

ETIOPATOGENIA DAS TIROIDITES AUTO-IMUNES

FRANCISCO MANUEL CARRILHO

Serviço de Endocrinologia. Hospitais da Universidade. Coimbra

RESUMO

O autor faz uma revisão da etiopatogenia das tireoidites auto-imunes: antígeno sequestrado, antígeno modificado, selecção clonal, tolerância imunitária por pequenas doses do antígeno e alterações da imunoregulação. Referem-se os principais auto-anticorpos anti-tireoideus, suas características e funções. Refere-se a susceptibilidade genética associada aos antígenos HLA bem como a importância da expressividade aberrante HLA nas células foliculares tireoideias. A tireoidite auto-imune experimental induzida ou espontânea é referida como modelo para estudo das tireoidites auto-imunes humanas.

SUMMARY

Etiopathogeny of Autoimmune Thyroiditis

The author reviews the etiopathogeny of autoimmune thyroiditis: sequestered antigen, clonal selection, acquired tolerance with low doses of antigen and disordered immunoregulation. The main thyroid autoantibodies, their characteristics and functions are described. The genetic susceptibility associated to HLA antigen as well as the importance of inappropriate expression in thyroid epithelium are also pointed out. The experimental autoimmune thyroiditis, induced or spontaneous is shown as a model to the study of human autoimmune thyroiditis.

INTRODUÇÃO

As doenças auto-imunes podem apresentar-se com ou sem especificidade de órgão. No mesmo grupo coexistem doenças auto-imunes da tireoide e outras endocrinopatias auto-imunes com as quais a associação é mais frequente. A associação no mesmo doente de doenças auto-imunes com e sem especificidade de órgão é mais rara.

A expressividade clínica das tireoidites auto-imunes é muito significativa. Segundo R. Volpé, podem apresentar diferentes variantes clínicas: tireoidite de Hashimoto, tireoidite fibrosa crónica, tireoidite linfocitária da criança e adolescente, tireoidite do post-partum, mixedema primário¹.

Serão desenvolvidas as características patogénicas fundamentais e comuns das tireoidites auto-imunes sem definir as características particulares das variantes clínicas.

A ausência da resposta imunitária relativamente aos constituintes próprios e historicamente definidos por Erlich como *horror autotoxicus*, fundamentou um dos clássicos princípios da imunologia. A distinção tradicional entre *self* e *not-self* caracteriza-se no essencial pela capacidade de induzir, relativamente a esses antígenos, uma resposta imunitária humoral e/ou celular. A tolerância imunitária aos auto-antígenos termina quando há agressão auto-imune. Importantes alterações caracterizam o conhecimento actual dos mecanismos auto-imunes. A resposta auto-imune não é sempre patológica e não conduz inevitavelmente à doença auto-imune. Algumas formas de auto-imunidade, com reconhecimento antigénico e resposta auto-imune, consideram-se normais e mesmo essenciais à função imunitária normal pois aumentam e diversificam a capacidade de

resposta do sistema imunitário. É exemplo a resposta anti-idiotípica relativamente aos idiotipos próprios².

Não existe teoria unificadora capaz de responder à complexa patogenia das doenças auto-imunes organo-específicas. A diminuição ou ruptura da tolerância imunitária essencial ao início e desenvolvimento auto-imune tem várias causas possíveis e prováveis.

Patogenia da Auto-Imunidade

Antígeno sequestrado — A função tireoideia normal esteve associada durante muitos anos à aceitação de que a tireoglobulina tinha localização restrita no espaço coloidal folicular da tireoide sem reconhecimento prévio pelo sistema linfóide; a entrada na circulação poderia estar na origem de doença tireoideia e particularmente das tireoidites auto-imunes. Hoje sabe-se que a tireoglobulina não é um antígeno sequestrado e que está presente, em concentrações variáveis, na circulação periférica de indivíduos normais³.

Antígeno modificado — Antígenos tireoideus alterados na origem de doença auto-imune não foram até agora demonstrados. Estruturas virusais ou *virus-likes* têm sido referidas na tireoide de alguns animais e na tireoide humana de doentes com patologia auto-imune. No entanto, as mesmas estruturas foram já encontradas em tecido tireoideu normal. Não há prova de que o processo auto-imune tireoideu tenha início em alterações antigénicas, seja por mutação ou por alteração química⁴.

