

A. VELÁZQUEZ ARELLANO*

**AUTOINMUNIDAD
Y ENFERMEDAD
TIROIDEA:
I. REVISION DE
LA LITERATURA**

H STA HACE POCOS años se creía que un organismo sólo podía reaccionar inmunológicamente en contra de sustancias diferentes de sus propios constituyentes. Este principio, postulado por Ehrlich a principios del siglo, fue denominado *horror autotoxicus*, durante muchos años se consideró como ley absoluta que no podía tener ninguna excepción. Esto, sin embargo, se ha modificado en la actualidad al comprobarse que el organismo sí puede reaccionar en contra de sus propios tejidos y que, frecuentemente, esta reacción tiene especificidad de órgano. La respuesta autoinmune puede ser humoral, con producción de autoanticuerpos, o en forma de hipersensibilidad retardada. El presente trabajo tiene por objeto presentar una revisión de la literatura sobre los procesos autoinmunes y, especialmente, las enfermedades tiroideas en las que se supone que hay una participación de estos procesos. Esta revisión no pretende ser exhaustiva, presentándose sólo aquellos estudios que, en opinión del autor, son los más significativos.

EL CONCEPTO DE AUTOINMUNIDAD

Causas de Autoantigenicidad.

Son varios los factores que determinan que ciertos componentes tisulares sean auto-antigénicos^{1, 2, 3}. Algunos, como tiroides y cristalino, están aislados del sistema linfático por una membrana basal, o por ausencia de vasos linfáticos intraparenquimatosos en el caso del cerebro, no desarrollándose tolerancias inmunológicas hacia ellos (“cuarentena fi-

* Médico Subresidente, Hospital de Enfermedades de la Nutrición. México, D. F.

siológica”). Otros componentes, normalmente no antigénicos, pueden adquirir esta propiedad al ser alterados por diversos factores: la piel por quemaduras, la mucosa gastrointestinal por radiaciones ionizantes; estos autoantígenos deben diferenciarse de aquellos complejos formados por conjugación de proteínas autólogas con haptenos exógenos. En algunos procedimientos de inmunización con antígenos heterólogos procedentes de especies diferentes al sujeto inmunizado, la respuesta inmunológica inducida puede mostrar reacción cruzada con un componente tisular normal, como en el caso de la producción de auto-anticuerpos contra insulina que sigue a la introducción de insulina exógena en algunos individuos. Finalmente, se ha postulado una alteración del aparato inmunológico del organismo con la consiguiente pérdida de la capacidad de reconocer los propios constituyentes del organismo, en vista de la posibilidad de que el estado de tolerancia inmunológica es una facultad adquirida que puede ser posteriormente perdida.

Demostración de la participación de un proceso autoinmune en la patogénesis de una enfermedad.

El hecho de que la mayor parte de las lesiones autoinmunes experimentales sean semejantes histológicamente a algunos padecimientos humanos de origen desconocido y de que en muchos de ellos se ha demostrado la existencia de un proceso de autoinmunidad, ha hecho pensar que este tipo de procesos tienen un papel importante en la producción de dichos padecimientos. Es necesario, sin embargo, señalar que *puede existir un proceso autoinmune sin que dé lugar a la lesión tisular*. En cualquier proceso patológico en que exista lisis celular, independientemente de la causa que lo origine, si las substancias tisulares liberadas son autoantigénicas, puede tener lugar el desarrollo de un proceso de autoinmunización. En este caso, obviamente, dicho proceso no tendrá ninguna relación con la patogénesis del padecimiento. Los anticuerpos de Wassermann, así como aquellos dirigidos en contra de corazón e hígado encontrados días o semanas después de un infarto del miocardio o de un ataque agudo de hepatitis viral son autoanticuerpos, pero no pueden ser considerados como responsables de la sífilis o del padecimiento cardíaco o hepático⁵. Por lo tanto, el hallazgo de una reacción autoinmune en una enfermedad de origen desconocido no dice nada acerca de su etiología.

Asimismo, el hecho de que la imagen histológica de una lesión por hipersensibilidad esté determinada sólo por el tipo de la reacción inmunológica producida y no por el tipo de antígeno responsable hace

imposible determinar, con este criterio, si el antígeno involucrado es exógeno, autógeno, o un complejo formado por un hapteno exógeno conjugado a un constituyente tisular. Frecuentemente es difícil demostrar a cual de estos grupos pertenece el antígeno responsable, como en el caso de virus no bien conocidos.

Waksman² ha propuesto que deben llenarse los siguientes requisitos para considerar de manera definitiva a una reacción autoinmune como responsable de un padecimiento de causa desconocida:

- a) La sensibilización debe ocurrir en ausencia de un estímulo antigénico.
- b) Las lesiones deben estar limitadas al tejido específico que contiene el autoantígeno.
- c) La transferencia pasiva del padecimiento con suero o células sensibilizadas se debe lograr sin la intervención de un antígeno extraño.
- d) La administración de constituyentes tisulares normales en forma adecuada debe suprimir ese estado inmunológico, ya sea por desensibilización o por producción de tolerancia inmunológica.
- e) El curso clínico debe ser crónico (remitente o progresivo).
- f) La lesión debe correlacionarse con los autoanticuerpos circulantes o con la reactividad cutánea a los constituyentes tisulares.

Si estos requisitos son cumplidos, entonces sí puede considerarse en forma definitiva a la enfermedad en estudio como debida a autoinmunidad.

Los padecimientos por daño inmunológico pueden manifestarse por pérdida de células, como en los casos de anemias, agranulocitis y trombocitopenias; por liberación de sustancias que alteren las funciones corporales, como en la hemoglobinuria o en la anafilaxia, o por daño parenquimatoso, en el caso de algunas reacciones mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad retardada.

Mecanismos de daño inmunológico.

