

Actualización clínica de la enfermedad tiroidea autoinmune

M.L. FERNÁNDEZ SOTO, M.D. SERRANO PARDO,
A. GONZÁLEZ JIMÉNEZ y F. ESCOBAR JIMÉNEZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

El estudio y tratamiento de la enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) ha ido cumpliendo distintas etapas de investigación en nuestro grupo. Los estudios iniciales en pacientes con enfermedad de Graves (EG) evidenciaron la implicación de la inmunidad celular al demostrar, mediante un test *in vitro* de inhibición de la migración linfocitaria (test MIF), la sensibilización al antígeno tiroglobulina 19S y cómo el tratamiento con antitiroideos de síntesis (ATS) ejercía un efecto inmunosupresor claro en el grupo de pacientes tratados comparados con aquellos que presentaban un hipertiroidismo activo sin tratamiento^{1,2}. Posteriormente estudiamos las tasas de reactivación con las tres terapias utilizadas en la EG (ATS, cirugía y radioyodo) demostrando que el mayor porcentaje corresponde a los ATS (42%) con una incidencia máxima a los 24 meses³. En la última década se ha avanzado en el conocimiento etiopatogénico de la ETAI de forma espectacular paralelo al desarrollo de las técnicas moleculares. La identificación del antígeno tiroperoxidasa y la medida de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (Ac-TPO) han desplazado en la clínica diaria a los clásicos anticuerpos antimicrosomales (Ac-MIC) como test diagnóstico en ETAI⁴.

Dado que la ETAI es más prevalente en la mujer en edad fértil, no es desdeñable el papel que el embarazo y el posparto añaden a la evolución de la misma^{5,6}. Los estudios epidemiológicos sobre ETAI en una cohorte importante de gestantes antes de la semana 16 de gestación han puesto de manifiesto que un 9% presentan títulos positivos de Ac-TPO. A pesar del descenso en los títulos en el último trimestre de embarazo, la progresión hacia un hipotiroidismo clínico o subclínico está asociado con los valores de TSH y con la presencia de Ac-TPO en el primer trimestre^{7,8}.

El estudio de los mecanismos etiopatogénicos de la tiroiditis autoinmune (TA), que desde un punto de vista clínico aparece con deficiente función tiroidea y necesidad de tratamiento sustitutivo, cobra actualmente gran relevancia. En su patogenia ya conocemos el papel que desempeñan los Ac-TPO y/o anticuerpos bloqueadores de TSH a su receptor (TBII); sin embargo, no está bien establecida la implicación que tienen otros inmunomoduladores como las interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral (TNF) o el interferón (IFN), en el daño de la célula tiroidea.

Otro problema aún sin resolver y de máxima actualidad, por las importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, es el de discernir qué pacientes pueden beneficiarse de la retirada del tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea que se instaura como una sentencia de por vida. No hay estudios a largo plazo y, sobre todo, no son conocidos los factores pronósticos, de tipo inmune o genéticos, que puedan contestar a esta pregunta. La terapéutica con hormona tiroidea no está exenta de riesgos, fundamentalmente en el ámbito cardiovascular y del sistema óseo⁹, por lo que habría que evitar tratamientos injustificados.

CONCEPTO DE ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

La ETAI es difícil de definir conceptualmente, ya que engloba diferentes entidades clínicas, en un marco donde la EG y la tiroiditis de Hashimoto (TH) serían los extremos y paradigmas de enfermedades mejor conocidas. Comparten una etiopatogenia de base autoinmune y una fuerte agregación familiar. Sin embargo, su presentación clínica es variada, e

Palabras clave: Enfermedad tiroidea autoinmune.

Key words: Autoimmune thyroid disease.

