

Enfermedad tiroidea autoinmune

Librado Ortiz-Ortiz

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México, y Facultad de Medicina, Extensión Portuguesa-ULA, Guanare, Edo. Portuguesa, Venezuela

Recibido, Mayo 10, 2010. Aceptado Mayo 30, 2010

AUTOIMMUNE THYROID DISEASE

Resumen

Se presenta una descripción breve de los principales aspectos inmunológicos de la enfermedad tiroidea autoinmune, una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes, donde se han implicado tanto aspectos genéticos, ambientales, como endógenos. Se revisan los autoantígenos implicados, los anticuerpos que producen, y el significado clínico de los mismos frente a la tiroides. Asimismo, se evalúa la participación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ y las citocinas que producen en el proceso autoinmune. Finalmente se hace una revisión del mecanismo de daño a la tiroides, donde participa de manera importante la apoptosis.

PALABRAS CLAVE: enfermedades autoinmunes, autoantígenos, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Graves, tiroglobulina, tiroperoxidasa, receptor de la TSH, apoptosis

Abstract

A brief description of the main immunological aspects of the autoimmune thyroid disease, one of the most frequent autoimmune diseases, where genetic, environmental and endogenous factors have been implicated, is presented. A review of the main self antigens involved, the antibody they elicit and their clinical effect on the thyroid gland, is done. Also, the participation of the T CD4+ and CD8+ cells as well as the cytokines they produced during the autoimmune processes, are discussed. Finally, an analysis on the damage mechanism on the thyroid gland, where apoptosis has an important role, is made.

KEY WORDS: *autoimmune diseases; autoantigens, Hashimoto's disease, Grave's disease, thyroglobulin,, thyroperoxidase, TSH-receptor, apoptosis*

Introducción

En general, se acepta que la enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) es un trastorno autoinmune complejo y poligénico órgano-específico, donde juega un papel importante la interacción de factores ambientales, genéticos y endógenos en la iniciación, progresión y resultado clínico del padecimiento. La ETAI es la más común de las enfermedades autoinmunes y se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre los 30 y 50 años de edad, aún cuando la prevalencia aumenta con la

edad (1). La mayoría de los trastornos de la tiroides son causados por enfermedad autoinmune y dan lugar a un funcionamiento disminuido o aumentado de la tiroides.

En las ETAIs los principales genes de susceptibilidad que se han identificado y caracterizado son los loci genéticos HLA-DR, así como los genes distintos del sistema principal de histocompatibilidad (MHC) que incluyen a CTLA-4, CD40, PTPN22, tiroglobulina (Tg) y el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH-R). Asimismo, se ha reportado la participación de facto-

res ambientales, entre los que se han mencionado el contenido de yodo en la dieta, las infecciones, el fumar, y posiblemente el estrés, entre otros (2, 3).

La ETAI incluye varias formas clínicas de tiroiditis autoinmune, como la tiroiditis de Hashimoto (TH) clásica, la enfermedad de Graves (EG), hipotiroidismo autoinmune atrófico, tiroiditis posparto, tiroiditis silente, y la orbitopatía asociada a la tiroides. De ellas las dos primeras son las más comunes y las que comparten muchas características inmunológicas. Una forma de la enfermedad puede cambiar a la otra a medida que el proceso inmune avanza. Un buen número de estos pacientes progresa a hipotiroidismo espontáneamente después del tratamiento con drogas antitiroideas o iatrogénicamente después de la terapia radioactiva o cirugía (4).

Una de las características invariables de las ETAIs es la producción de anticuerpos hacia los principales autoantígenos de la tiroides, específicamente, la tiroperoxidasa o peroxidasa tiroidea (TPO), enzima que cataliza la organificación del yodo; la Tg, proteína principal de la coloide, y el TSH-R (5).

Todas las formas de ETAIs están asociadas con un infiltrado linfocítico en la tiroides de células T CD4+ y CD8+, las cuales son en gran parte responsables de generar autorreactividad mediada por las células T y B, aunque también se encuentran linfocitos autorreactivos tiroideos en otros sitios, como los ganglios linfáticos que drenan la tiroides y la médula ósea. La respuesta autoinmune inicial parece ser la regulación de la secreción aumentada de citocinas, como el interferón gamma (IFN- γ) por las células T CD4+, que da lugar a un aumento en la expresión de moléculas del MHC de clase II en los tirocitos, lo cual parece aumentar la expansión de células T autorreactivas dando lugar a la característica respuesta inflamatoria que se observa a medida que el padecimiento progresa. Los tirocitos son el blanco de la apoptosis ocasionando hipotiroidismo, y en el caso particular de la TH otro factor que contribuye puede ser el anticuerpo inhibidor de la TSH circulante. En el lado opuesto encontramos a la EG, donde los pacientes sufren de hipertiroidismo. La activación de células T CD4+ específicas

para tiroides ocasiona el reclutamiento de células B autorreactivas, y el desarrollo de una respuesta inmune estimuladora de la tiroides a través de anticuerpos antitiroideos (6).

La biosíntesis de hormonas tiroideas requiere de la captación de yodo hacia el tirocito y su salida hacia el lumen folicular, donde es organificado. La captación de yodo dentro del tirocito es mediada por una glicoproteína de membrana intrínseca que se denomina *simporter* sodio-yodo (NIS), la cual cotransporta dos cationes de sodio por cada anión de yodo. El transporte de yodo mediado por NIS es manejado por el gradiente electroquímico de sodio generado por la Na⁺/K⁺-ATPasa. La NIS es estimulada por la TSH, aumentando la captación de yodo y la iodación de la tirosina. El defecto en la captación-transporte de yodo se produce por mutaciones del gen NIS (cromosoma 19) y alteración consiguiente de la proteína NIS (7, 8).

Autoantígenos

Como ya se mencionó, se han identificado tres principales antígenos tiroideos patogénicamente importantes, específicamente: TPO, Tg y TSH-R. En la última década, estos tres antígenos han sido clonados (9-12). Asimismo, se ha descrito la clonación del *simporter* (13).

TPO

La TPO es una enzima que se encuentra normalmente en la glándula tiroides, y juega un papel importante en la producción de hormonas tiroideas. Esta enzima en presencia de H₂O₂ cataliza la iodación de los residuos de tirosilo de la Tg y reacción de acoplamiento para la síntesis de T₃ y T₄. La TPO es una glicoproteína de 107 kDa, constituida por 993 aminoácidos (aa), que se encuentra ligada a la membrana y se localiza en el citoplasma y en concentraciones elevadas sobre la superficie apical de los tirocitos. Anteriormente se le conoció como antígeno microsomal tiroideo (9). La molécula posee múltiples determinantes antigénicos (epítopes) para las células T y B, y la respuesta de anticuerpos hacia TPO no muestra usualmente una restricción de anticuerpos anti-

TPO a una subclase de inmunoglobulina G (14). La TPO es el antígeno responsable mayoritariamente de la autoinmunidad microsomal tiroidea (15).

