

Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes

Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases

José Augusto Sgarbi^{1,2}, Rui M. B. Maciel²

RESUMO

A doença tiroidiana autoimune (DAIT), que afeta de 2% a 5% da população ocidental, é o transtorno autoimune órgão-específico mais comum. Sua apresentação clínica varia do hipertiroidismo da doença de Graves (DG) ao hipotiroidismo associado à tiroidite de Hashimoto (TH). A exata etiologia da DAIT permanece desconhecida, mas a interação entre suscetibilidade genética e fatores ambientais desencadeadores parece ser de fundamental importância no seu desenvolvimento. Postula-se que fatores genéticos responderiam por 79% da suscetibilidade à DAIT e os ambientais por 21%. Genes imunomoduladores, como o complexo maior de histocompatibilidade (*MHC*), antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico (*CTLA-4*), a molécula CD40 e a proteína tirosina fosfatase-22 (*PTPN22*) e os genes específicos da glândula tiróide, como receptor do TSH (*TSHR*) e tiroglobulina (*TG*) têm sido identificados. A natureza exata do envolvimento do meio ambiente no desenvolvimento da DAIT não é bem conhecida, mas vários fatores ambientais têm sido envolvidos, como o conteúdo de iodo na dieta, estresse, drogas e infecções. Entretanto, não há evidência clara de causalidade e os mecanismos pelos quais fatores ambientais desencadeariam a autoimunidade tiroidiana, em indivíduos geneticamente predispostos, ainda permanecem não completamente entendidos. O conhecimento dos mecanismos precisos de interação entre fatores ambientais e genes na indução da autoimunidade tiroidiana poderia resultar desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(1):5-14.

Descritores

Tiroidite autoimune; doença de Graves; hipotiroidismo autoimune; genes de suscetibilidade

ABSTRACT

Autoimmune thyroid disease (AITD) is the most common organ-specific autoimmune disorder affecting 2% to 5% of the population in Western countries. Clinical presentation varies from hyperthyroidism in Graves' Disease to hypothyroidism in Hashimoto's thyroiditis. While the exact etiology of thyroid autoimmunity is not known, interaction between genetic susceptibility and environmental factors appears to be of fundamental importance to initiate the process of thyroid autoimmunity. It has been postulated that 79% of the susceptibility to develop AITD is attributed to genetic factors, while environmental factors contribute to 21%. The identified AITD susceptibility genes include immune-modulating genes, such as the major histocompatibility complex (*MHC*), cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (*CTLA-4*), CD40 molecule, and protein tyrosine phosphatase-22 (*PTPN22*), and thyroid-specific genes, including TSH receptor (*TSHR*) and thyroglobulin (*TG*). The exact nature of the role environmental factors play in AITD is still not well known, but the involvement of several factors such as iodine diet content, stress, drugs and infections has been reported. However, there is no clear evidence of causality and the mechanisms by which environmental factors trigger thyroid autoimmunity in genetically predisposed individuals remain not fully understood. Knowledge of the precise mechanisms of interaction between environmental factors and genes in inducing thyroid autoimmunity could result in the development of new strategies for prevention and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(1):5-14.

Keywords

Hashimoto's thyroiditis; Graves disease; auto-immune hypothyroidism; susceptibility genes

¹ Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Medicina de Marília (Famema), Marília, SP, Brasil

² Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Rui M. B. Maciel
Lab. Endocrinologia Molecular
Disciplina de Endocrinologia,
Dpto Medicina Unifesp
Rua Pedro de Toledo, 781, 12º andar
04029-032 São Paulo, SP
rui.maciell@unifesp.br

Recebido em 30/Mar/2008
Aceito em 7/Jul/2008

INTRODUÇÃO

As doenças tiroídianas autoimunes (DAIT), consideradas como arquétipo das doenças autoimunes órgão-específicas (1), afetam de 2% a 5% da população geral, em especial mulheres adultas e idosos (2-3) e são determinadas pela perda da autotolerância imunológica. São causadas possivelmente pela combinação de múltiplos fatores, genéticos e ambientais, mas a identificação e o papel de cada um desses fatores de suscetibilidade ainda não estão bem definidos (4,5). Envolve espectro de fenótipos cujos principais representantes são a doença de Graves (DG) e a tiroidite de Hashimoto (TH), ambas caracterizadas pela presença de infiltrado linfocítico de intensidade variável e produção de autoanticorpos tiroídianos dirigidos a antígenos específicos, determinantes da expressão clínica da enfermidade, que pode variar do hiper ao hipotireoidismo. Outras formas de DAIT incluem a tiroidite pós-parto (6), a tiroidite silenciosa (7), a tiroidite induzida por α -interferon (8) e a tiroidite que acompanha as síndromes autoimunes poliglandulares (9). A tiroglobulina (TG), a tiroperoxidase tiroídiana (TPO) e o receptor do TSH (TSHR) são considerados os principais autoantígenos tiroídianos específicos na resposta autoimune tiroídiana (4,10-12).

Existem evidências sólidas da interação de múltiplos fatores, genéticos e ambientais, para o desenvolvimento da DAIT. A taxa de concordância para a doença em gêmeos homozigóticos, muito maior do que a encontrada em gêmeos heterozigóticos e, ao mesmo tempo, a concordância menor que 100% em gêmeos homozigóticos, implicam, respectivamente, a existência de fatores genéticos (13) e ambientais (1) no seu desenvolvimento. Além disso, o fato de que imigrantes de países com baixa incidência de doença autoimune se adaptem à taxa de incidência do novo país (1) fortalece a hipótese de que suscetibilidade genética, em combinação com fatores ambientais desencadeadores, iniciaria a resposta imune aos antígenos tiroídianos.

A predisposição genética é provavelmente predominante, responsável por, aproximadamente, 80% da suscetibilidade à DAIT (14), em que alelos do complexo maior de histocompatibilidade (*MHC*) e locus não-*MHC*, como polimorfismo no gene antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico (*CTLA-4*), têm sido identificados como marcadores de suscetibilidade (15). Por outro lado, pelo menos 20% da suscetibilidade seria determinada por fatores ambientais (14,16), como tabagismo, estresse, infecção, selênio, iodo e drogas, entre outros (1).