Correspondencia: Dr. M.L. Fernández Soto.
Avda. del Sur, 8, Saturno, 4.º A. 18014 Granada.
Correo electrónico: mlfern@ugr.es

incluso modificable a lo largo del tiempo y los factores pronósticos de remisión no están suficientemente aclarados. Cada día cobra mayor importancia el diagnóstico y el tratamiento de las formas subclínicas¹⁰, ya que al igual que la diabetes tipo 1, con la que comparte mecanismos etiopatogénicos, puede tener un período silente o mínimamente sintomático que conviene detectar.

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

La revolución en las técnicas moleculares ha permitido ahondar en la respuesta autoinmune de una forma inimaginable hace 10 años. Se han producido avances espectaculares en el conocimiento de los mecanismos de tolerancia a lo propio y cómo éstos pueden fracasar, combinado con una comprensión detallada de la presentación antigénica, subpoblaciones de células T funcionales, conocimiento del receptor de la célula T y su utilización en la autoinmunidad.

Cualquier respuesta inmune, ya sea frente a antígenos propios o extraños, requiere una presentación antigénica de forma adecuada a una célula T, siendo éste un paso clave e inicial para su puesta en marcha. Para antígenos exógenos, hay tres pasos en el proceso:

1. Captación del antígeno (Ag).
2. Procesamiento a péptidos más pequeños.
3. Presentación acoplada al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA).

Las células presentadoras de Ag (CPA), generalmente macrófagos, toman las proteínas extrañas por vía del receptor. Las moléculas del sistema HLA no pueden distinguir entre péptidos extraños o propios; por lo tanto, el control o la prevención de la propia autorreactividad depende del control de las células T autorreactivas, proceso de tolerancia a lo propio producido en el timo durante la ontogenia.

Una vez tomado por la CPA, el Ag es procesado en péptidos, llamados epítopos que pueden ser reconocidos por receptores específicos de las células. Los epítopos de las células T, de 12 aminoácidos de longitud, son presentados por moléculas de clase II del sistema HLA. Esto contrasta con los epítopos para la unión del anticuerpo que son típicamente conformacionales y dependen de una estructura en tres dimensiones del Ag. Tanto lisosomas como endosomas participan en el procesamiento del Ag, aunque los mecanismos exactos no están claros. La interacción entre un péptido antigénico particular y la molécula de clase II es un determinante crucial para que se produzca el reconocimiento por la célula T.

Los péptidos presentados por moléculas de clase I, generalmente un virus, estimulan a células T citotóxicas (CD8⁺) para destruir a la CPA. Los péptidos presentados por moléculas del sistema HLA II generalmente ponen en marcha o estimulan células T *helper/inducer* (CD4⁺).

Papel de las moléculas de adhesión y linfocinas (figs. 1 y 2)

El complejo molécula de clase II + péptido no es suficiente para una adecuada activación de la mayoría de las células T. Se requieren, por tanto, otras moléculas accesorias, entre las que destacan:

1. Moléculas de adhesión que aumentan la unión de la CPA y la célula T.
2. Señales coestimuladoras o segundas señales que produzcan una activación de las células T y su división, denominadas linfocinas.

Hay una gran variedad de moléculas de adhesión, algunas específicas para un tipo de CPA y otras comunes a todas. Otras moléculas de adhesión intercelular son LFA-1 o ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3. Éstas no sólo aumentan la interacción entre el complejo HLA-péptido y el receptor de la célula T, sino que también emiten señales que pueden activar la célula T. Después de la interacción del receptor de la célula T con el complejo péptido-HLA, las células T disparan la liberación de IL-1 por la CPA a través del contacto directo y por liberación de otras citocinas como el TNF. La IL-1 es particularmente importante para la activación de las restantes células T. Además, diferentes subpoblaciones de células T pueden tener vías de activación independientes. Las células T *helper* (CD4⁺) pueden dividirse en las subpoblaciones Th1 y Th2, en función del perfil de citocinas liberadas (fig. 1). Las células Th1 son inflamatorias, liberando IFN-gamma, TNF e IL-2, mientras que Th2 son B *helper* y liberan IL-4, IL-5 e IL-6.