Las lesiones inmunológicas son mediadas por anticuerpos circulantes o por un mecanismo de hipersensibilidad de tipo tardío, aunque algunos investigadores han sugerido que la diferencia entre estos dos tipos de respuesta es sólo cuantitativa. El primer grupo de lesiones puede ser producido por un efecto citotóxico directo de los anticuerpos; por la liberación de sustancias farmacológicamente activas normalmente confinadas al espacio intracelular, como consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo (anafilaxia); o en forma de un fenómeno de Arthus, en el que dicha reacción se lleva a cabo intravascularmente, dando origen a microtrombos en vasos pequeños con trastornos subsecuentes en la permeabilidad vascular y desarrollo de edemas y necrosis^{2, 6}. En cambio, las reacciones de tipo tardío, que se producen muchas horas después de introducido el antígeno, se caracterizan por acumulaciones focales muy abundantes de células mononucleares; estas células proliferan y se diferencian formando una estructura relativamente estable que Chase⁶ considera que podría justificablemente ser llamada "tejido reticuloendotelial". En la hipersensibilidad retardada no existe correlación entre anticuerpos circulantes y las lesiones producidas y éstas no se desarrollan al transferir suero inmune a un sujeto sano; en cambio, la correlación es clara entre células linfoides sensibilizadas y el grado de lesión, pudiéndose además transferir pasivamente este estado con dichas células linfoides⁵.

Existen, por lo tanto, varios requisitos para identificar al mecanismo responsable de una lesión inmunológica. Estos pueden dividirse en principales y secundarios²:

1. *Principales.*

- a) Morfología de las lesiones.
- b) Transferencia pasiva de la enfermedad con suero (anticuerpos) o con células linfoides sensibilizadas (hipersensibilidad retardada).
- c) Existencia de la lesión en pacientes con agamaglobulinemia (hipersensibilidad tardía) o con sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin o linfomas (anticuerpos).

2. *Secundarios.*

- a) Correlación de la lesión con anticuerpos humorales o con reactividad cutánea de tipo tardío.
- b) Disminución del complemento circulante cuando la lesión es producida por anticuerpos.
- c) Efecto de esteroides, rayos X, nitrógeno de mostaza, heparina, antihistamínicos y antimetabolitos sobre la reacción.

PROCESOS AUTOINMUNES EN PADECIMIENTOS TIROIDEOS

Antecedentes.

Los estudios sobre inmunología del tiroides datan de 1911 cuando Papazolu⁷ descubrió la existencia de anticuerpos fijadores del complemento dirigidos en contra de extractos de glándulas hipertiroideas en pacientes con tirotoxicosis. Hektoen y Schulhof⁸, en 1927, fueron los primeros en introducir experimentalmente la producción de anticuerpos específicos contra tiroglobulina. Posteriormente, Lerman⁹, al inmunizar a conejos con tiroglobulina humana, observó que los anticuerpos no sólo reaccionaban con el heteroantígeno responsable de su producción, sino también con tiroglobulina de conejo, desarrollándose mixedema en algunos de los animales. En 1956, Rose y Witebsky¹⁰, produjeron tiroiditis en conejos inyectados con extractos de sus propios tiroides unidos a adyuvante completo de Freund, señalando la similitud de estas lesiones, caracterizadas por extensa infiltración linfocitaria de la glándula y atrofia y destrucción folicular, con las lesiones observadas en el tiroides de pacientes con enfermedad de Hashimoto¹¹. En estos pacientes se había observado una frecuente elevación de gamaglobulinas y anomalías francas en las pruebas de floculación¹². Roitt y colaboradores¹³ encontraron en la mayor parte de ellos títulos muy elevados de anticuerpos precipitantes en contra de extractos de glándulas tiroideas humanas. White¹⁴ demostró que estos anticuerpos, conjugados con fluoresceína, reaccionan no sólo con tejido tiroideo normal, sino también con las glándulas de los propios pacientes siendo, por lo tanto, verdaderos autoanticuerpos.

Muy numerosos han sido los estudios realizados hasta la actualidad sobre autoinmunidad tiroidea; sin embargo, la mayor parte de es-

tos estudios han sido efectuados en relación con los autoanticuerpos contra tiroides; así se ha descubierto que dichos anticuerpos corresponden tanto a las gamaglobulinas 7S, como a las macroglobulinas 19S¹⁵ y que en algunos de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto que tienen gamaglobulinas elevadas no se encuentran anticuerpos tiroideos¹⁶. En cambio, los estudios sobre autoinmunidad antitiroidea de tipo retardado han sido escasos y casi exclusivamente realizados en animales de laboratorio. En conejos y cobayos con tiroiditis autoinmune experimental se ha observado una frecuencia muy elevada de reacciones cutáneas de tipo tardío en contra de tiroglobulina.

Antígenos tiroideos conocidos.

Como quedó ya señalado, el primer autoantígeno del tiroides fue la tiroglobulina. En la actualidad se conocen cuatro antígenos¹⁷:

- a) Tiroglobulina.
- b) Antígeno coloidal diferente de tiroglobulina.
- c) Un constituyente de los microsomas.
- d) Antígeno nuclear.

Los anticuerpos antitiroglobulina pueden ser estudiados por las técnicas serónicas serológicas de precipitación, hemaglutinación de eritrocitos sensibilizados con tiroglobulina, prueba de Coombs en secciones fijadas; parece que estos anticuerpos no son precipitantes¹⁸. La prueba de fijación de complemento, la de Coombs en secciones no fijadas y el "factor citotóxico" del suero contra células tiroideas en cultivo de tejidos son los métodos usados para estudiar a los anticuerpos contra el constituyente antigénico de los microsomas^{17, 19, 20}. Finalmente, el componente nuclear es demostrable con la prueba de Coombs en secciones no fijadas¹⁷.

Padecimientos del tiroides que cursan con autoinmunidad.

