

*Immunopathogenesis of Hashimoto's thyroiditis*Débora V. Soares<sup>1</sup>, Mário Vaisman<sup>2</sup>

1 - Mestre; 2 - Prof. Dr. Serviço de Endocrinologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho UFRJ.

**Resumo**

**Objetivo:** Revisão da literatura e atualização sobre a imunopatogênese da tireoidite de Hashimoto.

**Métodos:** Levantamento bibliográfico, através do Medline, no período de 1981 a 2001.

**Resultados:** O hipotireoidismo auto-imune, descrito em 1912 por Hashimoto, atualmente é considerado um dos extremos da classificação da doença auto-imune da tireóide. Caracteriza-se por vários graus de disfunção tireoidiana, anticorpos circulantes contra anti-ge-nos tireoidianos e infiltração da glândula por células mononucleares e fibrose. A patogênese do hipotireoi-dismo auto-imune é bastante complexa e muito ainda há para ser compreendido. Sabe-se que fatores como sexo, idade e raça influenciam sua prevalência. É con-senso que tanto fatores ambientais quanto genéticos têm papel importante na expressão da doença. A tire-oidite auto-imune parece ser causada por um evento inflamatório iniciador seguido por resposta auto-reati-va específica do sistema imunológico, em pacientes susceptíveis geneticamente à exposição a auto-antíge-nos. Vários destes estão associados à tireoidite: tireo-globulina, peroxidase tireoidiana, o receptor de tireo-trofina e o co-transportador de sódio-iodeto.

**Conclusões:** Hipóteses e teorias têm sido aventadas para o mecanismo de iniciação e progressão da destru-ição celular na tireoidite, como: alterações decorrentes de um processo infeccioso; participação ativa das cé-lulas tireoidianas na apresentação de antígenos; atua-ção da imunidade humoral através de células B e pro-dução de auto-anticorpos que além de induzirem cito-toxicidade complemento mediada contra as células tireoidianas, participam da destruição tecidual via ci-totoxicidade anticorpo dependente; a imunidade celu-lar via células T helper e citotóxicas; e os mecanismos de apoptose celular.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2001; 24(4):155-164 auto-imunidade, tireoidite, tireoidite de Hashimoto.

**e) Célula T:**

O papel da célula T na auto-imunidade da tire-óide é muito amplo: estímulo a produção de anti-corpos, secreção de citocinas, ação citotóxica e regulação da resposta imune<sup>34</sup>.

A intensa infiltração linfocitária é característica marcante na tireóide de pacientes com TH<sup>56</sup>. Con-tudo o mecanismo pelo qual estas células T se tornam auto-reativas escapando à deleção clonal e anergia não é conhecido. Também não se sabe ao certo como elas se tornam ativadas. Teorias como as propostas acima sobre o mimetismo molecular e a apresentação de auto-antígenos pelas células foliculares após um dano inicial, são cogitadas<sup>8,34</sup>.

O subtipo CD8, como dito anteriormente, tem atividade citolítica. Após sua ativação, grânulos citotóxicos liberam proteases que produzem lise da CAA. Já uma função supressora sobre as célu-las T auto-reativas que tenham escapado à tole-rância é controversa e maiores evidências são ne-cessárias para sua confirmação<sup>21,34</sup>.

As células que expressam moléculas CD4 são cognominadas célula T "helper" por suas várias atividades de apoio: secreção de citocinas, estí-mulo a ativação da célula B, e a célula T citolí-tica<sup>34</sup>.

A população de células T "helper" (Th) com-preende subtipos funcionalmente distintos que são caracterizados pelos padrões de citocinas que eles produzem após sua ativação, sendo classifi-cados Th1 e Th2. Este padrão foi inicialmente descrito entre classes de células T CD4 de ratos<sup>57</sup> e posteriormente entre células T humanas<sup>58</sup>.

As células Th1, produzem IL-2, IFN-g e TFN  $\alpha$  e  $\beta$ , e estão envolvidas em reações inflamatórias mediadas por células. Várias citocinas Th1 ati-vam funções citotóxicas e inflamatórias, induzem a hipersensibilidade do tipo tardio e têm proprie-dade ativadora de macrófagos<sup>59,60</sup>.

Células do tipo Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. Estas citocinas estimulam a produ-ção de anticorpos,

**Abstract**

**Objective:** Review of the literature and update of the immunopathogenesis of Hashimoto's thyroiditis.

**Methods:** Review of the literature available through Medline, from 1981 to 2001.

**Results:** The autoimmune hypothyroidism, described by Hashimoto in 1912, is now one of the extremes of the spectrum of the autoimmune thyroid disease. It is characterized by varying degrees of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies in serum and thyroid infiltration by mononuclear cells and fibrosis. The pathogenesis of autoimmune hypothyroidism is complex and much is still not clearly. It is known that factors like sex, age and race have an influence on its prevalence. There is consensus that both environmental and genetic are important in the development of the disease. The autoimmune thyroiditis is thought to be caused by an initiating inflammatory event, followed by a specific reactive response from the immune system. This response may be the result of a genetically susceptible host to released autoantigens. There are several major autoantigens associated with thyroiditis; thyroid peroxidase, thyroglobulin, the thyrotropin receptor and the sodium/iodine symporter.