También se ha demostrado que las células B se activan, proliferan y diferencian en respuesta a una amplia gama de señales no específicas como pueden ser las citocinas. Las células T específicas pueden producir una respuesta de anticuerpos específicos al producirse la interacción física entre las células T y B reconociendo el mismo Ag. Esta interacción activa con la célula T para que libere citocinas asegura que la célula B sea estimulada. Además, proteínas de superficie de la célula T se unen a moléculas de la célula B, activándola. Las células B pueden presentar Ag como lo hacen las CPA, ya que la inmunoglobulina de superficie actúa como un receptor específico del Ag para captarlo y procesarlo.

Gradualmente estos hallazgos se están trasladando a la *autoinmunidad tiroidea*, donde el mayor avance de la última década ha sido la caracterización molecular de los tres principales autoantígenos tiroideos (Tg, TPO y el receptor de TSH). Otro logro ha sido el reconocimiento de que la célula folicular tiroidea (CFT) es activa inmunológicamente, y es capaz de expresar una amplia variedad de moléculas biológicamente activas que pueden exacerbar o disminuir la respuesta inmune (fig. 2).

Definir la contribución de la CFT a la respuesta autoinmune intratiroidea, mediante la liberación de citocinas o moléculas de adhesión de superficie, será crucial para un mayor conocimiento patogénico, y finalmente pueden convertirse en objetivo terapéutico, si se demuestra que pueden inducir tolerancia de las células periféricas T. Por tanto, lejos de ser elementos inertes, las CFT son activas en la comunicación con el sistema inmune clásico, y este diálogo es estimulado por citocinas y otros mediadores liberados por el infiltrado linfocitario tiroideo. Desde un punto de vista teleológico, muchas de las respuestas de las CFT pueden ser útiles, limitando el daño tisular¹¹.

Genes ligados al sistema HLA y también otros no ligados pueden tener un papel importante en la susceptibilidad para presentar ETAI. Por otra parte, también conocemos más sobre el papel que desempeñan los factores ambientales como los virus¹², el IFN¹³, el tabaco¹⁴, el yodo y factores endógenos, probablemente hormonales, sobre la autoinmunidad tiroidea.

Autoantígenos y anticuerpos implicados en la enfermedad tiroidea autoinmune

Los diversos autoantígenos asociados con la ETAI quedan descritos en la tabla 1:

Tiroglobulina (Tg)

Largamente conocido como autoantígeno y asociado a respuestas de células T y autoanticuerpos (Ac-Tg).