Tg

La Tg es la proteína mayoritaria de la célula tiroidea y el soporte estructural sobre el que se sintetizan las hormonas tiroideas. La TSH estimula la salida de Tg del tiroides y la T4 libre la suprime, por lo que sus valores séricos, en realidad lo que indican es la presencia de tejido tiroideo y su índice de actividad glandular (16, 17). La Tg es una glicoproteína de 660 kDa compuesta de dos subunidades idénticas de 330 kDa; es secretada por las células foliculares de la tiroides hacia el lumen folicular, y almacenada como coloide. Cada molécula de Tg tiene aproximadamente 100 residuos de tirosina, donde la cuarta parte se encuentra iodinada. Estos residuos se acoplan para formar las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). La secuencia de la Tg humana se conoce (18). Cuando la TSH estimula las células tiroideas, la Tg es endocitada e hidrolizada en los lisosomas, liberando T3 y T4. La localización exacta de los epítopes de las células T y B dentro de la Tg se desconocen (19). Un epítipo fundamental de las células T en la tiroiditis espontánea de los pollos obesos (OS) contiene iodo, y se ha encontrado que la Tg escasamente iodinada es pobremente inmunogénica (20).

TSH-R

TSH-R es un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G. El enlace de la TSH a su TSH-R, presente sobre las células tiroideas, conlleva a la estimulación a través de segundos mensajeros que involucra predominantemente AMP cíclico (AMPC) y concentraciones elevadas de inositol 1,4,5-trifosfato y diacilglicerol, que resulta finalmente en la modulación de la expresión del gen tiroideo (21, 22).

El TSH-R ha sido caracterizado y se sabe que tiene un dominio extracelular (A) que contiene 398 aa, un dominio transmembranal (B) de 266 aa, organizado en siete asas, y un dominio intra-

celular de 83 aa. Al igual que la TPO, contiene múltiples epítopes para las células T y B. El TSH-R presenta 7 segmentos que se extienden en la membrana, característica que lo relaciona estrechamente con los receptores de otras hormonas glicoproteicas, como la hormona luteinizante y la foliculo estimulante (23-25). La traducción de ambas subunidades de una sola especie de ARNm indica que el TSH-R se forma por degradación intramolecular de un precursor más grande. La degradación tiene lugar en el receptor maduro después de que alcanza la superficie celular (26).

La obtención del TSH-R para uso diagnóstico o de investigación ha sido difícil, ya que es una molécula lábil con una gran estructura conformacional, y solo pequeñas cantidades pueden ser purificadas del tejido tiroideo humano. Cuando se expresa en células procarióticas, levaduras, o de insecto, tanto el holoreceptor como su ectodominio son insolubles mayoritariamente y no pueden ser reconocidos por los autoanticuerpos, aún después de que han obtenido su conformación. No obstante, varios estudios han explorado la interacción de sueros de pacientes con EG, con TSH-R generado en bacterias, células de insecto, material expresado libre de células o como péptidos sintéticos, por inmunotransferencia, inmunoprecipitación, o ensayos inmunoenzimáticos, aunque estos procedimientos no evalúan la capacidad de este material para interactuar con autoanticuerpos funcionales. Sin embargo, se ha obtenido la secreción de una proteína con un carbohidrato complejo que neutraliza autoanticuerpos de pacientes con EG; los autores esperan que este material antigénicamente activo pueda ser de utilidad en estudios de diagnóstico, patogénesis e inmunoterapia de este padecimiento (27).

Respuesta de células B

Se acepta que el sistema inmune se encuentra normalmente en un estado en donde no reacciona hacia antígenos propios, es decir en un estado de tolerancia inmune, el cual no es mantenido a nivel de las células B, mientras que en las células T existe un alto grado de tolerancia a los autoantígenos, como la Tg (28). Aunque existen múltiples mecanismos de control de la tolerancia a los

antígenos propios, los defectos en un solo sitio de regulación, como en los genes reguladores de la autoinmunidad, pueden ocasionar una enfermedad autoinmune. Asimismo, los autoanticuerpos pueden formarse cuando la tolerancia de las células T es soslayada por desafíos inmunológicos con antígenos extraños de reacción cruzada o cuando los antígenos propios se acoplan a un acarreador extraño, o bien cuando la tolerancia en las células T se rompe (29).

El conocimiento de los epítopes que reconocen los linfocitos B y que dan lugar a autoanticuerpos, puede ser de gran utilidad para el entendimiento de la respuesta autoinmune hacia la tiroides. Sin embargo, una de las limitantes para su estudio, son los cambios conformacionales que sufren las moléculas, y cuya estructura original parece ser necesaria para su interacción con los anticuerpos. Así, fragmentos de polipéptidos o péptidos sintéticos de la TPO han dado resultados variables (30). No obstante, se ha obtenido TPO con una conformación intacta y estable que ha permitido la clonación molecular y caracterización de un repertorio grande de autoanticuerpos anti-TPO, y que además evidencia la importancia de las células B que infiltran la tiroides como una fuente de autoanticuerpos anti-TPO, ya descrita previamente (31).

Los anticuerpos anti-Tg y anti-TPO ocurren en concentraciones elevadas en pacientes con TH y mixedema primario. Estos anticuerpos son menos comunes, pero todavía frecuentes en EG, mientras que anticuerpos anti-TPO, más que anti-Tg, son comunes (10%) en tiroiditis post-parto (32, 33). Ambos muestran una restricción parcial a las subclases IgG1 e IgG4 (14, 34). Los anticuerpos anti-Tg generalmente median citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC), mientras que los anti-TPO forman complejos terminales con el complemento dentro de la glándula tiroidea (35). El daño mediado por células puede ser necesario para que los anti-TPO ganen acceso a su antígeno y se vuelvan patógenos (36).

