

# Determinación del receptor soluble de transferrina: su utilidad en el diagnóstico de anemias

Soluble transferrin receptor assay: its usefulness in the diagnosis of anemia

Almirón MN, Luna NE, Raff C; Oyhamburu JM, Barrera LH

Laboratorio Central del Hospital Italiano de Buenos Aires

mauricio.almiron@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 27/06/2018  
Fecha aprobación: 24/08/2018



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 n° 2: 211-213  
Mayo - Agosto 2018

**Palabras claves:** anemia, ferritina, receptor soluble de transferrina.

**Keywords:** anemia, ferritin, soluble transferrin receptor.

## Introducción

El receptor de transferrina (RTf) es una glicoproteína de transmembrana dimérica con un único puente disulfuro. Cerca del 80% de los RTf en el organismo se encuentra en la superficie celular de los precursores eritroides<sup>(1)</sup>. Cada dímero es capaz de unir una molécula de transferrina diférrica a pH plasmático fisiológico. La internalización del complejo hierro-transferrina-RTf es llevada a cabo por un mecanismo de endocitosis. El número total de RTf presentes en los eritroblastos que se encuentran en médula ósea es determinante para la captación de hierro.

El receptor de transferrina soluble (RTfs) es el resul-

tado de la proteólisis del RTf en un sitio específico del dominio extracelular que da lugar a dos monómeros cuya concentración se mide en suero o plasma. Existe una relación constante entre el número total de RTf y la concentración de RTfs circulante. Por consiguiente, la concentración de RTfs en plasma o suero es una medida indirecta de la cantidad de RTf total. Dado que la expresión del RTf aumenta cuando existe deficiencia de hierro y que la mayoría de los RTf se expresa en las células progenitoras eritroides<sup>(1,2)</sup>, los niveles séricos de RTfs reflejan tanto la necesidad celular (principalmente de las células eritroides) de hierro, o sea la “avidez” que tienen

esos precursores por dicho elemento. Adicionalmente, reflejan el número de eritroblastos presentes en médula ósea. Por lo tanto, la concentración de RTfs se encuentra elevada en una anemia por déficit de Fe y también en aquellos sujetos con hiperplasia eritroide (por ejemplo: anemia hemolítica, policitemia, talasemias), mientras que se encuentra disminuida en pacientes con hipoplasia eritroide (insuficiencia renal crónica, anemia aplásica o anemia post-trasplante).

### Fundamento

Existen diversas metodologías en el mercado actual para la determinación de RTfs en sangre dentro de las cuales se encuentran la inmunoturbidimetría, ELISA sándwich en fase sólida con sustrato cromogénico o por quimioluminiscencia. En nuestro laboratorio se utiliza este último método consistente en un ensayo inmunoenzimático de dos pasos secuencial tipo sándwich. En el mismo se incuba la muestra junto con partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo anti-RTfs. En este tiempo, el antígeno RTfs presente en la muestra se une al anticuerpo anti-RTfs inmovilizado de la fase sólida. En el paso siguiente se agrega la fosfatasa alcalina conjugada con el anticuerpo anti-RTfs. Este anticuerpo conjugado con la enzima reacciona con un sitio antigénico de la molécula de RTfs diferente al del primer anticuerpo inmovilizado. Tras la incubación en la cubeta de reacción, los materiales unidos a la fase sólida son retenidos en un campo magnético mientras que los materiales que no han quedado unidos a la fase sólida se eliminan mediante lavado. Por último, se añade el sustrato quimioluminiscente Lumi-Phos\* 530 y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es directamente proporcional a la concentración de RTfs (expresada en nmol/L) en la muestra, que se obtiene luego de interpolar el dato en una curva de calibración almacenada en el equipo DxI 800.

### Condiciones pre analíticas

La determinación de RTfs puede realizarse en suero o plasma heparinizado. En caso de utilizar suero se debe permitir que el mismo coagule completamente antes del centrifugado, de forma de asegurar que no queden restos de fibrina y/o celulares. Las muestras pueden permanecer a temperatura ambiente por un período no mayor a 8 horas. En caso de procesar las

muestras en días posteriores al de la extracción de sangre, se las debe conservar a  $-20^{\circ}\text{C}$  y no podrán ser descongeladas más de 3 veces.