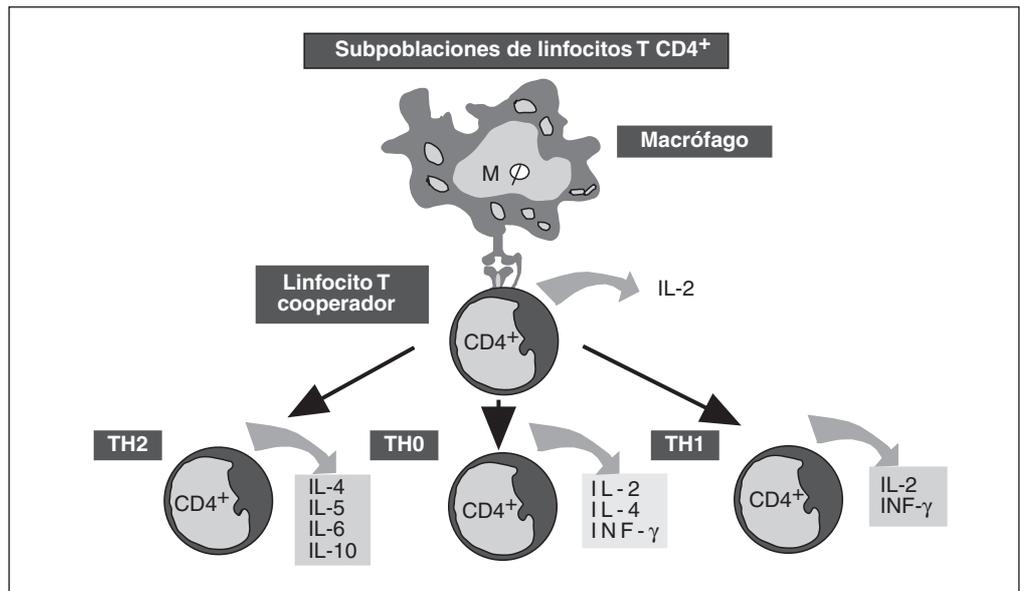


Fig. 1. Distintas subpoblaciones de linfocitos T CD4⁺ (TH 2, TH0 y TH1) según el perfil de citocinas liberadas.

