

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE
"Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE AVILA

**Enfermedad autoinmune del tiroides. Mecanismos implicados en su producción.
Autoimmune illness of Thyroid. Implicated mechanisms in its production.**

Manuel Salinas Pérez (1), Michell Salinas Batistas(2), Serafín Noa Cordero(3).

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes del tiroides son enfermedades que ganan progresivamente una importancia relevante apoyadas en la estabilidad de las necesidades de yodo de nuestra población lo cual reviste que estas enfermedades de base inmunológica alcancen en la práctica clínica una atención especial para su estudio al considerar que existen numerosos mecanismos autoinmunitarios comprometidos en la patogenia de este grupo de enfermedades tiroideas en personas genéticamente susceptibles. El objetivo de este trabajo fue brindar una información práctica y detallada sobre los mecanismos que están implicados en la destrucción autoinmune de la glándula tiroides a partir de una revisión bibliográfica sobre el tema incluyendo además su comportamiento en algunos grupos raciales y obtener una mejor visión de este proceso. En conclusión, se expresaron los mecanismos autoinmunitarios implicados en la patogénesis de la enfermedad autoinmune del tiroides, se relaciona la predisposición genética en familiares con esta enfermedad y se sugiere el valor diagnóstico y pronóstico de estos mecanismos en la necesidad de aceptar respuestas al tratamiento más acertadas.

Palabras Clave: ENFERMEDAD AUTOINMUNE DE TIROIDES.

1. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor.
2. Residente de 2do año de Medicina General Integral.
3. Especialista de 1er Grado en Endocrinología. Profesor Instructor. Presidente del Consejo Científico Institucional.

INTRODUCCIÓN

A finales de los años 50 se demostró la presencia de estimulador tiroideo de acción prolongada (LATS) por Adams y Purves que más tarde se comprobó era un anticuerpo dirigido contra el receptor de TSH, marcando el camino para el verdadero estudio del origen autoinmune de las enfermedades tiroideas aunque durante muchos años se consideró que estas enfermedades no eran frecuentes pero sin dudas era el resultado de la necesidad de estudios diagnósticos más precisos. El tiempo ha dado la razón a este planteamiento modificando esta opinión inicial y hoy es considerada como la causa más frecuente de disfunción tiroidea en áreas sin bocio (1) . Las enfermedades autoinmunes del tiroides (EAT) se deben a un efecto patogénico de los anticuerpos o a una autorreactivación de las células T que provocan inflamación y/o lesiones anatómicas y se caracterizan por una infiltración mononuclear de la glándula tiroides que puede llegar a producir la destrucción de la estructura folicular. Estas enfermedades pueden desarrollarse en personas genéticamente susceptibles que son expuestos a agresiones constitucionales o ambientales y como consecuencia hay una activación del sistema inmune (2). En nuestro medio desde el punto de vista clínico el estudio de las enfermedades autoinmunes del tiroides reviste una importancia extraordinaria pues en nuestro país donde no hay bocio por déficit de yodo, la causa más importante para las enfermedades del tiroides se considera debe ser la inmune.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de los mecanismos implicados en la destrucción inmunológica de la tiroides así como los factores que juegan un papel preponderante en este proceso para una mejor comprensión y actualización en el estudio y diagnóstico de este grupo de enfermedades cada vez más frecuente en nuestra población.

Autoinmunidad Tiroidea

Los mecanismos autoinmunitarios están comprometidos en la patogenia de numerosas enfermedades tiroideas. En la enfermedad autoinmune del tiroides, hasta el presente se conocen como antígenos, la tiroglobulina (Tg), el microsomal, el receptor de la TSH (TSH-R), el segundo antígeno coloide y las hormonas tiroideas (HT), se señala que en este grupo de enfermedades el anticuerpo antimicrosomal parece depender y estar dirigido contra la tirodoperoxidasa que es la enzima fundamental para la síntesis de las hormonas tiroideas, el anticuerpo contra la tiroglobulina pudiera resultar de la presencia de una tiroglobulina anormal, los anticuerpos contra el receptor de la TSH pueden actuar como bloqueadores, estimuladores de la función y el crecimiento de las células tiroideas (3-4)..

Se ha planteado que en el bocio tóxico difuso en los linfocitos la actividad que se afecta es la supresora específica lo cual favorecería el automantenimiento del proceso autoinmune, a la vez que se altera esta actividad por la magnitud de la disfunción tiroidea. Un defecto órgano específico genéticamente inducido de la función de los linfocitos T supresores relacionada con el HLA, en presencia de factores desencadenantes puede causar una reducción generalizada en el defecto de las células T supresoras produciendo una disminución en la supresión de la población de las células T cooperantes dirigidas contra el tiroides y por otra parte también el aumento en la concentración de hormonas tiroideas actúa sobre la reducción generalizada de los linfocitos T supresores ayudando al mantenimiento de la enfermedad (5).