Se ha observado que además de la enfermedad de Hashimoto, en otros padecimientos del tiroides pueden existir anticuerpos antitiroideos circulantes^{12, 21}, lo mismo que en algunos sujetos normales^{21, 22}. Entre 80 y 98% de los enfermos con tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis cró-

nica presentan estos anticuerpos. Existen también en el suero de 72 a 83% de los pacientes con mixedema primario, 50 a 67% de aquellos con hipertiroidismo; 29 a 33% de aquellos con bocio nodular no tóxico y 28 a 29% de los cancerosos del tiroides^{12, 21}. Sin embargo, sólo se observan niveles altos (títulos superiores a 25,000 con la técnica de eritrocitos sensibilizados con tiroglobulina) en el 65% de enfermos con Hashimoto, en el 22% con mixedema y en el 3% de los hipertiroideos¹². En algunos de éstos últimos pacientes se demostró posteriormente que el diagnóstico de tirotoxicosis había sido erróneo y que en realidad correspondía a tiroiditis de Hashimoto²³. Se ha encontrado también títulos altos de anticuerpos tiroideos en algunos casos de tiroiditis subaguda¹². En la tiroiditis de Quervain estos anticuerpos se observan frecuentemente, pero siempre a títulos bajos, desapareciendo al regresar los enfermos a la normalidad²⁰. También son frecuentes en pacientes con exoftalmos endocrinos.

Autoinmunización como responsable de padecimientos tiroideos.

Aunque los animales con tiroiditis autoinmune experimental frecuentemente presentan títulos muy altos de anticuerpos antitiroglobulina²⁵, la correlación entre estos y el grado de lesión glandular es generalmente pobre²⁶ y varía considerablemente de una especie en experimentación a otra, siendo mejor, por ejemplo, en cobayos que en conejos²⁷. Es, por lo tanto, poco probable que los anticuerpos antitiroideos sean los responsables de la iniciación del daño tiroideo. En cambio, son muchos los datos que sugieren que la hipersensibilidad retardada es la responsable de la producción del daño tisular en el modelo experimental. Esto sólo se desarrolla cuando los animales son inoculados con tiroglobulina unida a adyuvante completo y en ellos es posible observar reacciones cutáneas de tipo tardío al antígeno; pero en aquellos inyectados con tiroglobulina sin adyuvante, a pesar de mostrar niveles elevados de autoanticuerpos, nunca se producen lesiones tiroideas ni reactividad cutánea tardía²⁸, y el padecimiento sólo se desarrolla en aquellos animales que presentan este tipo de reactividad³⁰. Se ha demostrado que cuando cantidades mínimas de un antígeno proteico son conjugadas con grandes cantidades de un hapteno, la producción de anticuerpos circulantes dirigidos contra la proteína se reduce en forma muy importante, mientras que el desarrollo de hipersensibilidad retardada no sufre modificaciones apreciables; inmunizando cobayos con tiroglo-

bulina conjugada con cloruro de picrilo, se encontraron anticuerpos anti-tiroglobulina sólo en el 5% de los animales; a pesar de ésto, casi el 60% de ellos desarrollaron tiroiditis autoinmune²⁹. Además, se ha podido producir el padecimiento en animales sanos transfiriéndoles pasivamente células de ganglios linfáticos o de bazo de cobayos enfermos³¹. Sin embargo, un número importante de los animales con reactividad cutánea tardía a tiroglobulina no desarrollaron tiroiditis autoinmune experimental, por lo que se ha sugerido la necesidad de un nivel crítico de sensibilidad o algún factor adicional para que el daño inmunológico se produzca²⁹.

Si bien ha quedado descartada la idea de que los anticuerpos anti-tiroideos sean responsables de la iniciación de la enfermedad experimental, es posible que ellos jueguen un papel importante en la perpetuación de las lesiones. Miescher³² logró producir tiroiditis en conejos normales a los que previamente había ocasionado trauma del tiroides, transfiriéndoles pasivamente suero inmune de animales con el padecimiento. Por todo esto, es válido concluir que muy probablemente la tiroiditis autoinmune experimental es iniciada por un mecanismo de hipersensibilidad retardada y es perpetuada por este mismo mecanismo y/o por autoanticuerpos anti-tiroideos circulantes.

Varios son los padecimientos tiroideos humanos en los que se ha propuesto como responsable de su producción a un proceso de autoinmunidad. Ha sido ya señalado que uno de ellos es la enfermedad de Hashimoto, en la que, además de existir una gran similitud morfológica con el modelo experimental, los enfermos que la padecen presentan frecuentemente títulos altos de autoanticuerpos anti-tiroideos. Aunque no se ha demostrado la existencia de autoinmunidad tiroidea en pacientes con tiroiditis crónica de Riedel, al suspender las inyecciones del antígeno en ratas con tiroiditis experimental, las glándulas sufren una regresión con desarrollo de alteraciones que, en algunos animales, simulan las lesiones del Riedel²¹. Se ha propuesto también que cuando menos algunos casos de tiroiditis subaguda no viral son producidos por autoinmunización, siendo éstos sólo una variedad clínica de enfermedad de Hashimoto¹². La observación de que en muchos enfermos con mixedema primario hay títulos altos de anticuerpos tiroideos, ha servido de base a Doniach y colaboradores¹² para sugerir que también este padecimiento es una variedad del Hashimoto, diferenciándose de éste tan sólo por una mayor destrucción glandular con la consiguiente falta de respuesta a la estimulación de tirotrópina, lo que haría que en

el mixedema exista atrofia, en lugar de crecimiento del tiroides. Hay que recordar que el tamaño de la glándula, en pacientes con enfermedad de Hashimoto, es muy variable, pudiendo ser desde muy pequeño hasta 10 veces el tamaño normal²¹. Si bien es cierto que los títulos de autoanticuerpos no son tan elevados en el mixedema primario, esto parece deberse a la disminución en la cantidad de antígeno en este padecimiento, ya que cuando los pacientes con Hashimoto son tiroidectomizados, los títulos de dichos anticuerpos descienden hasta alcanzar niveles similares a los encontrados en enfermos mixedematosos³³. También es importante señalar que el 20% de los casos con enfermedad de Hashimoto presentan mixedema²¹. Es, por lo tanto, probable que muchos de los padecimientos diagnosticados como mixedema primario correspondan, en realidad, a tiroiditis de Hashimoto. El hecho de que la mayor parte de los enfermos hipertiroideos que posteriormente desarrollan hipotiroidismo presente anticuerpos tiroideos circulantes, ha inducido a pensar que esta última enfermedad sea debida a autoinmunidad¹⁷. También este proceso ha sido propuesto como responsable de la producción de cretinismo antireóptico, al demostrarse el paso transplacentario de los autoanticuerpos^{34, 35}.