**Conclusions:** Many hypothesis and theories have been postulated to explain the mechanism of initiation and progression of thyroid cell destruction in thyroiditis, such as: alterations resulting from an infectious process; the humoral immunity through antibodies that produce complement-mediated thyroid cytotoxicity and play a role in thyroid follicular cell destruction by antibody dependent cellular cytotoxicity; the cellular immunity through helper and cytotoxic T cell; and mechanisms of apoptosis.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(4):155-164* autoimmunity, thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis

## 1) Conceito, prevalência e fatores de risco:

Em 1912, Hashimoto descreveu quatro mulheres nas quais a glândula tireóide estava aumentada de volume e parecia ter-se transformado em tecido linfóide (Struma linfoimatosa)<sup>1</sup>.

A doença de Hashimoto ou Tireoidite de Hashimoto (TH) é atualmente considerada como uma das formas de tireoidite crônica auto-imune. Várias classificações têm sido propostas para a doença auto-imune da tireóide (DAIT) que compreende um espectro de condições, sendo os dois extremos o hipertiroidismo da doença de Graves e o hipertiroidismo auto-imune. No caso desta última, duas formas clínicas ocorrem, com bócio ou sem bócio (tireoidite atrófica)<sup>2,3</sup>.

A TH caracteriza-se por vários graus de disfunção tireoidiana, anticorpos circulantes contra antígenos tireoidianos e infiltração da glândula por células

particularmente a resposta IgE, e também aumentam a função e proliferação de eosinófilos e mastócitos e têm propriedade inativadora de macrófagos<sup>59,60</sup>.

Linfócitos CD4 com perfil de citocinas menos diferenciado produzem citocinas tanto Th1 e Th2 e são denominadas Th0, podendo ser precursoras das células Th1 e Th2<sup>61</sup>.

Vários grupos têm mostrado que células T CD8 também secretam altos títulos de várias citocinas, com evidências que reforçam a existência de padrões tipo Th1 e Th2 propondo-se inclusive uma mudança na classificação para T1 e T2<sup>59,60</sup>.

Fatores responsáveis pela polarização da resposta imune em, predominantemente, T1 ou T2 têm sido extensamente investigados e evidências sugerem que uma célula T precursora sob influência de fatores genéticos ou ambientais agindo no momento da apresentação do antígeno se desenvolve em T1 ou T2. Os mecanismos genéticos não estão bem elucidados<sup>62</sup>.

Quanto aos fatores ambientais sabe-se que IL-4, que pode ser produzida em pequenas quantidades por subtipos NK e célula T precursora, estimula a diferenciação para T2. A IL-6 derivada das CAA pode induzir a produção de IL-4 nas células T. Os interferons e a IL-12 estimulam desenvolvimento do padrão T1. A prostaglandina E2 inibe a produção de IFN- $\gamma$  pelas células T favorecendo o desenvolvimento T2. Os mecanismos moleculares pelos quais IL-4 e IL-12 promovem o desenvolvimento da célula precursora em T1 ou T2 parecem estar relacionados a sinais ativadores e transmissores de transcrição da ligação de citocinas a seus receptores<sup>62</sup>.

A solução destas questões pode tornar o paradigma Th1/Th2 útil para a compreensão da patogênese da TH e prover dados para o desenvolvimento de novas imunoterapias.

### f) Citocinas:

As citocinas são moléculas sinalizadoras, polipeptídeos ou glicoproteínas, com peso molecular entre 5000 e 70000 daltons. Agem em concentrações extremamente baixas (níveis picomolar ou femtomolar) como mediadores essenciais de reações imunoinflamatórias ou infecciosas. A maioria das citocinas age localmente, mas algumas, de maior importância clínica, têm ação também sistêmica como hormônios pleotrópicos com funções sobrepostas (hormônios imunoinflamatórios)<sup>63</sup>.

As citocinas participam na indução e na fase efetora das respostas imune e inflamatória e parecem ter um papel crucial no desenvolvimento da DAIT, agindo através de vários mecanismos. Na tireóide, elas são produzidas pelas células inflamatórias, em particular os linfócitos que infiltram

mononucleares e fibrose<sup>4</sup>.

A incidência é maior em mulheres e idosos, sabendo-se que a frequência dos anticorpos chega a 33% em mulheres com 70 anos ou mais<sup>5</sup>. A taxa de hipotireoidismo franco ou subclínico é sete vezes maior em mulheres do que em homens e duas vezes maior em brancos do que em negros<sup>6,7</sup>.

A patogênese das doenças auto-imunes como a TH ainda é um mistério. Contudo é consenso geral que fatores tanto genéticos quanto ambientais têm papel importante na expressão da doença.

#### Fatores Exógenos:

**Ingesta de Iodo:** A prevalência de tireoidite crônica auto-imune correlaciona-se com a ingestão de iodo. Em áreas com insuficiência de iodo uma suplementação extra pode induzir ao hipotireoidismo reversível<sup>8</sup>. A suplementação de iodo em áreas onde há carência aumenta a prevalência de infiltração linfocítica da tireóide em três vezes<sup>9</sup> e a incidência de anticorpos antitireoidianos séricos positivos em tais áreas ultrapassa os 40% em meio a cinco anos<sup>10</sup>.

Em modelos experimentais de tireoidite ou tireoidite auto-imune espontânea a depleção de iodo previne a doença e a reposição pode causar lesão celular mediada por reações oxidativas. Estudos sugerem que a iodinação da tireoglobulina é um requisito para a ação patogênica do iodo e sustentam a idéia de que em algumas doenças orgão específicas auto-imunes o componente de desregulação está associado com uma atividade alterada do tecido alvo<sup>11</sup>.

