

Daño y respuesta inmune en las tiroiditis. Patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune

Damage and immune response in thyroiditis.

Pathogenesis of autoimmune thyroid disease

José Manuel Rial Rodríguez

Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario N^oS^a Candelaria. Tenerife

Resumen

La tiroiditis de Hashimoto es la endocrinopatía autoinmune más frecuente. En su patogenia intervienen factores genéticos y ambientales, habiéndose identificado algunos genes relacionados con antígenos tiroideos y otros vinculados a la inmunidad. Una agresión inespecífica inicial pone en marcha la proliferación de linfocitos y la liberación de mediadores, que interactuando con las células foliculares terminan provocando la apoptosis de ésta.

Abstract

Hashimoto's thyroiditis is the most frequent autoimmune endocrine disease. Genetic and environmental factors are involved in the pathogenesis, and some gene loci related to thyroid antigens and others linked to immunity have been described. A non-specific injury to the thyroid triggers lymphocyte proliferation and mediators release, which interact with follicular cells leading to thyrocyte apoptosis.

Introducción

La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto son las dos entidades principales en la patología autoinmune del tiroides, siendo ésta la endocrinopatía autoinmune más frecuente. Si bien la tiroiditis de Hashimoto se manifiesta típicamente con una pérdida progresiva de la función glandular, y la en-

fermedad de Graves con hipertiroidismo, no es excepcional que ambas patologías se den de forma sucesiva, coincidiendo en el mismo paciente en diferentes momentos evolutivos. Esto sugiere una etiopatogenia compartida, aunque con un resultado clínico divergente.

Se admite que en la enfermedad autoinmune del tiroides (EAT) juega un papel determinante la predisposición genética, aunque por sí sola no sea causa suficiente, ya que gemelos homocigotos pueden no compartir la enfermedad. Algunos factores ambientales se relacionan claramente con la aparición de EAT, tales como el yodo, el tabaco, el stress o las infecciones. Cada vez se conocen mejor las fases y los mecanismos que conducen a la lesión inmunitaria del tiroides. Y aunque muchos aspectos permanezcan aún oscuros, se abren nuevas posibilidades a la prevención de esta patología.

Aspectos genéticos

La incidencia familiar de la enfermedad de Graves (EG) es conocida desde las primeras descripciones de la misma. El riesgo de afectación en hermanos de un paciente es de 8%, casi 10 veces mayor que el de la población general. En padres e hijos de pacientes la incidencia llega al 11%, con predominio en el sexo femenino ⁽¹⁾. Los estudios en gemelos arrojan un 35% de concordancia en monocigotos para la EG, y hasta un 55% en la tiroiditis autoinmune. Los anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea muestran también herencia dominante, encontrándose hasta en 30-50% de familiares de primer grado, con menor penetrancia en varones que en mujeres.

Por otra parte, la asociación de EAT con otros cuadros autoinmunes en familiares, como la diabetes

Correspondencia:

José Manuel Rial Rodríguez,
Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología,
Hospital Universitario N^oS^a Candelaria
Tenerife

tipo 1 (DM1), la artritis reumatoidea o la enfermedad de Addison no vinculada al síndrome APECED (S. poliglandular autoinmune tipo 1) está en torno al 50%.

Estos hallazgos sugieren una predisposición genética como condición para el desarrollo de la EAT y de otros cuadros autoinmunes, tanto órgano-específicos como sistémicos.

En algunos síndromes poco frecuentes que incluyen la EAT entre sus manifestaciones se ha identificado el gen responsable. Es el caso del síndrome APECED, originado por mutaciones del gen AIRE (Autoimmune regulator) o del IPEX (disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X), causado por mutaciones de FOXP3. En algunas cromosomopatías como los síndromes de Down o de Turner, o la delección del Cr 22q11 aparece EAT en un 15-20% de casos.

Pero la mayoría de los casos de EAT no se dan en cuadros sindrómicos, y se les supone una base genética más compleja, con interacción de diversos loci implicados en su patogenia.

Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), en el cromosoma 6p21, tanto los de clase I (A, B y C), como los de clase II (DQ, DR, DP), juegan un papel fundamental en el reconocimiento de antígenos por los linfocitos T, y se han asociado desde hace tiempo con la EAT. Los haplotipos B8 (clase I) y DR3 (clase II) se asocian fuertemente con la EG en raza blanca, mientras que la tiroiditis autoinmune tiene una correlación más débil con DR3, DR4 y DR5. En estudios recientes, el HLA C*07 se asocia a EG más intensamente que los haplotipos de clase II DRB1, DQA1 y DQB1.

Un cambio de aminoácido (Arginina 74) en la cadena β 1 del HLA DR muestra una fuerte asociación con la EG y aumenta la susceptibilidad a tiroiditis.

Los autoantígenos tiroideos han sido investigados como posibles desencadenantes de la respuesta inmune. Tanto el gen del receptor de TSH como el de la tiroglobulina (TG) son polimórficos, al contrario que el de la peroxidasa tiroidea. Así, polimorfismos del receptor de TSH se han podido asociar a EG, y algunos polimorfismos de la TG con tiroiditis y con EG. La coincidencia de variantes de TG y de HLA DR β 1 Arginina 74 incrementa el riesgo (Odds Ratio) de EG hasta 15.⁽²⁾

Varios genes que intervienen en la presentación de antígenos y en la activación de las células efectoras de la respuesta inmune están igualmente implicados en la susceptibilidad a EG. Es el caso de CD40, co-estimulador de células presentadoras de antígenos, FCRL3, que disminuye la respuesta supresora

de los linfocitos T reguladores, CTLA-4 y PTPN22, inhibidores de la activación de células T, o IL2RA y FOXP3, marcadores de los T reguladores implicados en la tolerancia inmunológica.

Pese a que se han identificado un mayor número de genes, el riesgo acumulado de EAT asociado a ellos no supera el 9,3%, lo que implica que aún se desconoce la mayor parte de los factores genéticos responsables de la misma⁽³⁾.

Factores ambientales

La incidencia de EAT es mayor en aquellas zonas donde existe un aporte de yodo suficiente. Allí donde se ha instaurado la yodación obligatoria de la sal, han aumentado los casos de hipotiroidismo y de autoinmunidad tiroidea en la población. Los mecanismos más probables son los cambios post-translacionales de la tiroglobulina, poniendo al descubierto un epítipo oculto de la molécula⁽⁴⁾, y el posible efecto inflamatorio directo del yodo, favoreciendo la respuesta Th1 frente a la Th17⁽⁵⁾, y la expresión de moléculas de adhesión (ICAM) estimulada por un exceso de H₂O₂⁽⁶⁾.

El stress es un factor precipitante de la EG, pero no parece influir en la aparición de tiroiditis. El tabaco multiplica por 3 el riesgo de EG, y por 4 el de la oftalmopatía de Graves. Sin embargo, el tabaco parece tener un efecto protector frente a la tiroiditis, disminuyendo a la mitad el riesgo de hipotiroidismo subclínico o franco. También el consumo moderado de alcohol parece proteger del desarrollo de hipotiroidismo autoinmune. La deficiencia de selenio también se ha postulado como posible desencadenante de EAT. Sin embargo, los ensayos de suplementación no han resultado concluyentes⁽³⁾. Ciertos polimorfismos del receptor de la vitamina D modifican el riesgo de EAT. Hay evidencias contradictorias acerca de la importancia de la deficiencia de la Vitamina D en la patogenia de la EAT⁽⁷⁾.

La infección por *Yersinia Enterocolitica* se ha implicado en la EG, y los anticuerpos anti receptor de TSH reaccionan con las membranas externas de la *Yersinia*. La hepatitis C puede infectar el tiroides y desencadenar la liberación de citoquinas inflamatorias, y está demostrada su asociación con las tiroiditis autoinmunes. La prevalencia de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* es significativamente mayor en EAT⁽⁸⁾.