Los anticuerpos estimulantes de la tiroides (TSAc) se enlazan al TSH-R, activan la adenilato ciclasa, aumentan la proporción de síntesis y secreción de la hormona tiroidea, y la vascularidad, mimetizando los efectos de la TSH (37). Los

TSAc se encuentran en el 95% de los casos de EG. Estos anticuerpos se pensó que presentaban una restricción a la cadena kappa (38); sin embargo, se han reportado estudios que no favorecen este concepto (39). La subclase de estos anticuerpos parece estar restringida predominantemente a las subclases IgG1 e IgG4, y en menor proporción a IgG2, lo cual podría sugerir un defecto primario a nivel de la célula B en la EG (40, 41). Los TAc también se presentan en el 10 a 20% de pacientes con hipotiroidismo autoinmune (HA), pero sus efectos son enmascarados por los anticuerpos bloqueadores del TSH-R y procesos destructivos (24, 37, 42, 43).

La inmunidad humoral exagera el daño mediado por células de una manera secundaria, tanto por fijación directa del complemento (anticuerpos anti-TPO) como por ADCC (44, 45). El ataque del complemento iniciado por la vía clásica o alterna, incapacita la función metabólica de las células tiroideas y las induce a secretar interleucina (IL)-1, IL-6, metabolitos reactivos de oxígeno y prostaglandina, los cuales aumentan la respuesta autoinmune (35).

Autoanticuerpos

Los anticuerpos antitiroideos representan una herramienta importante en el diagnóstico de la patología tiroidea autoinmune. Los implicados en este tipo de enfermedades son: antiperoxidasa (anti-TPO), antitiroglobulina (anti-Tg), y anti-receptor de la TSH (anti-TSH-R) (37, 46). En la tiroiditis de Hashimoto, que es la patología tiroidea autoinmune de mayor prevalencia, el marcador más específico son los anti-TPO, encontrándose presentes en más del 90% de los casos (37, 47, 48). Estos autoanticuerpos están dirigidos contra la TPO mitocondrial de la glándula tiroides (49). Los anticuerpos anti-TPO son citotóxicos, y por tanto, son responsables del daño directo a la glándula (50). En sujetos con TSH elevada se ha encontrado una fuerte asociación entre anti-TPO positivos y un volumen tiroideo aumentado (51). En el hipotiroidismo subclínico, se ha descrito la importancia de estos anticuerpos en la patogenia y progresión de la enfermedad, siendo su positividad uno de los criterios para iniciar terapia con

tiroxina. Un nivel elevado de anti-TPO confiere un riesgo de desarrollar hipotiroidismo, 18 veces mayor que el de la población normal (52). En la EG, los TSH-R son los marcadores específicos. Los anti-TPO se encuentran presentes en 74% de estos pacientes, y sus niveles descienden luego de tratamiento con drogas antitiroideas (48).

Las técnicas de laboratorio disponibles en la actualidad son más sensibles para detectar la presencia de estos anticuerpos, lo que probablemente ha influido en el aumento de la prevalencia de anti-TPO positivos descritos en diferentes publicaciones.

Anti-TPO

Los anticuerpos anti-TPO se encuentran en más del 90% de pacientes con HT (30). Junto con los anticuerpos anti-Tg son los anticuerpos predominantes en hipotiroidismo autoinmune. Los anti-TPO son principalmente de la clase IgG con IgG1 e IgG4 predominando (14, 53). Algunas personas sin enfermedad tiroidea presentan anti-TPO. Sin embargo, la presencia de anti-TPO puede aumentar el riesgo de futura enfermedad tiroidea. Si el individuo presenta una función tiroidea normal con anti-TPO, es recomendable examinarse periódicamente para evitar problemas tiroideos futuros. No obstante, se ha reportado que los anti-TPO de individuos normales no muestran la misma especificidad que la de pacientes con tiroiditis crónica (54).

Los anticuerpos anti-TPO han sido involucrados en el proceso destructivo tisular asociado con el hipotiroidismo observado en la TH y la atrófica. La aparición de anti-TPO generalmente precede el desarrollo de trastornos tiroideos. La presencia de anticuerpos citotóxicos antitiroideos circulantes no necesariamente implica destrucción progresiva de tejido, y se puede concluir que estos anticuerpos no son responsables del daño inicial a la glándula, aunque contribuyen a la destrucción de la tiroides una vez que la estructura folicular normal ha sido alterada por otros mecanismos, como ADCC y/o células asesinas naturales (células NK) (40, 50, 55). Rebuffat y col. (50) demostraron por primera vez que anticuerpos anti-TPO humanos purificados de sueros de pacientes con

EAIT son capaces de destruir la glándula tiroides por ADCC cuando se asocian con monocitos. El efecto biológico es disparado por los receptores FcγRI y FcγRII expresados sobre estas células.

Anti-Tg

La Tg juega un papel importante en el desarrollo de ETAI; esta proteína es el producto principal sintetizado en la glándula tiroides, y los anticuerpos anti-Tg son comunes en la ETAI (56). Los anticuerpos anti-Tg se encuentran en aproximadamente el 55% de pacientes con HT y 25% de pacientes con EG (57). Sin embargo, autoanticuerpos similares se presentan en el suero de numerosos individuos normales sin evidencia de enfermedad tiroidea. No obstante, los anticuerpos de pacientes con ETAI reconocen epitopos de la Tg que no son identificados usualmente por los individuos normales (58). Existen evidencias indirectas del papel de estos autoanticuerpos en la etiología de la ETAI. Así, los anticuerpos anti-Tg se encuentran en casi todos los pacientes con ETAI, tanto en la EG como en la TH (59, 60); además, la inmunización de animales experimentales con Tg induce ETAI (61), y se sabe que esta característica está asociada al MHC, implicando que es necesaria una interacción entre la Tg y las glicoproteínas del MHC para que se produzca la enfermedad (62). Más aún, se conocen los epitopos específicos de la Tg que estimulan el desarrollo de ETAI (63).

TSAc

El autoantígeno principal en la EG y la tiroiditis atrófica es el TSH-R, localizado sobre la superficie basal de las células foliculares tiroideas (64). En la EG los TSACs se enlazan al TSH-R y estimulan a la célula tiroidea a producir cantidades excesivas de hormonas tiroideas dando lugar a hipertiroidismo. En pacientes con tiroiditis atrófica el anticuerpo principal es el anticuerpo bloqueador del TSH-R (TBAC). Cuando se enlaza al receptor bloquea el enlace de la TSH, previniendo la estimulación de la célula tiroidea. Esto resulta en una disminución en la producción de la hormona tiroidea, atrofia de la glándula tiroidea y el

estado clínico de hipotiroidismo (65). Es decir, desde el punto de vista funcional se pueden considerar dos tipos de anticuerpos que interactúan con el TSH-R: uno que estimula (TSAc) y otro que inhibe (TBAc) su actividad. Estos anticuerpos pueden estar presentes en el suero del mismo paciente y su efecto depende de cual predomine (66, 67).