A amiodarona, um derivado benzofurano, rico em iodo, não só altera o metabolismo tireoidiano podendo precipitar hipo ou hipertireoidismo, como talvez facilite o desenvolvimento de tireoidite auto-imune em pacientes predispostos e tenha efeito citotóxico direto<sup>12</sup>.

**Lítio:** apesar de o hipotireoidismo que ocorre em mais de 1/3 dos pacientes tratados com lítio ser transitório e devido a interferência do mesmo com a liberação de hormônio tireoidiano, este ocorre mais frequentemente em pacientes com anticorpos antitireoidianos positivos, e estes por sua vez, são encontrados em proporção maior em pacientes tratados com lítio do que em controles normais<sup>13</sup>.

Anticorpos anti-tireoidianos, hipotireoidismo e doença de Graves podem ocorrer em pacientes que receberam terapia com interferon<sup>14</sup>. O tratamento com interleucina-2 ou fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos tem efeito semelhante<sup>15,16</sup>.

Postula-se ainda que um agente infeccioso poderá ter algum papel na fisiopatologia da TH como o vírus da rubéola congênita, o HTLV-1, a *Yersinia enterocolica* e

a glândula<sup>64</sup>, bem como pelas próprias células foliculares<sup>65-67</sup>.

Elas realizam “up-regulation” das reações in-flamatórias por estimularem as células T e B levando à produção de anticorpos e lesão tecidual. Levam também a alterações imunológicas nas CFT, incluindo um aumento na expressão de MHC I e II e “up-regulation” da expressão das moléculas de adesão e reguladoras de complemento<sup>68</sup>.

Variações genéticas nos genes codificadores de citocinas representam um fator de risco potencial para o desenvolvimento da DAIT<sup>69</sup>.

As citocinas agem em cascata e apresentam mecanismos de “feedback”. Citocinas secretadas por uma classe de células T exibem um efeito positivo autócrino em sua própria classe Th e ao mesmo tempo, um efeito negativo parácrino sobre outra classe Th. O IFN-g, principal produto Th1, inibe a secreção de citocinas Th2, enquanto aumenta a de citocinas Th1. Por outro lado, a IL-4 ativa Th2 e suprime Th1. Já a IL-10 inibe tanto Th1 quanto Th2, o que sugere um papel importante para esta citocina na supressão de reações inflamatórias<sup>68</sup>.

As citocinas estimulam um vasto número de células alvo através da ligação a receptores de membranas. Muitos receptores são receptores compostos, nos quais duas ou mais moléculas receptoras se combinam (por uma ligação não covalente) nas membranas das células alvo e formam um complexo receptor de alta afinidade funcional. Outros receptores de citocinas se constituem de moléculas separadas, que se ativam após a associação do ligante com o componente do receptor responsável pelo sinal de transdução. Além disto muitos receptores de citocinas existem como isoformas solúveis sem região transmembrana<sup>63</sup>. Verificou-se que as células inflamatórias e as CFT produzem uma variedade de citocinas: IL-1a, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, TNF-a e IFN-g<sup>68,70</sup>.

Alguns estudos estão sendo realizados com o objetivo de avaliar alterações nos níveis séricos de citocinas e a predominância Th1 ou Th2 de acordo com a doença estudada e através da análise destes dados desenvolver novas abordagens terapêuticas e preventivas para modificar o perfil de citocinas das células T auto-reativas e assim suprimir, inibir ou mesmo reverter o processo auto-imune<sup>71-77</sup>.

### **3) Comentários finais:**

Como ocorre com a maioria das doenças auto-imunes orgão específicas a patogênese da tireoidite de Hashimoto ainda não está totalmente esclarecida, principalmente a interação precisa entre os fatores ambientais, genéticos e imunitários. O tireócito parece ter uma participação mais ampla do que o previsto anteriormente. Quando o funcionamento dos mecanismos que controlam a iniciação e progressão do processo auto-imune, e determinam a morte

outros .

### Imunogenética

Predisposição genética associada a fatores ambientais e endógenos, determina a susceptibilidade à doença auto-imune da tireoide.

Estudos familiares demonstram a presença de anticorpos anti-tireoidianos em grande número de familiares de pacientes com TH, sendo alta a prevalência entre gêmeos<sup>3</sup>.

Uma relação entre anormalidades cromossômicas e TH tem sido relatada: em pacientes com Síndrome de Turner, onde 50% têm anticorpo anti-peroxidase (Anti-TPO) positivo e aproximadamente 30% destes pacientes desenvolvem hipotireoidismo clínico ou subclínico; ou no caso de Síndrome de Down na qual o hipotireoidismo ocorre em até 50% dos pacientes com mais de 40 anos<sup>3</sup>. Há também alta prevalência de TH em pacientes com doença familiar de Alzheimer<sup>18</sup> o que chama a atenção para o cromossoma<sup>21</sup>.

Três grandes famílias de genes podem influenciar a susceptibilidade a DAIT: os do antígeno do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), do receptor de antígeno de célula T (TCR) e das imunoglobulinas, porém os estudos não são conclusivos<sup>19</sup>.