Os mecanismos pelos quais fatores ambientais desencadeariam resposta autoimune tiroídiana, em indivíduos geneticamente suscetíveis, são ainda obscuros, mas a interação entre gene e ambiente tem sido considerada como processo fundamental para o desenvolvimento da DAIT. Com esta perspectiva, foram revisadas, neste artigo, evidências atuais da contribuição genética e ambiental na indução da autoimunidade tiroídiana.

DETERMINANTES GENÉTICOS DE SUSCETIBILIDADE

A importância do envolvimento de fatores genéticos na suscetibilidade para DAIT tem sido demonstrada por modelos animais de desenvolvimento, pelo risco aumentado de DAIT em irmãos de indivíduos afetados e pela maior taxa de concordância em gêmeos monozigóticos comparados a heterozigóticos (17).

A ocorrência familiar de DAIT tem sido reportada em diversos estudos. Hall e Stanbury (18) mostraram que 33% dos irmãos de pacientes com DG ou TH desenvolveram DAIT e que 56% deles tinham autoanticorpos antitiroídianos. Além disso, apontaram que, em quase todos os casos, pelo menos um dos pais do indivíduo afetado tinha autoanticorpos tiroídianos, sugerindo que a herança para a presença destes seria por traço dominante.

As comparações das taxas de concordância entre gêmeos homo e heterozigóticos tornaram-se evidências robustas e irrefutáveis da influência genética na patogênese da DAIT. Estimou-se, por modelo biométrico, que a hereditariedade seria responsável por 79% do desenvolvimento da DG (14), por 61% em homens e 72% em mulheres do desenvolvimento da positividade do anticorpo antiperoxidase tiroídiana (aTPO) e por 39% em homens e 75% em mulheres do desenvolvimento do anticorpo antitiroglobulina (aTG) (16). Assim, fatores ambientais específicos explicariam o restante da suscetibilidade, significando que nenhum dos componentes (genético e ambiental) poderia, isoladamente, determinar o desenvolvimento da DAIT.

A identificação de genes suscetíveis para DAIT tem sido investigada, em geral, por meio de estudos populacionais caso-controle, comparando-se a frequência de determinado alelo entre as populações doente e sadia. Recentes avanços no entendimento da base genética da DAIT revelaram a participação de genes imunomoduladores e de genes específicos da tireóide como os principais candidatos, mas, por enquanto, a maioria dos achados é de polimorfismos simples de um único nucleotídeo (SNPs) ou microsatélites (19). A Tabela 1 mostra a localização e o papel atribuído na suscetibilidade para DAIT desses genes.

Tabela 1. Principais genes candidatos para suscetibilidade de DAIT.

Gene	Localização	Principais funções	Consequência funcional da variação	Fenótipo associado
Genes imunomoduladores				
<i>MHC</i>	6p21	Modula a ligação e a apresentação de antígenos.	Alteração na ligação e apresentação do autoantígeno. Expressão aberrante do MHC II.	DG
<i>CTLA-4</i>	2q33	Inibidor da ativação dos linfócitos T.	Hiperativação dos linfócitos T.	DG, TH
<i>CD40</i>	20q11	Ativação e proliferação dos linfócitos B.	Hiperativação dos linfócitos B.	DG
<i>PTPN22</i>	1p13	Inibidor da ativação dos linfócitos T.	Hiperativação dos linfócitos T.	DG, TH
Genes específicos				
<i>TG</i>	8q24	Codifica a tiroglobulina.	Redução da imunotolerância à TG.	DG, TH
<i>TSHR</i>	14q31	Codifica o TSHR.	Redução da imunotolerância ao TSHR.	DG

MHC: complexo maior de histocompatibilidade; CTLA-4: antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico; CD40: molécula CD40 associada a células β ; PTPN22: proteína tirosina fosfatase-22; TG: tiroglobulina; TSHR: receptor do TSH; DG: doença de Graves; TH: tiroidite de Hashimoto.

Os genes imunomoduladores de suscetibilidade à DAIT, identificados e confirmados, são o *MHC*, o *CTLA-4*, a molécula CD40 associada ao linfócito B e a proteína tirosina fosfatase-22 (*PTPN22*) (15,19-22). Outros genes, como o gene A relacionado à cadeia MHC de classe I (*MICA*), o gene regulador da autoimunidade (*AIRE-1*), o gene fator necrose tumoral (*TNF*), entre outros, têm sido envolvidos, mas não confirmados (19-22).

Três regiões cromossômicas podem estar ligadas à DG, denominadas DG-1 (cromossomo 14q31), DG-2 (cromossomo 20q11.2) e DG-3 (cromossomo Xq21) (19) e duas à TH, denominadas TH-1 (cromossomo 13q33) e TH-2 (cromossomo 12q22) (22). O complexo MHC codifica os antígenos de histocompatibilidade humana (HLA), localizado no cromossomo 6p21 (23). O alelo HLA-DR3 mostrou forte associação positiva com DG, enquanto o HLA-DR5, negativa (23). A frequência do HLA-DR3 na população geral varia entre 15% e 30%, enquanto em pacientes com DG, de 40% a 55%, conferindo risco relativo para pessoas com HLA-DR3 maior que quatro (24). As associações da DG com os haplotipos DRB1*0304, DRB1*0301 e DQA1*0501 têm sido relatadas (23,24), inclusive no Brasil (25), mas a exata sequência de aminoácidos na cadeia DR β 1 de suscetibilidade à DG permanece indefinida. Recentemente, postulou-se que a associação do DRB1*03 com DG seria resultante da presença de arginina na posição β 74 do HLA-DRB1 (DRB1-Arg74), fundamental para a capacidade dos receptores das células T fixarem e apresentarem antígenos B74 (23). Os estudos de associação da TH com antígenos HLA são menos consistentes, tendo sido descritas associações

com HLA-DR3 e DQB1*0301 (26) em caucasianos, HLA-DRw53 em japoneses (27) e HLA-DR9 em chineses (28). A TH com bócio foi associada com HLA-DR5, enquanto a TH atrófica, com HLA-DR3 (20).