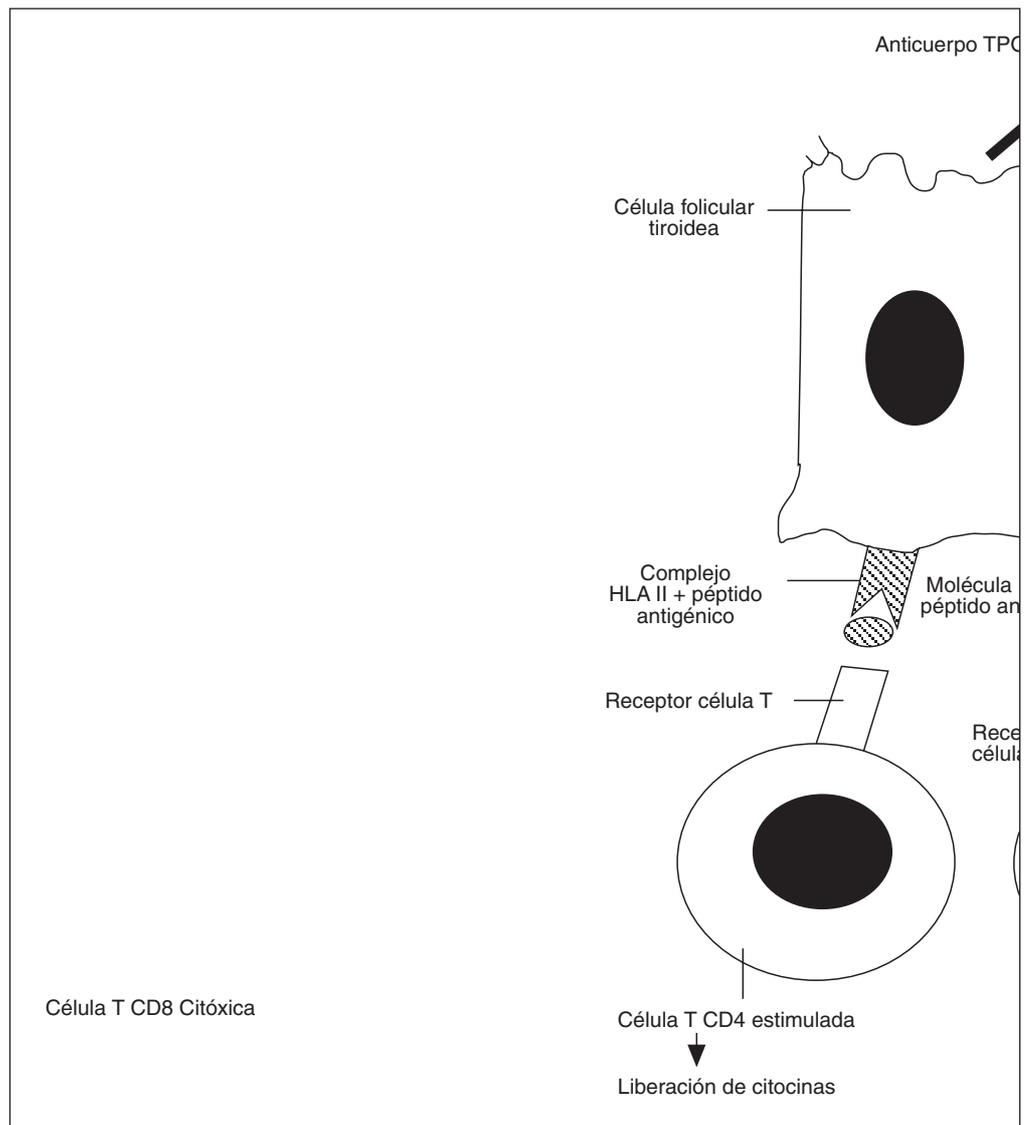


Fig. 2. Papel de la célula folicular tiroidea en los mecanismos de respuesta autoinmune y su relación con los elementos clásicos de la autoinmunidad. (Adaptada de Weetman A. Thyroid 1994: 493-499.)

Enfermedad	Antígeno	Función antígeno	Especificidad
Enfermedad de Hashimoto	Tiroglobulina	Precursor hormonal	Alta
	Transportado Na/I	Ion canal	Alta
	Peroxidasa tiroidea	Enzima	Alta
Enfermedad de Graves	Receptor de TSH	Receptor hormonal	Moderada
	Receptor de TSH	Receptor hormonal	Alta
	Perosidasa tiroidea	Enzima	Moderada/alta
	Transportador Na/I	Ion canal	Alta
	70 kD <i>heat shock protein</i>	Proteína de respuesta al estrés	Desconocida
	Antígeno 64 kD	Subunidad flavoproteica de la succinato deshidrogenasa mitocondrial	Oftalmopatía de enfermedad de Graves

Tiroperoxidasa (TPO)

Inicialmente conocido como antígeno microsomal, es claramente definido como un autoantígeno mayor y está estrechamente relacionado con la actividad de la enfermedad. Estudios realizados por nuestro grupo han demostrado que los anticuerpos anti-TPO tienen mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de ETAI que los Ac-MIC clásicos¹⁵.

Su prevalencia en distintas enfermedades autoinmunes organospecíficas y en sujetos controles también ha sido publicada¹⁶, detectándose títulos elevados en el 84% de los pacientes con EG, en el 86% de aquellos con TH, en el 38% en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en el 8% de sujetos sanos. Los datos recientes de la encuesta sobre diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo en España demuestran el incremento significativo de su utilización en la batería de tests clínicos *in vitro* para el diagnóstico del hipertiroidismo comparado con su uso en 1987¹⁷.

Antígeno Na⁺/I⁻

Recientemente la proteína tiroidea responsable del transporte de yodo en la célula tiroidea ha sido clonada y caracterizada¹⁸. El papel de este autoantígeno parece relacionarse con la inmunidad celular, atrayendo linfocitos citotóxicos en la evolución de la tiroiditis autoinmune. Su implicación en la EG también ha sido demostrada¹⁹, por lo que este autoantígeno debe ser añadido a la lista de antígenos tiroideos conocidos implicados en la AITD. La medida de anticuerpos frente a este antígeno podría ser incluida en un futuro próximo como marcador inmune en el diagnóstico y seguimiento de la AITD.

El receptor de TSH

Además de su papel en el hiper e hipotiroidismo no autoinmune, es un autoantígeno²⁰. Dicho receptor es una diana tanto para los anticuerpos estimulantes del tiroides, patológicamente implicados en el hipertiroidismo de la EG, como para los bloqueadores que aparecen en la tiroiditis crónica autoinmune y que pueden contribuir al inhibir la unión de TSH a su receptor o su acción biológica. Ambos tipos de anticuerpos pueden coexistir en un mismo individuo en diferentes momentos evolutivos. Se están estudiando diferentes regiones de este receptor que podrían actuar selectivamente ejerciendo una acción estimuladora o bloqueadora, pero se necesitan más estudios para delimitar la estructura tridimensional del receptor y su activación.