La Tiroiditis de Hashimoto, la Tiroiditis esporádica y la Tiroiditis Postparto, estas dos últimas indoloras tienen todas una base autoinmune. En la Tiroiditis de Hashimoto la respuesta inmune antitiroidea comienza con la activación de las células T auxiliadoras antígeno específica. De acuerdo a cierta teoría, esta activación resulta de la infección por un virus que tiene una proteína similar a la proteína tiroidea, aunque faltan evidencias claras para una causa viral.⁶ Según otra teoría, las células epiteliales tiroideas presentan sus propias proteínas intracelulares a las células T. En mujeres, la tiroiditis autoinmune puede ser inducida por la acumulación de células fetales en la glándula tiroidea materna durante el embarazo (tiroiditis Postparto indolora) (7-8).

Una vez que se activan las células T auxiliadoras, ellas inducen la secreción de anticuerpos antitiroideos por las células B. El aumento de las concentraciones séricas de anticuerpos antitiroideos están presentes hasta en el 10 % de la población general en Estados Unidos (9) y en aproximadamente el 25 % de las mujeres americanas mayores de 60 años. (10). La prevalencia de concentraciones séricas altas de anticuerpos antitiroideos varía de acuerdo a la raza y a los antecedentes étnicos. En el tercer U.S. National Health and Nutrition Examination Survey de personas mayores de 12 años las concentraciones séricas elevadas de anticuerpos antitiroideos estuvieron presentes en el 14.3 % de los blancos, en el 10.9 % de los mexicanos-americanos, y en solo el 5.3 % de los negros. (11). La mayoría de los pacientes con concentraciones mesurables de anticuerpos antitiroideos tienen función tiroidea norma (12). En estudios realizados en Inglaterra, el 10 % de las mujeres posmenopáusicas con concentraciones altas de anticuerpos antitiroideos tenían Hipotiroidismo subclínico y un 0.5 % tenía Hipotiroidismo franco, aunque los pacientes eutiroides con altas concentraciones de anticuerpos tenían progresión a Hipotiroidismo franco a un rango del 2 al 4 % por año. En un estudio prospectivo de 10 años llevado a cabo en Suiza, las altas concentraciones de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea predijeron la progresión de Hipotiroidismo subclínico a Hipotiroidismo franco (13). Estudios realizados en nuestro medio nos permiten señalar la presencia de anticuerpos antitiroglobulina y microsomales en el 80 % de los pacientes con hipotiroidismo primario, en el 73% de los pacientes con bocio tóxico

difuso y en el 48% de los pacientes con bocio no tóxico. El 2% de los familiares de pacientes con bocio tóxico difuso presentaron anticuerpos antitiroglobulina positivos.

Los anticuerpos que con mayor frecuencia se miden son los dirigidos contra la peroxidasa tiroidea y la tiroglobulina. Los primeros están estrechamente asociados con disfunción tiroidea franca, y su presencia se tiende a relacionar con daño tiroideo e inflamación linfocítica. Los anticuerpos antiperoxidasa son fijadores de complemento y así directamente citotóxicos contra los tirocitos, (13-14) pero la evidencia es limitada de que este efecto tóxico sea un mecanismo destructivo primario en la tiroiditis autoinmune. Los anticuerpos que bloquean los receptores de la tirotrópina se han reportado hasta en el 10 % de los casos con tiroiditis de Hashimoto (15). En algunos pacientes, estos anticuerpos pueden jugar un papel en el desarrollo y severidad del hipotiroidismo, aunque no están directamente involucrados en la destrucción de los tirocitos. Los anticuerpos antitiroglobulina están presentes con menor frecuencia y su papel no está claro. Los anticuerpos contra el antígeno coloide, las hormonas tiroideas y el transportador del yoduro de sodio también se han detectado en pacientes con tiroiditis autoinmune.

La enfermedad autoinmune del tiroides tiene como base diagnóstica la demostración de anticuerpos contra antígenos específicos del tiroides. El mecanismo de la destrucción autoinmune del tiroides probablemente involucra tanto la inmunidad celular como humoral. La infiltración linfocítica de la glándula tiroidea por igual número de células B y células T citotóxicas, es un hallazgo histológico común de todas las formas de tiroiditis autoinmune. En pacientes con tiroiditis de Hashimoto, los tirocitos expresan el gen *fas*, un miembro del grupo estrechamente relacionado, de genes del factor de necrosis tumoral, o familia supergen, mientras que los tirocitos de glándulas normales no lo expresan así. La Apoptosis causada por la interacción del gen *Fas* y su conector o ligandina, en la superficie de los tirocitos puede ser una causa subyacente de la destrucción celular (16-17).