En los humanos no ha podido determinarse, hasta la actualidad, qué mecanismo inmunológico es responsable de la enfermedad de Hashimoto (¡en realidad, ni siquiera se sabe con certeza si esta enfermedad es inmunológica!).

Al igual que en los modelos experimentales, no existe una buena correlación entre el curso clínico de la enfermedad y los niveles de anticuerpos tiroideos^{36, 37}. Otro argumento utilizado para demostrar el origen autoinmune del Hashimoto ha sido la similitud de las lesiones características de esta enfermedad con las observadas en animales con tiroiditis experimental^{11, 27}. Hay, sin embargo, diferencias importantes entre estos dos padecimientos que deben ser tomadas en consideración. Los autoanticuerpos humorales demostrables en animales inmunizados con extractos tiroideos están dirigidos únicamente contra tiroglobulina, difiriendo así de los anticuerpos en seres humanos que reaccionan también con otros constituyentes del tiroides¹. Las tiropatías experimentales presentan grandes variaciones según la especie animal utilizada, lo mismo que en relación con factores genéticos y nutricionales³⁸. Además, como se señaló anteriormente, a diferencia del padecimiento humano, el modelo experimental sigue un curso clínico limitado. También a favor de un papel etiológico de los anticuerpos antitiroideos está

la observación de que la mayor parte de los enfermos con tirotoxicosis que desarrollan hipotiroidismo después de ser tratados con cirugía o con yodo radioactivo, presentan títulos altos de dichos autoanticuerpos^{39, 40}, aunque estos títulos pueden así mismo encontrarse en pacientes tratados que evolucionan hacia la normalidad⁴⁰. Se han observado focos de tiroiditis con pequeños agregados de linfocitos en muchos enfermos hipertiroideos, habiéndose encontrado una relación estadísticamente significativa entre el grado de infiltración linfocitaria de la glándula, la magnitud de los títulos de anticuerpos tiroideos y la aparición de hipotiroidismo después del tratamiento de tirotoxicosis^{12, 20}.

Es interesante el hecho de que el cuadro histopatológico característico de la enfermedad de Hashimoto es frecuentemente precedido de una fase de hiperplasia difusa, aunque ella no siempre está asociada a evidencia clínica o de laboratorio de hipertiroidismo⁴¹. También en relación con la existencia de un factor humoral responsable de daño directo al tiroides, se ha demostrado la existencia, en el suero de la mayoría de los enfermos con Hashimoto y en muchos con mixedema primario y tirotoxicosis, de un "factor citotóxico" específico en contra de células tiroideas, en cultivo de tejido⁴²; este factor parece encontrarse en la fracción II + III de Cohn, es diferente de los anticuerpos tiroideos contra tiroglobulina y contra antígeno de microsomas, es termoestable y su efecto se produce sólo en presencia de complemento. Actúa en pocos minutos, produciendo lisis celular, aunque la magnitud del daño producido es variable, dependiendo de la dilución del suero. Sin embargo, el hecho de que se haya encontrado también en el suero de individuos sin patología tiroidea⁴² hace dudar de su posible participación en la iniciación de lesiones tiroideas en vivo.

Son muy numerosos los datos que están en contra del papel patogénico de los anticuerpos tiroideos en pacientes humanos. Se ha registrado una frecuencia de 3 a 6% de estos anticuerpos en individuos sanos^{12, 21, 22}. Una alta proporción de parientes de enfermos con dichos anticuerpos, que también los presentan, no tienen ninguna anomalía tiroidea demostrable⁴³ y se han encontrado así mismo, en padecimientos tiroideos que no progresan hacia la destrucción glandular¹². Sin embargo, en todos estos casos los títulos observados son generalmente bajos.

Burnet⁴⁴ considera que el mecanismo de daño inmunológico en la enfermedad de Hashimoto es del tipo tardío; propone que la existencia de autoanticuerpos tiroideos en enfermedades del tiroides sin daño

progresivo glandular representaría la respuesta del organismo a la liberación de pequeñas cantidades de antígenos tiroideos producida por diversos traumas, impidiendo así la acumulación de dichos antígenos en el tiroides y evitando, consecuentemente, la acumulación de células inmunológicamente competentes en la glándula y el desarrollo de tiroiditis autoinmune.

No ha sido posible demostrar que la transferencia transplacentaria de anticuerpos tiroideos ni de "factor citotóxico" sea la causa de cretinismo atireótico^{45, 46}. Aunque la frecuencia de autoinmunidad tiroidea es significativamente mayor en las madres de estos enfermos que en las de individuos sanos, más de la mitad de los productos en los que existe paso transplacentario de anticuerpos nacen con tiroides normal³⁴.

Los productos de conejas con tiroiditis autoinmune experimental son normales, a pesar de encontrarse en ellos títulos tan altos de anticuerpos tiroideos como los observados en sus madres⁴⁷. La existencia de hijos normales de madres con autoinmunidad tiroidea puede ser explicada postulando a un mecanismo de hipersensibilidad retardada como causa del cretinismo atireótico; de esta manera, sólo en aquellos en los que las células linfoides maternas atravesaran la placenta se produciría destrucción glandular en el feto⁴⁶. Es también posible que tanto los anticuerpos maternos como el cretinismo atireótico sean consecuencia de una anomalía heredada del tiroides diferente de un proceso autoinmune⁴⁸. Los experimentos de transferencia pasiva de anticuerpos antitiroideos no han podido realizarse, por razones obvias, en seres humanos. Roitt y Doniach²⁰ no lograron producir tiroiditis en monos transfiriéndoles pasivamente suero de pacientes con enfermedad de Hashimoto, cuyos anticuerpos precipitantes y fijadores del complemento mostraban reacción cruzada con extractos tiroideos de dichos animales. Al inyectar extracto crudo de tiroides a conejos recién nacidos no se obtuvo desarrollo de tolerancia inmunológica a dicho extracto⁴⁹, aunque no se sabe si este fracaso es debido a que la tolerancia inmunológica a antígenos tiroideos es poco estable, o si, en este experimento, la tolerancia no pudo establecerse por aplicación defectuosa de la técnica.