Diferentes locus do sistema antígeno humano leucocitário (HLA) foram relacionados com resistência e susceptibilidade a DAIT em vários estudos, porém outros mostraram que estas associações eram fracas<sup>20-22</sup>.

Outro importante gene regulador da imunidade que vem sendo estudado é o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTL-4). Esta proteína é expressa nas células T ativadas e compete com o CD28 pelos receptores co-estimuladores B7-1 e B7-2 levando à diminuição do segundo sinal de transmissão, a inativação da célula T e a apoptose<sup>3</sup>.

Estudos mais avançados, envolvendo a descrição do genoma humano e o desenvolvimento tecnológico deverão contribuir para melhores esclarecimentos da imunogenética e patogênese da DAIT.

## 2) Imunopatologia:

A tireoidite auto-imune parece ser causada por um evento inflamatório iniciador, seguindo por uma resposta auto-reativa do sistema imune. A resposta auto-imune pode resultar de uma susceptibilidade genética do hospedeiro a exposição de auto-antígenos.

Os principais auto-antígenos associados a tireoidite são: a tireoglobulina (Tg), a peroxidase tireoidiana (TPO), o receptor da tireotropina (R-TSH) e o co-transportador de sódio-iodeto (sodium-iodide-NIS), uma proteína

celular forem desvendados, será possível traçar estratégias terapêuticas para manipular seus efeitos no processo de auto-imunidade tireoidiana.

### Referências bibliográficas

1. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen veränderung der schilddrüse. *Arch Klin Chir.* 1912;97:219-248.
2. Davies TF, Amino NA. A new classification for autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 1993;3: 331-333.
3. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:357-373.
4. Kasagi K, Kousaka T, Higushi K, Iida Y, Misaki T, Alam MS, *et al.* Clinical significance measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings. *Thyroid.* 1996;6:445-449.
5. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43:5-68.
6. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, Cutregli P, Monti D, Cossarizza A, *et al.* Thyroid and other organ-specific autoantibodies in health centenarians. *Lancet.* 1992;339:1506-1508.
7. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over 55 years: a study in urban US community. *Arch Intern Med.* 1990;150:785-787.
8. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New Engl J Med.* 1996;335:99-107.
9. Harach HR, Escalante DA, Onativa A, Outes JL, Day ES, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goiter region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1985;108:55-60.
10. Boukris MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD, *et al.* Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57:859-862.
11. Brown TR, Zhao G, Palmer KC, Sundick RS. Thyroid injury, autoantigen availability, and the initiation of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity.* 1998;27:1-12.
12. Seminara SB, Daniels GH. Amiodarone and the thyroid. *Endocr Pract.* 1998;4:48-57.
13. Lazarus JH, John R, Bennie EH, Chalmers RJ, Crockett G. Lithium therapy and thyroid function: a long-term study. *Psychol Med.* 1981; 11:85-92.
14. Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, Mayr WR, Havelec L, Linkesch W, *et al.* Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during a long term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin Exp Immunol.* 1992;90:363-367.
15. Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell. *N Engl J Med.* 1988;318:1557-1563.
16. Hoekman K, Von Blomberg-van der Flier BEM, Wagstaff J, Drexhage HA, Pinedo HM. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet.* 1991;338:541-542.
17. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev.* 1993;14:107-120.
18. Ewins DL, Rossor MN, Butler J, Roques PK, Mu-Ilan MJ, McGregor AM. Association between autoimmune thyroid disease and familial Alzheimer's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41: 673-676.
19. Dugoujon JM, Cambon-Thomsen A. Immunoglobulin allotypes (GM and KM) and their interactions with HLA antigens in autoimmune diseases: a review. *Autoimmunity.* 1995;22:245-260.
20. Tamai H, Kimura A, Dong R, Matsubayashi S, Kuma K, Nagataki S, *et al.*

específica da tireóide responsável pela captação de iodo<sup>23,24</sup>.

O mecanismo atual de iniciação e progressão da destruição celular na tireóide não está inteiramente esclarecido e várias teorias e hipóteses têm sido aventadas.

#### a) Infecção:

- Mimetismo molecular: É definida como similaridade estrutural entre antígenos codificados por genes diferentes. Esta hipótese considera como causa de auto-imunidade uma resposta imune de-flagsada por anticorpos produzidos por células B que reconheceram no curso de uma infecção antígenos semelhantes ao do hospedeiro em um determinado patógeno (ex: lesão valvular cardíaca após infecção estreptocócica). Este tipo de resposta também pode ocorrer no caso de reatividade cruzada da célula T com um epítipo (molécula antigênica)<sup>25</sup>. Estudos têm demonstrado esta hipótese como possibilidade para surgimento da DAIT em pacientes geneticamente predispostos<sup>26</sup>.

Reação cruzada foi sugerida entre uma seqüência retroviral e o R-TSH, porém estes dados não foram confirmados<sup>17</sup>.

- Indução de proteínas de choque térmico (hsp<sup>s</sup>): A infecção induziria a síntese de hsp<sup>s</sup>, proteínas responsáveis por funções celulares vitais em condições de estresse. Elas são também fortemente imunogênicas e poderiam estar envolvidas na indução da doença auto-imune. Um anticorpo ou uma célula T ativada contra uma hsp<sup>s</sup> sintetizada no curso de uma infecção bacteriana teria uma reação cruzada com um epítipo do próprio hospedeiro<sup>17</sup>. Hsp 72 foi demonstrada em amostras de tireóide de pacientes com doença de Graves e TH<sup>27</sup>. Apesar da DAIT poder estar associada com resposta imune a certas hsp<sup>s</sup>, o papel destas em sua etiopatogenia requer maiores esclarecimentos.