Os efeitos dessas associações entre DAIT e o complexo MHC são modestos e outros estudos mostraram resultados conflitantes. Além disso, a suscetibilidade varia entre grupos étnicos e os estudos em gêmeos mostraram influência genética muito maior do que o HLA individualmente (6).

A molécula CTLA-4 é o principal regulador negativo da ativação dos linfócitos T, pela competição da ligação da proteína B7 (expressa na célula apresentadora de antígeno) à proteína coestimuladora CD28. Portanto, mutações no gene *CTLA-4* poderiam resultar ativação exagerada dos linfócitos T e desenvolvimento de autoimunidade (29,30). O bloqueio da molécula CTLA-4 com anticorpo monoclonal confere aumento da proliferação das células T e da produção da interleucina-2 (30); além disso, polimorfismos no gene *CTLA-4*, no cromossomo 2q33, têm sido associados com todas as formas de DAIT, em várias populações, inclusive caucasianos e japoneses, possivelmente em razão de ser molécula coestimuladora inespecífica (15,22,30). Uma metanálise recente envolvendo mais de 13 mil indivíduos encontrou associação significativa entre polimorfismo nos alelos A49G e CT60 com DG e TH (31). No entanto, embora este gene exerça papel significativo para a autoimunidade em geral, não seria determinante no desenvolvimento da autoimunidade órgão-específica (30) e suficiente para a expressão fenotípica de DG e TH (30,31). Assim, o papel do gene *CTLA-4* na suscetibilidade da autoimunidade tiroídiana ainda permanece incompreendido em sua totalidade.

A molécula CD40, membro da família de moléculas do receptor do TNF (TNF-R), expressada primariamente nos linfócitos B e outras células apresentadoras de antígenos (APC), tem papel fundamental na ativação e na proliferação dos linfócitos B (15). O gene *CD40* tem sido associado com a DG, mas não com a TH. Uma explicação seria que um alelo C induziria a hiperexpressão da molécula CD40, resultando em ativação acentuada dos linfócitos B e predominância da resposta imune tipo Th2 (15,19,22).

A proteína PTPN22, de modo semelhante ao CTLA-4, é inibidor potente da ativação dos linfócitos T e polimorfismos deste gene (substituição do triptofano por arginina no códon R620W), causam hiperativação dos linfócitos T e também têm sido associados como determinantes do desenvolvimento de DAIT e de múltiplos fenótipos autoimunes (22,32). No entanto, a associação de polimorfismos neste gene com suscetibilidade à DAIT mostra-se diferente entre as várias etnias.

Os genes específicos da glândula tireóide também foram testados. Um candidato natural seria o gene *TSHR*, mas alguns estudos têm rejeitado contundentemente esta hipótese, permanecendo indefinido se o gene *TSHR* é candidato real para suscetibilidade à DG (33). Em contraste, existem evidências sólidas do envolvimento de polimorfismo no gene *TG* como fator de risco para a DAIT (34). Estudos de triagem genômica observaram forte associação entre o cromossomo 8q24 (região que contém o gene *TG*) e a DAIT (35). Postula-se que variantes do gene *TG* poderiam iniciar resposta autoimune tiroídiana por alterar a apresentação do peptídeo TG pela APC às células T (22).

Em resumo, existem evidências sólidas que sugerem forte contribuição genética na suscetibilidade para o desenvolvimento da DAIT, mas constituída pelo efeito combinado de múltiplos genes de efeito modesto, pois não parece haver nenhum marcador individual para os fenótipos DG e TH. Neste modelo, genes de suscetibilidade compartilhados poderiam explicar a origem comum de DG e TH, enquanto genes específicos explicariam as diferenças fenotípicas das doenças. Acredita-se que a identificação de genes de grande predisposição à DAIT e o entendimento de suas consequências funcionais resultaria em melhor compreensão dos mecanismos moleculares determinantes da DAIT, com possíveis implicações no seu tratamento e prevenção.

DETERMINANTES AMBIENTAIS DE SUSCETIBILIDADE

A participação de fatores ambientais na patogênese da DAIT também tem sustentação por estudos em gêmeos

homozigóticos, cuja taxa de autoimunidade tiroídiana é menor que 100% e também por modelos animais de autoimunidade tiroídiana. Além disso, estudos realizados em populações geneticamente similares, vivendo em condições diferentes, fortalecem esta hipótese. A taxa de diabetes tipo 1 em crianças paquistanesas que migraram para o Reino Unido é a mesma das residentes neste país que não migraram e dez vezes superior à taxa encontrada no Paquistão (36). A frequência de lúpus eritematoso sistêmico é significativamente menor em africanos do que em negros americanos, duas populações derivadas de um mesmo grupo étnico, mas expostas a ambientes distintos (37). Esses dados suportam consistentemente a hipótese da exposição ambiental como fator desencadeador da autoimunidade, mas a identificação e o papel de cada um desses fatores permanecem indefinidos.

A participação de fatores ambientais nos mecanismos de desenvolvimento da DAIT parece ocorrer desde a vida intrauterina. A prevalência de *aTPO* foi maior em estudo que envolveu mulheres com baixo peso ao nascimento (38) e entre gêmeos homozigóticos que nasceram com menor peso (39), sugerindo que fatores intrauterinos associados ao baixo peso fetal seriam os primeiros fatores de risco ambientais de suscetibilidade para DAIT. Uma explicação seria a associação da má nutrição fetal com menor peso esplênico e tímico, o que poderia resultar na maturação precoce do timo e no declínio das células T supressoras.