La ausencia de infección (hipótesis de la higiene), según algunos autores, podría favorecer la aparición de enfermedades autoinmunes. En dos poblaciones vecinas de Finlandia y Rusia, se comprobó una frecuencia menor de anticuerpos anti-tiroideos en la población de menor nivel socioeconómico.⁽⁹⁾

Las terapias con interferón alfa, anticuerpos monoclonales anti CD52 o anti-retrovirales, y el Leuprolide, pueden desencadenar EAT. Asimismo la radiación externa es un factor de riesgo para la autoinmunidad tiroidea ⁽¹⁰⁾.

Predominio femenino de la EAT

Ha sido debatido el papel de los estrógenos en la aparición de diversas enfermedades autoinmunes, incluida la EAT, dada su mayor incidencia en el sexo femenino. Los estrógenos modulan la expresión de citoquinas, la diferenciación y activación de linfocitos T y B, y la supervivencia de células autorreactivas. Sin embargo, queda por aclarar la mayor prevalencia de EAT después del periodo fértil de la mujer, donde los niveles de estrógenos han disminuido. En el embarazo aumenta la tolerancia inmunológica, y puede observarse remisión transitoria de muchos cuadros autoinmunes. La paridad es un factor de riesgo, lo que se ha tratado de explicar con el argumento el microquimerismo, es decir, el anidamiento de células fetales en el tiroides materno, que pueden desencadenar una reacción injerto contra huésped ⁽¹¹⁾.

Desde la etapa embrionaria, uno de los cromosomas X en la mujer se inactiva, creando dos líneas celulares, cada una con el X procedente de uno de los progenitores. Si la distribución es sesgada, esto es, más del 80% de las células llevan el X del mismo progenitor, aumenta el riesgo de EAT.

Tolerancia inmunológica y autoinmunidad

La pérdida de tolerancia inmunológica hacia el tiroides puede producirse partiendo de una agresión inflamatoria inespecífica, que libere epítopes ocultos de antígenos tiroideos, o bien siguiendo a una respuesta defensiva de linfocitos T o B contra un virus, que muestre reactividad cruzada con dichos antígenos (mimetismo molecular).

Cuando fallan los mecanismos de selección centrales (timo) o periféricos que eliminan a los linfocitos autorreactivos, y la actividad inhibitoria de las células T reguladoras no es suficiente, se produce la lesión autoinmune del órgano diana, en este caso el tiroides.

Los linfocitos T CD4 inician la cadena de eventos, liberando interferón γ , Interleuquina 2 y TNF β , que inducen la expresión de antígenos CMH de clase II en los tirocitos, y la proliferación de células T autorreactivas. El tiroides es infiltrado por células T (CD4 y CD8), células B y plasmáticas, así como por macrófagos y células dendríticas. Las células plasmáticas producirán anticuerpos contra los an-

tígenos glandulares (tiro-globulina, tiroperoxidasa y receptor de TSH), mientras que los linfocitos T citotóxicos provocarán la apoptosis del tirocito. La expresión de antígenos CMH II en los tirocitos permite la unión de éstos a células T autorreactivas sin mediación de células presentadoras convencionales (macrófagos, células B y células dendríticas) ⁽¹²⁾.

Entre los anticuerpos contra antígenos tiroideos, son los anti-peroxidasa los que forman inmunocomplejos que se depositan en la membrana basal de los folículos. La célula folicular tiroidea responde a esta agresión liberando citoquinas de efecto proinflamatorio que activan a los linfocitos. Los anticuerpos participan también de la agresión citotóxica celular mediada por anticuerpos, e influyen en la actividad glandular (anticuerpos estimulantes y bloqueantes del receptor de la TSH).