Antígeno 64kDa

Este antígeno recientemente caracterizado es la subunidad flavoproteica de la succinato deshidrogenasa mitocondrial en la membrana celular del músculo ocular. De ahí que

esté implicado en los fenómenos autoinmunes, fundamentalmente de tipo celular, de la oftalmopatía de la EG. Los anticuerpos frente a este antígeno se han detectado en el 67% de los sueros de pacientes con oftalmopatía activa de más de un año de evolución, en el 30% de aquellos con oftalmopatía estable de más de 3 años de evolución y en el 7% de sujetos controles²¹.

EPIDEMIOLOGÍA Y PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Desde el punto de vista epidemiológico el Wickham Survey²² ha aportado datos muy valiosos sobre la epidemiología de la enfermedad tiroidea en general, y autoinmune en particular, al analizar de forma prospectiva una cohorte de sujetos adultos durante 20 años. La incidencia media de hipotiroidismo espontáneo en mujeres fue del 3,5/1.000 supervivientes/año comparada con un 0,6/1.000 en los varones. La incidencia media de hipertiroidismo en la mujer fue de 0,8/1.000 supervivientes/año y casi despreciable en varones. La estimación de la probabilidad de disfunción tiroidea en términos de tasa bruta evidencia un incremento con la edad sólo para el hipotiroidismo. Los principales marcadores de riesgo en mujeres para el desarrollo de hipotiroidismo espontáneo son los valores de TSH basal y los títulos positivos de anticuerpos antitiroideos.

Para los varones el riesgo relativo de desarrollar hipotiroidismo está relacionado con un valor de TSH elevado o con títulos positivos de anticuerpos antitiroideos. Cuando se dan estas circunstancias, este riesgo es mucho mayor que para las mujeres. Si ambos parámetros se asocian, el riesgo de hipotiroidismo aumenta significativamente.

En mujeres el riesgo anual de desarrollar un hipotiroidismo es del 4,3% si la hormona estimuladora del tiroides (TSH) está aumentada y los anticuerpos antitiroideos son positivos; del 2,6% si sólo está elevada la TSH, y del 2,1% si sólo son positivos los anticuerpos antitiroideos.

La historia familiar de enfermedad tiroidea, la presencia de bocio al inicio de la encuesta o durante el seguimiento y la paridad no se asociaron con un mayor riesgo de hipotiroidismo en este estudio.

Davies et al²³ han propuesto una clasificación de la ETAI basada en la presentación clínica, funcionalismo tiroideo, morfología y tipo de anticuerpos antitiroideos presentes (tabla 2).

¿ES POSIBLE LA REMISIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE?

El hipotiroidismo por destrucción o atrofia del tejido tiroideo ha sido catalogado como irreversible y se asume que requiere terapia sustitutiva a largo plazo. Sin embargo, hay pacientes con hipotiroidismo primario en quienes se ha ob-

Tiroiditis autoinmune tipo 1 (enfermedad de Hashimoto tipo 1)

1A Bociosa

1B No bociosa

Estado: eutiroides con valores de TSH normales. Autoanticuerpos anti-Tg y anti-TPO presentes

Tiroiditis autoinmune tipo 2 (enfermedad de Hashimoto tipo 2)

2A Bociosa (enfermedad de Hashimoto clásica)

2B No bociosa (mixedema primario, tiroiditis atrófica)

Estado: hipotiroidismo persistente con niveles elevados de TSH. Autoanticuerpos anti-Tg y anti-TPO presentes