Uma das principais características da DAIT, assim como de outras doenças autoimunes, é sua forte preponderância no sexo feminino. A DG e a TH são, respectivamente, de cinco a dez vezes mais frequentes no sexo feminino em relação ao masculino (2,3). A tireoidite autoimune assintomática pode ser observada em cerca de 25% de autópsias, sendo quatro vezes mais prevalente no sexo feminino. Em estudos de rastreamento populacional, 8% a 26% das mulheres e apenas 3% a 6% dos homens apresentaram autoanticorpos tiroídianos (2,3). O cromossomo X poderia estar envolvido nesta diferença, mas o fato de a TH ser bastante prevalente em meninas com síndrome de Turner (cariótipo X) e pouco prevalente em meninos com síndrome de Klinefelter (cariótipo XXY) tornam esta possibilidade limitada (40), favorecendo possível efeito dos hormônios sexuais no sistema imune, onde os estrógenos teriam papel exacerbador e a testosterona efeito protetor. O microquimerismo fetal (41), conceito que envolve a transferência de células fetais para a circulação materna, constitui um novo mecanismo que poderia estar envolvido na maior preponderância feminina. Estas células

poderiam permanecer por longo período e participar do desencadeamento da autoimunidade tiroídiana na vida adulta. Se isso fosse verdade, então a paridade poderia constituir um fator de risco para DAIT, mas os resultados de recentes estudos populacionais, realizados na Austrália (42) e na Dinamarca (43), não encontraram associação entre paridade e DAIT. O uso de contraceptivos orais também foi envolvido como outro fator que contribuiria para a maior prevalência de DAIT no sexo feminino (1).

A idade parece exercer papel na patogênese da DAIT, desde que a prevalência de autoanticorpos tiroídianos aumente com o avançar da idade. Hawkins e cols. (44) encontraram incidência de autoanticorpos tiroídianos de 9,8% em mulheres na Austrália, que aumentou para 15% quando a idade superou 60 anos. O estudo de Whickham (3), no Reino Unido, revelou prevalência de anticorpos antimicrosomais tiroídianos de 6,8% a 9,7% em mulheres jovens e de 13,7% em mulheres com idade entre 45 a 54 anos. Acredita-se que a idade aumentaria o tempo de exposição aos agentes meio ambientais e produziria alterações na imunorregulação, que poderiam contribuir no desencadeamento da tireoidite autoimune.

O estresse tem sido frequentemente associado como fator desencadeador de doença autoimune. A relação da DG com fatores emocionais desencadeantes foi notada desde as primeiras descrições, por Graves e Basedow (1). A resposta hormonal ao estresse, por meio da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, exerce resposta imune tipo Th2, o que suprime a imunidade celular e aumenta a humoral, explicando porque certas doenças autoimunes são frequentemente precedidas por intenso estresse, entre elas, a DAIT (45).

O tabagismo é fator de risco importante para a oftalmopatia da DG, mas não há forte evidência para sua associação com DG e TH. O aumento da síntese de glicaminoglicanos por fibroblastos do tecido retrobulbar e o aumento da expressão de HLA-DR induzida pela nicotina em cultura de fibroblastos orbitais são mecanismos frequentemente citados para explicar associação com a oftalmopatia de Graves (1).

Algumas drogas têm sido implicadas no desenvolvimento de DAIT. O exemplo mais marcante foi o desenvolvimento de DG em um terço dos pacientes com esclerose múltipla tratados com o anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52 (Compath – 1H), que suprime a resposta Th1, mas não a Th2, exacerbando a resposta humoral e a produção de anticorpos contra o TSHR (46). Outras drogas, como os agentes retrovirais, o IFN- α no tratamento da hepatite C, a IL-2 utilizada no

tratamento da infecção pelo vírus HIV, do carcinoma renal metastático e do melanoma, e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos têm sido reportados como indutores de autoimunidade contra a glândula tiróide (1).

Agentes infecciosos têm potencial para desencadear processo autoimune por diferentes mecanismos, entre eles o mimetismo molecular, quando uma resposta imune a um autoantígeno é desencadeada pela sua similaridade molecular com o antígeno estranho por meio de reação cruzada, pela ativação policlonal de linfócitos autorreativos e pela liberação de antígenos previamente sequestrados (1,47). No entanto, não há evidência clara da associação de DAIT com agentes infecciosos, exceto pela presença de aTPO em crianças portadoras de rubéola congênita e da notável associação com a bactéria enteropatogênica *Yersinia enterocolitica* (YE-RP) (47-49). A prevalência de anticorpos YE-RP foi significativamente maior em pacientes com DG comparados ao grupo-controle e em pacientes com TH comparados a pacientes com outras doenças não-autoimunes da tiróide (48). Estudos experimentais sugeriram homologia antigênica entre proteínas liberadas da YE-RP enteropatogênica e antígenos das células epiteliais tiroídianas. Esta proteína ainda permanece não identificada, mas parece haver homologia conformacional entre a proteína hsp70 e o TSH-R, constituindo sítio de ligação específica para o TSH e também reconhecido pelo TRAb (49).

Esses dados, embora possam sugerir o papel da infecção como desencadeador ou acelerador de DAIT, contrastam com a crescente aceitação do que se convencionou denominar hipótese da higiene, pela qual, o sistema imune seria educado por meio de múltiplas e diferentes infecções, o que resultaria melhor controle da resposta imune (50). Assim, o desenvolvimento urbano e a sensível melhora das condições de higiene, diminuindo a exposição a agentes microbianos, poderiam estar associados com aumentado risco de doença autoimune. Recentemente, um estudo epidemiológico envolvendo duas populações de crianças geneticamente similares, mas expostas a diferentes meio ambientes, uma na Finlândia e outra na Rússia, mostrou que a prevalência de autoanticorpos tiroídianos foi significativamente maior na Finlândia, onde o nível socioeconômico e a qualidade de vida eram marcadamente superiores (51).