Estudiando la conversión *in vitro* de los TSAcs, se encontró que era posible convertir el anticuerpo de tipo bloqueador en estimulante por medio de anticuerpos anti-IgG humana, indicando que los tipos bloqueadores y estimulantes se enlazan al mismo epitopo del receptor, y que el anticuerpo TSAc puede actuar en ambas formas por la influencia de otros factores, como anticuerpos anti-idiotipo (68).

La producción exagerada de la AMPc estimula la función de las células tiroideas así como el crecimiento de la glándula. Este segundo mensajero regula de manera indirecta la expresión de los genes de la Tg y de la mieloperoxidasa. Como consecuencia del estímulo permanente de la AMPc se produce hiperplasia de las células tiroideas y sobreviene el hipertiroidismo (69). El mejor ejemplo de lo anterior lo encontramos en la EG, en donde los TSAc ejercen una acción estimulante de la función tiroidea causando un crecimiento de la tiroides (70).

Los TSAc son heterogéneos y pueden mimetizar la acción de la TSH y causar hipertiroidismo, como se observa en la enfermedad de Graves o alternativamente, antagonizar la acción de la TSH y causar hipotiroidismo. La última tiene lugar más notablemente en el neonato como resultado de la transferencia pasiva de anticuerpo de la madre con ETAI (24).

Otros anticuerpos

Otro autoantígeno importante es el *simporter* de Na⁺/I (NIS). Un 31% de los sueros de pacientes con EG y 15% de la TH contienen anticuerpos que inhiben *in vitro* la captación de yodo mediada por NIS (71-73) Los anticuerpos que inhiben la función de NIS pueden parcialmente contrarrestar el efecto del TSAc de la tiroides en la enfermedad de Graves. Esto podría explicar la falta

de correlación entre el nivel de anticuerpos estimulante de la tiroides (o anticuerpos NIS) y la severidad clínica de hipertiroidismo en algunos pacientes con EG (74). Los anticuerpos contra el *simporter* pueden también contribuir al hipotiroidismo en la TH, al menos en las fases iniciales del padecimiento, antes que la extensa destrucción tisular tenga lugar (37, 71, 75, 76). Sin embargo, otros autores encuentran que en las ETAIs los anticuerpos capaces de modular la actividad de NIS son raros (77). A pesar de estos reportes, aún se discute sobre si NIS representa o no un autoantígeno tiroideo que induce la formación de autoanticuerpos funcionalmente relevantes. Como ya se mencionó, existen evidencias de que estos autoanticuerpos ocurren con baja frecuencia en un buen número de muestras de pacientes con ETAI, pero no existen demostraciones de actividad inhibidora de la captación específica de yodo. Aunque esta controversia todavía no se resuelve, NIS no parece ser un antígeno funcionalmente relevante en las ETAIs (78).

Se han asociado otros autoanticuerpos con las ETAI, algunos posiblemente significativos para entender la fisiopatología del padecimiento, como los autoanticuerpos a p53 que sugieren que, un aumento en el daño al ADN y apoptosis puede estar asociado con la ETAI (79). Asimismo, en la EG la elevada prevalencia de anticuerpos antinucleares, antimúsculo estriado, y antitejido conectivo pueden ser indicativos de una enfermedad de tipo colágena del músculo estriado, tejido conectivo y la tiroides (80).

Significado clínico

Los anti-TPO y/o los anti-Tg se presentan frecuentemente en el suero de pacientes con ETAI (81, 82). Sin embargo, ocasionalmente los pacientes con ETAI presentan pruebas con resultados negativos para autoanticuerpos tiroideos. Los TSAc se presentan en la mayoría de los pacientes con una historia de, o que actualmente tienen EG (83). Durante el embarazo, la presencia de TSAc es un factor de riesgo para el feto o el neonato que pueden presentar alteraciones funcionales como resultado del paso transplacentario del anticuerpo materno TSAc (84). La prevalencia de autoanti-

cuerpos tiroideos aumenta cuando los pacientes tienen un padecimiento autoinmune no tiroideo, como diabetes de tipo I o anemia perniciosa (85). El envejecimiento se asocia con la aparición de autoanticuerpos tiroideos (86). El significado clínico de niveles bajos de autoanticuerpos tiroideos en sujetos eutiroideos se desconoce (87); sin embargo, estudios longitudinales sugieren que los anti-TPO pueden ser un factor de riesgo para futuras alteraciones tiroideas, incluyendo tiroiditis postparto, así como el desarrollo de complicaciones autoinmunes por tratamiento con un número de agentes terapéuticos (88-90). El uso de determinaciones de autoanticuerpos tiroideos no se recomienda para el monitoreo del tratamiento de las ETAIs, ya que el mismo está dirigido a las consecuencias del padecimiento (alteraciones tiroideas) y no hacia la causa del mismo (autoinmunidad) (91, 92).

Respuesta de células T

Tanto las células T CD4+, como las CD8+ ocurren en el infiltrado linfocítico de la tiroides con un predominio de las células T CD4+. Se observa un aumento de células T activadas que expresan los marcadores del tipo HLA-DR. Una amplia selección de citocinas entre ellas la interleucina (IL)-2, interferón (IFN)- γ , factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, y IL-15 son producidas por los linfocitos con alguna variación entre pacientes (93). Las células tiroideas expresan moléculas del MHC de clase II así como otras moléculas inmunológicamente importantes y se comportan como células presentadoras de antígeno (APC). La expresión por timocitos de la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1, antígeno asociado a la función leucocitaria (LFA)-3, y moléculas del MHC de clase I ó tirocitos, es incrementada por la IL-1, TNF- α e IFN- γ (94). Esta respuesta es aumentada por la capacidad de los linfocitos T citotóxicos a mediar lisis. La destrucción de células tiroideas es mediada tanto por células que contienen perforina, que se acumulan en la tiroides, como por mecanismos dependientes de Fas (95, 96). Las citocinas y otras moléculas tóxicas, como el óxido nítrico y metabolitos reactivos de oxígeno probablemente

también contribuyen directamente al daño tisular mediado por células.

Las células T y B, dendríticas y monocito/macrófago acumulan en la tiroides y presumiblemente juegan un papel importante como APCs, capaces de proporcionar señales coestimuladoras. Es posible que el monocito quimioattractante 1 derivado de la célula tiroidea, producido después de la estimulación del TNF- α , IFN- γ , o IL-1, sea el responsable de la acumulación de monocitos, los cuales son una fuente importante de citocinas (97).