Los linfocitos T citotóxicos se dirigen a los tirocitos que expresan moléculas HLA II, y provocan su destrucción mediante la exocitosis de gránulos que contienen perforina y proteasa (granzime). Esta última activa la cadena de caspasas que provocan la apoptosis mediante proteólisis de diversas dianas, la mitocondria, el ADN y la membrana celular. Los linfocitos T también pueden unirse a los receptores de muerte celular (death receptors) del tirocito, activando por otra vía la cadena de caspasas. Estos receptores pertenecen a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), y transmiten la señal de apoptosis. ^(13,14)

Otro receptor de membrana, CD95 (Fas/APO-1), cuando se une a su ligando, CD178 (Fas ligand), puede igualmente desencadenar la apoptosis. En este caso no es necesario el reconocimiento de las células diana mediante el HLA II, y los linfocitos T podrían actuar sobre todas aquellas células que expresen Fas, el cual aumenta en presencia de interleuquina 1 β y óxido nítrico.

La presencia simultánea de CD95 y CD178 en tirocitos puede provocar la auto-agresión directa de las células foliculares entre sí, no mediada por los linfocitos T, esto es, el "suicidio" o "fratricidio" de los tirocitos ⁽¹⁵⁾.

La inmunidad innata no es un espectador pasivo del proceso autoinmune, por el contrario, contribuye a la EAT a través de citoquinas que generan inflamación local e interfieren con la función glandular. Tanto IFN α como IFN β inhiben la incorporación de yodo a las hormonas tiroideas y bloquean la expresión del co-transportador Na-I, de tiroglobulina y tiroperoxidasa. Además, las quimiocinas reclutan células inmunes hacia el tiroides, tanto T linfocitos como células NK, inductoras de la apoptosis del tirocito ⁽¹⁶⁾.

Prevención

Hasta ahora, el tratamiento de la tiroiditis se ha limitado a la opoterapia sustitutiva, a medida que la glándula pierde su función. El conocimiento de los mecanismos patogénicos en la autoinmunidad tiroidea permite vislumbrar la posibilidad de prevenir o frenar la destrucción de la glándula. Por otra parte, la constante investigación en el campo de la genética va a identificar mejor a los sujetos susceptibles a los que aplicar medidas preventivas. Los buenos resultados de nuevos agentes terapéuticos, dirigidos a dianas específicas del proceso autoinmune en otras patologías similares, abren nuevos horizontes a la prevención.

Referencias Bibliográficas

1. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SHS. The Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (12):5385-5397
2. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res.* 2012; 54: 204-213
3. Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur.J.Endocrinol* 2014; 170(6): R241-R252
4. Latrofa F, Fiore E, Rago T, Antonangeli L, Montanelli L, Ricci D, Provenzale MA, Scutari M, Frigeri M, Tonacchera M, Vitti P. Iodine contributes to thyroid autoimmunity in humans by unmasking a cryptic epitope on thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: E1768-E1774
5. Li D, Cai W, Gu R, Zhang Y, Zhang H, Tang K, XU P, Katirai F, Shi W, Wang L, Huang T, Huang B. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto Thyroiditis in patients. *Clin Immunol* 2013;149:411-420
6. Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmun Rev* 2008;7:530-537
7. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Vitamin D is a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev* 2014 (in press)
8. Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, Villalta D, Bizzaro N, Sherer Y, Shoenfeld Y. Infections and autoimmune thyroid diseases: parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. *Autoimmun Rev* 2008; 8:112-115
9. Kondrashova A, Viskari H, Haapala AM, Seiskari T, Kulmala P, Ilonen J, Knip M, Hyoty H. Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 729-734
10. Xiao X, Chang C. Diagnosis and classification of drug induced autoimmunity. *J Autoimmun* 2014;48-49: 66-72
11. Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11: A386-A392
12. Weetman AP. Thyroid disease. En Rose NR, Mackay IR. *The Autoimmune Diseases* (4th ed.).2006. Elsevier Inc.
13. Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nature Rev Immunol* 2002; 2:195-204
14. Arscott PL, Baker JR. Apoptosis and thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 87 (3): 207-217
15. De Maria R, Testi R. Fas-FasL interactions: a common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmunity. *Immunology Today* 1998; 19 (3):121-125
16. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, Yoshihara A, Ishii N, Suzuki K. Innate Immune Activation and Thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (12): 3661-3671