de referencia adecuados para la edad (Tabla 3) ⁽⁴⁰⁾. En Estados Unidos, la dosis de reemplazo con L-T4 se ajusta para llevar la TSH por debajo de 20 mUI/L y producir un nivel de T4 circulante en la mitad superior del rango de referencia (>10 µg/dl/129 nmol/L) dentro de las dos primeras semanas después de iniciado el tratamiento. Los recién nacidos generalmente se mantienen con una dosis de L-T4 de 10-15 mg /kg de peso corporal/día con control de TSH y T4 cada uno o dos meses. En Europa, se utiliza una dosis única de L-T4 de 50 m/día y las determinaciones de T4 y TSH se realizan después de 2 semanas, y luego mensualmente si es posible. La experiencia ha demostrado que con estas dosis, el tratamiento no necesita ajuste durante los primeros dos años. Los cambios frecuentes de dosis con el objeto de mantener una dosis máxima por kilo de peso corporal pueden provocar una sobredosificación ⁽⁴⁹³⁾.

Una minoría de infantes tratados por HC pareciera presentar una resistencia hipofisaria variable a la hormona tiroidea, con valores de TSH relativamente altos para su concentración de T4L. Aparentemente, esta resistencia mejora con la edad ⁽⁴³⁾. En casos poco frecuentes, el hipotiroidismo transitorio puede derivar del pasaje transplacentario de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH ^(282, 301). Se recomienda la reevaluación del diagnóstico de HC

en todos los casos después de los 2 años de edad. Después que se determinan los niveles basales de T4L y TSH, se discontinúa el tratamiento con L-T4 y se vuelve a evaluar la T4L y la TSH después de dos semanas y una tercera vez después de tres semanas. Prácticamente el 100% de los niños con HC verdadero presentan un claro aumento de TSH después de 2 semanas de la interrupción del tratamiento.

8. Casos no Detectados

Ningún ensayo bioquímico proporciona el 100%

RECOMENDACIÓN Nº 73. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE RECIÉN NACIDOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

- En Europa, se utiliza una dosis única de L-T4 de 50 µg/día para minimizar el riesgo de sobre tratamiento que puede ocurrir con frecuentes cambios de dosis.
- En EE.UU., habitualmente se inicia el tratamiento con L-T4 con dosis de 10-15 µg/kg/día. El objetivo es elevar el nivel de T4 circulante a más de 10 µg/dl al final de la primera semana.
- Durante el primer año de vida, la T4T generalmente se mantiene en la mitad superior del rango de referencia normal (objetivo terapéutico 10-16 µg/dl/ 127-203 nmol/L) y, si se utiliza T4L, los objetivos terapéuticos están entre 1,4 y a 2,3 ng/dl (18 y 30 pmol/L) dependiendo del rango de referencia (Tabla 3).
- Los recién nacidos y los niños con diagnóstico de hipotiroidismo congénito se deberían controlar con frecuencia en los primeros dos años de vida utilizando TSH como determinación primaria y T4L como ensayo secundario, empleando estándares apropiados para la edad.
- Se debería realizar un control cada 1-2 meses durante el primer año de vida, cada 1-3 meses durante el segundo y tercer año y cada 3-6 meses hasta que se complete el crecimiento.
- Si los niveles de T4 circulante se mantienen persistentemente bajos y la TSH se mantiene elevada a pesar de las dosis de reemplazo con L-T4 progresivamente más altas, es importante eliminar primero la posibilidad de falta de cumplimiento con el tratamiento.
- La causa más frecuente de falta de respuesta al tratamiento de reemplazo, ha sido la interferencia en la absorción por compuestos a base de soja. No se debería administrar L-T4 en combinación con ninguna sustancia a base de soja o con medicamentos que contengan hierro.

de exactitud diagnóstica y técnica. Un estudio en los que el screening se realizó después de las dos semanas de vida reveló que no se detectó el 7% de los casos de HC cuando se utilizó T4T como estrategia inicial ni el 3% de los casos con las determinaciones de TSH como estrategia primaria. Se necesitan recomendaciones para manejarse con las implicancias clínicas, económicas y legales de los resultados de screening falsos negativos, y en este sentido considerar si fuera conveniente realizar un segundo control obligatorio a las 2 semanas como se hace en algunos programas.

9. Garantía de Calidad

Todos los programas de screening deberían contar con un sistema continuo de auditoría y publicar un informe anual del resultado de esa auditoría. De esta forma, se podría realizar una evaluación de cada aspecto del screening en relación con patrones de calidad acordados nacionalmente. Aunque en general los laboratorios cumplen con los estándares de calidad ya que participan rutinariamente en programas de control de calidad, las fases pre-y post-analíticas del screening son las que habitualmente reciben menos atención. Los programas de control de calidad deberían contemplar cada una de las siguientes fases:

Preanalítica

- capacitación del personal que realiza la recolección de las muestras
- conservación y transporte oportuno de los papeles de filtro al laboratorio
- relacionar la identificación de la muestra en el papel de filtro con el resultado analítico

Analítica

- mantenimiento y servicio de los equipos
- control de calidad interno de los resultados obtenidos en el papel de filtro
- participación en programas de control de calidad nacionales e internacionales

Post-analítica

- coordinación del seguimiento de los resultados anormales
- ensayos de confirmación cuando corresponda
- conservación y archivo de las muestras para ensayos posteriores

10. Informe Anual

El informe anual debería incluir los aspectos resaltados en la auditoría y mostrar un panorama exhaustivo del screening del HC durante los doce meses previos. El informe debería evaluar la distribución de concentraciones altas de TSH en gotas de sangre, y contar con un sistema para reportar todos los casos de HC verdadero y registrar los casos de aumentos transitorios de TSH. El sistema también debería informar acerca de los casos no detectados. Un programa eficiente de screening depende de una estrecha colaboración entre el laboratorio que lo realiza, los pediatras, los endocrinólogos y todos los que participan en el proceso.

RECOMENDACIÓN Nº 74. PARA LOS MÉDICOS

- Repetir los ensayos cuando el cuadro clínico no concuerde con los resultados del de laboratorio.
- Existen errores potenciales siempre presentes en el screening a los que ningún laboratorio es inmune.
- Mantener un alto grado de vigilancia. A pesar de adoptar todas las medidas de seguridad posibles y de contar con sistemas automatizados, a veces los programas de screening no pueden detectar a niños con hipotiroidismo congénito. No es conveniente quedarse tranquilo con un falso sentido de seguridad por un informe de laboratorio que presenta valores de función tiroidea normal.

SECCIÓN 4. IMPORTANCIA DE LA COLABORACIÓN ENTRE EL LABORATORIO Y LOS MÉDICOS

Los médicos necesitan el respaldo de un laboratorio de alta calidad para un diagnóstico eficiente y un manejo costo-efectivo de los pacientes con problemas tiroideos. Los laboratorios deben ofrecer métodos analíticos que cumplan con ambas cualidades, pero a veces resulta difícil conciliarlas. La costo-efectividad y la calidad en la atención, requieren que el laboratorio satisfaga no sólo las necesidades

de la mayoría, sino también las de grupos reducidos de pacientes con problemas tiroideos inusuales que desafían la exactitud diagnóstica de los diferentes ensayos tiroideos disponibles. La mayoría de los estudios sobre "costo-efectividad" no tienen en cuenta los costos humanos y financieros resultantes de un manejo inadecuado, la duplicación superflua de esfuerzos ni el chequeo innecesario de pacientes con una presentación inusual de la enfermedad tiroidea. Estas presentaciones atípicas, llevan a un gasto de laboratorio desproporcionadamente grande para arribar a un diagnóstico correcto⁽¹⁹⁾. Entre estas presentaciones inusuales se incluyen: alteraciones en la proteínas transportadoras que afectan los ensayos de estimación de Tiroxina libre (T4L), presencia de autoanticuerpos anti-Tiroglobulina (TgAb) que interfieren con las determinaciones de Tg sérica, medicamentos que interfieren con el metabolismo in vivo e in vitro de las hormonas tiroideas, y formas severas de NTI que tienen innumerables efectos sobre los resultados de los ensayos tiroideos.

Es fundamental que los profesionales del laboratorio clínico colaboren activamente con los médicos a fin de optimizar los ensayos tiroideos en función de los pacientes en cuestión. Por ejemplo, si el laboratorio trabaja principalmente con pacientes ambulatorios el efecto de las NTI sobre la determinación de T4L no es tan importante.

Por el contrario, es muy importante excluir en forma precisa una disfunción tiroidea en pacientes hospitalizados. Ciertos medicamentos y otros interferentes pueden afectar más del 10% de los resultados de laboratorio en general, y los ensayos tiroi-

RECOMENDACIÓN Nº 75. PARA LOS LABORATORIOS Y LOS MÉDICOS

- Es fundamental que los profesionales del laboratorio clínico colaboren activamente con los médicos usando todas las herramientas disponibles para seleccionar los ensayos tiroideos más adecuados para los pacientes en cuestión.
- Una colaboración activa entre el laboratorio y el médico garantiza que ensayos de alta calidad y al mismo tiempo costo-efectivos, se realicen en una secuencia lógica para evaluar las presentaciones inusuales de la enfermedad tiroidea, e investigar los resultados discordantes.

deos no son la excepción ^(67, 68, 98). Ello significa que en la práctica clínica se encuentran con frecuencia resultados discordantes, que necesitan ser cuidadosamente interpretados mediante un abordaje conjunto entre el laboratorio que los genera y el médico que maneja al paciente con enfermedad tiroidea supuesta o confirmada.

A. Qué deberían esperar los médicos de los laboratorios clínicos

Los médicos dependen del laboratorio para la obtención de resultados exactos de los ensayos y para interpretar los resultados discordantes, ya sea que los ensayos se realicen en el mismo laboratorio o se deriven a un laboratorio de referencia. Es particularmente importante que el laboratorio aporte los datos disponibles sobre la interacción de medicamentos, los intervalos de referencia, las sensibilidades funcionales, los límites de detección, y las posibles interferencias que afecten a los métodos utilizados. El laboratorio, debería, además, abstenerse de efectuar modificaciones frecuentes o sin previo aviso en los métodos de ensayo e interactuar estrechamente con los médicos antes de introducir algún cambio. También debería estar preparado para colaborar con los médicos en validar clínicamente los datos obtenidos con el nuevo método, y para aportar no sólo evidencia de la superioridad del método propuesto en relación con el anterior sino, en caso necesario, ofrecer un factor de conversión. Tanto el valor diagnóstico como el costo asociados a las estrategias de usar ensayos confirmatorios (por ejemplo, la determinación sistemática de T3L cuando el valor de T4L está elevado, o de T4L cuando el valor de TSH es anormal) son, por lo general, específicos de cada lugar ⁽⁴⁹⁵⁾. En Estados Unidos, la ley establece que los laboratorios sólo pueden implementar ensayos confirmatorios luego de consultar a los médicos que utilizan sus servicios.

Los médicos deberían esperar que el laboratorio clínico con el que trabajan establezca una relación con un laboratorio de referencia y/u otro laboratorio local que realice ensayos tiroideos con métodos de otro fabricante. La nueva medición de la muestra con un método alternativo es esencial para determinar si un resultado discordante fue causado por un

problema técnico, una sustancia interferente en la muestra o una situación clínica rara (Recomendación 7 y Tabla 1).

El laboratorio debería establecer y mantener una relación activa con los laboratorios de referencia para garantizar la disponibilidad de ensayos tiroideos especializados de alta calidad como por ejemplo tiroglobulina (Tg), anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPOAb) y anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb). Además, se debería contar con un laboratorio de referencia que realice determinaciones de T4L mediante una técnica de separación física como la diálisis de equilibrio. La determinación de T4L por diálisis de equilibrio puede ser necesaria para diagnosticar enfermedad tiroidea en pacientes con alte-

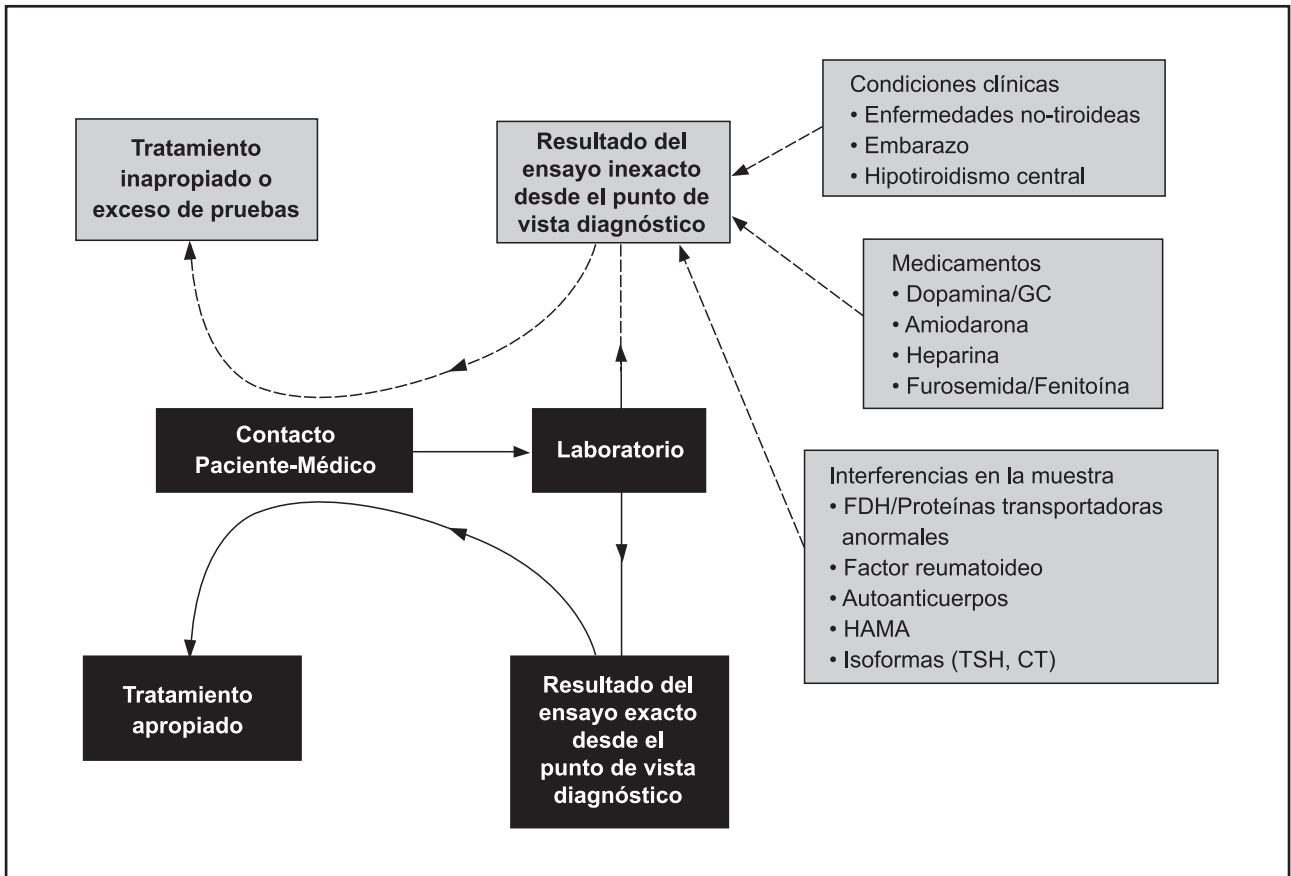
RECOMENDACIÓN Nº 76. POSIBILIDAD DE REEVALUACIÓN DE LAS MUESTRAS. UN DERECHO DEL PACIENTE

- Los médicos deberían tener la posibilidad de enviar muestras de prueba a otros laboratorios (que no sean aquel con el que trabajan habitualmente) si los resultados no son válidos o significativos desde el punto de vista diagnóstico.
- También deberían tener la posibilidad de solicitar a su laboratorio habitual que envíe una muestra a otro laboratorio para que sea evaluada con un método de otro fabricante si los resultados no concuerdan con el cuadro clínico.

RECOMENDACIÓN Nº 77. PARA LOS FABRICANTES

Los fabricantes deberían cooperar estrechamente con los laboratorios que usan sus productos. Deberían:

- Informar rápidamente a todos los usuarios si hubiera problemas con los reactivos y las interferencias inherentes al método, y recomendar cómo minimizar el impacto clínico del problema.
- La composición de los equipos de reactivos no debería ser cambiada sin informar previamente a los usuarios, aún cuando el objetivo fuera reducir la interferencia. Si el procedimiento tiene que cambiarse, el cambio debería indicarse en la etiqueta del equipo mediante un número de versión.