Predisposición Genética

La genética de la enfermedad tiroidea autoinmune es compleja. Las células tiroideas tienen la capacidad de ingerir antígeno (tiroglobulina) y cuando se estimulan por citosinas como interferón gamma, expresaran moléculas clase II en su superficie(DR4) para presentar estos antígenos a los linfocitos T (18). Si bien se requiere la presencia del antígeno y la molécula clase II para que se desarrolle la enfermedad tiroidea autoinmunitaria también son necesarios otros factores desconocidos. Hay cuestionamiento activo acerca de si el proceso se inicia o promueve por antígenos externos que inducen a la formación de anticuerpos y respuesta inmunitaria celular a través de reacciones cruzadas con antígeno de la tiroides, o mediante desequilibrios inmunitarios primarios a secundarios o ambos mecanismos. La clave para la patogénesis puede estar en la comprensión de las actividades de los factores genéticos y ambientales. La tipificación de HLA en pacientes con enfermedad de Graves revela una incidencia alta de HLA-B8 y HLA-DR3 en los caucásicos, HLABw46 y HLAB5 en los chinos y finalmente HLA-B17, en negros (19,21-29). La asociación de tiroiditis de Hashimoto tiroiditis postparto indolora con HLA-DR3, HLA-DR4, y HLA-DR5 se ha reportado en personas blancas, pero se han observado en otros grupos raciales y étnicos (22-25). La región del gen de la proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA-4) puede estar asociada con tiroiditis de Hashimoto familiar, aunque ha sido difícil de demostrar una asociación clara. Los estudios sobre la asociación entre tiroiditis postparto indolora y el gen *CTLA-4* han sido negativos (26-28). Hay una mayor incidencia de tiroiditis subaguda en aquellos con haplotipo HLA-Bw35 (29). Estas asociaciones tiene valor diagnóstico o pronóstico limitado, pero ilustran la predisposición genética a enfermedad tiroidea autoinmunitaria (30-31).

Factores Ambientales

Los factores ambientales pueden promover una reacción inmunitaria que intervengan en la producción de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Las infecciones virales o bacterianas pueden inducir la expresión de DR4 en la superficie de la célula folicular, quizás con efecto de una citosina como el interferón alfa. El bacilo gramnegativo *Yersinia enterocolitica* que puede provocar enterocolitis crónica

en humanos, tiene un sitio de unión saturable para tiotropina de mamífero, así como antígenos que tienen reacción cruzada con antígenos de tiroides humana lo que ha hecho señalar que los anticuerpos contra *Yersinia enterocolitica* podría tener reacción cruzada con TSH-R (receptor para TSH) en la membrana de células tiroideas y desencadenar enfermedad de Graves (32), un exceso en la fijación de Yodo puede producir tiroglobulina altamente yodada la cual es más inmunogénica y favorecería el desarrollo de esta enfermedad (19) del embarazo es otro factor que puede desarrollar un estado de tolerancia inmunitaria relativa que se revierte después del nacimiento (7).

Las dosis terapéuticas de Litio utilizadas en enfermedades psiquiátricas pueden interferir con el funcionamiento de células supresoras precipitando esta enfermedad autoinmune tiroidea, también se embocan como factores el estrés y la suspensión brusca de glucocorticoides aunque se cuestionan y se señala estar más relacionados con el agravamiento de los síntomas que lleva al paciente a necesitar atención médica.

Entre los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, es más probable que se desarrolle hipotiroidismo en fumadores que en no fumadores, un hallazgo que puede estar relacionado con la presencia de tiocianatos en el humo del cigarro (33). También se ha demostrado un aumento de la prevalencia de tiroiditis indolora posparto entre fumadores (27,33). Además, variaciones geográficas en la incidencia de tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis postparto indolora, y tiroiditis indolora esporádica, sugieren que la insuficiencia dietética de yodo puede ser un factor protector contra la tiroiditis autoinmune (34-35).