Mecanismo de daño a la célula tiroidea

El término apoptosis fue introducido por primera vez en 1972 por Kerr, Wyllie y Currie (98); también se le conoce como muerte celular programada o suicidio celular, y es un proceso regulado cuidadosamente que juega un papel importante en el desarrollo normal, morfogénesis y función inmune (99). Este proceso activo de autodestrucción requiere de la activación de un programa genético que puede conducir a cambios en la morfología celular, fragmentación del ADN, y entrecruzamiento de proteínas (100, 101). La muerte celular es un factor relevante en la patogénesis de varios padecimientos, entre ellos los autoinmunes. La regulación de la apoptosis en células en fase de proliferación, puede ser la clave para poner en reversa la progresión natural de estas enfermedades. La apoptosis involucra la activación secuencial de una serie de caspasas, que son enzimas proteolíticas que degradan un número de substratos de muerte (100). La apoptosis está involucrada en la homeostasis de las células foliculares de la glándula tiroides, así como en los mecanismos de destrucción de las ETAIs.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides se caracterizan por la estimulación o inhibición, o ambas, de autoanticuerpos (102, 103). En el hipotiroidismo autoinmune los anticuerpos y mecanismos mediados por células contribuyen al daño de la tiroides. En general, en la TH la expresión en el tejido tiroideo de receptores de muerte como CD95, denominado también Apo1 o Fas, y ligandos de receptores de muerte como CD95L y TRAIL, parece ser mucho mayor cuando se

compara con su contraparte normal. Asimismo, la expresión de efectores positivos de la apoptosis, como caspasa 3 y 8, además de Bax y Bak parecen ser relativamente elevados en muestras de tiroiditis comparada con la de controles normales (96, 104-107). Este patrón de expresión claramente apoya una apoptosis elevada como el mecanismo subyacente en la pérdida de tirocitos en la TH. En contraste, un patrón opuesto parece ser la norma en la EG; una característica sobresaliente es la expresión muy elevada de moduladores negativos de la apoptosis tales como cFLIP, Bcl-2, Bcl-XL, y la expresión casi normal de caspasas en los tirocitos. Opuestamente, en la TH la regulación de la expresión de Fas/FasL/Bcl-2 promueve la apoptosis, daño tisular y una reducción gradual en el número de tirocitos ocasionando el hipotiroidismo (107). Es interesante mencionar que, aunque en ambos casos se presenta una expresión significativa de Fas/CD95 y su ligando, solamente en la TH los tirocitos sufren apoptosis (106). Estudios posteriores sobre apoptosis en la ETAI señalan nuevos hallazgos sobre la destrucción autoinmune de la diana, indicando la participación de receptores de muerte y vías apoptóticas reguladas por citocinas en la patogénesis de la EAIT (106). En el caso de la TH, una enfermedad Th1 caracterizada por destrucción celular e hipotiroidismo, la citocina IFN- γ parece jugar un papel crucial en la patología de la enfermedad al aumentar la expresión de caspasas y favorecer la sensibilización de células hacia la apoptosis mediada por Fas (96, 99, 107). Por el contrario, en la EG manifestada por una hiperplasia de la célula tiroide e hipertiroidismo, las citocinas Th2 que predominan, favorecen una respuesta humoral en lugar de la inmunidad celular, aumentando la producción de autoanticuerpos producidos por los linfocitos B. Los pacientes con EG producen títulos elevados de anticuerpos IgG específicos para el TSH-R (TSAc). Estos anticuerpos funcionan como TSH activando al receptor, ocasionando un incremento en su función, manifestada por una hiperplasia de la célula tiroide e hipertiroidismo. Los TSH pueden tener un papel antiapoptótico, protegiendo a la célula tiroidea de la apoptosis. Tanto la TSH como la IgG de pacientes con EG disminuyen la expresión de Fas en tirocitos normales (108, 109).

Además, en la EG mediada por Th2, las citocinas IL-4 e IL-10 aumentan intensamente la expresión de dos proteínas antiapoptosis Bcl-XL y cFLIP, las cuales proporcionan resistencia a la apoptosis mediada por Fas (110, 111). Esto comprueba nuevamente el papel modulador necesario que juegan las citocinas Th1 y Th2 en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes (6). El balance de citocinas producidas durante las fases iniciales de la reacción autoinmune probablemente determina la progresión de una respuesta inofensiva hacia otra que ocasiona enfermedad autoinmune (6, 103, 105, 106, 112).

Conclusiones

Las ETAIs son el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales. La enfermedad resulta cuando los linfocitos autorreactivos escapan a la tolerancia o ignorancia inmune. Tanto la respuesta humoral como la mediada por células contribuyen al daño tisular en el hipotiroidismo autoinmune. En la EG la producción de anticuerpos anti-TSAc conlleva a hipertiroidismo. El desarrollo en múltiples pasos de la enfermedad, sugiere que puede ser posible restaurar la tolerancia normal y tratar la EG inmunológicamente. Actualmente la intervención médica terapéutica en las ETAIs incluyen el uso de anticuerpos monoclonales para depletar selectivamente subgrupos de linfocitos T específicos y bloquear la interacción entre el receptor de la célula T y el MHC, por vacunación con autoantígenos alterados químicamente.

Además, la muerte celular es un factor importante en la patogenia de varias enfermedades, entre ellas las enfermedades autoinmunes, infecciones virales, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y enfermedades neurodegenerativas. La regulación de la apoptosis en células en proliferación puede ser la clave para revertir la progresión natural de estos padecimientos.

Correspondencia: Dr. Librado Ortiz-Ortiz, correo electrónico: orlizfl@hotmail.com