Fig. 12. Posibles consecuencias de ensayos tiroideos erróneos.

raciones en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas que interfieran con los ensayos automatizados de estimación de T4L que realizan la mayoría de los laboratorios clínicos. En algunos casos puede ser necesaria la asistencia de un laboratorio de diagnóstico molecular capaz de identificar las mutaciones genéticas de la resistencia a las hormonas tiroideas o de una hiperplasia o cáncer medular de tiroides.

Como se observa en la Tabla 1 y en la Figura 11, algunas situaciones clínicas, medicamentos e interferencias en la muestra pueden generar un resultado inexacto, lo cual puede llevar a ensayos excesivos o a tratamientos inadecuados, o, en el caso del hipotiroidismo central, enmascarar la necesidad de tratamiento. Algunas interpretaciones incorrectas que pueden provocar errores graves se enuncian en

la Recomendación N^o 79.

Los fabricantes tienen la responsabilidad de evaluar sus métodos en forma exhaustiva y cooperar estrechamente con los laboratorios que usan sus productos. Específicamente deberían, comunicar de inmediato a todos los usuarios los problemas que se susciten con los reactivos o las interferencias asociadas al método, si se conocen, y hacer recomendaciones para minimizar el impacto clínico del problema. Deberían abstenerse de modificar la composición de los equipos de reactivos, aún si su objetivo fuera minimizar la interferencia, sin informar a los usuarios; y permitir que tengan suficiente tiempo para efectuar estudios de correlación con el método anterior. Si el procedimiento tiene que modificarse, debería indicarse en la etiqueta del equipo mediante un número de versión.

B. Qué deberían esperar los laboratorios de los médicos

El laboratorio debería esperar idealmente que los médicos acompañen la muestra enviada con la información clínica relevante y que entendieran claramente las limitaciones de los ensayos tiroideos. Por ejemplo, en algunos casos, los médicos deberían notar que en pacientes con hipotiroidismo central puede producirse una desconexión entre la actividad inmunológica y la actividad biológica de la TSH. Ello puede deberse a una disfunción hipofisaria en la que una forma inmunorreactiva de la TSH tenga deteriorada su bioactividad ^(197, 238).

El médico debería saber que el uso de algunos medicamentos puede producir resultados anómalos en los ensayos tiroideos, y que la eficiencia diagnóstica de los mismos en pacientes afectados por NTI depende del método. Sin información clínica, el laboratorio no puede apreciar las consecuencias de un error diagnóstico ⁽¹⁹¹⁾. Un error de interpretación en los resultados por un desequilibrio transitorio entre la T4L y la TSH séricas debido a un tratamiento reciente para el hipo o el hipertiroidismo, puede tener consecuencias significativas.

Sin una estrecha colaboración entre el laboratorio y los médicos, la calidad del servicio que pres-

RECOMENDACIÓN N° 78. PARA LOS LABORATORIOS

- Cada laboratorio clínico debería relacionarse con otro laboratorio que utilice un método de otro fabricante. Una nueva determinación del analito en muestras que presentan resultados discordantes con un método alternativo, es fundamental para determinar si ese resultado es causado por una sustancia interferente en la muestra o por una "verdadera" enfermedad (Tabla 1).
- Los laboratorios deberían estar en condiciones de brindar a los médicos detalles de los fundamentos del método usado, de la sensibilidad funcional, de la precisión inter-ensayo, de las interferencias y de todo desvío asociado a ese u otros métodos, e informar si los ensayos se realizan en esos laboratorios o se derivan a un laboratorio de referencia.

te el laboratorio en el diagnóstico, indudablemente será subóptima. Esto se comprueba especialmente en países como Estados Unidos, donde los laboratorios rara vez reciben datos clínicos del paciente o de su medicación junto con la muestra. La imposibilidad del laboratorio de realizar la comprobación clínica de la validez del resultado informado (es decir, relacionarlo con la historia clínica y con los medicamentos del paciente) puede ocasionar errores de interpretación, especialmente cuando los médicos no están familiarizados con las limitaciones técnicas ni con las interferencias que afectan el ensayo.

RECOMENDACIÓN N° 79. ERRORES DE INTERPRETACIÓN QUE PUEDEN PROVOCAR ERRORES MÉDICOS GRAVES

Cuando los médicos o los profesionales del laboratorio no son conscientes de las limitaciones de los métodos, pueden surgir graves errores médicos:

- Ablación tiroidea innecesaria por niveles elevados de hormonas tiroideas producidos por HDF, presencia de autoanticuerpos anti-hormona tiroidea o resistencia a las hormonas tiroideas.
- Omisión del diagnóstico de "T3-toxicosis" en un paciente anciano débil afectado por NTI.
- Tratamiento inadecuado de un paciente hospitalizado por hipo o hipertiroidismo en base a ensayos tiroideos anómalos provocados por NTI o interferencia medicamentosa.
- Omisión del diagnóstico de hipotiroidismo central por haberse informado un nivel normal de TSH inmunorreactiva pero correspondiente a una isoforma biológicamente inactiva.
- Desconocimiento de enfermedad recurrente o metastásica en un paciente con cáncer de tiroides debido a un valor de Tg sérica demasiado bajo o indetectable por interferencia de anticuerpos anti-Tiroglobulina (TgAb) o por efecto "hook" (gancho) cuando se mide por IMA.
- Desconocimiento de que una tirotoxicosis neonatal puede estar enmascarada por el pasaje transplacentario de medicamentos antitiroideos suministrados a la madre con enfermedad de Graves.

Apéndice A: Revisores de la Monografía

Robert Adler, M.D.

Medical College of Virginia, VA, EE.UU.

Gisah Amaral de Carvalho, MD, Ph.D

Hospital de Clinicas, Universidade Federal do Parana, Brasil

Nobuyuki Amino, M.D.

Osaka University Graduate School of Medicine, Japón

Claudio Aranda, Bioch. Spec.

Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

Jack H. Baskin M.D., F.A.C.E

Florida Thyroid & Endocrine Clinic, Orlando, FL, EE.UU.

Graham Beastall, Ph.D

Edinburgh Royal Infirmary NHS Trust, Scotland, Reino Unido

Geoff Beckett Ph.D., F.R.C.Path

Edinburgh Royal Infirmary NHS Trust, Scotland, Reino Unido

Liliana Bergoglio, Bioch.Spec.

Hospital N. de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

Roger Bertholf, Ph.D., DABCC, FACB

University of Florida Health Science Center, Jacksonville, FL, EE.UU.

Thomas Bigos, M.D., Ph.D.

Maine Medical Center, MA, EE.UU.

Manfred Blum, M.D.

New York University Medical Center, New York, NY, EE.UU.

Gustavo Borrajo, M.D.

Detección de Errores Congénitos, Fundación Bioquímica Argentina, La Plata, Argentina

Irv Bromberg, M.D., C.M.

Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canadá

Rosalind Brown, M.D.

University of Massachusetts Medical School, Worces-

ter, MA, EE.UU.

Bo Youn Cho

Asan Medical Center, Seoul, Corea

Nic Christofides, Ph.D.,

Ortho-Clinical Diagnostics, Cardiff CF14 7YT, Gales, Reino Unido.

Orlo Clark, M.D.

UCSF/ Mount Zion Medical Center, San Francisco, CA, EE.UU.

Rhonda Cobin, M.D.

Midland Park, NJ, EE.UU.

David Cooper, M.D.

Sinai Hospital of Baltimore, Baltimore, MD, EE.UU.

Gilbert Cote, M.D.

UT MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, EE.UU.

Marek Czarkowski, M.D.

Varsovia, Polonia

Gilbert Daniels, M.D.

Massachusetts General Hospital, Boston, MA, EE.UU.

Catherine De Micco, M.D.

University of the Medeterranea Medical School, Marsella, Francia

D.Robert.Dufour, M.D.

VA Medical Center, Washington DC, EE.UU.

John Dunn, M.D.

University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA, EE.UU.

Joel Ehrenkranz, M.D.

Aspen, CO, EE.UU.

David Endres, PhD,

University of Southern California, Los Angeles, CA, EE.UU.

Carol Evans, BSc., MSc., Ph.D, MRcPath.

University Hospital of Wales, Reino Unido

Shireen Fatemi, M.D.

Kaiser Permanente of Southern California, Panorama City, CA, EE.UU.

J. Douglas Ferry, Ph.D.,

Beaumont Hospital, Southfield, MI, EE.UU.

Jayne Franklyn, M.D. Ph.D. F.R.C.P.

Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, Reino Unido

Jeffery Garber M.D.

Harvard Vanguard Medical Associates, Boston, MA, EE.UU.

Daniel Glinoyer, M.D.

University Hospital St.Pierre, Bruxelles, Bélgica

Timothy Greaves, M.D., F.A.C.P.

LAC-USC Medical Center, Los Angeles, CA, EE.UU.

B.J. Green

Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.

Ian Hanning, BSc., MSc.,MRCPATH

Hull Royal Infirmary, Hull, Reino Unido

Charles D. Hawker, Ph.D., MBA

Salt Lake City, UT, EE.UU.

Georg Hennemann, M.D.

Erasmus University, Rotterdam, Holanda

Tien-Shang Huang, M.D.

College of Medicine, National Taiwan University, Taiwán

James Hurley, M.D.

New York Presbyterian Hospital, New York, NY, EE.UU.

William L Isley, MD

University of Missouri, Kansas City, MO, EE.UU.

Lois Jovanovic, MD

Sansum Medical Research Institute, Santa Barbara, CA, EE.UU.

George Kahaly M.D.

Gutenberg University Hospital, Mainz, Alemania

Laurence Kaplan, Ph.D.

Bellevue Hospital, New York, EE.UU.

Elaine Kaptein, M.D.

University of Southern California, Los Angeles, CA, EE.UU.

J. H. Keffer, M.D.

Melbourne Beach, FL, EE.UU.

Pat Kendall-Taylor, M.D.

Newcastle on Tyne, England, Reino Unido

Leonard Kohn, M.D.

Ohio University College of Osteopathic Medicine Athens, OH, EE.UU.

Annie Kung, M.D.

The University of Hong Kong, Hong Kong

Paul Ladenson, M.D.

Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, EE.UU.

Peter Laurberg, M.D.

University of Aalborg, Aalborg, Dinamarca

P. Reed Larsen, M.D. FACP, FRCP

Harvard Medical School, Boston, MA, EE.UU.

John Lazarus, M.A. M.D., F.R.C.P.

University of Wales College of Medicine, Cardiff, Gales, Reino Unido

Charles Lewis, Jr., Ph.D.

Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.

Jon LoPresti, M.D., Ph.D.

University of Southern California, Los Angeles, CA, EE.UU.

Gustavo Maccallini, Bioch. Spec.

Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

Rui Maciel, M.D., Ph.D.

Department of Medicine, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil

Susan J. Mandel, MD, MPH

Hospital of the University of Pennsylvania, Pennsylvania, EE.UU.

Geraldo Medeiros-Neto, M.D.

Hospital das Clinicas, Sao Paulo, Brasil

Jorge H. Mestman, M.D.

University of Southern California, Los Angeles, CA, EE.UU.

Greg Miller M.D.

Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, EE.UU.

James J. Miller, Ph.D., DABCC, FACB

University of Louisville, Kentucky, EE.UU.

Marvin Mitchell, M.D.

University Massachusetts Medical Center, Jamaica Plain, MA, EE.UU.

John Morris, M.D.

Mayo Clinic, Rochester, MN, EE.UU.

Jerald C. Nelson, M.D.

Loma Linda University, California, EE.UU.

John T. Nicoloff, M.D.

University of Southern California, Los Angeles, CA, EE.UU.

Hugo Niepomnische, M.D.

Hospital de Clinicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Ernst Nystrom, M.D.

University of Goteborg, Suecia

Richard Pikner, M.D.

Charles University, Plzen, República Checa

Frank Quinn, Ph.D.

Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.

Peter Raggatt, M.D.

Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido

Robert Rude, M.D.

University of Southern California, Los Angeles, CA, EE.UU.

Jean Ruf, M.D.

Department of Biochemistry & Molecular Biology, Marsella, Francia

Remy Sapin, Ph.D.

Institut de Physique Biologique, Estrasburgo, Francia

Gerardo Sartorio, Bioch. Spec.

Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Steven I. Sherman, M.D.

MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, EE.UU.

Peter A. Singer, M.D.

University of Southern California, Los Angeles, CA, EE.UU.

Stephen Spalding, M.D.

VA Medical Center, Buffalo, NY, EE.UU.

Martin I. Surks, M.D.

Montefiore Medical Center, Bronx, NY, EE.UU.

Brad Therrell, Ph.D.

National Newborn Screening and Genetics Resource Center, Austin, TX, EE.UU.

Anthony D. Toft, M.D.

Edinburgh Royal Infirmary NHS Trust, Scotland, Reino Unido

Toni Torresani M.D.

University Children's Hospital, Zürich, Suiza

R. Michael Tuttle, M.D.,

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, EE.UU.

Hidemasa Uchimura, M.D.

Department of Clinical Pathology, Kyorin University, Japón

Greet Van den Berghe M.D., Ph.D.

Department of Intensive Care Medicine, University of Leuven, Leuven, Bélgica

Lester Van Middlesworth, M.D., Ph.D.

University of Tennessee, Memphis, TN, EE.UU.

Paul Verheecke, M.D.

Centraal Laboratorium, Hasselt, Bélgica

Paul Walfish, C.M., M.D.,

University of Toronto, Ontario, Canadá

John P. Walsh, F.R.A.C.P. Ph.D.,

Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, WA, Australia

Barry Allen Warner, D.O.

University of South Alabama College of Medicine, Mobile, AL, EE.UU.

Joseph Watine PharmD,

Laboratoire de biologie polyvalente, Hôpital Général, Rodez, Francia

Anthony P. Weetman, M.D.

Northern General Hospital, Sheffield, Reino Unido

Thomas Williams, M.D.

Methodist Hospital, Omaha, NE, EE.UU.

Ken Woeber, M.D.

UCSF, Mount Zion Medical Center, San Francisco, CA, EE.UU.

Nelson G. Wohlk MD,

Hospital del Salvador, Santiago, Chile

Apéndice B: Programas de Control de Calidad Externos para el Screening de Neonatos

- Australasia-Australasian Quality Assurance Program, National Testing Center 2nd Floor, National Women's Hospital, Claude Road, Epsom, Auckland, Nueva Zelanda.
 - Europa-Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie eV, Im Muhlenbach 52a, D-53127 Bonn, Alemania.
 - América Latina – Programa de Evaluación Externa de Calidad para Pesquisa Neonatal (PEEC). Fundación Bioquímica Argentina. Calle 6 # 1344. (1900) La Plata, Argentina
 - United Kingdom External Quality Assurance Scheme, Wolfson EQA laboratory, PO Box 3909, Birmingham, B15 2UE, Reino Unido.
 - EE.UU.-Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 4770 Buford Highway NE, Atlanta, GA 30341-3724, EE.UU..
- (El programa UK NEQAS es el único que aplica un cargo a los participantes).

Apéndice C: Glosario de Abreviaturas

En el texto, algunas abreviaturas han sido traducidas al español de una manera que refleje su utilización más corriente, y se las menciona en el glosario en ambos idiomas.