- Indução de antígenos MHC: Uma infecção viral pode estimular a produção de citocinas que induzem a expressão de HLA classe II em células que não participam diretamente do sistema imunológico, como células epiteliais por exemplo, e desta forma ocorre a apresentação de auto-antígenos e a ativação de células T auto-reativas (auto-imunidade). Seriam fontes destas citocinas as células T acumuladas no tecido tireoidiano em virtude de uma infecção e este acúmulo bem como a secreção de citocinas poderiam então perpetuar a doença auto-imune<sup>17</sup>.

#### b) Células tireoidianas:

As células que expressam moléculas MHC classe II, como o HLA-DR, podem apresentar antígenos às células T e iniciar uma resposta imune.

Demonstrou-se a existência de moléculas da classe II nas células foliculares tireoidianas (CFT) de pacientes com TH e

Resistance to autoimmune thyroid disease is associated with HLA-DQ. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:94-97.

21. Weetman AP, McGregor A. Autoimmune thyroid disease: Further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994;15:788-829.

22. Roman SH, Greenberg D, Rubinstein P, Wallenstein S, Davies TF. Genetics of autoimmune thyroid disease: Lack of evidence for linkage to HLA within families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74:496-503.

23. Baker JM. Autoimmune endocrine disease. *JAMA.* 1997;28:1931-1937.

24. Spitzweg C, Morris JC. The immune response to the iodine transporter. *Endocrinol and Metab Clin North Am.* 2000;29:389-398.

25. Karp DR, Atkinson JP. Autoimmunity and endocrine system. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, ed *Williams Textbook of Endocrinology.* 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1998;p.157-163.

26. Cruz F<sup>o</sup> RAF, Vaisman M, Vilar ACE, Fonseca EC. Expressão das proteínas p 19 (gag) e gp 21 (env) do HTLV-1 no tecido tireoidiano de pacientes com doenças autoimunes da tireóide e no tecido tireoidiano normal. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44:417-424.

27. Bahn RS, Heufelder AE, Gorman CA, Goellner JR. Immunohistochemical detection and localization of a 72kDa heat shock protein (HSP) in Graves and Hashimoto's thyroid glands. *Thyroid.* 1991;1(Suppl):S-62.

28. Hanafusa T, Pujol-Borrel R, Chiovato L, Russell RCG, Doniach D, Bottazzo GF. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves disease: Relevance for autoimmunity. *Lancet.* 1983;ii:1111-1115.

29. Bottazzo GF, Pujol-Borrel R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet.* 1983;ii:1115-1119.

30. Weetman AP. The potential immunological role of the thyroid cell in autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 1994;4:493-499.

31. Battifora M, Giampaola P, Francesca P, Fiorino N, Giordano C, Riccio AM, et al. B7.1 costimulatory molecule is expressed on thyroid follicular cells in Hashimoto's thyroiditis, but not in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4130-4139.

32. Wu Z, Biro PA, Mirakian R, Hammond L, Curcio F, Ambesi Impiombato FS, et al. HLA-DMB expression by thyrocytes: indication of the antigen-processing and possible presenting capability of thyroid cells. *Clin Exp Immunol.* 1999;116:62-69.

33. Maile R, Elsegood KA, Harding TC, Uney JB, Stewart CE, Banting G, et al. Effective formation of major histocompatibility complex class II-peptide complexes from endogenous antigen by thyroid epithelial cells. *Immunology.* 2000;99:367-374.

34. Martin A, Davies TF. T cell and human autoimmune thyroid disease: Emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. *Thyroid.* 1992;2:247-259.

35. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1700-1705.

36. Weetman AP, Cohen SB, Oleesky DA, Morgan BP. Terminal complement complexes and C1/C1 inhibitor complexes in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 1989;77:25-30.

37. Tandon N, Yan SL, Morgan BP, Weetman AP. Expression and function of multiple regulators of complement activation in autoimmune thyroid disease. *Immunology.* 1994;81:643-647.

38. Guo J, Jaume JC, Repoort B, 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;82:925-931.

39. Metcalfe RA, Oh YS, Stroud C, Arnold K, Weetman AP. Analysis of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity.* 1997;25:65-72.

doença de Graves, mas não em CFT de indivíduos saudáveis<sup>28</sup>. Este achado sugere que a expressão aberrante de tal potente sinal imunológico poderia iniciar ou perpetuar a resposta imune<sup>29</sup>.

Contudo verificou-se que há uma correlação entre o grau de infiltração linfocítica e a expressão das moléculas de classe II nas CFT e uma forte relação entre esta e o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), que *in vitro* estimula a sua expressão até em CFT normais. Em modelos de tireoidite auto-imune experimental (TAE) a expressão de moléculas classe II é um evento tardio que ocorre após a infiltração da glândula pelas células T. Parecia portanto pouco provável que a expressão das moléculas classe II fosse um evento inicial na tireoidite auto-imune, podendo todavia perpetuar o processo<sup>30</sup>.