2C Agravamiento transitorio de la tiroiditis

Estado: puede empezar como una tirotoxicosis destructiva transitoria (valores séricos elevados de hormonas tiroideas con bajo recambio tiroideo de yodo radiactivo). A menudo se continúa con un hipotiroidismo transitorio. Sin embargo, algunos pacientes muestran hipotiroidismo transitorio sin tirotoxicosis transitoria precedente

Tiroiditis autoinmune tipo 3 (enfermedad de Graves)

3A Enfermedad de Graves hipertiroidea

3B Enfermedad de Graves eutiroides

Estado: clínicamente hiper o eutiroides pero con valores suprimidos de TSH. Están presentes los autoanticuerpos diagnósticos estimuladores del receptor de la TSH, pero generalmente también son detectados los autoanticuerpos anti-Tg y anti-TPO

3C Enfermedad de Graves hipotiroides

Estado: no es usual la orbitopatía con hipotiroidismo. Aparecen autoanticuerpos estimulantes o bloqueadores del receptor de la TSH, Ac-anti-Tg y Ac-anti-TPO. Puede ser una fase evolutiva final de la enfermedad de Graves hipertiroidea

3D Enfermedad de Graves hipertiroidea transitoria

Estado: aparece más frecuentemente en el posparto pero también puede presentarse en adolescentes y jóvenes adultos.

Tomada de Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3: 331-333.

servado recuperación de la función tiroidea²⁴⁻²⁶. Puede ser reversible cuando el daño a la célula tiroidea es transitorio y no suficiente para limitar la capacidad regenerativa de la glándula o cuando factores exógenos y/o endógenos disminuyen temporalmente la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas pero no dañan el tiroides. El exceso y la deficiencia de yodo y los fármacos bociogénicos son factores exógenos bien conocidos que causan hipotiroidismo reversible²⁷.

Otra forma de hipotiroidismo reversible sería el de las pacientes con hipotiroidismo posparto o en aquellos con tiroiditis indolora o subaguda, después de una fase inicial de tirotoxicosis destructiva²⁸. Esta fase hipotiroidea dura unas pocas semanas o meses hasta que la función tiroidea se recupera. Igualmente, el hipotiroidismo de algunos pacientes con anticuerpos bloqueadores de TSH remite con la desaparición de estos anticuerpos tras varios años de hipotiroidismo^{29,30}.

Aunque no se conocen bien los marcadores clínicos, bioquímicos o inmunológicos que puedan identificar a aquellos pacientes en los que se puede recuperar la función tiroidea, algunos autores han demostrado que la presencia de bocio³¹, el incremento de captación de yodo radiactivo dependiente de la TSH³² y los valores de tiroglobulina³³ sugieren la presencia de células foliculares tiroideas preservadas.

Implicación pronóstica de la presencia de bocio

No conocemos con exactitud los mecanismos patogénicos implicados, pero algunos estudios demuestran que los pacientes con hipotiroidismo bociógeno y con la captación de yodo preservada pueden recuperar espontáneamente el eutiroidismo y no necesitar terapia sustitutiva con tiroxina. En el estudio de Yoshinari et al³⁴ destaca que 14 de los 19 pacientes con bocio (74%) revirtieron a función tiroidea normal comparados con ninguno de los ocho que no presentaron bocio.

Es razonable pensar que la mayoría de los pacientes hipotiroideos con bocio y alta captación de yodo muestren una recuperación o mejoría espontánea del hipotiroidismo, mientras que aquellos sin bocio y con captaciones bajas requieran tratamiento sustitutivo. Si quedan células tiroideas preservadas que pueden concentrar yodo, el tiroides tiene una oportunidad de restaurar una función normal, aunque es

difícil conocer qué pasos de la síntesis o de la secreción están alterados.