El punto de vista más frecuentemente invocado para explicar la iniciación de un proceso de autoinmunidad tiroidea es que éste se origina al salir autoantígenos, normalmente confinados dentro del folículo tiroideo, a la circulación linfática y sanguínea¹. Esto sucedería en las reacciones inflamatorias o destructivas de la glándula, en infecciones

virales, en las rupturas de membrana basal tiroidea, por defecto genético o en tirototoxicosis¹⁷. La existencia de auto anticuerpos en algunos enfermos con cáncer del tiroides y bocio nodular no tóxico apoya este punto de vista². Así mismo, es frecuente observar pequeños focos de infiltración linfocitaria en los individuos en los que se encuentran estos anticuerpos, inclusive en aquellos sin manifestaciones clínicas de enfermedad tiroidea²¹.

Se ha observado fragmentación de la membrana basal tiroidea en muchos de los pacientes con niveles altos de anticuerpos circulantes y es probable que esta fragmentación se acompañe de liberación de antígenos del tiroides⁵⁰; sin embargo; no se ha demostrado si las lesiones de la membrana basal preceden y son responsables de la autoinmunización, o si son consecuencia de ella¹⁷; tampoco ha sido posible comprobar una correlación entre las alteraciones observadas en esta membrana y los niveles de autoanticuerpos⁵¹. En contra de la participación, en el desencadenamiento de una reacción autoinmune, de procesos que liberen antígenos tiroideos a la circulación, está el hecho de que en la mayoría de los pacientes sin anticuerpos contra tiroides, estos no aparecen después de tiroidectomía²⁰; tampoco aparecen en animales con tiroiditis experimental por radiación⁵² ni en la mayoría de los pacientes con niveles altos de tiroglobulina circulante⁵³ o en animales inyectados repetidamente con extracto tiroideo en solución salina por vía intravenosa²⁶. Es, por lo tanto, poco probable que éste sea el único factor involucrado en la iniciación de autoinmunización contra tiroides.

La frecuencia tan elevada con que se encuentran los autoanticuerpos tiroideos en forma familiar indica que probablemente la capacidad para producirlos sea heredada en forma dominante⁴³. Este carácter hereditario es también sugerido por la existencia frecuente de los anticuerpos en pacientes con enfermedades de la colágena, principalmente en artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado y enfermedad de Sjögren⁵⁴. Quizá el desencadenamiento del proceso de autoinmunidad tiroidea sólo se efectúa en aquellos individuos genéticamente predispuestos en quienes, por algunos de los factores anteriormente enumerados, existe salida de antígenos tiroideos a la circulación.

Ya se señaló que la presencia de autoinmunización no necesariamente indica que este sea el mecanismo productor de enfermedad. En relación a los padecimientos tiroideos, tres son las posibilidades que existen:

1. Autoinmunidad como causa única de enfermedad.
2. Independencia del proceso de autoinmunidad de la producción de enfermedad.
3. Existencia de un factor adicional a la autoinmunidad para que la enfermedad se desarrolle.

Por todo lo señalado anteriormente, parece probable que los anticuerpos no son por sí solos responsables de la producción de lesiones en el tiroides. El organismo tiene un número muy limitado de formas de respuesta a agentes nocivos de muy diferentes clases³⁸ y el proceso autoinmune tiroideo bien podría ser consecuencia de la enfermedad, y no su causa⁵. Esto es sugerido por el hallazgo de anticuerpos contra tiroides en pacientes que, a consecuencia de una infección de paperas, presentan tiroiditis; en ellos, las lesiones glandulares prácticamente nunca siguen un curso progresivo^{1, 17}.

Sin embargo, la frecuencia relativamente alta de anticuerpos tiroideos en mujeres mayores de 40 años^{22, 55}, cuya distribución por edad y sexo corresponde a la observada en pacientes con mixedema primaria y enfermedad de Hashimoto, está en contra de una independencia entre el proceso autoinmune y la producción de enfermedad del tiroides. La participación de una "alteración en el mecanismo inmunológico", sugerida por algunos autores en vista de la coexistencia frecuentemente observada de tiroiditis de Hashimoto con otros padecimientos de posible origen autoinmune^{2, 17, 44, 56, 57, 58}, tiene el inconveniente de no indicar, en forma clara a que podría deberse dicha alteración. En cambio, es probable que la tiroiditis de Hashimoto sea debida a una reacción inmunológica de tipo tardío. A favor de esta idea están los estudios realizados en animales con tiroiditis autoinmune experimental, descritos anteriormente. Salvin⁵⁹ ha observado, en el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad, una primera fase de tipo retardado en la que no es posible demostrar la existencia de anticuerpos circulantes. La ausencia de ellos en las primeras etapas de la enfermedad de Hashimoto y en su forma rápidamente progresiva²¹ puede indicar que el padecimiento sea cuando menos iniciado por esta forma de hipersensibilidad. Sólo Buchanan⁶⁰ ha realizado pruebas cutáneas con extracto tiroideo en humanos; estas fueron positivas únicamente en pacientes con Hashimoto y con mixedema primario y, aunque los resultados fueron compatibles con un fenómeno de Arthus, no fue posible descartar la participa-

ción de un proceso de hipersensibilidad retardada, ya que la máxima intensidad de las lesiones se observó a las 24 horas.