### Condiciones analíticas

Para el ensayo Access sTfR (Beckman-Coulter Inc. USA) la calibración tiene una validez de 28 días, con estándares provistos por el fabricante que cubren un rango de concentraciones desde 0 nmol/L hasta 150 nmol/L. Todas las muestras que presenten un valor superior al límite del rango reportable de 150 nmol/L se informan como " $>150$  nmol/L".

La precisión del ensayo fue evaluada en nuestro laboratorio según la guía EP15-A2 de la CLSI, obteniéndose una variabilidad intraensayo (CVi%) de 4.16% y total (CV<sub>total</sub>%) de 3.6% para una concentración de 7,5 nmol/L. Para un nivel de 19 nmol/L se obtuvo un CVi de 5% y mismo valor para el CV<sub>total</sub>%. Actualmente se trabaja con 2 niveles de "Liqui-check immunology control" de Biorad como control de calidad interno que presentan una concentración de sTfR de 7,9 nmol/L y 31,8 nmol/L, ambos datos obtenidos en nuestro laboratorio. Como control de calidad externo, el laboratorio recibe semestralmente 3 muestras provenientes del CAP (College of American Pathologists).

*Interferencias.* Se realizó la determinación de sTfR en muestras con hasta 40 mg/dL de bilirrubina, 5000 a 9000 mg/dL de proteínas (albúmina sérica humana), 500 mg/dL de hemoglobina, 3000 mg/dL de triglicéridos, 400 mg/dL  $\alpha$ -2-macroglobulina, 8000 U/dL de heparina y la concentración de sTfR no se vio afectada<sup>(3)</sup>.

### Valor de referencia

El fabricante propone un valor de referencia entre 12 y 27 nmol/L, dicho rango se verificó en nuestro laboratorio utilizando 31 pacientes sin anemia y saturación de transferrina normal. El valor de corte propuesto es 21 nmol/L, con una sensibilidad de 86,4% (% de pacientes con anemia ferropénica o anemia de enfermedades crónicas más anemia ferropénica correctamente identificados) y una especificidad de 49,1% (% de pacientes con anemia de enfermedades crónicas sin anemia ferropénica correctamente identificados). Valores superiores a 21 nmol/L reflejan una probable anemia ferropénica. Si se utiliza el cociente RTfs/log ferritina (índice RTfs) el valor de corte recomendado es de 14 con una sensibilidad de

80,7 % y una especificidad de 82,5 %. Valores superiores a 14 son indicativos de anemia ferropénica.

### Utilidad clínica

La determinación de RTfs es útil en el diagnóstico de anemias por déficit de hierro (AF) en el contexto de una anemia de proceso crónico (APC). Se sabe que la ferritina es una proteína reactante de fase aguda; de esta manera, ante una patología que curse con un proceso inflamatorio asociado (cáncer, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios intestinales crónicos, etc.), la concentración de ferritina se encontrará elevada, enmascarando un potencial déficit de hierro subyacente. Ante esta complicación diagnóstica, la medición de la fracción soluble del RTf resulta de gran utilidad, dado que su regulación no está influenciada por la presencia de citoquinas pro-inflamatorias sino que depende exclusivamente de la necesidad que presentan los precursores eritroides por el hierro. Con el fin de aumentar la especificidad de la determinación se recomienda utilizar el índice  $RTfs^{(4)}$ , que combina la concentración de ferritina y la de RTfs y de esta manera refleja la cantidad de hierro total en el organismo. Esto significa que si la concentración de RTfs es mucho mayor que la de ferritina el cociente entre ambos valores nos dará un índice RTfs muy elevado, poniendo en evidencia que existe un déficit de hierro aunque la ferritina esté elevada.

### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Beguin Y. The soluble transferrin receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis. *Haematologica*. 1992; 77: 1.
2. Thorstensen K and Romslo I. The transferrin receptor: its diagnostic value and its potential as therapeutic target. *Scand J Lab Invest*. 1993; 53 (Suppl. 215): 113.
3. Beckman Coulter. Instructions for use. Access sTfR
4. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997; 89: 1052.