O selênio (Se) é um micronutriente essencial para a síntese de selenoproteínas que exercem papel importante na síntese, metabolismo e ação dos hormônios tiroídianos; além disso, modifica a expressão de, pelo me-

nos, 30 selenoproteínas, entre as quais, as famílias das selenoenzimas glutationa-peroxidases, tioredoxina-peroxidases e desiodases tireoidianas (52). Possui propriedade antioxidante potente e forma sistema complexo de defesa que protege o tirócito da lesão oxidativa (53). A deficiência de selênio foi associada com bócio e com hipocogenicidade da tireóide, aspectos característicos da TH, enquanto a suplementação com selênio parece modificar a resposta imune, reduzindo significativamente os títulos de aTPO e a ecogenicidade tireoidiana em pacientes com tireoidite autoimune (54). Recentemente, observou-se que a suplementação de Se durante a gestação reduziu a incidência de disfunção tireoidiana e de hipotireoidismo pós-parto entre as gestantes com títulos positivos de aTPO (55).

Entre todos os candidatos a fatores ambientais de suscetibilidade à DAIT, a concentração de iodo na dieta assume o papel de fator exógeno principal como modulador do processo de autoimunidade tireoidiana (56). Uma ingestão de iodo adequada é essencial para a síntese de hormônios tireoidianos e a consequente função tireoidiana normal; entretanto, em geral, sua deficiência atenua, enquanto o excesso de iodo acelera a indução de tireoidite autoimune em indivíduos geneticamente suscetíveis (56-62). O papel do iodo da dieta, como fator desencadeador de autoimunidade tireoidiana, está bem documentado em modelos animais (57). Além disso, estudos populacionais de monitoramento da deficiência do iodo após intervenções de sua reposição (58,59) e a maior prevalência de DAIT em regiões suficientes em iodo (60,61) sugerem forte associação entre a ingestão de iodo e o desenvolvimento de autoimunidade tireoidiana. De fato, a incidência de tireoidite autoimune nos Estados Unidos aumentou concomitante ao progressivo aumento de iodo na dieta. Na Grécia, estudo prospectivo realizado em pacientes com bócio endêmico evidenciou aumento na incidência de autoanticorpos tireoidianos após administração de iodo oral ou injetável (61). A prevalência de positividade para anticorpos tireoidianos antimicrosossomais foi de 25% em idosas residentes em Worcester, Massachusetts, área suficiente em iodo, enquanto em Reggio Emilia, Itália, área deficiente em iodo, a positividade foi menor que 1% (61). Em regiões onde a ingestão de iodo é elevada, como no Japão, a incidência de TH é maior quando comparada às regiões onde a ingestão de iodo é normal ou relativamente baixa (61,62). Finalmente, a DG é mais frequente em áreas suficientes de iodo, enquanto causas não-autoimunes de hipertireoidismo são mais prevalentes em regiões com baixo conteúdo de iodo na dieta (61).

Os mecanismos pelos quais o iodo da dieta modularia a reação tireoidiana autoimune são ainda desconhecidos, mas várias hipóteses têm sido aventadas, como a toxicidade direta ao tirócito, a imunogenicidade aumentada da TG e os efeitos diretos do iodo nas células do sistema imune (63). Assim, quantidades elevadas de iodo são oxidadas rapidamente pela enzima TPO, gerando elementos oxidativos que podem causar lesão da membrana celular e indução de processo inflamatório ou autoimune em indivíduos predispostos. Por outro lado, o tratamento com antioxidantes, de animais geneticamente predispostos para autoimunidade tireoidiana, reduziu o infiltrado linfocítico e a síntese de anticorpos (64). Uma ingestão excessiva de iodo resulta moléculas de TG altamente iodadas e na formação de neoepitopos mais imunogênicos, o que poderia precipitar o processo autoimune. Além disso, a iodação aumentada da TG facilitaria a apresentação de epitopos patogênicos não-iodados da TG para as células apresentadoras de antígeno (APC) (65). Finalmente, efeitos estimuladores do iodo nas células do sistema imune, como macrófagos, linfócitos T e B, moléculas de adesão e, particularmente, nas células dendríticas, parecem exercer papel no desencadeamento da autorreatividade tireoidiana (63).

PATOGÊNESE DA AUTOIMUNIDADE TIROIDIANA

O desenvolvimento da DAIT é determinado pela perda da tolerância imunológica e da reatividade a autoantígenos tireoidianos, resultando infiltrado na glândula por linfócitos T e B reativos, produção de autoanticorpos e na expressão clínica do hipertireoidismo na DG e do hipotireoidismo na TH. Na DG, o infiltrado tireoidiano de células T ativa as células β para a produção do anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb), o qual ocupa e ativa o TSHR, estimulando a tireóide e determinando o hipertireoidismo. Por outro lado, na TH, as células T induzem a apoptose das células foliculares e a destruição da arquitetura glandular e hipotireoidismo (4,5). Embora inicialmente consideradas como doenças distintas, em uma visão mais moderna e atual, DG e TH representariam lados opostos ou desfechos diferentes de um mesmo processo fisiopatológico (66).

O desenvolvimento da tolerância imunológica a autoantígenos envolve processo complexo de mecanismos centrais e periféricos. A tolerância central ocorre no timo pela deleção de células T que se ligam com alta afinidade a peptídeos endógenos. Quando este processo falha, células T efetoras autorreativas (Teffs) podem escapar da seleção tímica e migrar para a periferia, onde

são inibidas pelas células T (CD4+) naturalmente regulatórias (Treg) (67). As células Treg, geradas no timo, expressam as moléculas CD25 e CTLA-4, consideradas essenciais para a supressão da resposta imune mediada por células T. Os polimorfismos do gene *CTLA-4* ou a mutação do gene *CD25* associam-se com doenças autoimunes em humanos (68) e a depleção das células Treg tem sido relacionada com o desenvolvimento de tireoidite autoimune, a apoptose celular e a progressão do hipertireoidismo da DG ao hipotireoidismo da TH, que ocorre naturalmente em alguns casos (69).