Seleção clonal — Segundo Burnet, a tolerância imunitária aos auto-antígenos resultaria da eliminação fetal das células com capacidade potencial de produzir anticorpos após um contacto prévio e muito precoce com os auto-antígenos — seleção clonal. Mais tarde, outros autores, Nossal e al., referem que as células B numa fase precoce de maturação entre pré-B e B, se colocadas perante os auto-antígenos, adquirem facilmente a tolerância imunitária. Para que esta aquisição seja efectiva não é necessária a destruição do clone celular mas antes a inactivação funcional precoce dos linfócitos B específicos. É pois normal a presença de células auto-reativas com competência potencial mas sem capacidade de actuação específica. Relativamente à função tireoideia comprova-se no indivíduo normal a presença de um pequeno número de linfócitos B circulantes capazes de fixar a tireoglobulina em receptores imunoglobulínicos de superfície. Está também experimentalmente demonstrada a presença em normais de células T auto-reativas. Pode-se concluir que a tolerância imunitária coexiste com a presença de clones celulares B funcionalmente inactivos — *anergia clonal* — o que exclui a sua destruição precoce ou *deleção clonal*^{2,4}.

Tolerância imunitária por pequenas doses do antígeno — A tolerância imunitária pode ser obtida pela imunização com doses variáveis de antígeno. A utilização de pequenas doses provoca a não reactividade das células T. A tireoglobulina, auto-antígeno presente em pequena concentração é capaz de provocar a não reactividade das células T, constituindo o melhor exemplo de tolerância imunitária por pequena dose de antígeno³.

Imunoregulação: células supressoras e idiotipos anti-idiotipos — A acessibilidade dos auto-antígenos e a presença de células auto-reativas, criam condições para que a doença auto-imune seja teoricamente frequente no indivíduo normal. No entanto, a auto-agressão imunitária tireoideia não é frequente nem é própria do indivíduo normal. Existem outros importantes mecanismos reguladores da resposta imune associados à acção reguladora e efectora das subpopulações linfocitárias. Segundo R. Volpé, a cada doença auto-imune organo-específica corresponde uma lesão própria da imuno-regulação secundária provavelmente a um défice das células T supressoras específicas. As células B auto-reativas normalmente presentes só produzem auto-anticorpos com a ajuda das células T *helper* específicas. Estas, normalmente não existem, mas quando presentes, após mutação, são frenadas pelas células T supressoras o que impede a doença auto-imune. A associação, no mesmo indivíduo, de duas ou mais doenças auto-imunes organo-específicas sugere a associação de deficiências singulares e selectivas das células T supressoras. O défice generalizado das células T supressoras não tem sido experimentalmente demonstrado. Alguns autores não o encontram e, outros com resultados positivos, mantêm reservas à sua valorização, pois o hipertireoidismo deprime as células T supressoras. Os resultados mais convincentes resultam de um trabalho de Okita e al. de que se resumem algumas conclusões: 1.º — linfócitos T de doentes com tireoidite de Hashimoto são capazes de produzir o MIF só quando em presença de antígenos tireoideus e não de outros antígenos; 2.º — a associação de linfócitos T normais aos linfócitos dos doentes com tireoidite de Hashimoto suprime a produção do MIF; 3.º — a posterior associação de linfócitos T de doente com a mesma doença, não altera a capacidade inicialmente demonstrada de produzir o MIF.

Em conclusão: na patogenia das tireoidites auto-imunes há, provavelmente, a associação de vários factores imunogénicos. O défice selectivo das células T supressoras, constitui neste momento, o mecanismo patogénico principal.

Auto-Imunidade Humoral e Celular

Os auto-anticorpos presentes nas doenças auto-imunes da tireoide são fundamentais na patogenia e expressividade clínica. Não se conhecem modificações antigénicas importantes, pelo que os mecanismos imunoreguladores são decisivos na patogenia auto-imune, condicionando a produção de diferentes auto-anticorpos anti-tireoideus. Estes com funções e especificidades distintas estão em relação directa com o quadro clínico tireoideu e sistémico. As doenças tireoideias auto-imunes podem ser consideradas como pertencendo a um espectro de doenças com etiopatogenia semelhante ou comum (deficiências específicas da imunoregulação), mas também com autonomia suficiente para produzirem diferentes anticorpos e distinta expressão clínica.

Nas tireoidites auto-imunes encontram-se os auto-anticorpos: anti-tireoglobulina; anti-microsomais, com acção citotóxica e fixadores do complemento; anti-segundo antígeno do colóide (CA₂); anti-antígenos celulares de membrana; anti T₃ e T₄; estimuladores e inibidores do crescimento celular tireoideu que condicionam a presença de bócio ou de tireoide atrófica.

Para o diagnóstico é fundamental a quantificação dos anticorpos anti-tireoglobulina e anti-microsomais; estes últimos com melhor correlação diagnóstica. Em outras doenças auto-imunes tireoideias encontram-se também anticorpos capazes de estimularem ou inibirem o receptor para a TSH pelo que determinam a presença de hiper ou hipotireoidismo^{1,7}.