- AIH** = Amiodarone-Induced Hyperthyroidism: Hipertiroidismo inducido por amiodarona (HIA)
- AITD** = Autoimmune Thyroid Disease: Enfermedad tiroidea autoinmune
- ANS** = 8-Anilino-1-Napthalene-Sulphonic Acid: ácido 1,8 anilino naftaleno sulfónico
- ATD** = Anti-Thyroid Drug Treatment: Tratamiento con fármaco anti tiroideo
- CT** = Calcitonin: Calcitonina
- CV** = Coefficient of Variation: Coeficiente de variación
- DTC** = Differentiated Thyroid Carcinoma: Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)
- FDH** = Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia: Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar
- FFA** = Free Fatty Acids: Ácidos grasos libres
- FMTC** = Familial Medullary Thyroid Carcinomas: Carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF)
- FNA** = Fine Needle Aspiration: Punción aspirativa con aguja fina (PAAF)
- HAAA** = Human anti_animal antibodies: Anticuerpos heterofílicos (humanos anti animal)
- HAMA** = Human anti_mouse antibodies: Anticuerpos heterofílicos (humanos anti ratón)
- T3L** = T3 libre
- T4L** = T4 libre
- HCC** = C-cell Hyperplasia: Hiperplasia de células C
- HCG** = Human chorionic gonadotropin: Gonadotropina coriónica humana
- IMA** = Immunometric Assay: Ensayo inmunométrico
- L-T4** = Levotiroxina
- MEN** = Multiple Endocrine Neoplasia: Neoplasia endócrina múltiple (NEM)
- MTC** = Medullary Thyroid Carcinoma: Carcinoma medular de tiroides (CMT)
- NIS** = Sodium Iodide Symporter: Co-transporta-

	dor Na ⁺ /I-		
NTI =	Nonthyroidal Illness: Enfermedad no tiroidea	TgAb =	Thyroglobulin Autoantibody: Autoanticuerpos anti tiroglobulina
PBI =	Protein-bound Iodine: Yodo unido a proteínas	TPO =	Thyroid Peroxidase: Peroxidasa tiroidea
Pg =	Pentagastrina	TPOAb =	Thyroid Peroxidase Autoantibody: Autoanticuerpos anti-peroxidasa tiroidea
PTH =	Parathyroid Hormone: Hormona Paratiroidea	TBAb/ =	Anticuerpo bloqueante del receptor
RT3 =	T3 inversa (T3R)	TSBAb	de TSH
RET =	RET Proto-oncogene: proto-oncogen RET	TBII =	TSH Binding Inhibitory Immunoglobulins: Inmunoglobulinas que inhiben la unión de TSH (ensayo de radioreceptor)
rhTSH =	Recombinant human TSH: TSH recombinante humana	TRAb =	TSH Receptor Antibody. Anticuerpo anti-receptor de la TSH
RIA =	Radioinmunoensayo	TRH =	Thyrotropin Releasing Hormone: Hormona liberadora de TSH
T4 =	Tiroxina	TSAb =	Thyroid Stimulating Antibody: Anticuerpo estimulante tiroideo
T3 =	Triyodotironina	TSH =	Thyroid Stimulating Hormone (Thyrotropin): Hormona estimulante de la tiroides (Tirotrófina)
TBG =	Thyroxine Binding Globulin: Globulina fijadora de tiroxina	WHO =	World Health Organization: Organización Mundial de la Salud (OMS)
TBPA =	Thyroxine Binding Prealbumin: Prealbúmina fijadora de tiroxina		
T4T =	Total Thyroxine: Tiroxina total		
T3T =	Total Triiodothyronine: Triyodotironina total		
TTR =	Transtiretina		
Tg =	Tiroglobulina		

Apéndice D: Agradecimiento

La publicación de estas recomendaciones en idioma Español fue autorizada por la National Academy of Clinical Biochemistry (www.nacb.org)

Agradecemos el respaldo del Laboratorio Abbott Int. para la difusión de esta Monografía en idioma Español.

Referencias Bibliográficas

1. **Nohr SB, Laurberg P, Borlum KG, Pedersen Km, Johannesen PL, Damm P.** Iodine deficiency in pregnancy in Denmark. Regional variations and frequency of individual iodine supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:350-3.
2. **Glinoe D.** Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001;11:471-81.
3. **Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF et al.** Iodine nutrition in the Unites States. *Trends and*

- public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3398-400.
4. **Wartofsky L, Glinoe D, Solomon d, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y et al.** Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid* 1990;1:129-35.
 5. **Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G et al.** Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808-12.
 6. **Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG et al.** Treatment Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Well-differentiated Thyroid Cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72.
 7. **Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA and Clayton RN.** Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *Br Med J* 1996;313:539-44.
 8. **Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M and Orgiazzi J.** Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998;139:584-6.
 9. **Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH et al.** AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma. *Endocrine Pract* 2001;7:203-20.
 10. **Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG et al.** American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160:1573-5.
 11. **Brandi ML, Gagel RJ, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al.** Consensus Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
 12. **Werner and Ingbar's "The Thyroid".** A Fundamental and Clinical Text. Lippincott-Raven, Philadelphia 2000. Braverman LE and Utiger RD eds.
 13. **DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G, eds.** *The Thyroid and Its Diseases.* (www.thyroid-manager.org) 2000.
 14. **Piketty ML, D'Herbomez M, Le Guillouzic D, Lebtahi R, Cosson E, Dumont A et al.** Clinical comparison of three labeled-antibody immunoassays of free triiodothyronine. *Clin Chem* 1996;42:933-41.
 15. **Sapin R, Schlienger JL, Goichot B, Gasser F and Grucker D.** Evaluation of the Elecsys free triiodothyronine assay; relevance of age-related reference ranges. *Clin Biochem* 1998;31:399-404.
 16. **Robbins J.** Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In "Hormones in Blood". Academic Press, London 1996. Gray CH, James VHT, eds. pp 96-110.
 17. **Demers LM.** Thyroid function testing and automation. *J Clin Ligand Assay* 1999;22:38-41.
 18. **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.
 19. **Wardle CA, Fraser WD and Squire CR.** Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001;357:1013-4.
 20. **Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D et al.** Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to sub-normal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453-60.
 21. **Meikle, A. W., J. D. Stringham, M. G. Woodward and J. C. Nelson.** Hereditary and environmental influences on the variation of thyroid hormones in normal male twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:588-92.
 22. **Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH and Laurberg P.** Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068-72.
 23. **Cooper, D. S., R. Halpern, L. C. Wood, A. A. Levin and E. V. Ridgway.** L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.

24. **Biondi B, Fazio E, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A et al.** Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;2064-7.
25. **Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A and Witteman JCM.** Subclinical Hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
26. **Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperigos G, Mitsibounas D, Mantzos E, Adamopoulos P et al.** High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998;138:141-5.
27. **Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC and Weintraub BD.** Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocrine Rev* 1996;17:610-38.
28. **Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL and Weintraub BD.** Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 76 1999; 1089-94.
29. **Oliveira JH, Persani L, Beck-Peccoz P and Abucham J.** Investigating the paradox of hypothyroidism and increased serum thyrotropin (TSH) levels in Sheehan's syndrome: characterization of TSH carbohydrate content and bioactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1694-9.
30. **Uy H, Reasner CA and Samuels MH.** Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Amer J Med* 1995;99:173-9.
31. **Hershman JM, Pekary AE, Berg L, Solomon DH and Sawin CT.** Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:823-8.
32. **Fraser CG.** Age-related changes in laboratory test results. Clinical applications. *Drugs Aging* 1993;3:246-57.
33. **Fraser CG.** 2001. *Biological Variation: from principles to practice.* AACC Press, Washington DC.
34. **Drinka PJ, Siebers M and Voeks SK.** Poor positive predictive value of low sensitive thyrotropin assay levels for hyperthyroidism in nursing home residents. *South Med J* 1993;86:1004-7.
35. **Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Rodgers H et al.** The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty year follow up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
36. **Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM et al.** Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991;151:165-8.
37. **Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P and Franklyn JA.** Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year study. *Lancet* 2001;358:861-5.
38. **Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT and Carlton EI.** Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr* 1993;123:899-905.
39. **Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI and Nelson JC.** Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995;126:122-7.
40. **Lu FL, Yau KI, Tsai KS, Tang JR, Tsao PN and Tsai WY.** Longitudinal study of serum free thyroxine and thyrotropin levels by chemiluminescent immunoassay during infancy. *Taiwan Erh K'o i Hseh Hui Tsa Chih* 1999;40:255-7.
41. **Zurakowski D, Di Canzio J and Majzoub JA.** Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin and free thyroxine. *Clin Chem* 1999;45:1087-91.
42. **Fisher DA, Nelson JC, Carlton Ei and Wilcox RB.** Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 2000;10:229-34.
43. **Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI and Goshi JH.** The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated con-

- genital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2722-7.
44. **Penny R, Spencer CA, Frasier SD and Nicoloff JT.** Thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroglobulin (Tg) levels decrease with chronological age in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:177-80.
 45. **Verheecke P.** Free triiodothyronine concentration in serum of 1050 euthyroid children is inversely related to their age. *Clin Chem* 1997;43:963-7.
 46. **Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A et al.** Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-87.
 47. **Glinoe D.** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrinol Rev* 1997;18:404-33.
 48. **Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P et al.** A longitudinal study of serum TSH and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol* 1982;101:531-7.
 49. **Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS et al.** Amelioration of some pregnancy associated variation in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1078-83.
 50. **Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM and Laurberg P.** Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: Is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3191-8.
 51. **Panesar NS, Li CY and Rogers MS.** Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001;38:329-32.
 52. **Nissim M, Giorda G, Ballabio M, D'Alborton A, Bochicchio D, Orefice R et al.** Maternal thyroid function in early and late pregnancy. *Horm Res* 1991;36:196-202.
 53. **Talbot JA, Lambert A, Anobile CJ, McLoughlin JD, Price A, Weetman AP et al.** The nature of human chorionic gonadotrophin glycoforms in gestational thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 2001;55:33-9.
 54. **Jordan V, Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Larsen PD, Stone PR et al.** Acidic isoforms of chorionic gonadotrophin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. *Clin Endocrinol* 1999;50:619-27.
 55. **Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE and Hershman JM.** The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1333-7.
 56. **Hershman JM.** Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9:653-7.
 57. **McElduff A.** Measurement of free thyroxine (T4) in pregnancy. *Aust NZ J Obst Gynecol* 1999;39:158-61.
 58. **Christofides, N., Wilkinson E, Stoddart M, Ray DC and Beckett GJ.** Assessment of serum thyroxine binding capacity-dependent biases in free thyroxine assays. *Clin Chem* 1999;45:520-5.
 59. **Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M.** Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest* 1991;14:1-9.
 60. **Stockigt JR.** Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001;30:265-89.
 61. **Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW and Brent GA.** Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *NEJM* 1990;323:91-6.
 62. **Burrow GN, Fisher DA and Larsen PR.** Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
 63. **Pop VJ, De Vries E, Van Baar AL, Waelkens JJ, De Rooy HA, Horsten M et al.** Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3561-6.
 64. **Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, K. G. Williams JR, Gagnon J, O'Heir CE et al.** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *NEJM* 1999;341:549-55.

65. **Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ et al.** Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50:147-8.
66. **Radetti G, Gentili L, Paganini C, Oberhofer R, Deluggi I and Delucca A.** Psychomotor and audiological assessment of infants born to mothers with subclinical thyroid dysfunction in early pregnancy. *Minerva Pediatr* 2000;52:691-8.
67. **Surks MI and Sievert R.** Drugs and thyroid function. *NEJM* 1995;333:1688-94.
68. **Kailajarvi M, Takala T, Gronroos P, Tryding N, Viikari J, Irjala K et al.** Reminders of drug effects on laboratory test results. *Clin Chem* 2000;46:1395-1400.
69. **Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD et al.** The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol* 1989;121:95-100.
70. **Samuels MH and McDaniel PA.** Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3700-4.
71. **Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB and Nicoloff JT.** Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:387-93.
72. **Geffner DL and Hershman JM.** Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992;93:61-8.
73. **Meurisse M, Gollogly MM, Degauque C, Fumal I, Defechereux T and Hamoir E.** Iatrogenic thyrotoxicosis: causal circumstances, pathophysiology and principles of treatment- review of the literature. *World J Surg* 2000;24:1377-85.
74. **Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartelena L, Braverman LE and Pinchera A.** Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987;26:158-71.
75. **Martino E, Bartelena L, Bogazzi F and Braverman LE.** The effects of amiodarone on the Thyroid. *Endoc Rev* 2001;22:240-54.
76. **Daniels GH.** Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3-8.
77. **Harjai KJ and Licata AA.** Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
78. **Caron P.** Effect of amiodarone on thyroid function. *Press Med* 1995;24:1747-51.
79. **Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE and Martino E.** Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:423-7.
80. **Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP and Bennet WM.** Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol* 2002;56:33-8.
81. **Lazarus JH.** The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:909-13.
82. **Kusalic M and Engelsmann F.** Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psych Neurosci* 1999;24:227-33.
83. **Oakley PW, Dawson AH and Whyte IM.** Lithium: thyroid effects and altered renal handling. *Clin Toxicol* 2000;38:333-7.
84. **Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST and Cavalieri RR.** Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1259-64.
85. **Iitaka M, Kawasaki S, Sakurai S, Hara Y, Kuriyama R, Yamanaka K et al.** Serum substances that interfere with thyroid hormone assays in patients with chronic renal failure. *Clin Endocrinol* 1998;48:739-46.
86. **Bowie LJ, Kirkpatrick PB and Dohnal JC.** Thyroid function testing with the TDx: Interference from endogenous fluorophore. *Clin Chem* 1987;33:1467.
87. **DeGroot LJ and Mayor G.** Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. *Amer J Med* 1992;93:558-64.
88. **Kaptein EM.** Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996;17:45-63.
89. **Van den Berghe G, De Zegher F and Bouillon R.** Acute and prolonged critical illness as different

- neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-34.
90. **Van den Berhe G.** Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000;143:1-13.
 91. **Wartofsky L and Burman KD.** Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocrinol Rev* 1982;3:164-217.
 92. **Spencer CA, Eigen A, Duda M, Shen D, Qualls S, Weiss S et al.** Sensitive TSH tests - specificity limitations for screening for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 1987;33:1391-1396.
 93. **Stockigt JR.** Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1996;42:188-92.
 94. **Nelson JC and Weiss RM.** The effects of serum dilution on free thyroxine (T₄) concentration in the low T₄ syndrome of nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:239-46.
 95. **Chopra IJ, Huang TS, Beredo A, Solomon DH, Chua Teco GN.** Serum thyroid hormone binding inhibitor in non thyroidal illnesses. *Metabolism* 1986;35:152-9.
 96. **Wang R, Nelson JC and Wilcox RB.** Salsalate administration - a potential pharmacological model of the sick euthyroid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3095-9.
 97. **Sapin R, Schliener JL, Kaltenbach G, Gasser E, Christofides N, Roul G et al.** Determination of free triiodothyronine by six different methods in patients with non-thyroidal illness and in patients treated with amiodarone. *Ann Clin Biochem* 1995;32:314-24.
 98. **Docter R, van Toor H, Krenning EP, de Jong M and Hennemann G.** Free thyroxine assessed with three assays in sera of patients with non-thyroidal illness and of subjects with abnormal concentrations of thyroxine-binding proteins. *Clin Chem* 1993;39:1668-74.
 99. **Wilcox RB, Nelson JC and Tomei RT.** Heterogeneity in affinities of serum proteins for thyroxine among patients with non-thyroidal illness as indicated by the serum free thyroxine response to serum dilution. *Eur J Endocrinol* 1994;131:9-13.
 100. **Liewendahl K, Tikanoja S, Mahonen H, Helenius T, Valimaki M and Tallgren LG.** Concentrations of iodothyronines in serum of patients with chronic renal failure and other nonthyroidal illnesses: role of free fatty acids. *Clin Chem* 1987;33:1382-6.
 101. **Sapin R, Schlienger JL, Gasser E, Noel E, Lioure B, Grunenberger F.** Intermethod discordant free thyroxine measurements in bone marrow-transplanted patients. *Clin Chem* 2000;46:418-22.
 102. **Chopra IJ.** Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* 1998;8:249-57.
 103. **Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim C-F, Tuxen DB, Topliss DJ and Stockigt JR.** Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:717-22.
 104. **Brent GA and Hershman JM.** Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1-8.
 105. **De Groot LJ.** Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:151-64.
 106. **Burman KD and Wartofsky L.** Thyroid function in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2001;17:43-57.
 107. **Behrend EN, Kempainen RJ and Young DW.** Effect of storage conditions on cortisol, total thyroxine and free thyroxine concentrations in serum and plasma of dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:1564-8.
 108. **Oddie TH, Klein AH, Foley TP and Fisher DA.** Variation in values for iodothyronine hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin in normal umbilical-cord serum with season and duration of storage. *Clin Chem* 1979;25:1251-3.
 109. **Koliakos G, Gaitatzi M and Grammaticos P.** Stability of serum TSH concentration after non refrigerated storage. *Minerva Endocrinol* 1999;24:113-5.
 110. **Waite KV, Maberly GF and Eastman CJ.** Storage conditions and stability of thyrotropin and thy-