Os fatores desencadeadores do processo autoimune na DAIT não são bem conhecidos, mas admite-se que o sinal inflamatório inicial seria emitido por lesão ou necrose celular desencadeada por múltiplos fatores, como anormalidades genéticas, infecção (virais ou bacterianas), estresse ou excesso de iodo, com liberação de autoantígenos, atração e infiltração glandular por células T e β (1,4). A lesão inicial atrairia quantidade expressiva de APC “profissionais” para o meio intratiroidiano, que, por sua vez, apresentaria os autoantígenos tiroídianos aos linfócitos T auxiliares CD4+. As citocinas liberadas deste processo induziriam a expressão de moléculas MHC (HLA de classe I e classe II) na superfície da célula folicular, transformando-as em APCs. A expressão aberrante de moléculas HLA de classe II na célula tiroídiana parece ter papel relevante no desenvolvimento da DAIT (23). Os mecanismos pelos quais moléculas HLA conferem suscetibilidade à DAIT têm sido agora mais bem compreendidos. As células T reconhecem e respondem a um antígeno pela interação com complexo composto de peptídeo antigênico apresentado por moléculas HLA. Especula-se que diferentes alelos HLA tenham afinidades distintas por peptídeos de autoantígenos tiroídianos; uma vez ligados, os peptídeos seriam apresentados e reconhecidos por receptores das células T (TCR) em células que teriam escapado da tolerância imunológica. Neste modelo, um alelo HLA-DR específico poderia permitir que um peptídeo autoantigênico se fixe, seja apresentado e reconhecido pelo TCR (23). Neste sentido, tem sido demonstrado que a presença da arginina na posição 74 da cadeia DR β 1 do HLA-DR3 (DR β 1-Arg74) induziria alteração estrutural da unidade de ligação de peptídeos do HLA-DR, afetando, de modo significativo, sua capacidade de ligação a peptídeos tiroídianos patogênicos (23,66,68). Em uma outra alternativa, agentes infecciosos desencadeariam o processo autoimune por mecanismo conhecido por mimetismo molecular, quando resposta imune a autoantígeno fosse desencadeada pela sua similaridade

molecular com o antígeno estranho por meio de reação cruzada (47-49).

Havendo falha na manutenção da tolerância imunológica, os autoantígenos não seriam reconhecidos, resultando ativação de células β e T autorreativas, com resposta inflamatória excessiva e inapropriada. O recrutamento de linfócitos na DAIT envolve processo complexo com atuação de moléculas de adesão e, principalmente, de quimiocinas, uma família especializada de citoninas que controlam a migração de leucócitos (quimiotaxia) durante o processo inflamatório (70). Estudos experimentais sugerem que as quimiocinas induzidas pelo IFN- γ (CXCL9, CXCL10, CXCL11) e seu receptor CXCR3 teriam papel importante no estágio inicial da DAIT, uma vez que essas quimiocinas recrutariam linfócitos Th1, que secretam IFN- γ , portanto perpetuando o processo autoimune. Por outro lado, os linfócitos Th2 são recrutados nos tecidos pelas quimiocinas CCL17 e CCL22, ligantes do receptor CCR4, expressos nas células Th2 (70). As células Th1 secretam IL-2, IFN- γ e TNF- α , que resulta na ativação de macrófagos, na produção de fixadores do complemento, em anticorpos opsonizantes e em citotoxicidade. As células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que têm papel inibitório sobre a produção das citocinas Th1 e estimulam os linfócitos B na produção de imunoglobulinas específicas (71-72). Assim, as quimiocinas poderiam ter papel importante no tipo de resposta linfocítica predominante, se Th1 ou Th2 (70). A diferenciação em uma ou outra resposta imune parece, ainda, ser regulada por sinais coestimuladores determinados pela família de moléculas expressas na superfície celular das células APC, denominadas proteínas B7. Coestimuladores B7-1 induzem a produção de células Th1, enquanto proteínas coestimuladoras B7-2 induzem a produção de células Th2 (71-73).

Na TH, a maioria do infiltrado linfocítico age como células Th1, favorecendo a imunidade celular e o desenvolvimento da apoptose celular (74). Ligantes apoptóticos e receptores, como o TNF, Fas e o ligante indutor de apoptose ligado a necrose tumoral (TRAIL) são expressados na célula tiroídiana, mas, em condições fisiológicas, permanecem inativados (74). No entanto, a expressão do FasL, induzidas por citocinas Th1 no infiltrado linfocítico tiroídiano, determina a apoptose (75). Defeitos nas células Treg resultam a hiperprodução das citocinas Th1 e poderiam estar envolvidos na patogênese da TH (76).

Na DG, o predomínio de citocinas Th2 favorece a imunidade humoral com a produção aumentada de au-

toanticorpos pelos linfócitos B. O aumento da concentração da imunoglobulina G (IgG) ou as citocinas Th2 parecem inibir a expressão de Fas e induzir a expressão de moléculas antiapoptóticas, o que protegeria os tirócitos contra a apoptose na DG (76). Entretanto, em modelos animais, a produção do TRAb foi associada tanto com a resposta tipo Th1 quanto Th2, sugerindo que a DG possa envolver diferentes tipos de resposta imune (77). Um novo subtipo de resposta Th, denominado Th17, também poderia estar envolvido na patogênese da DG (77). As células Th17 desenvolvem-se em resposta às citocinas IL-23, IL-6 e TGFβ1 por células dendríticas e antagonizam as respostas tipo Th1 e Th2 (70).

Concluindo, a DAIT é o resultado da interação entre múltiplos fatores ambientais e múltiplos genes, com importância variável na indução da autoimunidade em um indivíduo ou em uma população. Em outras palavras, fator ambiental específico, na presença de gene de suscetibilidade, poderia ser determinante na indução da

autoimunidade tiroidiana em um indivíduo, enquanto a interação entre um segundo fator ambiental e um diferente gene de suscetibilidade, precipitaria o início da autoimunidade em outro. Acredita-se que conhecimento mais preciso dos mecanismos de interação entre fatores ambientais e genes na indução da autoimunidade tiroidiana, possivelmente resultará o desenvolvimento de estratégias de prevenção em uma determinada população.