La producción de tiroiditis experimental en animales de laboratorio a los que, después de producirles daño glandular, se les transfirió suero con títulos altos de anticuerpos tiroideos³² puede explicarse por la inaccesibilidad de los antígenos responsables, produciéndose lesiones sólo cuando éstos queden expuestos a las células inmunológicas en concentraciones adecuadas³⁸. En contra de este punto de vista está el hecho de que niños recién nacidos con niveles altos de anticuerpos no presenten, posteriormente, daño tiroideo⁴⁶. Es poco probable que no exista en estos niños cierto grado de trauma glandular durante el parto. Además, no es posible producir, al inyectar solución salina o adyuvantes completos en un lóbulo tiroideo, lesiones en el lóbulo contralateral²⁶. Se ha observado que la enfermedad de Hashimoto tiene frecuentemente un patrón familiar y que en los pacientes que la padecen existen alteraciones en el metabolismo de las hormonas tiroideas^{61, 62}. Es posible que este trastorno metabólico participe en la producción de enfermedad al hacer más susceptible a la glándula a la acción del proceso autoinmune. En el tiroides con Hashimoto existe un defecto en la conversión de yodo inorgánico a yodo proteico⁶² aparentemente por un bloqueo parcial en la síntesis de aminoácidos yodados⁶¹. Asimismo, se ha encontrado una proteína yodada anormal en el suero de estos pacientes, la cual es responsable de la existencia en ellos de niveles anormalmente altos de yodo insoluble en butanol. Esta proteína existe también en las glándulas de los enfermos y es diferente de la tiroglobulina; se distribuye en forma familiar, encontrándose aún en los parientes normales de dichos pacientes. Su aparición en el plasma precede a la de proteínas yodadas normales y parece ser una albúmina, siendo similar al compuesto "X" o yodo proteico s-I encontrado en las glándulas con cáncer. No se sabe actualmente si es consecuencia de síntesis disminuida de tiroglobulina con paso del yodo a un camino metabólico alternativo y liberación a la circulación a través de la membrana basal tiroidea fragmentada, o si representa un producto de degradación defectuosa de la tiroglobulina. Es importante señalar que no existe en forma exclusiva en la enfermedad de Hashimoto, ya que se ha encontrado también, en pequeñas cantidades, en individuos normales, y, en cantidades elevadas, en glándulas con hiperplasia, como en bocio congénito, algunos casos de hipertiroidismo y cáncer funcionalmente del ti-

roides. Además, la correlación entre los niveles circulantes de esta proteína y los títulos de anticuerpos tiroideos es imperfecta⁶¹.

Por todo esto, parece probable que la enfermedad de Hashimoto se produzca sólo en aquellos individuos que, en presencia de este tipo de trastornos en el metabolismo del tiroides, desarrollen un proceso autoinmune de tipo tardío.

Finalmente, se ha observado una frecuencia significativamente más alta de anticuerpos antitiroglobulina en hipertiroideos con exoftalmos que en aquellos que no los presentan⁶³ y la existencia de esta alteración ocular ha sido descrita en pacientes con enfermedad de Hashimoto⁶⁴. Estos hechos unidos al hallazgo frecuente de células mononucleares en tejidos periorbitales de enfermos con exoftalmos endócrinos, han servido de base a algunos investigadores²⁴ para sugerir que una reacción autoinmune sea responsable de la protusión ocular. No hay, sin embargo, ninguna prueba experimental que apoye esta suposición.

Utilidad diagnóstica de las pruebas serológicas.

Si bien no ha sido posible demostrar en forma completa la participación de los autoanticuerpos tiroideos en la producción de lesiones glandulares, su determinación ha resultado ser un procedimiento muy útil en el estudio clínico de algunos padecimientos del tiroides. La prueba más frecuentemente usada con este fin es la determinación de anticuerpos por el método de hemaglutinación de eritrocitos sensibilizados con tiroglobulina¹¹. Esta prueba es de gran utilidad en la diferenciación de enfermedad Hashimoto con cáncer del tiroides^{21, 65}, en el diagnóstico de la variedad subaguda de la tiroiditis de Hashimoto¹⁷, y en la elección del tratamiento de la tirotoxicosis: posiblemente convenga administrar sólo drogas antitiroideas a aquellos enfermos hipertiroideos con niveles altos de autoanticuerpos, para no precipitar la aparición de un posible hipotiroidismo²⁰. Debido a que la existencia de títulos bajos de estos anticuerpos es frecuente aún en individuos sanos, es conveniente usar, para fines diagnósticos, una prueba de relativamente poca sensibilidad; las pruebas ideales en este aspecto son la de precipitación y la de aglutinación de partículas látex con tiroglobulina⁶⁶.

Influencia de procedimientos terapéuticos sobre el proceso autoinmune.

El bocio que se encuentra en la enfermedad de Hashimoto es debido en parte a la deficiente producción de hormona tiroidea, con la consiguiente estimulación de la glándula por la tiotropina hipofisiaria, y en parte por la infiltración linfocitaria en el tiroides. La mayor parte de los pacientes con enfermedad de Hashimoto responden a la administración de extracto tiroideo con una disminución en el tamaño del bocio al inhibirse la producción de tiotropina; sin embargo, los títulos de anticuerpos tiroideos no sufren ninguna modificación⁶⁷. La administración de glucocorticoides a estos enfermos es seguida de normalización de la función tiroidea⁶⁸ y de una caída en los niveles de anticuerpos y en el tamaño de la glándula, aparentemente debido esto último a la disminución de la infiltración linfocitaria⁶⁷. Por último, después de tiroidectomía parcial, los títulos disminuyen probablemente al reducirse la cantidad de antígenos tiroideos²⁰.

RESUMEN

Se hace una breve revisión de la literatura actual sobre la participación de mecanismos autoinmunes en la producción de padecimientos tiroideos. Se analizan someramente el concepto de autoinmunidad y los mecanismos de daño inmunológico, describiéndose los antígenos tiroideos conocidos hasta la fecha y las enfermedades del tiroides en las que existen autoanticuerpos tiroideos circulantes. Se discuten los mecanismos propuestos para explicar la aparición de fenómenos autoinmunes en algunas tiropatías y se concluye que su desarrollo es probablemente debido a salida de los antígenos hacia los canales linfáticos y sanguíneos por ruptura de la membrana basal tiroidea en individuos con una predisposición, determinada genéticamente, a reaccionar en forma inmunológica en contra de dichos antígenos. Se ha propuesto que este proceso es el responsable de la producción de la enfermedad de Hashimoto, de algunos casos de tiroiditis subaguda, mixedema primario, cretinismo atireótico e hipotiroidismo subsecuente a tirotoxicosis. En ninguno de estos padecimientos ha podido comprobarse la participación del proceso autoinmune en forma inequívoca. Parece probable que, para que las lesiones se produzcan, deben existir hipersensibilidad retardada a los antígenos tiroideos y quizá una alteración en el metabo-

mo de las hormonas tiroideas. Finalmente, se señala la utilidad que puede prestar la determinación de anticuerpos antitiroideos en el diagnóstico diferencial de algunas tiropatías y la influencia que tienen varios procedimientos terapéuticos sobre el proceso autoinmune mismo.