Baseado no fato de que a célula T necessita de dois sinais para sua ativação e que portanto, além da apresentação do antígeno pelo sistema MHC seria necessário um sinal co-estimulatório pela interação das moléculas B7 (Célula apresentadora de antígeno (CAA)) e CD28 (célula T) e que as CFT não apresentavam moléculas B7, sugeriu-se que após a apresentação do antígeno, com a falta do sinal co-estimulatório ocorreria a indução de tolerância por apoptose celular. Deste ponto de vista a expressão MHC II nas CFT teria um efeito protetor<sup>30</sup>.

Porém estudos recentes vêm mostrando a presença da molécula B7.1 em pacientes com TH, o que contribuiria para manutenção do infiltrado linfocitário (evita apoptose da célula T) e estimula a ativação da célula T CD4 e a secreção de citocinas<sup>31</sup>.

Não está definida a importância do papel das CFT como CAA na auto-imunidade tireoidiana; o grande número de células dendríticas, macrófagos e linfócitos B ativados no infiltrado da TH poderia prover toda a capacidade de apresentação de antígenos necessária para iniciar e sustentar um processo auto-imune, porém estudos recentes têm contribuído para valorizar esta característica das CFT na fisiopatologia da DAIT<sup>32,33</sup>.

Além das moléculas MHC e daquelas que produzem sinais co-estimulatórios, outras moléculas estariam envolvidas na apresentação de antígenos e na estabilização TCR-HLA. Estas compreendem os receptores CD4 e CD8, característicos das células T que interagem com MHC II e I, produzindo resposta "helper" ou "killer", respectivamente<sup>34</sup>, bem como dois outros pares de receptor-ligante que atuam como importantes moléculas de adesão: antígeno 1 associado a função linfocitária (LFA-1), expresso nos linfócitos e monócitos/macrófagos que se ligam às moléculas de adesão intercelulares (ICAM), ICAM 1 (CD54); ICAM 2 e ICAM 3 e o LFA-3 que é expresso nas células foliculares e liga-se ao CD2, expresso nos linfócitos T e células NK. A ligação destas moléculas não somente fortalece a interação MHC/antígeno e TCR, mas também produz sinais que podem ativar a célula T<sup>21</sup>.

40. Phelps E, Wu P, Bretz J, Baker Jr. JR. Thyroid cell apoptosis: A new understanding of thyroid autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:375-381.

41. Arscott PL, Baker Jr. JR. Short analytical review: Apoptosis and thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1998;87:207-217.

42. Palazzo FF, Hammond AW, Goode AW, Mirakian R. Death of the autoimmune thyrocyte: Is it pushed or does it jump? *Thyroid*. 2000;10:561-572.

43. Wyllie HA, Morris RG, Smith AL, Dunlop D. Chromatin cleavage in apoptosis: association with condensed chromatin morphology and dependence on macromolecular synthesis. *J Pathol*. 1984;142: 67-77.

44. Lagresle C, Bella C, Daniel PT, Krammer PH, DeFrance T. Regulation of germinal center B cell differentiation: role of the human APO-1/Fas (CD 95) molecule. *J Immunol*. 1995;154:5746-5756.

45. Ridgway WM, Weiner HL, Fathman CG. Regulation of autoimmune response. *Curr Opin Immunol*. 1994;6:946-955.

46. Evan G, Littlewood T. A matter of life and cell death. *Science*. 1998;281:1317-1322.

47. Thornberry N, Lazebnik Y. Caspases: Enemies Within. *Science*. 1998;281:1312-1316.

48. Adams J, Cory S. The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. *Science*. 1998;281:1322-1326.

49. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: Activation, co-stimulation, and death. *Cell*. 1994; 76:959-962.

50. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Ricchiusa P, Papoff G, *et al*. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*. 1997;275:960-963.

51. Borgerson KL, Bretz JD, Baker Jr. JR. The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid autoimmune disease. *Autoimmunity*. 1999;30:251-264.

52. Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, Mastorakos G, Tseleni-Balafouta S, Koutras DA, *et al*. Fas/Fas ligand up-regulation and Bcl-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:2199-2203.

53. Stokes TA, Rymaszewski M, Arscott PL, Wang SH, Bretz JD, Bartron JL, *et al*. Constitutive expression of FasL in thyrocytes. *Science*. 1998;279: 2015a.

54. Arscott PL, Knapp J, Rymaszewski M, Bartron JL, Bretz JD, Thompson ND, *et al*. Fas (APO-1, CD95)-mediated apoptosis in thyroid cells is regulated by a labile protein inhibitor. *Endocrinology*. 1997;138:5019-5027.

55. Bretz JD, Rymaszewski M, Arscott PL, Myc A, Ain KB, Thompson NW, *et al*. TRAIL death pathway expression and induction in thyroid follicular cells. *J Biol Chem*. 1999;274:23627-23632.

56. Mariotti S, Prette GF, Mastromauro C, De Carli, Romagnani S, Ricci M, *et al*. The autoimmune infiltrate of Basedow's disease: analysis at clonal level and comparison with Hashimoto's thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol*. 1991;97:139-146.

57. Mosman TR, Chewinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T-cell clone. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986;136:2348-2357.

58. Salgame P, Abrams JS, Clayberger C, Goldstein H, Convitt J, Modlin RL, *et al*. Differing lymphokine profiles and functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones. *Science*. 1991;254:279-281.

59. Carter L, Dutton RW. Type 1 and type 2: a fundamental dichotomy for all T-cell subsets. *Curr Opin Immunol*. 1996;8:336-342.

60. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996;17:138-146.

61. Liblau SR, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4<sup>+</sup> T cells in the

Por fim as CFT secretam citocinas cujas múltiplas funções na fisiopatologia daDAIT serão abordadas posteriormente.

A patogênese da TH resulta da interação de vários mecanismos, onde os tireócitos parecem participar de forma mais ativa que o previsto anteriormente.

### c) Células B e os Auto-anticorpos:

Um dos maiores avanços no estudo da auto-imunidade tireoidiana foi a clonagem e seqüenciamento dos três maiores antígenos tireoidianos Tg, TPO e R-TSH. Anticorpos contra estes antígenos são encontrados no soro de pacientes com TH e apesar de anticorpos anti-Tg não fixarem complemento<sup>21</sup>, demonstrou-se a capacidade de anticorpos anti-TPO produzirem citotoxicidade complemento mediada contra células tireoidianas<sup>35</sup>.

A produção de complementos de ataque de membrana (MACs) foi demonstrada ao redor de folículos tireoidianos na TH<sup>36</sup>. A lise celular tireoidiana efetuada pelos anticorpos sob mediação de complementos parece estar implicada na distribuição da glândula e no mecanismo de hipotireoidismo. Contudo, alguns pacientes eutireoidinos também apresentam anticorpos citotóxicos, postulando-se então que este mecanismo não é responsável por um dano inicial à glândula, mas contribui para destruição da mesma, uma vez que a estrutura folicular tenha sido rompida por outros meios como a citotoxicidade celular anticorpo dependente (ADCC) e/ou as células NK<sup>35</sup>. Assim contribuindo como um mecanismo de segunda linha.

E apesar de as CFT serem relativamente resistentes ao ataque de complementos homólogos por expressarem moléculas reguladoras inibidoras da ativação de complemento: CD46, CD55, CD59 e MIP/HRF (Mac-inibitory protein/homologous restriction factor)<sup>37</sup>, este mecanismo pode ser superado se houver quantidade suficiente de MACs. Além disto o ataque de complementos aos tireócitos libera uma gama de moléculas pró-inflamatórias como prostaglandinas e citocinas que podem causar dano celular<sup>21</sup>.

Os anticorpos também podem participar do mecanismo de ADCC, neste processo a célula efetora (macrófagos ou "Natural Killer"-NK), via seus receptores Fcγ, abordam e matam as células alvo revestidas pelos anticorpos<sup>38</sup>. Mas ao contrário da lise celular tireoidiana efetuada pelos anticorpos sob mediação de complemento o antígeno envolvido na ADCC não está bem estabelecido<sup>21</sup>. Tem sido sugerido que a TPO possa induzir este mecanismo em humanos<sup>38</sup>, juntamente com outros antígenos<sup>39</sup>.

O terceiro mecanismo pelo qual os anticorpos podem participar da patogênese da doença é modulando diretamente a função celular. O anticorpo anti-TPO pode inibir a função peroxidase ao ligar-se a esta enzima e o

pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today*. 1995;16:34-38.

62. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today*. 1997;18:263-266.

63. Bendtzen K. Cytokines and natural regulators of cytokines. *Immunol Lett*. 1994;43:111-123.

64. Watson PF, Pickerill AP, Davies R, Weetman AP. Analysis of cytokine gene expression in Graves' disease and multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:355-360.

65. Grubeck Loebenstein B, Buchan G, Chantry D, Kassal H, Londei M, Pirich K, *et al*. Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid auto-immune disease: thyroid follicular cells produce interleukin-1 alpha and interleukin-6. *Clin Exp Immunol*. 1989;77:324-330.

66. Watson PF, Pickerill AP, Davies R, Weetman AP. Semi-quantitative analysis of interleukin-1α, interleukin-6 and interleukin-8 mRNA expression by human thyrocytes. *J Mol Endocrinol*. 1995;15: 11-21.

67. Zheng RQH, Abney ER, Chu CQ, Field M, Maini RN, Lamb JR, *et al*. Detection of in vivo tumor necrosis factor-α by human thyroid epithelial cells. *Immunology*. 1992;75:456-462.

68. Ajjan RA, Watson PF, Weetman AP. Cytokines and thyroid function. *Adv Neuroimmunol*. 1996; 6:359-386.

69. Hunt PJ, Marshal SE, Weetman AP, Bell JI, Wass JAH, Welsh KI. Cytokine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1984-1988.

70. Ajjan RA, Watson PF, Weetman PA. Detection of IL-12, IL-13, and IL-15, messenger ribonucleic acid in the thyroid of patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:666-669.

71. Siddiqi A, Monson JP, Wood DF, Besser GM, Burrin JM. Serum cytokines in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:435-439.

72. Aikawa K, Taniguchi Y, Ohta Y. Increased soluble interleukin 2 receptor levels in autoimmune thyroid disease. *Acta endocrinol. (Copenh)*. 1991; 125:253-258.

73. Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA. Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid*. 1996;6:97-106.

74. Ajjan RA, Watson PF, McIntosh RS, Weetman AP. Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1996; 105:523-528.

75. Paschke R, Schuppert F, Taton M, Velu T. Intra-thyroidal cytokine gene expression profiles in autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol*. 1994;141: 309-315.

76. Drugarin D, Negru S, Koreck A, Zosin I, Cristea C. The pattern of a Th1 cytokine in autoimmune thyroiditis. *Immunol Lett*. 2000;71:73-77.