A Figura 1 sumariza os principais passos dos mecanismos de suscetibilidade, desenvolvimento e progressão da autoimunidade tiroidiana.

Agradecimentos: A parte experimental do trabalho dos autores na área de autoimunidade tiroidiana é financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) (Auxílio nº 06/59737-9). RBM é pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), do Fundo de Auxílio aos Docentes e Alunos (FADA)/Unifesp e do Instituto Fleury. Os autores agradecem a excelente assistência secretarial de Ângela Faria.

Declaração: Os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste artigo.

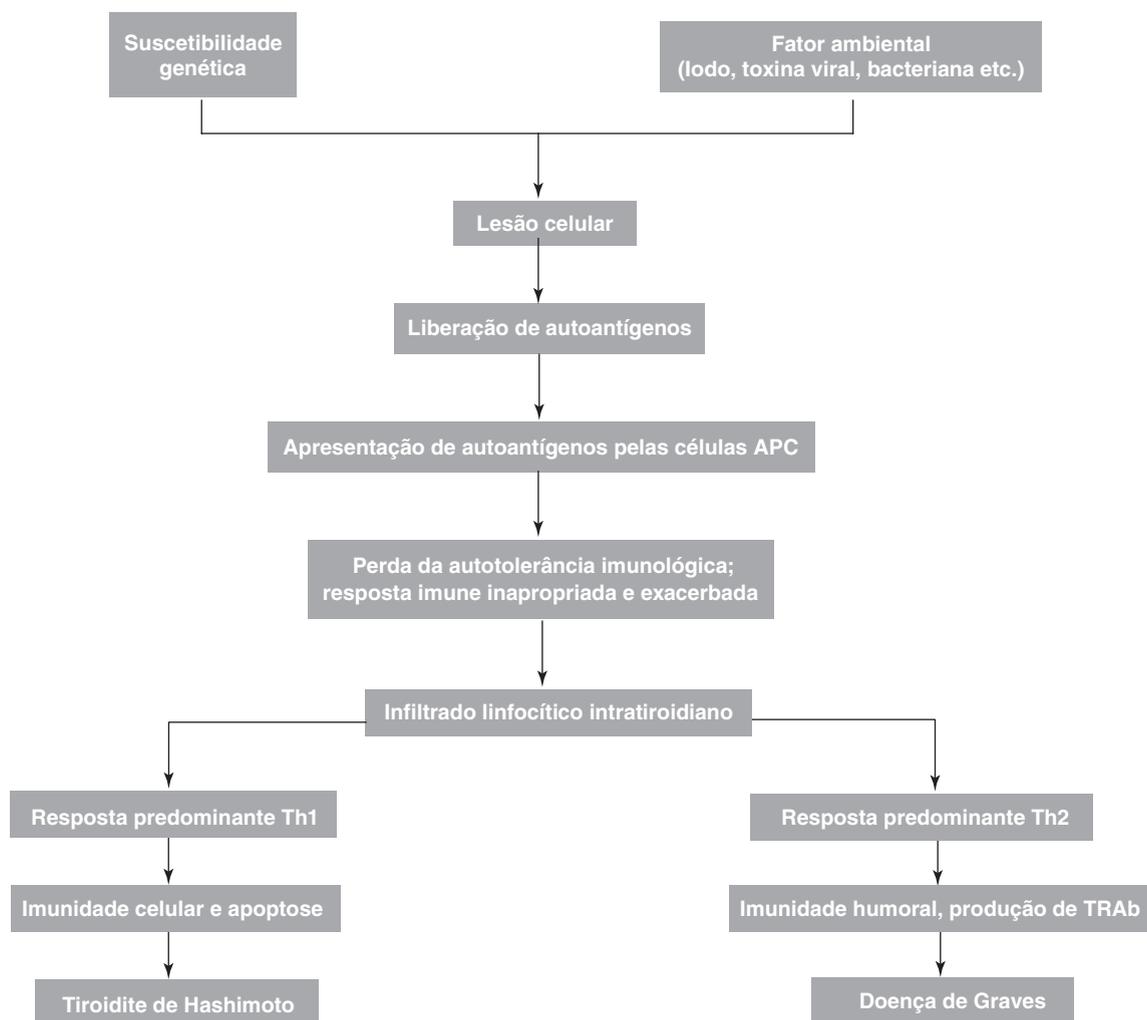


Figura 1. Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes.