Agradezco a los Dres. Jorge A. Maisterrena y Enrique Tovar Z. de la Clínica de Tiroides del Hospital de Enfermedades de la Nutrición y al Dr. Carlos E. Biro, Jefe del Depto. de Inmunología Experimental del Instituto Nacional de Cardiología, su valiosa colaboración en la revisión del manuscrito del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Raffel, S.: *Immunity*, 2ª ed. Appleton-Century Crofts, Inc. New York, 1961.
2. Waksman, B. H.: *Auto-Immunitization and the lesions of auto-immunity*. *Medicine* 41: 93-141, 1962.
3. Boyd, W. C.: *Fundamentals of Immunology*. Interscience, New York, 1956.
4. Glynn, L. E.: *Immunology in rheumatic diseases*. *Lancet*, 2: 1081.
5. Editorial: "Autoantibodies": Cause or effect? *New Eng. J. Med.*, 264: 566-7, 1961.
6. Chase, M. W.: *The allergic state*. En: Dubos, R. J.: *Bacterial and Mycotic Infections of Man*. 3ª ed. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1958. pág. 149-96.
7. Papazolu, A.: *Contributions a l'étude de la pathogénie de la maladie de Basedow*. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 71: 671-3, 1911.
8. Hektoen, L. F.; Fox, H.; y Schulhof, K.: *Specificness in the precipitin reaction of thyroglobulin*. *J. Infect. Dis.*, 40: 641, 1927.
9. Lerman, J.: *Endocrine action of thyroglobulin antibodies*. *Endocrinology*, 31: 558-66, 1942.
10. Rose, N. R.; y Witebsky, E.: *Studies on organ specificity. V. Changes in thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts*. *J. Immunol.*, 76: 417-27, 1956.
11. Schulman, S.; y Witebsky, E.: *The thyroid gland as source and target in auto-sensitization*. *Ann. New York Acad. Sc.*, 86: 400-16, 1960.
12. Doniach, D.; Hudson, R. V.; y Roitt, J. M.: *Human autoimmune thyroiditis: clinical studies*. *Brit. Med. J.*, 1: 365-73, 1960.
13. Roitt, J. M.; y col.: *Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre): preliminary communication*. *Lancet*, 2: 820, 1956.
14. White, R. G.: *Localization of auto-antigens in thyroid gland by fluorescent antibody technique*. *Exper. Cell. Research*, 7 (suplemento): 263-74, 1959.
15. Fahey, J. L.; y Goodman, H. C.: *Characterization of anti-thyroglobulin factors in human serum*. *J. Clin. Invest.*, 31: 1259-65, 1960.
16. Schulman, S.; Rose, N. R.; y Witebsky, E.: *The antibody molecule in chronic nonspecific thyroiditis: electrophoretic patterns of serum*. *J. Lab. Invest., & Clin. Med.*, 55: 733-47, 1960.

17. Hall, R.: Immunologic aspects of thyroid function. *New Eng. J. Med.*, 266: 1204-11, 1962.
18. Balfour, B. M.; y col.: Fluorescent antibody studies in human thyroiditis: auto-antibodies to an antigen of the thyroid colloid distinct from thyroglobulin. *Brit. J. Exp. Path.*, 42: 307-16, 1961.
19. Holborrow, E. J.: Serum anti-nuclear factor and auto-immunity. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 53: 625-7, 1960.
20. Roitt, J. M. y Doniach, D.: Human auto-immune thyroiditis: serological studies. *Lancet*, 2: 1027-33, 1958.
21. Williams, R. H.; y Bake, J. L.: Thyroiditis. En: Williams, R. H. *Textbook of Endocrinology*, W. B. Saunders Co., Philadelphia 1962. Págs. 217-31.
22. Hill, O. W.: Thyroglobulin antibodies in 1297 patients without thyroid diseases. *Brit. Med. J.*, 1: 1793-6, 1961.
23. Buchanan, W. W.; y col.: Association of thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *Brit. Med. J.*, 1: 843-7, 1961.
24. Mc Gill, D. A.; y Asper, S. P.: Endocrine exophthalmos. A review and report of autoantibody studies. *New Eng. J. Med.* 267: 188-93, 1962.
25. Witebsky, E.; Rose, N. R.; y Schulman, S.: Studies of normal and malignant tissue antigens. *Cancer Research*, 15: 831-41, 1956.
26. Sheperd, W. E.; Lipinsky, E.; y Taylor, H. E.: Experimental thyroiditis: an appraisal of autoimmune mechanisms on its production. *Lancet*, 2: 739-41, 1960.
27. Witebsky, E.: Experimental evidence for the role of autoimmunization in chronic thyroiditis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 50: 955, 1957.
28. Doebbler, T. Y.; y Rose, N. R.: The role of adjuvants in experimental autoimmune thyroiditis. *Fed. Proc.*, 20: 12-6, 1961.
29. Miescher, P.; y col.: Studies on the pathogenesis of experimental immune thyroiditis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 107: 12-6, 1961.
30. Mc. Master, P. R. B.; Lerner, E. M.; y Exum, E. D.: The relationship of delayed hypersensibility and circulating antibody to experimental allergic thyroiditis in inbred guinea pigs. *J. Exp. Med.*, 11: 611-23, 1961.
31. Felix-Davies, D.; y Waksman, B. H.: Passive transfer of experimental immune thyroiditis in the guinea pig. *Arthr. and Rheum.*, 4: 416-7, 1961.
32. Miescher, P.: Comunicación personal.
33. Owen, S. G.; y Smart, G. A.: Thyroid antibodies in myxedema. *Lancet*, 2: 1034-5, 1958.
34. Blizzard, R. M.; y col.: Maternal autoimmunization to thyroid as a probable cause of athyreotic cretinism. *New Eng. J. Med.*, 263: 327-36, 1960.
35. Sutherland, J. M.; y col.: Familiar nongoitrous cretinism apparently due to maternal antithyroid antibody. *New Eng. J. Med.*, 263: 336-41, 1960.
36. Pulvertaft, R. J. V.; y col.: Cytotoxic effects of Hashimoto serum on human thyroid cells in tissue culture. *Lancet*, 2: 214-6, 1959.
37. Porter, D. D.; y Fannell, R. H.: Serologic and immunohistochemical study of human and experimental thyroiditis. *New Eng. J. Med.*, 265: 830-4, 1961.
38. Patterson, P. Y.: Organ-specific tissue damage induced by mammalian tissue adjuvant emulsions. En (90), págs. 459-503.