Referencias

1. Canaris, J., Manowitz, N.R., Mayor, G.M., Ridgway, E.C. 2000. The Colorado thyroid disease prevalence studies. *Arch. Int. Med.* 160:526-534.
2. Tomer, Y., Huber, A. 2009. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J. Autoimmun.* 32:231-239.
3. Brand, O. Gough, S., Heward, J. 2005. HLA, CTLA-4 and PTPN22: the shared genetic master-key to autoimmunity? *Expert Rev. Mol. Med.* 7:1-15.
4. Miralles García, J.M. 2001. Tiroides. En, *Enfermedades del Sistema Endocrino y de la Nutrición*. J.M. Miralles García. A. de Leiva Hidalgo, eds. 1a. Ed. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca. p. 59-96.
5. Weetman, A.P., McGregor, A.M. 1994. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr. Rev.* 15:788-830.
6. Prasad, K.V., Prabhakar, B.S. 2003. Apoptosis and autoimmune disorders. *Autoimmunity* 36:323-330.
7. Pohlenz, J., Refetoff, S. 1999. Mutations in the sodium/iodide symporter (NIS) gene as a cause for iodide transport defects and congenital hypothyroidism. *Biochimie* 81:469-476.
8. Fujiwara, H., Tatsumi, K., Tanak, S., et al. 2000. A novel V59E missense mutation in the sodium iodide symporter gene in a family with iodide transport defects. *Thyroid* 10:471-474.
9. McLachlan, S.M., Rapoport, B. 1992. The molecular biology of thyroid peroxidase. Cloning, expression and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocrine Rev.* 13:192-206.
10. Henry, M., Malthiery, Y., Zanelli, E., Charvet, B. 1990. Epitope mapping of human thyroglobulin. Heterogeneous recognition by thyroid pathologic sera. *J. Immunol.* 145:3692-3698.
11. Van de Graaf, S.A., Ris-Stalpers, C., Pauws, E., et al. 2001. Up to date with human thyroglobulin. *J. Endocrinol.* 170:307-321.
12. Parmentier, M., Libert, F., Maenhaut, C., et al. 1989. Molecular cloning of the thyrotropin receptor. *Science* 246:1620-1622.
13. Smanik, P.A., Liu, Q., Furminger, T.L., et al. 1996. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 226:339-345.
14. McIntosh, R.S., Asghar, M.S., Kemp, E.H., et al. 1997. Analysis of immunoglobulin G κ antithyroid peroxidase antibodies from different tissues in Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:3818-3825.
15. Weetman, A.P. 1990. Thyroid peroxidase as an antigen in autoimmune thyroiditis. *Clin. Exp. Immunol.* 80:1-3.
16. Van Herle, A.J., Vassart, G., Dumont, J.E. 1979. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *N. Engl. J. Med.* 301:239-249.
17. Kuo, S.-W., Huang, W.S., Hu, C.-A., et al. 1994. (Effect of thyroxin administration on serum thyrotrophic receptor antibody and thyroglobulin levels in patients with Graves' hyperthyroidism during antithyroid drug therapy. *Eur. J. Endocrinol.* 131:125-130.
18. Malthiery, Y., Lissitzky, S. 1987. Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8848-base complementary DNA. *Eur. J. Biochem.* 105:491-498.
19. Canayanniotis, G., Rao, V.P. 1997. Searching for pathogenic epitopes in thyroglobulin: parameters and caveats. *Immunol. Today* 18:83-88.
20. Brown, T.R., Zhao, G., Palmer, K.C. 1997. Thyroid injury, autoantigen availability and the initiation of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity* 27:1-12.
21. Laurent, E., Mochel, J., Van Sande, J., et al. 1987. Dual activation by thyrotrophic of the phospholipase C and cAMP cascades in human thyroid. *Mol. Cell. Endocrinol.* 52:273-278.
22. Szkudlinski, M.W., Fremont, V., Ronin, C., Weintraub, B.D. 2002. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol. Rev.* 82:473-502.
23. Minich, W.B., Lenzner, C., Morgenthaler, N.G. 2004. Antibodies to TSH-receptor in thyroid autoimmune disease interact with monoclonal antibodies whose epitopes are broadly distributed on the receptor. *Clin. Exp. Immunol.* 136:129-136.
24. Rapoport, B., Chazenbalk, G.D., Jaume, J.C., McLachlan, S.M. 1998. The thyrotrophic (TSH)-releasing hormone receptor: Interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr. Rev.* 19:673-716.
25. Buckland, P.R., Rickards, C.R., Howells, R.D., et al. 1982. Photo-affinity labelling of the thyrotropin receptor. *FEBS Lett.* 145:245-249.
26. Misrahi, M. et al. 1994. Processing of the precursors of the human thyroid-stimulating hormone receptor in various eukaryotic cells (human thyrocytes, transfected L cells and baculovirus-infected insect cells). *Eur. J. Biochem.* 222:711-719.
27. Chazenbalk, G.D., Jaume, J.C., McLachlan, S., Rapoport, B. 1997. Engineering the human thyrotrophic receptor ectodomain from a non-secreted form to a secreted, highly

- immunoreactive glycoprotein that neutralizes autoantibodies in Graves' patients' sera. *J. Biol. Chem.* 272:18959-18965.
28. Romball, C.G., Weigle, W.O. 1982. T and B cell reactivity in experimental autoimmune thyroiditis. *Life Sc.* 32:127-138.
29. Akkaraju, S., Canaan, K., Goodnow, C.C. 1997. Self-reactive e B cells are not eliminated or inactivated by auto antigen expressed on thyroid epithelial cells. *J. Exp. Med.* 186:2005-2012.
30. Rapoport, B., McLachlan, S.M. 2001. Thyroid autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 108:1253-1259.
31. McLachlan, S.M., McGregor, A., Smith, B.R., Hall, R. 1979. Thyroid-autoantibody synthesis by Hashimoto thyroid lymphocytes. *Lancet* 1:162-163.
32. Smallridge, R.C. 1996. Postpartum thyroid dysfunction: A frequently undiagnosed endocrine disorder. *Endocrinologist* 6:44-50.
33. Lazarus, J.J. 1998. Prediction of postpartum thyroiditis. *Europ. J. Endocrinol.* 139:12-13.
34. McIntosh, R., Watson, P., Weetman, A. 1998. Somatic hypermutation in autoimmune thyroid disease. *Immunol. Rev.* 162:219-231.
35. Ajjan, R.A., Weetman, A.P. 1999. Pathogenesis of autoimmune thyroid disease. En, *Autoimmune Reactions*. S. Paul, Ed. Humana Press, New Jersey. pp. 31-59.
36. Nilsson, M., Husmark, J. Bjokman, U., Ericson, L.E. 1998. Cytokines and thyroid epithelial integrity: Interleukin-1 α induces dissociation of the junctional complex and paracellular leakage in filter-cultured human hydrolyses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83:945-952.
37. Saravanan, P., Dayan, C.M. 2001. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 30:315-335.
38. Knight, J.P., Laing, P. Knight, D., et al. 1986, Thyroid-stimulating autoantibodies usually contain only λ .light chains: evidence for the "forbidden clone" theory. *J. Clin. Endocrinol.* 62:342-347.
39. Williams, R.C., Marshall, N.J., Kilpatrick, K., et al. 1988. Kappa/Lambda immunoglobulin distribution in Graves' thyroid-stimulating antibodies. *J. Clin. Invest.* 82:1306-1312.
40. Weetman, A.P., Byfield, P.G., Black, C., Reimer, C.B. 1990. IgG heavy-chain subclass restriction of thyrotrophic-binding inhibitory immunoglobulin in Graves' disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 20:406-10.
41. McLachlan, S.M. Feldt-Rasmussen, U., Young, E.T. et al. 1987, IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a "fingerprint" of and individual's response to thymoglobulin in thyroid microsomal antigen. *Clin. Endocrinol.* 26:335-346.
42. Steel, N.R., Weightman, D.R., Taylor, J.J., Kendall-Taylor, P. 1984. Blocking activity to action of thyroid stimulating hormone in serum from patients with primary hypothyroidism. *Br. Med. J.* 288:1559.
43. Prabhakar, B.S., Fan, J.L., Seetharamaiah, G.S. 1997. Thyrotropin-receptor-mediated diseases: A paradigm for receptor autoimmunity. *Immunol. Today* 18:437-442.
44. Chiovato, L., Bassi, P., Santini, F. 1993. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77:1700-1705.
45. Rodien, P., Madec, A.m., Ruf, J., et al. 1996. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81:2595-2600.
46. Rees Smith, B. 2001. Thyroid autoantibodies. *Scan J. Clin Lab. Invest.* 61 (suppl. 235):45-52.
47. Chardés, T., Chapal, N., Bresson, D., et al. 2002. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. *Immunogenetics* 54:141-157.
48. Mariotti, S., Caturegli, P., Piccolo, P., et al. 1990. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 71:661-669.
49. McLachlan, S.M, Rapoport, B. 2000. Autoimmune response to the thyroid in humans: Thyroid peroxidase - The common autoantigenic denominator. *Inter. Rev. Immunol.* 19:587-618.
50. Rebuffat, S.A., Nguyen, B., Roberto, B., et al. 2008. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93:929-934.
51. Bülow Pedersen, I., Laurberg, P., Knudsen, N., et al. 2005. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure. *Clin. Endocrinol (Oxf.)* 62:713-720.
52. Cooper, D.S. 2001. Subclinical hypothyroidism. *N. Eng. J. Med.* 345:260-265.
53. Silva, L.M., Chavez, J, Canalli, M.H., Zanetti, C.R. 2003. Determination of IgG subclasses and avidity of antithyroid peroxidase antibodies in patients with subclinical hypothyroidism - a comparison with patients with overt hypothyroidism. *Horm. Res.* 59:118-124.
54. Kohno, Y., Yamaguchi, F., Saito, K., et al. 1991. Antithyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in