REFERÊNCIAS

- Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:605-18.
- Wang C, Crapo L. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:189-219.
- Tunbridge WM, Vanderpump MPJ. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:239-53.
- Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:1-9.
- Collins J, Gough S. Autoimmunity in thyroid disease. *Eur J Nucl Med.* 2002;29 Suppl 2: S417-24.
- Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LD. Postpartum thyroiditis. Autoimmunity. 2002;35:169-73.
- Woolf PD. Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? *Endocr Rev.* 1980;1:411-20.
- Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, Garcia-Monzon C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- α therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44:635-42.
- Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;52:759-64.
- Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest.* 2001;108:1253-9.
- McLachlan S, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid.* 2007;17:939-48.
- Smith BR, Sanders J, Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid.* 2007;17:923-37.
- Brix TH, Kyvik KO, Chridtensen K, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:536-9.
- Brix TH, Kyvik KO, Chridtensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:930-4.
- Jacobson EM, Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *J Autoimmun.* 2007;28:85-98.
- Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedus L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:29-38.
- Brix TH, Kyvik KO, Hagedus L. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. *Thyroid.* 1998;8:727-34.
- Hall R, Stanbury JB. Familial studies of autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 1967;2:719-25.
- Jacobson EM, Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2007;17:949-61.
- Tomer Y, Ban Y, Concepcion E, Barbesino G, Villanueva R, Greenberg DA, et al. Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *Am J Hum Genet.* 2003;73:736-47.
- Ban Y, Davies TF, Greenberg DA, Concepcion ES, Tomer Y. The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive IITD families. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:81-8.
- Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev.* 2003;24:694-717.
- Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun.* 2008;30:58-62.
- Yanagawa T, Manglabruks A, DeGroot LJ. Strong association between HLA-DQA1*0501 and Grave's disease in a male Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:227-9.
- Maciel LM, Rodrigues SS, Dibbern RS, Navarro PA, Donadi EA. Association of the HLA-DRB1*0301 and HLA-DQA1*0501 alleles with Graves' disease in a population representing the gene contribution from several ethnic backgrounds. *Thyroid.* 2001;11:31-5.
- Wu Z, Stephen HAF, Sachs JA, Biro PA, Cutbush S, Magzoub MM, et al. Molecular analysis of HLA-DQ and DP genes in Caucosoid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens.* 1994;43:116-9.
- Honda K, Tamai H, Morita T, Kuma K, Nishimura Y, Sasazuki T. Hashimoto's thyroiditis and HLA in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:1268-73.
- Hawkins BR, Lam KSL, Ma JTC, Wang C, Yeung RTT. Strong association between HLA-DRw9 and Hashimoto's thyroiditis in Southern Chinese. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;114:543-6.
- Chistiakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J Mol Endocrinol.* 2003;31:21-36.
- Tomer Y, Greenberg DA, Barbesino G, Concepcion E, Davies TF. CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1687-93.
- Kavvoura FK, Akamimizu T, Awata T, Ban Y, Chistiakov DA, Frydecka I, et al. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3162-70.
- Criswell LA, Pfeifer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPB22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2005;76:561-71.
- Roux N, Shields DC, Misrahi M, Ratanachaiyavong S, McGregor AM, Milgrom E. Analysis of the TSH receptor as a candidate gene in familial Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3483-6.
- Tomer Y, Greenberg DA, Concepcion E, Ban Y, Davies TF. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:404-7.
- Taylor JC, Gough SC, Hunt PJ, Brix TH, Chatterjee JM, Connell JA, et al. A genome-wide screen in 1119 relative pairs with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:646-53.
- Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the etiology of insulin dependent diabetes in a trans migratory populations. *BMJ.* 1992;304:1020-2.
- Symmons DPM. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus.* 1995;4:176-8.
- Phillips DI, Cooper C, Fall C, Prentice L, Osmond C, Barker DJ, et al. Fetal growth and autoimmune thyroid disease. *Q J Med.* 1993;86:247-53.
- Phillips DI, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B. Is birth weight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. *Thyroid.* 2002;12:377-80.
- Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:357-74.
- Klitschkar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2494-8.
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Parity and the risk of autoimmune thyroid disease: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5309-12.
- Pedersen IB, Lauberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population

- study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:39-45.
44. Hawkins BR, Dawkins RI, Burger HG, et al. Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in a randomly selected population. *Lancet.* 1980;2:1057-61.
 45. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:290-303.
 46. Coles AJ, Wing M, Amith S, Coraddu F, Greer S, Taylor C, et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet.* 1999;354:1694-5.
 47. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev.* 1993;14:107-20.
 48. Weiss M, Ingbar SH, Winblad S, Kasper DL. Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in yersinia enterocolitica. *Science.* 1983;219:1331-3.
 49. Heyma P, Harrison LC, Robins-Brown R. Thyrotrophin (TSH) binding sites on Yersinia enterocolitica recognized by immunoglobulins from humans with Graves' disease. *Clin Exp Immunol.* 1986;64:249-55.
 50. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Immunol.* 2006;36:402-25.
 51. Kondrashova A, Viskari H, Haapala Am, Seiskari T, Kulmala P, LLonen J, et al. Serological evidence of thyroid autoimmunity among school-children in two different socioeconomic environments. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:729-34.
 52. Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev.* 2005;26:944-84.
 53. Duntas LH. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid.* 2006;16:455-60.
 54. Gaertner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angsturm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1687-91.
 55. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1263-8.
 56. Rose NR, Rasooly L, Saboori AM, Burek CL. Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environ Health Perspect.* 1999;107 Suppl 5:749-52.
 57. Ruwof C, Drexhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid.* 2001;11:427-36.
 58. Zois C, Stavrou I, Svarna E, Seferiadis K, Tsatsoulis A. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid.* 2006;16:289-93.
 59. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Jin Y, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006;354:2783-93.
 60. Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:393-7.
 61. Papanastasiou L, Valalás IA, Koutras DA, Mastorakos G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid.* 2007;17:729-39.
 62. Laurberg P, Pedersen B, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid.* 2001;11:457-69.
 63. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev.* 2002;1:97-103.
 64. Bagchi N, Brown TR, Sundeck RS. Thyroid cell injury is an initial event in the induction of autoimmune thyroiditis by iodine in obese strain chickens. *Endocrinology.* 1995;136:5054-60.
 65. Carayanniotis G. Recognition of thyroglobulin by T cells: the role of iodine. *Thyroid.* 2007;17:963-73.
 66. McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, Mizutori Y, Chen CR, Misharin A, et al. The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. *Endocrinology.* 2007;148:5724-93.
 67. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008;133:775-87.
 68. Zeitin AA, Simmonds MJ, Gough SCL. Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary process. *Clin Endocrinol.* 2008;68:671-82.
 69. Marazuela M, Garcia-López MA, Figueroa-Vega N, Fuente H, Alvarado-Sánchez B, Monsiváis-Urendá A, et al. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3639-46.
 70. Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, Serio M, Romagnani P. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev.* 2007;28:492-520.
 71. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ.* 2000;321:424.
 72. Romaldini JH, Sgarbi JA. Tiroidites. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB, editors. *Endocrinologia.* São Paulo, Atheneu; 2007. p. 413-22.
 73. Stelios F, Agathocles T. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin Endocrinol.* 2004;60:397-409.
 74. Wang SH, Baker Jr JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2007;10:975-9.
 75. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science.* 1997;275:960-3.
 76. Bretz JD, Baker JR Jr. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? *Clin Endocrinol.* 2001;55:1-11.
 77. Nagayama Y. Graves' animal models of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid.* 2007;10:981-7.