- roid hormones on filter paper. *Clin Chem* 1987;33:853-5.
111. **Levinson SS.** The nature of heterophilic antibodies and their role in immunoassay interference. *J Clin Immunoassay* 1992;15:108-15.
 112. **Norden AGM, Jackson RA, Norden LE, Griffin AJ, Barnes MA and Little JA.** Misleading results for immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor. *Clin Chem* 1997;43:957-62.
 113. **Covinsky M, Laterza O, Pfeifer JD, Farkas-Szallasi T and Scott MG.** Lambda antibody to *Escherichia coli* produces false-positive results in multiple immunometric assays. *Clin Chem* 2000;46:1157-61.
 114. **Martel J, Despres N, Ahnadi CE, Lachance JF, Monticello JE, Fink G, Ardemagni A, Banfi G, Tovey J, Dykes P, John R, Jeffery J and Grant AM.** Comparative multicentre study of a panel of thyroid tests using different automated immunoassay platforms and specimens at high risk of antibody interference. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:785-93.
 115. **Howanitz PJ, Howanitz JH, Lamberson HV and Ennis KM.** Incidence and mechanism of spurious increases in serum Thyrotropin. *Clin Chem* 1982;28:427-31.
 116. **Boscato, L. M. and M. C. Stuart.** Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
 117. **Kricka LJ.** Human anti-animal antibody interference in immunological assays. *Clin Chem* 1999;45:942-56.
 118. **Sapin R and Simon C.** False hyperprolactinemia corrected by the use of heterophilic antibody-blocking agent. *Clin Chem* 2001;47:2184-5.
 119. **Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Blaabjerg O and Horder M.** Long-term variability in serum thyroglobulin and thyroid related hormones in healthy subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;95:328-34.
 120. **Browning MCK, Ford RP, Callaghan SJ and Fraser CG.** Intra-and interindividual biological variation of five analytes used in assessing thyroid function: implications for necessary standards of performance and the interpretation of results. *Clin Chem* 1986;32:962-6.
 121. **Lum SM and Nicoloff JT.** Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J Clin Invest* 1984;73:570-5.
 122. **Spencer CA and Wang CC.** Thyroglobulin measurement:- Techniques, clinical benefits and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1995;24:841-63.
 123. **Weeke J and Gundersen HJ.** Circadian and 30 minute variations in serum TSH and thyroid hormones in normal subjects. *Acta Endocrinol* 1978;89:659-72.
 124. **Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C and von zur Muhlen A.** Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:145-50.
 125. **Fraser CG, Petersen PH, Ricos C and Haeckel R.** Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Biochem* 1992;30:311-7.
 126. **Rodbard, D.** Statistical estimation of the minimal detectable concentration ("sensitivity") for radioligand assays. *Anal Biochem* 1978;90:1-12.
 127. **Ekins R and Edwards P.** On the meaning of "sensitivity". *Clin Chem* 1997;43:1824-31.
 128. **Fuentes-Arderiu X and Fraser CG.** Analytical goals for interference. *Ann Clin Biochem* 1991;28:393-5.
 129. **Petersen PH, Fraser CG, Westgard JO and Larsen ML.** Analytical goal-setting for monitoring patients when two analytical methods are used. *Clin Chem* 1992;38:2256-60.
 130. **Fraser CG and Petersen PH.** Desirable standards for laboratory tests if they are to fulfill medical needs. *Clin Chem* 1993;39:1453-5.
 131. **Stockl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Libeer JC, Petersen PH and Ricos C.** Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. Discussion paper from the members of the external quality assessment (EQA) Working Group A on analytical goals in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:157-69.
 132. **Plebani M, Giacomini A, Beghi L, de Paoli M, Roveroni G, Galeotti F, Corsini A and Fraser CG.** Serum tumor markers in monitoring patients: interpretation of results using analytical and biological variation. *Anticancer Res*

- 1996;16:2249-52.
133. **Browning MC, Bennet WM, Kirkaldy AJ and Jung RT.** Intra-individual variation of thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin in treated hypothyroid patients: implications for monitoring replacement therapy. *Clin Chem* 1988;34:696-9.
 134. **Harris EK.** Statistical principles underlying analytic goal-setting in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol* 1979;72:374-82.
 135. **Nelson JC and Wilcox RB.** Analytical performance of free and total thyroxine assays. *Clin Chem* 1996;42:146-54.
 136. **Evans SE, Burr WA and Hogan TC.** A reassessment of 8-anilino-1-naphthalene sulphonic acid as a thyroxine binding inhibitor in the radioimmunoassay of thyroxine. *Ann Clin Biochem* 1977;14:330-4.
 137. **Karapitta CD, Sotiroidis TG, Papadimitriou A and Xenakis A.** Homogeneous enzyme immunoassay for triiodothyronine in serum. *Clin Chem* 2001;47:569-74.
 138. **De Brabandere VI, Hou P, Stockl D, Theinpont LM and De Leenheer AP.** Isotope dilution-liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry for the determination of serum thyroxine as a potential reference method. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1998;12:1099-103.
 139. **Tai SSC, Sniegoski LT and Welch MJ.** Candidate reference method for total thyroxine in human serum: Use of isotope-dilution liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionization. *Clin Chem* 2002;48:637-42.
 140. **Thienpont LM, Fierens C, De Leenheer AP and Przywara L.** Isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/electro-spray ionization-tandem mass spectrometry for the determination of triiodo-L-thyronine in serum. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1999;13:1924-31.
 141. **Sarne DH, Refetoff S, Nelson JC and Linarelli LG.** A new inherited abnormality of thyroxine-binding globulin (TBG-San Diego) with decreased affinity for thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:114-9.
 142. **Schussler GC.** The thyroxine-binding proteins. *Thyroid* 2000;10:141-9.
 143. **Beck-Peccoz P, Romelli PB, Cattaneo MG, Faglia G, White EL, Barlow JW et al.** Evaluation of free T4 methods in the presence of iodothyronine autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:736-9.
 144. **Sakata S, Nakamura S and Miura K.** Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine. *Ann Intern Med* 1985;103:579-89.
 145. **Despres N and Grant AM.** Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998;44:440-54.
 146. **Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larsen PR and Spencer CA.** American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. *Clin Chem* 1991;37:2002 - 2008.
 147. **Ekins R.** The science of free hormone measurement. *Proc UK NEQAS Meeting* 1998;3:35-59.
 148. **Wang R, Nelson JC, Weiss RM and Wilcox RB.** Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid* 2000;10:31-9.
 149. **Nelson JC, Wilcox BR and Pandian MR.** Dependence of free thyroxine estimates obtained with equilibrium tracer dialysis on the concentration of thyroxine-binding globulin. *Clin Chem* 1992;38:1294-1300.
 150. **Ekins R.** The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. *Clin Chem* 1992;38:1289-93.
 151. **Ekins RP.** Ligand assays: from electrophoresis to miniaturized microarrays. *Clin Chem* 1998;44:2015-30.
 152. **Ekins R.** Analytic measurements of free thyroxine. *Clin Lab Med* 1993;13:599-630.
 153. **Nusynowitz, M. L.** Free-thyroxine index. *JAMA* 1975;232:1050.
 154. **Larsen PR, Alexander NM, Chopra IJ, Hay ID, Hershman JM, Kaplan MM et al.** Revised nomenclature for tests of thyroid hormones and thyroid-related proteins in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1089-94.
 155. **Burr WA, Evans SE, Lee J, Prince HP, Ramsden DB.** The ratio of thyroxine to thyroxine-binding globulin measurement in the evaluation of thyroid function. *Clin Endocrinol* 1979;11:333-42.

156. **Attwood EC and Atkin GE.** The T4: TBG ratio: a re-evaluation with particular reference to low and high serum TBG levels. *Ann Clin Biochem* 1982;19:101-3.
157. **Szpunar WE, Stoffer SS and DiGiulio W.** Clinical evaluation of a thyroxine binding globulin assay in calculation a free thyroxine index in normal, thyroid disease and sick euthyroid patients. *J Nucl Med* 1987;28:1341-3.
158. **Nelson JC and Tomei RT.** Dependence of the thyroxin/thyroxin-binding globulin (TBG) ratio and the free thyroxin index on TBG concentrations. *Clin Chem* 1989;35:541-4.
159. **Sterling K and Brenner MA.** Free thyroxine in human serum: Simplified measurement with the aid of magnesium precipitation. *J Clin Invest* 1966;45:153-60.
160. **Schulssler GC and Plager JE.** Effect of preliminary purification of ¹³¹-Thyroxine on the determination of free thyroxine in serum. *J Clin Endocrinol* 1967;27:242-50.
161. **Nelson JC and Tomei RT.** A direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay method for the measurement of free thyroxin in undiluted serum. *Clin Chem* 1988;34:1737-44.
162. **Tikanoja SH.** Ultrafiltration devices tested for use in a free thyroxine assay validated by comparison with equilibrium dialysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:663-9.
163. **Ellis SM and Ekins R.** Direct measurement by radioimmunoassay of the free thyroid hormone concentrations in serum. *Acta Endocrinol (Suppl)* 1973;177:106-110.
164. **Weeke J and Orskov H.** Ultrasensitive radioimmunoassay for direct determination of free triiodothyronine concentration in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35:237-44.
165. **Surks MI, Hupart KH, Chao P and Shapiro LE.** Normal free thyroxine in critical nonthyroidal illnesses measured by ultrafiltration of undiluted serum and equilibrium dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1031-9.
166. **Holm SS andreasen L, Hansen SH, Faber J and Staun-Olsen P.** Influence of adsorption and deproteination on potential free thyroxine reference methods. *Clin Chem* 2002;48:108-114.
167. **Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Loughton CW.** Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentrations as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid* 1996;6:79-83.
168. **Stevenson HP, Archbold GP, Johnston P, Young IS, Sheridan B.** Misleading serum free thyroxine results during low molecular weight heparin treatment. *Clin Chem* 1998;44:1002-7.
169. **Laji K, Rhidha B, John R, Lazarus J and Davies JS.** Artifactual elevations in serum free thyroxine and triiodothyronine concentrations during heparin therapy. *QJM* 2001;94:471-3.
170. **Lim CF, Bai Y, Topliss DJ, Barlow JW and Stockigt JR.** Drug and fatty acid effects on serum thyroid hormone binding. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:682-8.
171. **Czako, G., M. H. Zweig, C. Benson and M. Ruddel.** On the albumin-dependence of measurements of free thyroxin. II Patients with nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1987;33:87-92.
172. **Csako G, Zweig MH, Glickman J, Ruddel M and K. J.** Direct and indirect techniques for free thyroxin compared in patients with nonthyroidal illness. II. Effect of prealbumin, albumin and thyroxin-binding globulin. *Clin Chem* 1989;35:1655-62.
173. **Csako G, Zweig MH, Glickman J, Kestner J and Ruddel M.** Direct and indirect techniques for free thyroxin compared in patients with nonthyroidal illness. I. Effect of free fatty acids. *Clin Chem* 1989;35:102-9.
174. **Ross HA and Benraad TJ.** Is free thyroxine accurately measurable at room temperature? *Clin Chem* 1992;38:880-6.
175. **Van der Sluijs Veer G, Vermes I, Bonte HA and Hoorn RKJ.** Temperature effects on Free Thyroxine Measurement: Analytical and Clinical Consequences. *Clin Chem* 1992;38:1327-31.
176. **Fisher DA.** The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1701-3.
177. **Stockigt JR, Stevens V, White EL and Barlow JW.** Unbound analog radioimmunoassays for free thyroxin measure the albumin-bound hormone fraction. *Clin Chem* 1983;29:1408-10.
178. **Aravelo G.** Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples

- received for thyroid testing. *Clin Chem* 1991;37:1430-1.
179. **Sapin R and Gasser F.** Anti-solid phase antibodies interfering in labeled-antibody assays for free thyroid hormones. *Clin Chem* 1995;45:1790-1.
 180. **Inada M and Sterling K.** Thyroxine transport in thyrotoxicosis and hypothyroidism. *J Clin Invest* 1967;46:1442-50.
 181. **Lueprasitsakul W, Alex S, Fang SL, Pino S, Irmischer K, Kohrle J et al.** Flavonoid administration immediately displaces thyroxine (T₄) from serum transthyretin, increases serum free T₄ and decreases serum thyrotropin in the rat. *Endocrinol* 1990;126:2890-5.
 182. **Stockigt JR, Lim CF, Barlow J, Stevens V, Topliss DJ, Wynne KN.** High concentrations of furosemide inhibit plasma binding of thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:62-6.
 183. **Hawkins RC.** Furosemide interference in newer free thyroxine assays. *Clin Chem* 1998;44:2550-1.
 184. **Wang R, Nelson JC and Wilcox RB.** Salsalate and salicylate binding to and their displacement of thyroxine from thyroxine-binding globulin, transthyrin and albumin. *Thyroid* 1999;9:359-64.
 185. **Munro SL, Lim C-F, Hall JG, Barlow JW, Craik DJ, Topliss DJ and Stockigt JR.** Drug competition for thyroxine binding to transthyretin (pre-albumin): comparison with effects on thyroxine-binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1141-7.
 186. **Stockigt JR, Lim C-F, Barlow JW and Topliss DJ.** 1997. Thyroid hormone transport. Springer Verlag, Heidelberg. 119 pp.
 187. **Surks MI and Defesi CR.** Normal free thyroxine concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine: a paradox resolved. *JAMA* 1996;275:1495-8.
 188. **Ross HA.** A dialysis method for the measurement of free iodothyronine and steroid hormones in blood. *Experientia* 1978;34:538-9.
 189. **Sapin R.** Serum thyroxine binding capacity-dependent bias in five free thyroxine immunoassays: assessment with serum dilution experiments and impact on diagnostic performance. *Clin Biochem* 2001;34:367-71.
 190. **Law LK, Cheung CK and Swaminathan R.** Falsely high thyroxine results by fluorescence polarization in sera with high background fluorescence. *Clin Chem* 1988;34:1918.
 191. **Kricka LJ.** Interferences in Immunoassay - still a threat. *Clin Chem* 2000;46:1037-8.
 192. **McBride JH, Rodgerson DO and Allin RE.** Choriongonadotrophin interference in a sensitive assay for Thyrotropin. *Clin Chem* 1987;33:1303-4.
 193. **Ritter D, Stott R, Grant N and Nahm MH.** Endogenous antibodies that interfere with Thyroxine fluorescence polarization assay but not with radioimmunoassay or EMIT. *Clin Chem* 1993;39:508-11.
 194. **DeGroot LJ, Larsen PR, Refetoff S and Stanbury JB.** *The Thyroid and its Diseases.* Fifth Edition, 1984; John Wiley & Sons, Inc., New York:266-7.
 195. **Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira NM, Faglia G and Weintraub BD.** Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1985;312:1085-90.
 196. **Beck-Peccoz P and Persani L.** Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol* 1994;131:331-40.
 197. **Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G and Beck-Peccoz P.** Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3631-5.
 198. **Rafferty B and Gaines Das R.** Comparison of pituitary and recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in a multicenter collaborative study: establishment of the first World Health Organization reference reagent for rhTSH. *Clin Chem* 1999;45:2207-15.
 199. **Persani L, Borgato S, Romoli R, Asteria C, Pizzocaro A and Beck-Peccoz P.** Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chains modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2486-92.
 200. **Gershengorn MC and Weintraub BD.** Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of "inappropriate secretion of TSH". *J Clin Invest* 1975;56:633-42.
 201. **Faglia G, Beck-Peccoz P, Piscitelli G and Medri G.** Inappropriate secretion of thyrotropin by the

- pituitary. *Horm Res* 1987;26:79-99.
202. **Spencer CA, Takeuchi M and Kazarosyan M.** Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clinical Chemistry* 1996;42:141-145.
 203. **Laurberg P.** Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. *Thyroid* 1993;3:279-83.
 204. **Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, LoPresti JS and Nicoloff JT.** TRH stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:494-498.
 205. **Vogeser M, Weigand M, Fraunberger P, Fischer H and Cremer P.** Evaluation of the ADVIA Centaur TSH-3 assay. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:331-4.
 206. **Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, MacKenzie F, Beckett GJ and Wilkinson E.** Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays for thyrotropin (TSH): impact on reliability of measurement of subnormal concentration. *Clin Chem* 1995;41:367-74.
 207. **Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T and Smith PA.** The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93.
 208. **Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A and Vitti P.** Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001;24:763-9.
 209. **Hershman JM and Pittman JA.** Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotropin in man. *Ann Intern Med* 1971;74:481-90.
 210. **Becker DV, Bigos ST, Gaitan E, Morris JC, Rallison ML, Spencer CA, Sugawara M, Middlesworth LV and Wartofsky L.** Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function. *JAMA* 1993;269:2736.
 211. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G and Ridgway EC.** The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:19-27.
 212. **Skamene A and Patel YC.** Infusion of graded concentrations of somatostatin in man: pharmacokinetic and differential inhibitory effects on pituitary and islet hormones. *Clin Endocrinol* 1984;20:555-64.
 213. **Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ and Touber JL.** Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med* 1990;89:602-8.
 214. **Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC and Sheppard MC.** Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991;34:77-83.
 215. **Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M and Pontecorvi A.** Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
 216. **McDermott MT and Ridgway EC.** Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4585-90.
 217. **Chu JW and Crapo LM.** The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4591-9.
 218. **Lewis GF, Alessi CA, Imperial JG and Refetoff S.** Low serum free thyroxine index in ambulating elderly is due to a resetting of the threshold of thyrotropin feedback suppression. *JCEM* 1991;73:843-9.
 219. **Pearce CJ and Himsworth RL.** Total and free thyroid hormone concentrations in patients receiving maintenance replacement treatment with thyroxine. *Br Med J* 1984;288:693-5.
 220. **Fish LH, Schwarz HL, Cavanaugh MD, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH.** Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med* 1987;316:764-70.
 221. **Sawin CT, Herman T, Molitch ME, London MH and Kramer SM.** Aging and the thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. *Amer J Med* 1983;75:206-9.
 222. **Davis FB, LaMantia RS, Spaulding SW, Wemann RE and Davis PJ.** Estimation of a physiologic replacement dose of levothyroxine in elderly patients with hypothyroidism. *Arch Intern Med*