### Agradecimentos

Ao Prof. Alfeu Tavares França pelas sugestões ao texto original.

Endereço para correspondência

Débora V. Soares

Av. Maracanã, 1523 / 203 - Tijuca

20511-000 - Rio de Janeiro - RJ

Tel/Fax: 0XX-21-2570.8965

anticorpo contra R-TSH impede a ligação da tireotrofina ao seu receptor levando ao hipotireoidismo<sup>21</sup>.

d) **Apoptose:**

Mecanismos de auto-imunidade tanto humoral quanto celular estão implicados na fisiopatologia da tireoidite auto-imune, porém muitas controvérsias existem em relação à forma como ocorre a destruição da célula tireoidiana. Inicialmente foi postulada uma resposta à célula B, porém auto-anticorpos anti-tireoidianos podem ser comumente encontrados em indivíduos eutireoidianos e parecem contribuir, como já visto, como mecanismos de segunda linha, além disto uma resposta imune da célula T parece ser proeminente na TH<sup>40</sup>.

A aparência histológica da tireóide de pacientes em estágio final de tireoidite demonstra infiltração linfocítica e fibrose; há uma destruição da arquitetura normal da tireóide e poucas células estão presentes. Em áreas onde as células foliculares estão intactas são observadas, próximo ao infiltrado de linfócitos, muitos tireócitos apoptóticos sugerindo uma destruição imuno mediada destas células<sup>41</sup>.

A apoptose é uma forma de morte celular diferente de necrose, pois não causa dano ao tecido adjacente ao qual está ocorrendo<sup>41</sup>. É caracterizada histologicamente por uma série de alterações morfológicas que incluem uma redução no tamanho celular e formação de protusões na membrana citoplasmática<sup>42</sup>. Ultra-estruturalmente apresenta uma segmentação nuclear, condensação citoplasmática e fragmentação do DNA induzida por endonuclease<sup>43</sup>.

Enquanto a apoptose tem um papel importante em diferentes aspectos fisiológicos, coordenando a proliferação celular e mantendo um equilíbrio na resposta imune, por promover a remoção de elementos auto-reativos e não reativos<sup>44,45</sup>, uma alteração em seu funcionamento pode levar a doenças<sup>46</sup>.

O mecanismo molecular baseia-se na ligação entre receptores celulares transmembrana (Death Receptors) e seus ligantes cognatos, o que após uma série de reações culmina com a ativação das caspases<sup>40</sup>. Estas são moléculas efetoras no processo de apoptose, proteases da família da cisteína que catalizam reações enzimáticas e catabólicas que levam a morte celular<sup>47</sup>.

Em certas linhagens celulares a cascata apoptótica pode ser modulada pela expressão de algumas moléculas da família Bcl-2, proteínas da membrana mitocondrial com ação tanto pró-apoptóticas quanto anti-apoptóticas<sup>48</sup>. Uma expressão reduzida da Bcl-2 foi observada em tireócitos derivados de tecido glandular acometido por tireoidite de Hashimoto.

Os receptores transmembrana ligados a apoptose são moléculas protéicas pertencentes à superfamília do fator de necrose tumora alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>49</sup>.



O sistema Fas (Apo-1 ou CD 95) e seu ligante Fas-L constitui a via apoptótica receptor mediada mais estudada na tireóide. Inicialmente foi pro-posto que a interação Fas-FasL, ambos expressos nos tireócitos (Fas expresso após indução por IL-1 $\beta$ ) levaria à apoptose celular tireoidiana contri-buindo para patogênese da TH<sup>50</sup>. Outros estudos não conseguiram confirmar esta hipótese<sup>51</sup>.

Enquanto alguns estudos demonstram a exis-tência do Fas-L em tireócitos normais<sup>50</sup>, outros não confirmaram estes dados<sup>52,53</sup>. Existe um con-senso geral de que o Fas é expresso nos tireócitos e vários estudos têm comprovado a expressão tan-to do Fas quanto do seu ligante nos tireócitos em vigência da tireoidite de Hashimoto<sup>51</sup>. Sugeriu-se a existência de um inibidor da via Fas/Fas-L que impediria a apoptose maciça dos tireócitos<sup>54</sup> e controlaria esta via, mas este dado é controver-so<sup>42</sup>. Maiores estudos são necessários para definir a função do Fas e Fas-L na destruição dos tireóci-tos.

Outra via apoptótica, TRAIL R1 (DR4) e R2 (DR5) teve sua expressão observada em tireócitos normais, mas seu papel ainda não foi estabele-cido<sup>55</sup>.

Sabe-se atualmente que grande número de lin-fócitos intratireoidianos em pacientes com TH são T citotóxicos CD8. Estes liberariam caspases que, por sua vez, levariam à morte celular. Como os linfócitos T citotóxicos matam as células alvo por induzirem mecanismos de apoptose e um au-mento da apoptose é observado próximo aos lin-fócitos infiltrante, esta atividade tem sido propos-ta como mecanismo maior para a destruição dos tireócitos observada na TH<sup>40</sup>.

Enfim a apoptose na tireóide pode resultar da ativação simultânea ou seqüencial de múltiplos sinais, pode ser exacerbada por substâncias in-flamatórias como as citocianas e de um desequilí-brio entre moléculas anti-apoptóticas e pró-apop-tóticas.



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

**A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.**  
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000