Como conclusión de esta revisión se expresan los mecanismos autoinmunes que participan en la patogénesis de numerosas enfermedades tiroideas donde la asociación de varios factores como ambientales y genéticos apoyan y contribuyen el desarrollo de este trastorno, se evidencia la mayor predisposición a una disfunción tiroidea en el caso de los familiares y sugiere el valor diagnóstico y pronóstico lo cual aunque es limitado aún, ayudaría paulatinamente a encontrar respuestas acertadas al tratamiento en las diferentes entidades que conforman la enfermedades autoinmune del tiroides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doniach D. How thyroid autoimmunity was discovered: Reminiscences of an autoimmunologist. In: Walsfish PG, Wall JR, Volpe R, editors. Autoimmunity and the thyroid. Orlando- San Diego: Academic Press;1985. p.1-8.
2. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocrine Rev.* 1994;15:788-830.
3. Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996; 4:541-556.
4. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician.* 2006 May 15; 73(10):1769-76.
5. Navarro D, Uriarte A, Speck P, Álvarez E. Presencia de alteraciones de la inmunidad mediada por células en familiares con bocio toxico difuso. *Rev Cubana Med.* 1986; 22: 275.
6. Kuhr T, Hala K, Dietrich H, Herold M, Wick G. Genetically determined target organ susceptibility in the pathogenesis of spontaneous autoimmune thyroiditis: aberrant expression of MHC-class II antigens and the possible role of virus. *J Autoimmun.* 1994; 7:13-25.
7. Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology.* 2002;143:247-53.
8. Klitschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2494-2498.
9. Tunbridge WG, Evered DC, Hall R. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1977; 7:481-93.
10. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly: microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA.* 1987; 258:209-213.

11. Hollowell GJ, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:489-99.
12. Vanderpump MP, Tunbridge WMG, French JM. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1995; 43:55-68.
13. Huber G, Staub JJ, Meier C. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3221-26.
14. Chiovato L, Bassi P, Santini F. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77:1700-05.
15. Sato H, Sakai H. A family showing resistance to thyroid hormone associated with chronic thyroiditis and its clinical features: A case report. *Endocr J.* 2006 Jun; 53(3):421-5.
16. Tamaki H, Amino N, Kimura M, Hidaka Y, Takeoka K, Miyai K. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71:1382-1386.
17. Giordano C, Stassi G, De Maria R. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science.* 1997; 275:960-963.
18. Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4656-4664.
19. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:765-769.
20. Tsang CC, Ko GT, Wong KK, Chan HS, Yu AW. Autoimmune polyendocrinopathy type II in a Chinese patient. *Hong Kong Med J.* 2006 Oct; 12(5):385-7.
21. Vitug AC, Goldman JM. Silent (painless) thyroiditis: evidence of a geographic variation in frequency. *Arch Intern Med.* 1985; 145:473-475.
22. Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, Fu YX, Ruddle NH, Furtado GC, Lira SA. Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *J Clin Invest.* 2006 Oct; 116(10):2622-22.
23. Tandon N, Zhang L, Weetman AP. HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1991; 34:383-386.
24. Jenkins D, Penny MA, Fletcher JA. HLA class II gene polymorphism contributes little to Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1992; 37:141-145.
25. Vargas MT, Briones-Urbina R, Gladman D, Papsin FR, Walfish PG. Antithyroid microsomal antibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67:327-333.
26. Waterman EA, Watson PF, Lazarus JH, Parkes AB, Darke C, Weetman AP. A study of the association between a polymorphism in the CTLA-4 gene and postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1998; 49:251-255.
27. Lazarus JH, Hall R, Othman S. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM.* 1996; 89:429-435.
28. Fung HY, Kologlu M, Collison K. Postpartum dysfunction in mid Glamorgan. *Br Med J. (Clin Res Ed)* 1988; 296:241-244.
29. Hsiao JY, Hsin SC, Hsieh MC, Hsia PJ, Shin SJ. Subacute thyroiditis following influenza vaccine (vaxigrip(r)) in a young female. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006 Jun; 22(6):297-300.
30. Harzheim M, Feucht J, Pauleit D, Pohlau D. Hashimoto's encephalopathy and motor neuron disease: a common autoimmune pathogenesis. *Neurol India.* 2006 Sept; 54(3):301-3.

31. Vendrame F, Segni M, Grasseti D, Tellone V, Augello G, Trischitta V, et al. Impaired caspase 3 expression by peripheral T cells in chronic autoimmune thyroiditis and in autoimmune polyendocrine syndrome 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 sept; 12: 661-6.
32. Ohye H, Nishihara E, Sasaki I, Kubota S, Fukata S, Amino N, et al. Four cases of Grave's disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med.* 2006; 45(6):385-9.
33. Fukata K, Kuma K, Sugawara M. Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1996;19:607-612.
34. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo, Brazil. *Clinics.* 2006 Aug; 61(4):307-12.
35. Kang MY, Hahm JR, Jung TS, Lee GW, Kim DR, Park MH. A 20-year-old woman with Hashimoto's thyroiditis and Evans' syndrome. *Yonsei Med J.* 2006 Jun 30; 47(3):432-6.