- 1984;144.
223. **Arafah BM.** Estrogen therapy may necessitate an increase in thyroxine dose for hypothyroidism. *NEJM* 2001;344:1743-9.
 224. **Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV and Ryan N.** Pituitary gland in hypothyroidism. Histologic and immunocytologic study. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:499-504.
 225. **Ain KB, Pucino F, Shiver T and Banks SM.** Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid* 1993;3:81-5.
 226. **Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG and Postellon DC.** Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics* 1995;96:148-50.
 227. **Dulgeroff AJ and Hershman JM.** Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinol Rev* 1994;15:500-15.
 228. **Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J and Jaffiol C.** Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-23.
 229. **Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T and Maxon HR 3rd.** Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1999;8:737-44.
 230. **Hurley DL and Gharib H.** Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:527-40.
 231. **Bayer MF, Macoviak JA and McDougall IR.** Diagnostic performance of sensitive measurements of serum thyrotropin during severe non-thyroidal illness: Their role in the diagnosis of hyperthyroidism. *Clin Chem* 1987;33:2178-84.
 232. **Lum SM, Kaptein EM and Nicoloff JT.** Influence of nonthyroidal illnesses on serum thyroid hormone indices in hyperthyroidism. *West J Med* 1983;138:670-5.
 233. **Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, Ferrari C, Paracchi A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B and Spada A.** Thyrotropin secretion in patient with central hypothyroidism: Evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:989-98.
 234. **Faglia G, Beck-Peccoz P, Ballabio M and Nava C.** Excess of beta-subunit of thyrotropin (TSH) in patients with idiopathic central hypothyroidism due to the secretion of TSH with reduced biological activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:908-14.
 235. **Faglia G.** The clinical impact of the thyrotropin-releasing hormone test. *Thyroid* 1998;8:903-8.
 236. **Trejbala D, Sulla I, Trejbalova L, Lazurova I, Schwartz P and Machanova Y.** Central hypothyroidism - various types of TSH responses to TRH stimulation. *Endocr Regul* 1994;28:35-40.
 237. **Faglia G, Ferrari C, Paracchi A, Spada A and Beck-Peccoz P.** Triiodothyronine response to thyrotropin releasing hormone in patients with hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol* 1975; 4:585-90.
 238. **Horimoto M, Nishikawa M, Ishihara T, Yoshikawa N, Yoshimura M and Inada M.** Bioactivity of thyrotropin (TSH) in patients with central hypothyroidism: comparison between in vivo 3,5,3'-triiodothyronine response to TSH and in vitro bioactivity of TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1124-8.
 239. **Refetoff S, Weiss RE and Usala SJ.** The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14:348-99.
 240. **Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, Petty KJ, Murata Y, Tunca H, Seo H and Refetoff S.** Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptors alpha or beta genes may be due to a defective co-factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4196-203.
 241. **Snyder D, Sesser D, Skeels M et al.** Thyroid disorders in newborn infants with elevated screening T4. *Thyroid* 1997;7 (Suppl 1):S1-29 (abst).
 242. **Refetoff S.** 2000. Resistance to Thyroid Hormone. In *The Thyroid*. Braverman LE and Utiger RD, editor. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1028-43.
 243. **Beck-Peccoz P and Chatterjee VKK.** The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994;4:225-32.

244. **Persani L, Asteria C, Tonacchera M, Vitti P, Krishna V, Chatterjee K and Beck-Peccoz P.** Evidence for the secretion of thyrotropin with enhanced bioactivity in syndromes of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1034-9.
245. **Sarne DH, Sobieszczyk S, Ain KB and Refetoff S.** Serum thyrotropin and prolactin in the syndrome of generalized resistance to thyroid hormone: responses to thyrotrophin-releasing hormone stimulation and triiodothyronine suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1305-11.
246. **Ercan-Fang S, Schwartz HL, Mariash CN and Oppenheimer JH.** Quantitative assessment of pituitary resistance to thyroid hormone from plots of the logarithm of thyrotropin versus serum free thyroxine index. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2299-303.
247. **Safer JD, Colan SD, Fraser LM and Wondisford FE.** A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma. *Thyroid* 2001;11:281-91.
248. **Marcocci C and Chiovato L.** 2000. Thyroid - directed antibodies. In *Thyroid*. B. L. a. U. RD, editor. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 414-31.
249. **Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P and Pinchera A.** Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1700-5.
250. **Guo J, Jaume JC, Rapoport B and McLachlan SM.** Recombinant thyroid peroxidase-specific Fab converted to immunoglobulin G (IgG)molecules: evidence for thyroid cell damage by IgG1, but not IgG4, autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:925-31.
251. **Doullay F, Ruf J, Codaccioni JL and Carayon P.** Prevalence of autoantibodies to thyroperoxidase in patients with various thyroid and autoimmune diseases. *Autoimmunity* 1991;9:237-44.
252. **Radetti G, Persani L, Moroder W, Cortelazzi D, Gentili L, Beck-Peccoz P.** Transplacental passage of anti-thyroid autoantibodies in a pregnant woman with auto-immune thyroid disease. *Prenatal Diagnosis* 1999;19:468-71.
253. **Heithorn R, Hauffa BP and Reinwein D.** Thyroid antibodies in children of mothers with autoimmune thyroid disorders. *Eur J Pediatr* 1999;158:24-8.
254. **Feldt-Rasmussen.** Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non thyroid autoimmune diseases. *Autoimmunity* 1991;9:245-51.
255. **Mariotti S, Chiovato L, Franceschi C and Pinchera A.** Thyroid autoimmunity and aging. *Exp Gerontol* 1999;33:535-41.
256. **Ericsson UB, Christensen SB and Thorell JI.** A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;37:154-62.
257. **Feldt-Rasmussen U, Hoier-Madsen M, Rasmussen NG, Hegedus L and Hornnes P.** Anti-thyroid peroxidase antibodies during pregnancy and postpartum. Relation to postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 1990;6:211-4.
258. **Premawardhana LD, Parkes AB, AMMARI F, John R, Darke C, Adams H and Lazarus JH.** Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of Thyroid Peroxidase Antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-5.
259. **Johnston AM and Eagles JM.** Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br. J Psychiatry* 1999;175:336-9.
260. **Bell TM, Bansal AS, Shorthouse C, Sandford N and Powell EE.** Low titre autoantibodies predict autoimmune disease during interferon alpha treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:419-22.
261. **Ward DL and Bing-You RG.** Autoimmune thyroid dysfunction induced by interfereon-alfa treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endoc Pract* 2001;7:52-8.
262. **Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Manganella G, Rotondi M, Tuccillo C, Sorvillo F, Caporaso N and Amato G.** Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1925-9.

263. **Feldt-Rasmussen U, Schleusener H and Carayon P.** Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:98-103.
264. **Estienne V, Duthoit C, Di Costanzo, Lejeune PJ, Rotondi M, Kornfeld S et al.** Multicenter study on TGPO autoantibodies prevalence in various thyroid and non-thyroid diseases: relationships with thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibody parameters. *Eur J Endocrinol* 1999;141:563-9.
265. **Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M et al.** Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett* 1985;190:147-52.
266. **Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G and Pinchera A.** Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661-9.
267. **Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F, Baccichetti C, Piccolo M, Betterle C and Busnardo B.** Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest* 1995;18:35-40.
268. **Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA and Anneren G.** Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79:242-5.
269. **Bussen S, Steck T and Dietl J.** Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Hum Reprod* 2000;15:545-8.
270. **Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, White DE and Rosenberg SA.** Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3477-82.
271. **Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezzi A, Montanari E and Zaffaroni M.** Thyroid function and autoimmunity during interferon-Beta-1b Treatment: a Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3525-32.
272. **Roti E, Minelli R, Giuberti T, Marchelli C, Schianchi C, Gardini E, Salvi M, Fiaccadori F, Ugolotti G, Neri TM and Braverman LE.** Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996;101:482-7.
273. **Ruf J, Carayon P and Lissitzky S.** Various expression of a unique anti-human thyroglobulin antibody repertoire in normal state and autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1985;15:268-72.
274. **Ruf J, Toubert ME, Czarnocka B, Durand-Gorde JM, Ferrand M, Carayon P.** Relationship between immunological structure and biochemical properties of human thyroid peroxidase. *Endocrinol* 1989;125:1211-8.
275. **Feldt-Rasmussen U and Rasmussen A K.** Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb in vivo and in vitro. *J Endocrinol Invest* 1985;8:571-6.
276. **Spencer CA, Wang C, Fatemi S, Guttler RB, Takeuchi M and Kazarosyan M.** Serum Thyroglobulin Autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1121-7.
277. **Pacini F, Mariotti S, Formica N and Elisei R.** Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: Incidence and relationship with tumor outcome. *Acta Endocrinol* 1988;119:373-80.
278. **Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M and Busnardo B.** Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 1992;33:1478-80.
279. **Nordyke RA, Gilbert FI, Miyamoto LA and Fleury KA.** The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993;153:862-5.
280. **Di Cerbo A, Di Paola R, Menzaghi C, De Filippis V, Tahara K, Corda D et al.** Graves' immunoglobulins activate phospholipase A2 by recognizing specific epitopes on the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3283-92.

281. **Kung AWC, Lau KS and Kohn LD.** Epitope mapping of TSH Receptor-blocking antibodies in Graves' disease that appear during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3647-53.
282. **Ueta Y, Fukui H, Murakami M, Yamanouchi Y, Yamamoto R, Murao A et al.** Development of primary hypothyroidism with the appearance of blocking-type antibody to thyrotropin receptor in Graves' disease in late pregnancy. *Thyroid* 1999;9:179-82.
283. **Gupta MK.** Thyrotropin-receptor antibodies in thyroid diseases: advances in detection techniques and clinical application. *Clin Chem Acta* 2000;293:1-29.
284. **Kung AW, Lau KS and Kohn LD.** Characterization of thyroid-stimulating blocking antibodies that appeared during transient hypothyroidism after radioactive iodine therapy. *Thyroid* 2000;10:909-17.
285. **Filetti S, Foti D, Costante G and Rapoport B.** Recombinant human thyrotropin (TSH) receptor in a radioreceptor assay for the measurement of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1096-101.
286. **Adams DD and Purves HD.** Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Otago Med Sch* 1956;34:11-12.
287. **Morgenthaler NG.** New assay systems for thyrotropin receptor antibodies. *Current Opinion Endocrinol Diabetes* 1998;6:251-60.
288. **Kamijo K, Nagata A and Sato Y.** Clinical significance of a sensitive assay for thyroid-stimulating antibodies in Graves' disease using polyethylene glycol at high concentration and porcine thyroid cells. *Endocrinol J* 1999;46:397-403.
289. **Takasu N, Yamashiro K, Ochi Y, Sato Y, Nagata A, Komiya I et al.** TSBAb (TSH-Stimulation Blocking Antibody) and TSAb (Thyroid Stimulating Antibody) in TSBAb-positive patients with hypothyroidism and Graves' patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2001;33:232-7.
290. **Costagliola S, Swillens S, Niccoli P, Dumont JE, Vassart G and Ludgate M.** Binding assay for thyrotropin receptor autoantibodies using the recombinant receptor protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1540-44.
291. **Morgenthaler NG, Hodak K, Seissler J, Steinbrenner H, Pampel I, Gupta M et al.** Direct binding of thyrotropin receptor autoantibody to in vitro translated thyrotropin receptor: a comparison to radioreceptor assay and thyroid stimulating bioassay. *Thyroid* 1999;9:466-75.
292. **Akamizu T, Inoue D, Kosugi S, Kohn LD and Mori T.** Further studies of amino acids (268-304) in thyrotropin (TSH)-lutropin/chorionic gonadotropin (LH/CG) receptor chimeras: Cysteine-301 is important in TSH binding and receptor tertiary structure. *Thyroid* 1994;4:43-8.
293. **Grasso YZ, Kim MR, Faiman C, Kohn LD, Tahara K and Gupta MK.** Epitope heterogeneity of thyrotropin-blocking antibodies in Graves' patients as detected with wild-type versus chimeric thyrotropin receptors. *Thyroid* 1999;9:521-37.
294. **Kim WB, Chung HK, Lee HK, Kohn LD, Tahara K and Cho BY.** Changes in epitopes for thyroid stimulation antibodies in Graves' disease sera during treatment of hyperthyroidism: Therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1953-9.
295. **Shewring G and Smith BR.** An improved radioreceptor assay for TSH receptor. *Methods Enzymol* 1982;17:409-17.
296. **Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhoop K, Struck J, Freitag D, Poertl S, Weglohner W, Hollidt JM, Quadbeck B, Dumont JE, Schumm-Draeger PM, Bergmann A, Mann K, Vassart G and Usadel KH.** Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:90-7.
297. **Schott M, Feldkamp J, Bathan C, Fritzen R, Scherbaum WA and Seissler J.** Detecting TSH-Receptor antibodies with the recombinant TBII assay: Technical and Clinical evaluation. 32 2000;:429-35.
298. **Feldt-Rasmussen U.** Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996;42:160-3.
299. **Giovanella L, Ceriani L and Garancini S.** Clinical applications of the 2nd. generation assay for anti-TSH receptor antibodies in Graves' disease. Evaluation in patients with negative 1st. gener-

- ation test. *Clin Chem Lab med* 2001;39:25-8.
300. **Momotani N, Noh JY, Ishikawa N and Ito K.** Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3633-6.
 301. **Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cower ML et al.** Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1147-51.
 302. **Gerding MN, van der Meer Jolanda WC, Broenink M, Bakker O, W. WM and Prummel MF.** Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 2000;52:267-71.
 303. **Bartelena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E et al.** Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' disease. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
 304. **Bech K.** Immunological aspects of Graves' disease and importance of thyroid stimulating immunoglobulins. *Acta Endocrinol (Copenh) Suppl* 1983;103:5-38.
 305. **Feldt-Rasmussen U.** Serum thyroglobulin and thyroglobulin autoantibodies in thyroid diseases. Pathogenic and diagnostic aspects. *Allergy* 1983;38:369-87.
 306. **Nygaard B, Metcalfe RA, Phipps J, Weetman AP and Hegedus L.** Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy triggered by 131I treatment of non-toxic goitre. *J Endocrinol Invest* 1999;22:481-5.
 307. **Ericsson UB, Tegler L, Lennquist S, Christensen SB, Stahl E and Thorell JI.** Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma. *Acta Chir Scand* 1984;150:367-75.
 308. **Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD and Ridgway EC.** 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.
 309. **Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S and Nicoloff JT.** Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum Thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999;9:435-41.
 310. **Schlumberger M, C. P., Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C and Tubiana M.** Circulating thyrotropin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:513-9.
 311. **Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R and Pinchera A.** Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1401-4.
 312. **Spencer CA, Takeuchi M and Kazarosyan M.** Current Status and Performance Goals for Serum Thyroglobulin Assays. *Clin Chem* 1996;42:164-73.
 313. **Feldt-Rasmussen U and Schlumberger M.** European interlaboratory comparison of serum thyroglobulin measurement. *J Endocrinol Invest* 1988;11:175-81.
 314. **Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P et al.** Human thyroglobulin reference material (CRM 457) 2nd part: Physicochemical characterization and certification. *Ann Biol Clin* 1996;54:343-348.
 315. **Schlumberger M J.** Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *NEJM* 1998;338:297-306.
 316. **Hjiyannakis P, Mundy J and Harmer C.** Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol* 1999;11:240-4.
 317. **Spencer CA.** Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies. *Clin Chem* 1996;42:661-3.
 318. **Massart C and Maugendre 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;48:102-7.
 319. **Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Marino M, Manetti L, Pacini F, Centoni R and Pinchera A.** Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable

- goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:468-72.
320. **Black EG and Hoffenberg R.** Should one measure serum thyroglobulin in the presence of anti-thyroglobulin antibodies? *Clin Endocrinol* 1983;19:597-601.
 321. **Schneider AB and Pervos R.** Radioimmunoassay of human thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:126-37.
 322. **Spencer CA, Platler BW and Nicoloff JT.** The effect of 125-I thyroglobulin tracer heterogeneity on serum Tg RIA measurement. *Clin Chem Acta* 1985;153:105-115.
 323. **Bugalho MJ, Domingues RS, Pinto AC, Garrao A, Catarino AL, Ferreira T, Limbert E and Sobrinho L.** Detection of thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of individuals with and without thyroid glands: evidence for thyroglobulin expression by blood cells. *Eur J Endocrinol* 2001;145:409-13.
 324. **Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Ferrante A, Princi P, Boscherini M et al.** Validity of thyroglobulin mRNA assay in peripheral blood of postoperative thyroid carcinoma patients in predicting tumor recurrence varies according to the histologic type: results of a prospective study. *Cancer* 2001;92:2273-9.
 325. **Bojunga J, Roddiger S, Stanisch M, Kusterer K, Kurek R, Renneberg H, Adams S, Lindhorst E, Usadel KH and Schumm-Draeger PM.** Molecular detection of thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease by RT-PCR. *Br J Cancer* 2000;82:1650-5.
 326. **Smith B, Selby P, Southgate J, Pittman K, Bradley C and Blair GE.** Detection of melanoma cells in peripheral blood by means of reverse transcriptase and polymerase chain reaction. *Lancet* 1991;338:1227-9.
 327. **Luppi M, Morselli M, Bandieri E, Federico M, Marasca R, Barozzi P, Ferrari MG, Savarino M, Frassoldati A and Torelli G.** Sensitive detection of circulating breast cancer cells by reverse-transcriptase polymerase chain reaction of maspin gene. *Ann Oncol* 1996;7:619-24.
 328. **Ghossein RA and Bhattacharya S.** Molecular detection and characterisation of circulating tumour cells and micrometastases in solid tumours. *Eur J Cancer* 2000;36:1681-94.
 329. **Ditkoff BA, Marvin MR, Yemul S, Shi YJ, Chabot J, Feind C et al.** Detection of circulating thyroid cells in peripheral blood. *Surgery* 1996;120:959-65.
 330. **Arturi F, Russo D, Giuffrida D et al.** Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1638-41.
 331. **Ringel MD, Balducci-Silano PL, Anderson JS, Spencer CA, Silverman J, Sparling YH, Francis GL, Burman KD, Wartofsky L, Ladenson PW, Levine MA and Tuttle RM.** Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction of circulating thyroglobulin messenger ribonucleic acid for monitoring patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;84:4037-42.
 332. **Biscolla RP, Cerutti JM and Maciel RM.** 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.
 333. **Takano T, Miyauchi A, Yoshida H, Hasegawa Y, Kuma K and Amino N.** Quantitative measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of patients after total thyroidectomy. *Br J Cancer* 2001;85:102-6.
 334. **Chelly J, Concordet JP, Kaplan JC and Kahn A.** Illegitimate transcription: transcription of any gene in any cell type. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2617-21.
 335. **Premawardhana LDKE, Phillips DW, Prentice LM and Smith BR.** Variability of serum thyroglobulin levels is determined by a major gene. *Clin Endocrinol* 1994;41:725-9.
 336. **Bertelsen JB and Hegedus L.** Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994;4:327-31.
 337. **Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Oversen L and Laurberg P.** Serum Tg - a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3599-603.
 338. **Van den Briel T, West CE, Hautvast JG, Vulsma T, de Vijlder JJ and Ategbo EA.** Serum thyroglobulin and urinary iodine concentration are the most appropriate indicators of iodine status and thyroid function under conditions of

- increasing iodine supply in schoolchildren in Benin. *J Nutr* 2001;131:2701-6.
339. **Gardner DF, Rothman J and Utiger RD.** Serum thyroglobulin in normal subjects and patients with hyperthyroidism due to Graves' disease: effects of T₃, iodide, ¹³¹I and antithyroid drugs. *Clin Endocrinol* 1979;11:585-94.
340. **Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Date J and Madsen CM.** Serum thyroglobulin in patients undergoing subtotal thyroidectomy for toxic and nontoxic goiter. *J Endocrinol Invest* 1982;5:161-4.
341. **Hocevar M, Auersperg M and Stanovnik L.** The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *1997;23:208-10.*
342. **Cohen JH, Ingbar SH and Braverman LE.** Thyrotoxicosis due to ingestion of excess thyroid hormone. *Endocrine Rev* 1989;10:113-24.
343. **Mitchell ML and Hermos RJ.** Measurement of thyroglobulin in newborn screening specimens from normal and hypothyroid infants. *Clin Endocrinol* 1995;42:523-7.
344. **Smallridge RC, De Keyser FM, Van Herle AJ, Butkus NE and Wartofsky L.** Thyroid iodine content and serum thyroglobulin: clues to the natural history of destruction-induced thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1213-9.
345. **Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, Taddei D, Elisei R, Capezzone M and Pinchera A.** 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.
346. **Cobin RH.** 1992. Medullary carcinoma of the thyroid. In *Malignant tumors of the thyroid: clinical concepts and controversies*. S. D. Cobin RH, editor. Springer-Verlag, New York. 112-41.
347. **Dunn JT.** When is a thyroid nodule a sporadic medullary carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:824-5.
348. **Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L and et. al.** Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:826-9.
349. **Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E et al.** Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363:458-60.
350. **Hofstra RM, Landvaster RM, Ceccherini I et al.** A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367:375-6.
351. **Heyningen van V.** One gene-four syndromes. *Nature* 1994;367:319-20.
352. **Becker KL, Nysten ES, Cohen R and Snider RH.** Calcitonin: structure, molecular biology and actions. In: J.P. Belezianian, L.E. Raisz, G.A.Rodan eds. *Principle of bone biology*, Academic Press, San Diego 1996;:471-4.
353. **Motte P, Vauzelle P, Gardet P, Ghillani P, Caillou B, Parmentier C et al.** Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies. *Clin Chim Acta* 1988;174:35-54.
354. **Zink A, Blind E and Raue F.** Determination of serum calcitonin by immunometric two-site assays in normal subjects and patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Clin Chem Biochem* 1992;30:831-5.
355. **Engelbach M, Gorges R, Forst T, Pftzner A, Dawood R, Heerdt S, Kunt T, Bockisch A and Beyer J.** Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1890-4.
356. **Milhaud G, Tubiana M, Parmentier C and Coutris G.** Epithelioma de la thyroïde secretant de la thyrocalcitonine. *C.R. Acad. Sci (serie D)*, Paris 1968;266:608-10.
357. **Guilloteau D, Perdrisot D, Calmettes C and et. al.** Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid by calcitonin assay using monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1064-7.
358. **Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P and et al.** Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT): study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338-41.
359. **Wells SA, Baylin SB, Linehan W, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW.** Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the

- thyroid gland. *Ann Surg* 1978;188:139-41.
360. **Gagel RF.** The abnormal pentagastrin test. *Clin Endocrinol* 1996;44:221-2.
361. **Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P et al.** Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol* 1997;58:302-8.
362. **Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I et al.** Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:114-20.
363. **Erdogan MF, Gullu S, Baskal N, Uysal AR, Kamel N, Erdogan G.** Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg* 1997;188:139-41.
364. **Vieira AEF, Mello MP, Elias LLK et al.** Molecular and biochemical screening for the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia Type 2A. *Horm Metab Res* 2002;34:202-6.
365. **Wells SA, Chi DD, Toshima K, Dehner LP, Coffin cm, Dowton SB, Ivanovich JL, DeBenedetti MK, Dilley WG and Moley JF.** Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg* 1994;220:237-50.
366. **Telander RL and Moir CR.** Medullary thyroid carcinoma in children. *Semin Pediatr Surg* 1994;3:188-93.
367. **Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, Henry JF, Proye C, Bigorgne JC et al.** Early or prophylactic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol* 1999;141:468-74.
368. **Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Franc S, Chabrier G, Baldet L, Maes B, Savagner F, Giraud S, Bezieau S, Kottler ML, Morange S and Conte-Devolx B.** Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) with non-cysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3756-53.
369. **Body JJ, Chanoine JP, Dumon JC and Delange F.** Circulating calcitonin levels in healthy children and subjects with congenital hypothyroidism from birth to adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:565-7.
370. **Gharib H, Kao PC and Heath H.** Determination of silica-purified plasma calcitonin for the detection and management of medullary thyroid carcinoma: comparison of two provocative tests. *Mayo Clin Proc* 1987;62:373-8.
371. **Telander R, Zimmerman D, Sizemore GW, van Heerden JA and Grant CS.** Medullary carcinoma in children. Results of early detection and surgery. *Arch Surg* 1989;124:841-3.
372. **Calmettes C, Ponder BA, Fisher JA and Raue F.** Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome: consensus statement. European community concerted action: medullary thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest* 1992;22:755-60.
373. **Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A et al.** Prognostic factors for survival and biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol* 1998;48:265-73.
374. **Machens A, Gimm O, Ukkat J et al.** Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000;88:1909-15.
375. **Fugazzola L, Pinchera A, Lucchetti F et al.** Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. *Internat J Biolog Markers* 1994;9:21-4.
376. **Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C and et.al.** Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589-93.
377. **Fereira-Valbuena H, Fernandez de Arguello E, Campos G, Ryder E and Avellaneda A.** Serum concentration of calcium and calcitonin in hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Invest Clin* 1991;32:109-14.
378. **Lips CJM, Hoppener JWM and Thijssen JHH.** Medullary thyroid carcinoma: role of genetic testing and calcitonin measurement. *Ann Clin Biochem* 2001;38:168-79.
379. **Niccoli P, Brunet Ph, Roubicek C, Roux F,**

- Baudin E, Lejeune PJ et al.** Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Eur J Endocrinol* 1995;132:75-81.
380. **Snider RH, Nylen ES and Becker KL.** Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Invest Med* 1997;47:552-60.
381. **Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M et al.** Molecular aspects and natural source of Procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:789-97.
382. **Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, Carayon P, Henry JF, Roux F et al.** Hypercalcitoninemia in conditions other than medullary cancers of the thyroid. *Ann Endocrinol* 1996;57:15-21.
383. **Baudin E, Bidart JM, Rougier P et al.** Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:69-75.
384. **DeLellis RA. C-Cell hyperplasia.** In: **Rosai J., Carangiu M.L., DeLellis R.A.** eds: Atlas of Tumor Pathology, 3rd. series, Fasc 5: tumors of the thyroid gland. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology. 1992;:247-58.
385. **Guyetant S, Wion-Barbot N and Rousselet MC.** C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a retrospective study of 112 cases. *Hum Pathol* 1994;25:514-21.
386. **Albores-Saavedra J, Monforte H, Nadji M and Morales AR.** C-Cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumor. *Hum Pathol* 1988;19:795-9.
387. **Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, Schuffenecker I, Zedenius J, Lips CJ et al.** Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the international RET mutation consortium. *J Intern Med* 1995;238:243-6.
388. **Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF et al.** The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-9.
389. **Ito S, Iwashita T, Asai N, Murakami H, Iwata Y, Sobue G et al.** Biological properties of RET with cysteine mutations correlate with multiple endocrine neoplasia type 2A, familial medullary thyroid carcinoma and Hirschsprung's disease phenotype. *Cancer Res* 1997;57:2870-2.
390. **Heshmati HM, Gharib H, Khosla S et al.** Genetic testing in medullary thyroid carcinoma syndromes: mutation types and clinical significance. *Mayo Clin Proc* 1997;72:430-6.
391. **Berndt I, Reuter M, Saller B et al.** A new hot spot for mutations in the RET proto-oncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:770-4.
392. **Komminoth P, Roth J, Muletta-Feurer S, Saremaslani P, Seelentag WKF and Heitz PU.** RET proto-oncogene point mutations in sporadic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2041-6.
393. **Conte-Devolx B, Schuffenecker I, Niccoli P, Maes B, Boneu A, Barbot N et al.** Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Management of patients and subjects at risk. *Horm Res* 1997;47:221-6.
394. **Smith DP, Houghton C and Ponder BA.** Germline mutation of RET codon 883 in two cases of de novo MEN2B. *Oncogene* 1997;15:1213-7.
395. **Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE, Clark R, Lacroix A, Wells SA Jr et al.** Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *J Hum Genet* 1994;55:1076-82.
396. **Moers AMJ, Landsvater RM, Schaap C, van Veen JM, de Valk IAJ, Blijham GH et al.** Familial medullary thyroid carcinoma: not a distinct entity/ Genotype-phenotype correlation in a large family: familial medullary thyroid carcinoma revisited. *Am J Med* 1996;101:634-41.
397. **Dunn JT.** Iodine deficiency - the next target for elimination. *N Engl J Med* 1992;326:267-8.
398. **Delange F.** Correction of iodine deficiency: benefits and possible side effects. *Eur J Endocrinol* 1995;132:542-3.
399. **Dunn JT.** Whats happening to our iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3398-3400.
400. **Knudsen N, Christiansen E, Brandt-Christensen M, Nygaard B and Perrild H.** Age- and sex-adjusted iodine/creatinine ratio. A new stan-

- dard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24 h values. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:361-3.
401. **Aumont G and Tressol JC.** Improved routine method for the determination of total iodine in urine and milk. *Analyst* 1986;111:841-3.
402. **Unak P, Darcan S, Yurt F, Biber Z and Coker M.** Determination of iodine amounts in urine and water by isotope dilution analysis. *Biol Trace Elem Res* Winter 1999;71-2:463-70.
403. **Kilbane MT, Ajja RA, Weetman AP, Dwyer R, McDermott EWM, O'Higgins NJ and Smyth PPA.** Tissue Iodine content and serum mediated ¹²⁵I uptake blocking activity in breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1245-50.
404. **Lieberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE and Emerson CH.** Circulating iodine concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3545-9.
405. **Vought RL, London WT, Lutwak L and Dublin TD.** Reliability of estimates of serum inorganic iodine and daily faecal and urinary iodine excretion from single casual specimens. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:1218-28.
406. **Smyth PPA, Darke C, Parkes AB, Smith DF, Hetherington AM and Lazarus JH.** Assessment of goitre in an area of endemic iodine deficiency. *Thyroid* 1999;9:895-901.
407. **Thomson CD, Smith TE, Butler KA and Packer MA.** An evaluation of urinary measures of iodine and selenium status. *J Trace Elem Med and Biol* 1996;10:214-22.
408. **Als C, Helbling A, Peter K, Haldimann M, Zimmerli B and Gerber H.** Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: A study with 3023 spot urine samples in adults and children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1367-9.
409. **Lightowler H and Davis JG.** Iodine intake and iodine deficiency in vegans as assessed by the duplicate-portion technique and urinary iodine excretion. *Br. J Nutr* 1999;80:529-35.
410. **Utiger RD.** Maternal hypothyroidism and fetal development. *N Engl J Med* 1999;341:601-2.
411. **Aboul-Khair S, Crooks J, Turnbull AC and Hytten FE.** The physiological changes in thyroid function during pregnancy. *Clin Sci* 1964;27:195-207.
412. **Smyth PPA, Smith DF, Radcliff M and O'Herlihy C.** Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2840-3.
413. **Gunton JE, Hams GH, Fiegert M and McElduff A.** Iodine deficiency in ambulatory participants at a Sydney teaching hospital: Is Australia truly iodine replete? *Med J Aust* 1999;171:467-70.
414. **Smyth PPA.** Variation in iodine handling during normal pregnancy. *Thyroid* 1999;9:637-42.
415. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. National Academic Press 2001
416. **Koutras DA, Papadopoulos SN, Sfontouris JG and Rigopoulos GA.** Comparison of methods for measuring the plasma inorganic iodine and the absolute iodine uptake by the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:757-60.
417. **Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Tonami N, Matsubara F et al.** Iodine-induced hypothyroidism: a clinical and histological study of 28 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:466-71.
418. **Heymann WR.** Potassium iodide and the Wolff-Chaikoff effect: relevance for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:490-2.
419. **Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, Bidor G, Braverman LE and Medeiros-Neto G.** Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998;8:83-100.
420. **Roti E and Uberti ED.** Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001;5:493-500.
421. **Baltisberger BL, Minder CE and Burgi H.** Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995;132:546-9.
422. **Bacher-Stier RG, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner W and Moncayo R.** Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid* 1997;7:733-41.
423. **Barakat MCD, Carson D, Hetherington AM, Smyth PPA and Leslie H.** Hypothyroidism secondary