- the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clin. Exp. Immunol.* 85:459-463.
55. Del Prete, G.F., Maggi, E., Mariotti, S. et al. 1986. Cytolytic T lymphocytes with natural killer activity in thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis: analysis at clonal level. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62:52-57.
56. Tomer, Y. 1997. Anti-thymoglobulin autoantibody in autoimmune thyroid diseases: cross-reactive or pathogenic? *Clin. Immunol. Immunopathol.* 82:3-11.
57. McGregor, A.M. 2001. B cell and autoantibodies in endocrine disease. En, *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. K.L. Becker, ed. 3rd Ed. Chap. 16. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. p. 1765,
58. Saboori, A.M., Rose, N.R., Yuhasz, S.C., et al. 1999. Peptides in human thyroglobulin reactive with sera of patients with autoimmune thyroid disease. *J. Immunol.* 163:6244-6250.
59. Roitt, I.M., Campbell, P.N., Doniach, D. 1958. The nature of thyroid autoantibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis (lymph adenoid goitre), *Biochem. J.* 69:248-254.
60. Ericsson, U.B., Christensen, S.B., Thorell, J. 1985. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radio assay. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 37:154-162.
61. Weigle, W.O. 1965. The production of thyroiditis and antibody following injection of unaltered thyroglobulin without adjuvant in rabbits previously stimulated with altered thyroglobulin. *J. Exp. Med.* 122:1049-1062.
62. Kong, Y.M., David, C.S., Lomo, L.C., et al. 1997. Role of mouse and human class II transgenes in susceptibility to and protection against mouse autoimmune thyroiditis. *Immunogenetics* 46:312-317.
63. Wan, Q., Motte, R.W., McCormick, D.J., et al. Primary hormonogenic sites as conserved autoepitopes on thyroglobulin in murine autoimmune thyroiditis: role of MHC class II. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 85:187-194.
64. Macchia, E., Concetti, R., Borgoni, F., et al. 1989. Assay of TSH-receptor antibodies in 576 patients with various thyroid disorders: Their incidence, significance and clinical usefulness. *Autoimmunity* 3:103-112.
65. Minich, W.B., Lenzner, C., Morgenthaler, N.G. 2004. Antibodies to TSH-receptor in thyroid autoimmune disease interact with monoclonal antibodies whose epitopes are broadly distributed on the receptor. *Clin. Exp. Immunol.* 136:129-136.
66. Kasagi, K., Takeda, K., Goshi, K., et al. 1990. Presence of both stimulating and blocking types of TSH-receptor antibodies in sera from three patients with primary hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 32:253-260.
67. Orgiazzi, J. 2000. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 29:339-355.
68. Amino, N., Watanabe, Y., Tamaki, H., et al. 1987. In-vitro conversion of blocking type anti-TSH receptor antibody to the stimulating type by anti-human Ig antibodies. *Clin. Endocrinol.* 27:615-624.
69. Dremier, S., Coulonval, K., Perpete, S., et al. 2002. The role of cyclic AMP and its effect on protein kinase A in the mitogenic action of thyrotropin on the thyroid cell. *Ann. N. York Acad. Sci.* 968:106-121.
70. Smith, B.R., McLachlan, S.M., Furmaniak, J. 1988. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr. Rev.* 9:106-120. Kohn, L.D., Shimura, H., Shimura Y., et al. 1995. The thyrotropin receptor. *Vitam. Horm.* 50:287-384.
71. Endo, T., Kogai, T., Nakazato, M., et al. Autoantibody against Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 224:92-95.
72. Ajjan, R.A., Findlay, C., Metcalfe, R.A., et al. 1998. The modulation of the human sodium iodide symporter activity by Grave's disease sera. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83:1217-1221.
73. Spitzweg, C., Heufelder, A.E. 1997. Update on the thyroid sodium iodide symporter: a novel thyroid antigen emerging on the horizon. *Eur. J. Endocrinol.* 137:22-23.
74. Noel R.R., Raphael, B., Burck, C.L. 2002. Iodine: an environmental trigger in thyroiditis. *Autoimmunity Rev.* 1:97-103.
75. Raspé, E., Costagliola, S., Ruf, J., et al. 1995. Identification of the thyroid Na⁺/I⁻ cotransporter as a potential autoantigen in thyroid autoimmune disease. *Eur. J. Endocrinol.* 132:399:405.
76. Takata, I. Susuki, Y., Saida, K., Sato, T. 1980. Human thyroid stimulating activity and thyroid state in antithyroid treatment of juvenile Graves' disease. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 94:46-52.
77. Su-Chin, H., Hsu-Chin, D., Morgenthaler, N.G., et al. 2000. Rarity of anti-Na⁺/I⁻ symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *J Clin. Endocrinol. Metab.* 85:3937-3940.
78. Heufelder, A.E., Joba, W., Morgenthaler, N.G. 2001. Autoimmunity involving the human sodium/iodide symporter: fact or fiction? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 109:35-40.