A lesão imune celular localizada à tireoide acontece após activação das células T *helper* com especificidade antigénica tireoideia. Os principais mecanismos de citotoxicidade são produzidos de forma directa ou mediados por anticorpos (ADCC)^{1,7}.

HLA

A expressividade celular dos antígenos codificados pelos genes HLA é diferente segundo a classe a que pertencem. Os antígenos da classe I (A, B, C) estão presentes em quase todas as células nucleadas e plaquetas, ainda que com diferente expressividade quantitativa. Os antígenos da classe II (DP, DQ, DR) estão presentes em monócitos, macrófagos, células de Langerhans, endotélios vasculares e linfócitos B. Botazzo e al., demonstraram que as células foliculares tireoideias em patologia auto-imune exprimem também os antígenos DR o que poderia constituir um acontecimento primário, relativamente ao qual se associam posteriores fenómenos auto-imunes, pois a presença do DR torna possível a apresentação de antígenos tireoideus a algumas subpopulações celulares imunologicamente competentes. O mesmo se relatou na diabetes mellitus tipo I. Os mesmos autores referem posteriormente que a expressividade DR nas células foliculares pode ser induzida pelo interferon produzido pelos linfócitos T, o que a classifica como fenómeno secundário e de muito menor importância na patogenia auto-imune. Na tireoidite de Hashimoto que se apresenta com bócio há expressividade HLA DR5, enquanto na tireoidite atrófica há expressividade HLA B8, DR 3^{4,8}.

Tireoidite Auto-Imune Experimental (EAT)

A tireoidite auto-imune experimental constitui um modelo para estudo da patogenia das tireoidites auto-imunes. Conhecem-se dois modelos principais: formas experimentais com indução das lesões tireoideias (ex.: ratinho, coelho, etc.) e modelos com início espontâneo da doença (ex.: frangos

OS). Não há na patologia experimental uma reprodução exacta das lesões histologicamente conhecidas na espécie humana. Assim, os centros germinativos não se desenvolvem e as células plasmáticas não são predominantes

A destruição total da glândula é rara e a manutenção das lesões exige um estímulo antigénico repetido. A EAT induzida, em algumas espécies animais, pode ser transferida pelo soro o que não acontece na espécie humana. A agressão imune parece ter mediação humoral principal e só posteriormente celular.

Os modelos animais espontâneos parecem mais próximos das características existentes nas tireoidites humanas.

Apesar das diferenças fundamentais que permitem não aceitar uma identidade entre a patologia experimental e a humana, há características experimentais que merecem referência e que são semelhantes às das tireoidites humanas auto-imunes. Refere-se: susceptibilidade genética muito associada ao equivalente do complexo HLA (H2 no ratinho), a presença normal de tireoglobulina e de células T auto-activas, a diminuição das células T com produção de células citotóxicas e de linfocinas em resposta ao estímulo antigénico específico, a expressividade aberrante dos antígenos HLA (Ia) e a presença de auto-anticorpos anti-tireoideus^{1,2}.

BIBLIOGRAFIA

1. VOLPÉ, R. Pathogenesis of autoimmune disease — The Thyroid, Werner's, 1986; 747-767.
2. WEETMAN, A.; MCGREGOR, A. Autoimmune thyroid disease: developments in our understanding — Endocrine Reviews, 1984; 5.
3. THEOFILOPOULOS, A. Autoimmunity — Basic and Clinical Immunology, 1984; 152-186.
4. VOLPÉ, R. Autoimmune thyroiditis — The Thyroid, Werner's, 1986; 1266-1291.
5. OKITA, N.; FOPLISS, D.; LEWIS, M.; VOLPÉ, R. T-lymphocyte sensitization in Grave's and Hashimoto's confirmed by an indirect migration inhibition factor test — Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1981; 52, 523-527.
6. OKITA, N.; ROW, V.; VOLPÉ, R. Suppressor T-Lymphocyte Deficiency in Grave's and Hashimoto's Thyroiditis — Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1981; 52, 528-533.
7. ROSE, N.; LORENZI, M.; LEWIS, M. Endocrine disease — Basic and Clinical Immunology, 1984; p.646-661.
8. TODD, I.; PUJOL-BORREL, R.; BOTAZZO, G. Epithelial MHC Class II Sub-region Expression in Autoimmunity — Immunology Today, 1986; 6, 6-7.

Pedidos de Separatas:
Francisco Manuel Carrilho
Rua Cidade Santa Clara da Califórnia, 54, 1.º E
3000 Coimbra