- to topical iodine treatment in infants with spina bifida. *Acta Paediatr* 1994;83:741-3.
424. **Martino E, Safran M, Aghino-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M et al.** Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28-34.
425. **Rose NR, Rasooly L, Saboori AM and Burek CL.** Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environmental Health Perspectives* 1999;107:749-52.
426. **Premawardhana LDKEPA, Smyth PPA, Wijayarathne C, Jayasinghe A, De Silva H and Lazarus JH.** Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri Lankan schoolgirls - is iodine the cause? *Eur J Endocrinol* 2000;143:185-8.
427. **Costa A, Testori OB, Cenderelli C, Giribone G and Migliardi M.** Iodine content of human tissues after administration of iodine containing drugs or contrast media. *J Endocrinol Invest* 1978;1:221-5.
428. **May W, Wu D, Eastman C, Bourdoux P and Maberly G.** Evaluation of automated urinary iodine methods: problems of interfering substances identified. *Clin Chem* 1990;35:865-9.
429. **Lauber K.** Iodine determination in biological material. Kinetic measurement of the catalytic activity of iodine. *Analyt Chem* 1975;47:769-71.
430. **Mantel M.** Improved method for the determination of iodine in urine. *Clin Chim Acta* 1971;33:39-44.
431. **Dunn JT, Crutchfield HE, Gutenkunst R and Dunn AD.** Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid* 1993;3:119-23.
432. **May SL, May WA, Bourdoux PP, Pino S, Sullivan KM and Maberly GF.** Validation of a simple, manual urinary iodine method for estimating the prevalence of iodine-deficiency disorders and interlaboratory comparison with other methods. *J Clin Nutr* 1997;65:1441-5.
433. **Ohashi T, Yamaki M, Pandav SC, Karmarkar GM and Irie M.** Simple microplate method for determination of urinary iodine. *Clin Chem* 2000;46:529-36.
434. **Rendl J, Seybold S and Borner W.** Urinary iodine determined by paired-ion reverse-phase HPLC with electrochemical detection. *Clin Chem* 1994;40:908-13.
435. **Tsuda K, Namba H, Nomura T, Yokoyama N, Yamashita S, Izumi M and Nagataki S.** Automated Measurement of urinary iodine with use of ultraviolet radiation. *Clin Chem* 1995;41:581-5.
436. **Haldimann M, Zimmerli B, Als C and Gerber H.** Direct determination of urinary iodine by inductively coupled plasma mass spectrometry using isotope dilution with iodine-129. *Clin Chem* 1998;44:817-24.
437. **Mura P, Piriou A, Guillard O, Sudre Y and Reiss D.** Dosage des iodures urinaires par electrode specifique: son interet au cours des dysthyroides. *Ann Biol Clin* 1985;44:123-6.
438. **Allain P, Berre S, Krari N, Laine-Cessac P, Le Bouil A, Barbot N, Rohmer V and Bigorgne JC.** Use of plasma iodine assays for diagnosing thyroid disorders. *J Clin Pathol* 1993;46:453-5.
439. **Vander JB, Gaston EA and Dawber TR.** The significance of nontoxic thyroid nodules: Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968;69:537-40.
440. **Rojeski MT and Gharib H.** Nodular thyroid disease: Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313:428-36.
441. **Mazzaferrri EL.** Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
442. **Kirkland RT and Kirkland JL.** Solitary thyroid nodules in 30 children and report of a child with thyroid abscess. *Pediatrics* 1973;51:85-90.
443. **Rallison ML, Dobyns EM, Keating FR, Rall J and Tyler E.** Thyroid nodularity in children. *JAMA* 1975;233:1069-72.
444. **Khurana KK, Labrador E, Izquierdo R, Mesonero CE and Pisharodi LR.** The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children, adolescents and young adults: A multi-institutional study. *Thyroid* 1999;4:383-6.
445. **Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A and Pinchera A.** The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopanano Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:561-6.
446. **Hamburger JI, Husain M, Nishiyama R, Nunez C and Solomon D.** Increasing the accuracy of fine-needle biopsy for thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1035-41.
447. **Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazza-**

- ferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK and Holzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. *Cancer (Cytopathol)* 2000;89:202-17.
448. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Du Pasqueir Fediaevsky L, Delbot T, De Guillouzie D, Mene-gaux F, Guillausseau C, Hoang C, Turpin G and Aurengo A. Indications and limits of ultra-sound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:24-8.
449. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM and Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4089-91.
450. Cochand-Priollet B, Guillausseau P, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, Dahan H, Warnet A, Tran Ba Huy PT and Val-leur P. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in non-functional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994;97:152-7.
451. Takashima S, Fukuda H and Kobayashi T. Thyroid nodules: Clinical effect of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *J Clin Ultra-sound* 1994;22:535-42.
452. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Advantages, limitations and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:44-9.
453. Hamberger B, Gharib H, Melton LF III, Goellner JR and Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982;73:381-4.
454. Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM and Goelliner JR. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. *Surgery* 1989;106:980-6.
455. Liel Y, Ariad S and Barchana M. Long-term follow-up of patients with initially benign fine-needle aspirations. *Thyroid* 2001;11:775-8.
456. Belfiore A, La Rosa G, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C and V. R. Cancer Risk in patients with cold thyroid nodu-les: Relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *J Amer Med* 1992;93:363-9.
457. Tuttle RM, Lemar H and Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998;8:377-83.
458. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard M and Franklyn JA. Gender, clinical findings and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytol-ogy. *Thyroid* 1999;11:1105-9.
459. Moosa M and Mazzaferri EL. Outcome of diffe-rentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2862-6.
460. Oertel YC. A pathologist trying to help endocri-nologists to interpret cytology reports from thy-roid aspirates. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1459-61.
461. De Micco, Zoro P, Garcia S, Skoog L, Tani EM, C. PK and Henry JF. Thyroid peroxidase immu-nodetection as a tool to assist diagnosis of thy-roid nodules on fine-needle aspiration biopsy. *Eur J Endocrinol* 1994;131:474-9.
462. Faroux MJ, Theobald S, Pluot M, Patey M and Menzies D. Evaluation of the monoclonal an-tithyroperoxidase MoAb47 in the diagnostic de-cision of cold thyroid nodules by fine-needle aspiration. *Pathol Res Pract* 1997;193:705-12.
463. Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yos-hida J, Hattori K, Okamoto S, Sawada T, Raz A and Kubo T. Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker diffe-rentiating benign from malignant thyroid neo-plasms. *Cancer* 1999;85:2475-84.
464. Medeiros-Neto G, Nascimento MC, Bisi H, Al-ves VA, Longatto-Filho A and Kanamura CT. Differential reactivity for Galectin-3 in Hurthle Cell Adenomas and Carcinomas. *Endocr Pathol* 2001;12:275-9.
465. Saggiorato E, Cappia S, De Guili P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, Angeli A and Orlandi F. Galectin -3 as a presurgical immunocytodiag-nostic marker of minimally invasive follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5152-8.

466. **Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orkandi F, Nardi F, Vacchione A, Tecce R and Larsson O.** Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001;357:1644-50.
467. **Goellner JR.** Problems and pitfalls in thyroid cytology. *Monogr Pathol* 1997;39:75-93.
468. **Oertel YC, O. J.** Diagnosis of benign thyroid lesions: fine-needle aspiration and histopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:250-63.
469. **Baldet L, Manderscheid JC, Glinoe D, Jaffiol C, Coste-Seignovert B and Percheron C.** The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988. Results of an international survey. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:547-58.
470. **Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA and Gupta PK.** Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-4.
471. **Herrmann ME, LiVolsi VA, Pasha TL, Roberts SA, Wojcik EM and Baloch ZW.** Immunohistochemical expression of Galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:710-13.
472. **Leteurtre E, Leroy Z, Pattou F, Wacrenier A, Carnaille B, Proye C and Lecomte-Houcke M.** Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? *Amer J Clin Path* 2001;115:370-4.
473. **Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Urist MJ, Spiro RH, Shah JP, Brennan ME, Shaha AR and Singh B.** Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol* 2001;19:2616-25.
474. **Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW and Weigel RJ.** Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8:283-9.
475. **Yang GCH, Liebeskind D and Messina AV.** Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by ultrafast Papanicolaou stain: Data from 1135 biopsies with a two- six-year follow-up. *Thyroid* 2001;6:581-9.
476. **Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, Mitchell NL, Murphey WH and Walfish PG.** Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979;94:700.
477. **Brown AL, Fernhoff PM, Milner J, McEwen C and Elsas LS.** Racial differences in the incidence of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1981;99:934-.
478. **LaFranchi SH, Dussault JH, Fisher DA, Foley TP and Mitchell ML.** Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-9.
479. **Gruters A, Delange F, Giovanelli G, Klett M, Richiccioli P, Torresani T et al.** Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. *Pediatr* 1993;152:974-5.
480. **Toublanc JE.** Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1999;88 Suppl 432:13-4.
481. **Vulsma T, Gons MH and de Vijlder JJ.** Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-6.
482. **Gruneiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bossi G and Bergada C.** Usefulness of thyroxine and free thyroxine filter paper measurements in neonatal screening for congenital hypothyroidism of preterm babies. *J Med Screen* 2000;7:78-81.
483. **Hanna DE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE and LaFranchi SH.** Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: Ten year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986;109:959-64.
484. **Fisher DA.** Hypothyroxinemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? *Thyroid* 1999;9:715-20.
485. **Wang ST, Pizzalato S and Demshar HP.** Diagnostic effectiveness of TSH screening and of T4 with secondary TSH screening for newborn congenital hypothyroidism. *Clin Chim Acta* 1998;274:151-8.
486. **Delange F.** Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of IDD and its control. *Thyroid* 1998;8:1185-92.
487. **Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R and Gregory JW.** Congenital hypothyroidism in Wa-

- les (1982-93): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol* 1998;48:201-7.
488. **Mei JV, Alexander JR, Adam BW and Hannon WH.** Use of filter paper for the collection and analysis of human whole blood specimens. *J Nutr* 2001;131:1631S-6S.
489. **LaFranchi SH, Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS and Sesser DE.** Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: Results of the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1985;76:734-40.
490. **Zakarija M, McKenzie JM and Eidson MS.** Transient neonatal hypothyroidism: Characterization of maternal antibodies to the Thyrotropin Receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1239-46.
491. **Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Konishi J, Kasagi K, Endo K, Kojima H and Wataya K.** Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N Engl J Med* 1980;303:738-41.
492. **McKenzie JM and Zakaria M.** Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992;2:155-9.
493. **Vogiatzi MG and Kirkland JL.** Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *Pediatr* 1997;100.
494. **Pohlenz J, Rosenthal IM, Weiss RE, Jhiang SM, Burant C and Refetoff S.** Congenital hypothyroidism due to mutations in the sodium/iodide symporter. Identification of a nonsense mutation producing a downstream cryptic 3' splice site. *J Clin Invest* 1998;101:1028-35.
495. **Nordyke RA, Reppun TS, Mandanay LD, Wood JC, Goldstein AP and Miyamoto LA.** Alternative sequences of thyrotropin and free thyroxine assays for routine thyroid function testing. Quality and cost. *Arch Intern Med* 1998;158:266-72.
496. **Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Jacobsen BB, and Hegedus L.** Thyroid function, morphology and autoimmunity in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999;140:512-8.
497. **Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, and Vik-Mo H.** The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000;10:251-9.
498. **Harach HR, Solís Sánchez S, Williams ED:** Pathology of the autonomously functioning (hot) thyroid nodule. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:10-19.
499. **Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, Altschuler N, Barragán, D, Cevallos JL, Gonzales O, Jara JA, Medeiros-Neto G, Montes JA, Muzzo S, Pacheco VM and Cordero L.** Iodine nutrition improves in Latin America. *Thyroid* 2004;14:590-9.

INFORMA

7TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY

Göteborg, Sweden

3 al 7 de septiembre de 2005

Contact: Congrex Göteborg AB ref. ECE 2005, PO Box 5078, SE-402 22, Göteborg

Tel: +46-31-708-60-00; Fax: +46-31-708-60-25

E-mail: ece2005@gbg.congrex.se

Web: <http://www.ece2005.com>

XIV CONGRESO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Hotel Crowne Plaza Panamericano, Carlos Pellegrini 551, Buenos Aires, Argentina

4 al 6 de septiembre de 2005

Contacto: Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM); Díaz Vélez 3889 (1200) Buenos Aires

Tel: 54 11 4983-9800, int. 1.

E-mail: ilsesaem@ciudad.com.ar

Web: www.saem.org.ar

AMERICAN SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH, ANNUAL MEETING 2005

Nashville, USA

23 al 27 de septiembre de 2005

Contact: ASBMR, 2025 M Street, NW, Suite 800, Washington, DC 20036-3309

Tel: +1 202 3671161; Fax: +1 202 367 2161

E-mail: asbmr@smithbucklin.com

Web: <http://www.asbmr.org/>

61ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM 2005)

Montreal - Quebec, Canada

15 al 21 de octubre de 2005

Contact: ASRM, 1209 Montgomery Highway, Birmingham, AL 35216-2809

Tel: +1-205-9785000; Fax: +1-205-9785018

E-mail: asrm@asrm.org

11TH WORLD CONGRESS ON THE MENOPAUSE

Buenos Aires, Argentina

18 al 22 de octubre de 2005

Contact: Ana Juan congresos, Sarmiento 1562 4º F, C1042ABD Buenos Aires

Tel: +54 11 4381 1777; Fax: +54 11 4382 6703

E-mail: info@menopause2005.org

Web: <http://www.menopause2005.org/>

XIII CONGRESO INTERNACIONAL DE TIROIDES

Sheraton Buenos Aires Hotel, Convention Center
 Buenos Aires, Argentina

30 de octubre al 4 de noviembre de 2005

Informes: Secretaría de 13º Congreso Internacional
 de Tiroides. Lothse Producciones S.A.

Chorroarín 240, 1439 Buenos Aires, Argentina

Tel: +54-11-4523-4937; Fax: +54-11-4523-9993

e-mail: lothse@sion.com; web: www.lats.org

**BES: 2006 25TH JOINT MEETING OF THE BRITISH
 ENDOCRINE SOCIETIES**

Bournemouth, UK

12 al 16 de marzo de 2006

Contact: British Endocrine Societies, 22 Apex Court,
 Woodlands, Bradley Stoke, Bristol, BS32 4JT

Tel: +44 (0) 1454 642210; Fax: +44 (0) 1454 642222

E-mail: info@endocrinology.org

Web: <http://www.endocrinology.org/SFE/confs.htm>

INFORMA

¡NOVEDAD EDITORIAL!

1º Reimpresión Revisada Abril 2005

HIPÓFISIS - FISIOPATOLOGÍA
Graciela Stalldecker y col.
4 secciones:

- I) Unidad Hipotálamo - Hipofisaria
- II) Patologías Hipotálamo - Hipofisaria
- III) Métodos Diagnósticos y Complementarios
de la región Hipotálamo - Hipofisaria
- IV) Procedimientos Terapéuticos

423 páginas - Formato: 17,5 x 26 cm.

Profusamente Ilustrado color y b/n

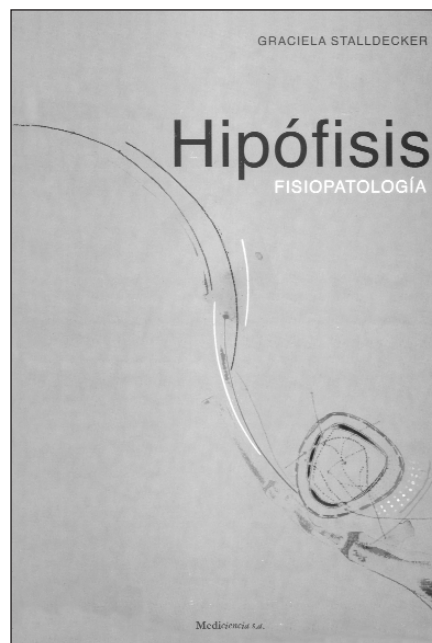
I.S.B.N: 987-21376-1-7

Para más información:

Ayacucho 832 8º "D" - Capital Federal - CP 1111

Tel.: (54 11) 4961-9513 Cel.: (15) 4998-6411

E-mail: gerenciamediciencia@telecentro.com.ar



REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

La Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo publica trabajos nacionales y extranjeros originales (clínicos o experimentales de endocrinología y metabolismo); incluyendo además como trabajos originales los referidos a casuística; comunicación de casos clínicos y comunicaciones rápidas. Habrá además cartas al editor, publicaciones de endocrinólogos argentinos realizadas en revistas extranjeras, análisis de nuevas revistas, comentarios de libros y Ateneos Interhospitalarios.