79. Fenton, C.L., Patel, A., Tuttle, R.M., Francis, G.L. 2000. Autoantibodies to p53 in sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 30:179-183.
80. Kiljanski, J.I., Peele, K., Stachura, I., et al. 1997. Antibodies against striated muscle, connective tissue and nuclear antigens in patients with thyroid-associated ophthalmopathy: should Graves' disease be considered a collagen disorder? *J. Endocrinol. Invest.* 20:585-591.
81. Amino, N., Hagen, S.R., Yamada, N., Refetoff, S. 1976. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell hem agglutination technique: Its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin. Endocrinol.* 5:115-125.
82. Ohtaki, S., Endo, Y., Horinouchi, K., et al. 1981. Circulating thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex in thyroid diseases using enzyme-linked immunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:239-246.
83. Gupta, M.K. 1992. Thyrotropin receptor antibodies: Advances and importance of detection techniques in thyroid disease. *Clin. Biochem.* 25:193-199.
84. Abalovich, M., Amino, N., Barbour, L.A., et al. 2007. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92:S1-47.
85. Maugendre, D., Guilhem, M.D., Karacatsanis, C., et al. 2000. Anti-TPO antibodies and screening of thyroid dysfunction in type I diabetic patients. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 61:524-530.
86. Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Flanders, D., et al. 2002. Serum TSH, T3, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87:489-499.
87. Goudie, R.B., Anderson, J.R., Gray, K.G. 1959. Complement-fixing anti thyroid antibodies in hospital patients with asymptomatic thyroid lesions. *J. Pathol.* 77:389-400.
88. Chavan, A., Kumar, M., Prasad, D., et al. 2010. A study on anti-thyroid peroxidase, thyroxin, tri-iodothyronine and TSH in the subclinical hypothyroidism. *Int. J. Chem. Tech. Res.* 2:219-223.
89. Walsh, P.J., Bremner, A.P., Bulsara, M.K. 2008. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 165:2467-2472.
90. Schott, M., Scherbaum, W.A. 2006. Autoimmune thyroid disease. *Dtsch. Arztebl.* 103:A3023-3032.
91. Weetman, S.P. 1999. Autoimmunity and endocrinology. *Expl. Clin. Endocrinol. Diabetes* 107 (suppl):S63-66.
92. Ai, J., Leonhardt, J.M., Heymann, W.R. 2003. Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 48:641-659.
93. Weetman, A.P., Ajjan, R.A., Watson, P.F. 1997. Cytokines and Grave's disease. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 11:481-497.
94. Weetman, A.P., Freeman, M.A., Borysiewicz, L.K. 1990. Functional analysis of intercellular adhesion molecule -1 expressing human thyroid cells. *Eur. J. Immunol.* 20:271-275.
95. Wu, Z., Podak, E.R., McKenzie, J.M. 1994. Perforin expression by thyroid infiltrating T cells in autoimmune thyroid disease. *Clin. Exp. Immunol.* 98:470-477.
96. Giordano, C., Stassi, G., De Maria, R. 1997. Potential involvement of Fas and its ligand on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 275:960-963.
97. Simons, P.J., Delemarre, F.G.A., Drexhage, H.A. 1998. Antigen-presenting dendritic cells as regulators of the growth of hydrolytes. A role of interleukin-1b and interleukin-6. *Endocrinology* 139:3148-3156.
98. Kerr, J.F., Wyllie, A.H., Currie, A.R. 1972. Apoptosis: a basic biologic phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer* 26:239-257.
99. Borgerson, K., Bretz, J. Baker, J.Jr. 1999. The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid autoimmune disease. *Autoimmunity* 30:251-264.
100. Elmore, S. 2007. Apoptosis. A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 35:495-516.
101. Zhang, J.A., Xu, M. 2000. DNA fragmentation in apoptosis. *Cell Res.* 10:205-211.
102. DeGroot, L.J., Quintans, J. 1989. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr. Rev.* 10:537-562.
103. Lin, J.-D. 2001. The role of apoptosis in autoimmune thyroid disorders and thyroid cancer. *Brit. Med. J.* 322:1525-1527.
104. Stassi, Todaro, M., Buchiari, F., et al. 1999. Fas/FasL ligand-driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis. *J. Immunol.* 162:263-267.
105. Stassi, G., Di Liberto, D., Todaro, M., et al. 2000. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nature Immunol.* 1:483-488.
106. Stassi, G., De Maria, R. 2002. Autoimmune thyroid disease. New models of cell death in autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2:195-204.
107. Giordano, C., Richiusa, P., Bagnasco, M., et al. 2001. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte cellular compartments correla-

tes with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 11:233-244.

108. Kawakami, A., Eguchi, K., Matsuoka, N., et al. 1997. Modulation of Fas-mediated apoptosis in human thyroid epithelial cells by IgG from patients with Graves' disease (GD) and idiopathic myxoedema. *Clin. Exp. Immunol.* 110:434-439.

109. Kawakami, A., Matsuoka, N. Tsuboi, M., et al. 2000. CD4+ T cell-mediated cytotoxicity toward thyrocytes: the importance of Fas/Fas ligand interaction inducing apoptosis of thyrocytes and the inhibitory effect of thyroid-stimula-

ting hormone. *Lab. Invest.* 80:471-484.

110. Nagayama, Y., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., et al. 2003. Prevention of autoantibody-mediated Graves' like hyperthyroidism in mice with IL-4, a Th2 cytokine. *J. Immunol.* 170:3522-3527.

111. Wang, S.H., Baker, J.R.Jr. 2007. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity, *Thyroid* 17:975-979.

112. Stafford, E.A., Rose, N.R. 2000. Newer insights into the pathogenesis of experimental autoimmune thyroiditis. *Int. Rev. Immunol.* 19:501-533.