39. Smart, G. A.; y Owen, S. G.: *Post. Grad. Med. J.*; 36: 422, 1960.
40. Blagg, C. R.: *Antibodies to thyroglobulin in patients with thyrotoxicosis treated with radioactive iodine. Lancet*, 2: 1364.
41. Vickery, A. L.; y Hamlin, E. Jr.: *Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis): observations on repeated biopsies in sixteen patients. New Eng. J. Med.*, 264: 226-9, 1961.
42. Irvine, W. J.: *The cytotoxic factor in thyroid disease. Scot. Med. J.*, 5: 511-22, 1960.
43. Hall, R.; Owen, S. G.; y Smart, G. A.: *Evidence for genetic predisposition to formation of thyroid autoantibodies. Lancet*, 2: 187, 1960.
44. Burnet, F. M.: *The integrity of the body: A discussion of modern immunologic ideas. Harvard University Press, Cambridge, 1962, págs. 161-2.*
45. Beierwaltes, W. H.; Dodson, V. N.; y Wheeler, A. H.: *Thyroid autoantibodies in the families of cretins. J. Clin. Endocr. & Metab.*, 19: 179-82, 1959.
46. Chandler, R. W.; y col.: *Incidence of thyrocytotoxic factor and other antithyroid antibodies in the mothers of cretins. New Eng. J. Med.*, 267: 376-80, 1962.
47. Chandler, R. W.; y col.: *Experimentally induced autoimmunization disease: failure of transplacental transfer of anti-thyroid antibodies to produce cretinism. Pediatrics*, 21: 961-7, 1962.
48. Editorial: *Autoimmunity and cretinism. New Eng. J. Med.*, 267: 418-9, 1962.
49. David, J. R.; y Holborrow, E. J.: *An attempt to produce immune tolerance to thyroglobulin in rabbits. Lancet*, 1: 83-5, 1961.
50. Stuart, A. E.; y Allen, W. S. A.: *The significance of basement membrane changes in thyroid disease. Lancet*, 2: 1204-6, 1958.
51. Hamolsky, N. W.; y Freedberg, A. S.: *The thyroid gland (III). New Eng. J. Med.*, 262: 129-37, 1960.
52. Taylor, G.; y Sclare, G.: *Absence of thyroid auto-antibody in experimental radiation thyroiditis. Nature (Lond.)*, 190: 183-4, 1961.
53. Hjort, T. T.: *Determination of serum thyroid auto-antibody by a haemagglutination inhibition test. Lancet*, 1: 1262-4, 1962.
54. Anderson, J. R.; y col.: *Antibody to thyroglobulin in patients with collagen diseases. Scot. Med. J.*, 6: 449-56, 1961.
55. Hackett, E.; Beech, M.; y Forbes, I. J.: *Thyroglobulin antibodies in patients without clinical disease of thyroid gland. Lancet*, 2: 402-5, 1960.
56. Buchanan, W. W.; y col.: *Association of Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis. Lancet*, 1: 245-8, 1961.
57. Pettit, M. D.; Landing, B. H.; y Guest, G. M.: *Antithyroid antibody in juvenile diabetics. J. Clin. Endocr. & Metab.*, 21: 209-10, 1961.
58. Mead, R. K.: *Autoimmune Addison's disease: report of a possible case. New Eng. J. Med.*, 266: 583-6, 1962.
59. Salvin, S. B.; y Smith, R. F.: *The specificity of allergic reactions. I. Delayed versus Arthus Hypersensitivity. J. Exp. Med.*, 111: 465-83, 1960.
60. De Groot. L. J.; y col.: *Hashimoto's thyroiditis: a genetically conditioned disease. New Eng. J. Med.*, 267: 267-73, 1962.

61. Buchanan, W. W.; y col.: A skin test in thyroid disease. *Lancet*, 2: 928-31, 1958.
62. Morgans, M. W.; y Trotter, W. R.: Defective organic binding of iodine by thyroid in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet*, 1: 553-5, 1957.
63. Hales, J. B.; y col.: Relation of eye signs in Grave's disease to circulating antibodies to thyroglobulin. *Lancet*, 1: 468-9, 1961.
64. Green, R.: Lymphadenoid goitre with hypothyroidism, exophthalmos, pretibial myxoedema and acropachy. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 54: 342, 1961.
65. Fulthorpe, A. J.; y col.: A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin auto-antibodies and its clinical application. *J. Clin. Path.* 14: 654-60, 1961.
66. Anderson, J. R. y col.: Diagnostic test for thyroid antibodies. *Lancet*, 1: 922-3, 1961.
67. Dodson, V. M.; y col.: Response of antithyroid antibody titers during treatment of goiter. *Univ. Mich. Med. Bull.*, 25: 333-8, 1959.
68. Blizzard, R. M.; y col.: Hashimoto's thyroiditis: clinical and laboratory response to prolonged cortisone therapy. *New Eng. J. Med.*, 267: 1015-9, 1962.