1•Trabajos originales: Deberán reunir las siguientes condiciones: 1) Los trabajos deberán ser escritos en castellano, a máquina, en hojas numeradas correlativamente y de un sólo lado, con margen de cuatro centímetros, a doble espacio, por triplicado. 2) Título: En la primer hoja del manuscrito se pondrá el título, el cual deberá ser preciso reflejando el contenido principal del artículo, en la misma hoja los autores deberán identificarse por el apellido seguido de las iniciales de sus nombres. Se identificará el lugar de trabajo o los lugares de cada uno de los autores si el mismo se realizó en forma cooperativa. Se precisará la dirección, número de teléfono, Fax y correo electrónico del autor a quien se deba dirigir la correspondencia inherente al trabajo. Se agregará un título abreviado para cabeza de las páginas interiores de no más de 30 caracteres y hasta 5 palabras clave en español y 5 en inglés. 3) Se mantendrá el siguiente ordenamiento: a) Resumen en castellano e inglés; b) Introducción; c) Material y Métodos; d) Resultados; e) Discusión y f) Bibliografía. 4) Tablas: Las tablas o cuadros, presentados en hojas separadas deberán estar numeradas correlativamente con números romanos, ser comprensibles por sí mismas y poseer un texto claramente explicativo de su contenido. 5) Figuras: Las fotografías, fotomicrografías, radiografías, etc. serán efectuadas en papel brillante, nítidas y de tamaño uniforme (9 x 10 cm) numeradas correlativamente en números arábigos, llevando una leyenda suficientemente explicativa en hoja aparte. Las fotografías color, serán publicadas a costa del autor. 6) El Resumen será claro y conciso, sin bibliografía. Contendrá solamente datos demostrados en el trabajo y su extensión será de 150 a 200 palabras. Deberá, además, escribirse un resumen en inglés, que podrá ser más extenso y explicativo (de hasta 700 palabras), con título completo y referencias a las tablas, figuras y citas bibliográficas correspondientes al texto en castellano. El resumen ampliado en inglés resulta de singular importancia para los autores dado que el mismo será incorporado a Internet. 7) Bibliografía: Las citas bibliográficas se harán en el texto mediante números y se ordenarán correlativamente al final del trabajo por orden de aparición. Para las abreviaturas de las Revistas se seguirán las recomendaciones del "World List of Scientific Periodicals", adaptándose el siguiente orden: a) número correlativo; b) apellido completo e iniciales de los 3 primeros autores. Si hay más se pone "y col."; c) título del trabajo; d) abreviaturas del nombre de la revista; e) volumen,

página inicial y final, año. Si se trata de un libro: a) autor; b) título; c) editorial; d) lugar de impresión; e) página inicial y final f) año. Si se trata de un capítulo de un libro: a) autor del capítulo; b) título del capítulo; c) título del libro; d) autores del libro; e) editorial; f) lugar de impresión; g) página inicial del capítulo; h) año.

Ejemplos:

1) Quabbe, H.J. Treatment of acromegaly by transphenoidal operation. 90-yttrium implantation and bromocriptine: results in 230 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 16: 107-119, 1982.

2) Muls, E.; Rosseneu, M.; Lesaffre, E. y col. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II and B in primary hypothyroidism before and during treatment. *Eur J Clin Invest* 14: 12-15, 1984.

3) Yen, S.S.C.; Jaffe, R.B. *Reproductive Endocrinology (Third Edition)*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1991.

4) Catt, K.J.; Dufau, M. L. Gonadotropic hormones: biosynthesis, secretion, receptors and actions. En: *Reproductive Endocrinology (Third Edition)*. Yen, S.S.C.; Jaffe, R.B. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, pag. 105, 1991.

h) Abreviaturas y símbolos: Se aconseja evitar los abusos comunes en el empleo de las abreviaturas y en todo caso explicar su significado en el texto o al pie de las tablas. Los símbolos y abreviaturas de medidas, etc. se expresarán de acuerdo a la Comisión de Símbolos, Unidades y Nomenclaturas de la Unión Internacional de Física.

2•Trabajos de casuística: (las mismas condiciones que para los trabajos originales): Se considerarán como trabajos de casuística aquellos que efectúen conclusiones sobre los resultados del estudio clínico, de laboratorio o terapéutico, siempre que aporten algún nuevo aspecto sobre el tema.

3•Comunicación de Casos clínicos: Las mismas condiciones que para los trabajos originales más las que se detallan a continuación: La longitud no deberá exceder 4 páginas. Constará de título, resumen en español e inglés, introducción (centralizada en el interés en la descripción de una nueva fisiopatología, o por incrementar la casuística internacional por lo infrecuente de la patología del caso, o por aportar nuevas conductas terapéuticas o nuevas modalidades diagnósticas), historia clínica, descripción del paciente, métodos diagnósticos y en aquellos casos que por las características del caso lo requiera, describir los métodos terapéuticos y evolución. Se realizará un comentario final.

4•Comunicaciones rápidas: Contiene informaciones nuevas de suficiente significación para los endocrinólogos que requiera una rápida publicación. No deberán exceder 3 páginas de tamaño oficio mecanografiadas a doble espacio, incluyendo en las mismas texto, figuras, tablas y bibliografía. Constarán de título, resumen en inglés, introducción, material y métodos, resultados y discusión.

5•Actualizaciones y revisiones: Serán solicitadas por el Editor. Se mantendrá el siguiente ordenamiento: a) Resumen en castellano e inglés; b) Introducción; c) Conclusión; y d) Bibliografía.

El resumen en Inglés de los trabajos enviados para su publicación serán incluidos en los ítems 2 a 5, se recomienda sea de las características indicadas en el ítem 1) por las razones allí expuestas.

6•Cartas al editor: No deben exceder 1 página tamaño oficio mecanografiada a doble espacio incluyendo texto y bibliografía. Las mismas se referirán a comentarios sobre trabajos publicados por otros autores en la RAEM. El Director de la RAEM enviará dicha Carta al autor principal del trabajo referido para que tenga la opción de contestarla, debiendo hacerlo dentro de los 20 días corridos de recibida. La réplica deberá seguir los lineamientos generales precisados en este ítem. Tanto la Carta al Editor como su contestación, si la efectuar el autor del trabajo, se publicarán en el mismo número de la RAEM. La Carta al editor y su respuesta serán publicadas sin ser sometidas a arbitraje por el Comité de la RAEM. Las cartas al editor también podrán estar referidas a comentarios sobre temas profesionales, preferentemente en relación a artículos aparecidos en la RAEM. En estos casos el Editor se reserva el derecho de publicación de aquellas consideradas pertinentes.

7•Publicaciones de endocrinólogos argentinos en revistas extranjeras: Todos aquellos autores que lo deseen podrán presentar trabajos publicados en los 2 últimos años, total o parcialmente, a su criterio, para ser reproducidos en nuestra revista. El autor solicitará autorización al Editor responsable.

8•Análisis de nuevas revistas y comentarios de libros: No deberá exceder las 2 páginas tamaño oficio mecanografiadas a doble espacio. No deberán incluirse figuras, tablas o bibliografía.

9•Ateneos interhospitalarios: Se publicarán todos aquellos que el Comité Editorial considere aptos en cuanto a la forma de presentación, la cual deberá incluir una exhaustiva discusión.

10•Pedido de apartados: Los autores que deseen copia de su trabajo deberán solicitarlas al devolver la prueba de página. El costo correrá por cuenta del autor.

11•Consideraciones generales: a) Bajo ningún aspecto se aceptarán como originales, trabajos publicados, en prensa o que hayan sido enviados simultáneamente a más de una revista. b) El material publicado en esta revista no podrá ser reproducido total o parcialmente sin previa autorización del Comité Editorial. c) La revista no se hace responsable de las opiniones emitidas por los autores.

12•Viñetas Históricas "Prof. Dr. Abraham Guitelman": No deberá exceder las 2 páginas tamaño oficio mecanografiadas a doble espacio. Dichas viñetas conformarán un espacio anexo y enriquecedor del acervo cultural, agregando una nota distinta, humana y espiritual, en una publicación científica.

13• Los autores deberán enviar un diskette de computadora (3.5") conteniendo el texto completo de cualquier tipo de manuscrito que se presente para su publicación. Utilizar solamente computadoras IBM compatibles.

Secretaría y administración: SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO,
Av. Díaz Vélez 3889, C1200AAF Buenos Aires - Telefax línea rotativa: 4983-9800
E-mail: socendo@ciudad.com.ar

CUOTA SOCIETARIA

	Semestral	Anual
Miembros adherentes	\$75.-	\$150.-
Miembros titulares	\$90.-	\$180.-

Av. Díaz Vélez 3889 (C1200AAF) Buenos Aires, República Argentina - Telefax: 4983-9800

Gracias por abonar su cuota en término

Llamado para postulantes

PROGRAMA INTERNACIONAL PARA BECARIOS DE LA ENDOCRINE SOCIETY (INTERNATIONAL SCHOLARS PROGRAM)

1) Breve descripción: La Endocrine Society, cuya sede está en los Estados Unidos, (www.endo-society.org), ha establecido un Programa para la selección y entrenamiento de becarios que planeen proseguir una carrera en una institución académica y que deseen conducir una investigación. Son elegibles los individuos que hayan completado su entrenamiento clínico o dos años de entrenamiento en investigación después de haber recibido su **MD, Ph.D., DVM, MD/Ph.D.** o título equivalente. El propósito del programa es seleccionar candidatos altamente calificados que deseen tener entrenamiento por un período de 2 a 3 años en un laboratorio de relieve, dirigido por un miembro de la Endocrine Society. El entrenamiento va a ser decidido en conjunto, a través de interacciones entre la Endocrine Society y el investigador principal en ese laboratorio. Se espera que el candidato retorne a su país de origen luego de completado el entrenamiento. Los becarios serán enviados al meeting anual de la Endocrine Society (en Boston, Massachusetts, junio de 2006). Durante el meeting serán entrevistados por los directores de varios laboratorios y entre las ofertas que se hagan podrán elegir el laboratorio más apropiado para su entrenamiento. El viaje al meeting y sus costos serán provistos por la Endocrine Society.

2) Propósito del programa: La Endocrine Society quiere desarrollar relaciones estrechas con miembros de Sociedades de Endocrinología en otros países. El International Scholars Program (ISP) es parte de un esfuerzo integrado para facilitar la colaboración entre científicos de todo el mundo. El ISP tiene como objetivo a largo alcance desarrollar una relación continua entre la Endocrine Society los becarios para cuando éstos vuelvan a sus países de origen. Éste es un elemento clave en este plan, seleccionar becarios que más tarde se transformarán en líderes de la endocrinología en sus propios países.

3) Aspectos históricos: Este es el cuarto año del ISP. A la mayoría de los becarios se les ofreció una posición en el laboratorio de su primera elección. El financiamiento para los 2-3 años de entrenamiento es provisto por el laboratorio seleccionado. Este año ha sido definida la incorporación de becarios de Argentina.

4) Detalles específicos:

a. Proceso de presentación: Es necesario enviar (en inglés): 1) curriculum vitae, 2) breve descripción del área de su interés en la in-

vestigación, 3) una lista de los laboratorios en los que le gustaría trabajar y los investigadores de dichos lugares, y 4) tres cartas de recomendación de sus tutores y directores. La presentación debe enviarse antes del **1º de Febrero de 2006**. La preselección será realizada por Comité de Selección de la SAEM en base a formación, experiencia previa, capacidad, manejo de inglés y compromiso de retornar al país luego de su período de entrenamiento. Luego del examen de los CVs, y previo a la decisión final, habrá una entrevista personal con los posibles candidatos.

b. Viaje a Boston: Los becarios serán enviados a Boston, Massachusetts a expensas de la Endocrine Society. Se les proveerá de alojamiento en instalaciones centrales que permitan que todos los becarios de varios países puedan conectarse. Se les proveerá un viático para cubrir los otros gastos del meeting.

c. Tutoría: A cada becario se le proveerá un tutor que lo ayudará en la selección de las charlas a asistir y permitirá la presentación de otros miembros de la Endocrine Society.

d. Proceso de entrevistas: el servicio de colocación de la Endocrine Society (www.endo-society.org/placement) planificará las entrevistas con los directores de los laboratorios. Este servicio ha estado funcionando en el meeting anual de la Endocrine Society por más de 20 años y está bien organizado.

e) Proceso de selección: Las posiciones para los becarios serán ofrecidas por los directores de los laboratorios individualmente y los arreglos para la fecha de comienzo y el salario será dispuesto, directamente, por los directores. Los becarios luego elegirán cual de las ofertas quieren aceptar.

f) Fecha de comienzo de trabajo: Es reconocido que uno debe planificar con anticipación para mudarse y hacer arreglos en la institución local para el período de entrenamiento. Por ello a los becarios se les dará flexibilidad para comenzar su estadia en el exterior dentro de un período de tres años.

g) Seguimiento: Se espera que el director del laboratorio de entrenamiento proveerá ayuda en el desarrollo de la carrera después que el becario vuelva a su país de origen. Ésto se concretará en forma de provisión de consejo, reactivos, ayuda en la redacción de pedidos de subsidios, y acuerdos para colaborar en proyectos de investigación.

ENVIAR ANTES DEL 1º DE FEBRERO DE 2006 (TODO EN INGLÉS):

- 1) Curriculum Vitae (se adjunta modelo), el que debe incorporar al final una pequeña nota describiendo qué trabajos de laboratorio sabe realizar y/o en qué consistió su entrenamiento clínico.
- 2) Objetivos en relación al período de entrenamiento (resumen del plan inicial).
- 3) Lista de investigadores y lugar en el cual desea trabajar.
- 4) Tres cartas de referencias de tutores, supervisores o directores.

PRESENTAR APLICACIÓN EN:

SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Av. Díaz Vélez 3889, C1200AAF Buenos Aires, Argentina

Sra. Nora Klass

E mail: revistaendo@ciudad.com.ar

Horario: Lunes a Viernes de 11 a 17 hs.

CURRICULUM VITAE

Name:

Date of birth:

Place of birth:

Nationality:

Phone:

FAX:

E-Mail:

DEGREES

ACADEMIC OR PROFESSIONAL POSITIONS

FELLOWSHIPS

AWARDS

GRANT SUPPORT

PUBLICATIONS

- Scientific papers
- Chapters in books

ABSTRACTS

XIV

CONGRESO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

4 - 6 DE SEPTIEMBRE DE 2005

HOTEL CROWNE PLAZA PANAMERICANO.
CARLOS PELLEGRINI 551, BUENOS AIRES

Premios al mejor trabajo científico clínico y básico

Aranceles:

Socios: \$140 • No Socios: \$220 • Residentes y becarios: \$60

PROGRAMA PRELIMINAR

CONFERENCIAS

- Síndrome metabólico: avances en aspectos endocrinos y vasculares - Rury Holman (Reino Unido)
- Más allá del radioiodo: nuevas terapias en cáncer avanzado de tiroides - Bryan Haugen (EE.UU.)
- Problemas en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Cushing - Francesco Cavagnini (Italia)
- PTH y PTH rp en la patogénesis de la hipercalcemia humoral maligna - Andrew Stewart (EE.UU.)
- Hiperaldosteronismo primario: más allá del síndrome de Conn - William Young (EE.UU.)
- Efecto sobre el crecimiento de la terapia hormonal de la pubertad - Peter Lee (EE.UU.)

SIMPOSIOS

- Genitales ambiguos en pediatría
- Nódulos y cáncer de tiroides

- Avances diagnósticos en Endocrinología
- Endocrinología cardiovascular
- Prediabetes y diabetes aspectos básicos, clínicos y endocrinológicos
- Hipogonadismo y androgenoterapia
- Gh: de la infancia a la adultez
- Metabolismo fosfocálcico
- Avances en endocrinología reproductiva

DIÁLOGOS CON EL EXPERTO

- Estimación de riesgo micro y macrovascular en pacientes con Diabetes Tipo II
- Diagnóstico y tratamiento de la pubertad retrasada
- Enfoque diagnóstico de los estados hipercortisolémicos
- ¿Cuándo y por qué la TSH no es normal?
- Incidentaloma adrenal: estrategias diagnósticas
- Fisiología y fisiopatología de los receptores de calcio

Informes: Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)

Díaz Vélez 3889 (1200) Buenos Aires • Tel. 54 11 4983-9800, int. 1.

E-mail: socendo@ciudad.com.ar / ilsesaem@ciudad.com.ar • Web: www.saem.org.ar <<http://www.saem.org.ar>>