Más recientemente, Comtois et al²⁵ publican la incidencia y los factores que pueden predecir la reversibilidad del hipotiroidismo secundario a TA. Tras la retirada del tratamiento sustitutivo, 9 pacientes (11,4%) permanecieron eutiroides, con un seguimiento medio de 3,6 años. Los factores pronósticos asociados a la recuperación tiroidea fueron la presencia de bocio, los valores de TSH superiores a 10 mU/l antes del tratamiento con tiroxina y los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Estos resultados han sido también constatados por nuestro grupo, en una muestra de 51 pacientes con hipotiroidismo autoinmune (3 varones y 48 mujeres) en tratamiento con dosis variables de tiroxina (50-150 µg/día). Estos pacientes fueron evaluados periódicamente cada 6 meses durante 3 años tras suspender el tratamiento con tiroxina. El 19% de los pacientes permanecieron con función tiroidea normal al finalizar este período, porcentaje similar al publicado por Takasu et al³⁰. La presencia de bocio y los antecedentes familiares de disfunción tiroidea fueron marcadores de recuperación de la función tiroidea. Sin embargo, otras características clínicas como la edad, el sexo, la duración de los síntomas del hipotiroidismo o la dosis media de tiroxina administrada no fueron marcadores útiles de recuperación de la función tiroidea³⁵.

Sato et al²⁶ analizan las características clínicas y el pronóstico a largo plazo del hipotiroidismo autoinmune, utilizando el patrón ecográfico tiroideo. Se observa una extrema reducción en la ecogenicidad en el hipotiroidismo persistente, probablemente reflejando diversos cambios histológicos asociados a infiltración linfocitaria, a la destrucción de los folículos tiroideos y/o la depleción del coloide. En aquellos pacientes que recuperan el eutiroidismo se observa un aumento de la ecogenicidad tiroidea, lo que sugiere que la recuperación se asocia con la mejoría histológica de la TA en este grupo.

Papel del tratamiento con tiroxina

Los mecanismos implicados en el mantenimiento de la remisión a largo plazo no son bien conocidos y hay pacientes

que pueden mantener una remisión más o menos larga del eutiroidismo para finalmente volver a presentar un fallo tiroideo y la necesidad de instaurar de nuevo terapia sustitutiva con hormona tiroidea. Quedan preguntas aún no contestadas: ¿puede el tratamiento con tiroxina desempeñar un papel en inducir la remisión del hipotiroidismo en pacientes con TA? ¿Podría hablarse de una fase de “luna de miel”, después de suspender el tratamiento sustitutivo, como ocurre en algunos casos en la diabetes mellitus tipo 1 con la que comparte mecanismos inmunopatogénicos?

Los procesos autoinmunes presentes en la destrucción y/o bloqueo de la célula tiroidea podrían aminorarse durante la terapia frenadora con L-T₄, manteniendo la glándula en reposo funcional y su efecto podría hacer que ésta recuperase durante un cierto tiempo su función después de suspender el tratamiento con tiroxina. Como publica Harbour³⁶, tanto la TSH como la tiroxina pueden ser parte del eje neuroendocrino inmune y estimular directamente los linfocitos responsables de la producción de autoanticuerpos tiroideos, y así el estado tiroideo puede modular la expresión de la autoinmunidad tiroidea³⁷. Otra explicación más probable es que la terapia con L-T₄ puede reducir las sustancias antigénicas en la glándula tiroidea a través de un descenso de la estimulación del tejido tiroideo por la TSH circulante³⁸. Se ha demostrado que la tiroxina puede modificar directamente la actividad de algunas enzimas que estimulan la síntesis de fosfolípidos de las membranas de la superficie celular en diversos tejidos³⁹. Igualmente, se sabe que estimuladores tiroideos, como la TSH y los TSH-RAb, estimulan la liberación de componentes antigénicos de la superficie celular, incluyendo los receptores de la TSH de preparaciones de membranas plasmáticas de la célula tiroidea *in vitro*⁴⁰.

La modificación de los títulos de anticuerpos antitiroideos tras el tratamiento sustitutivo con tiroxina es un asunto sujeto todavía a debate y donde los resultados publicados en la bibliografía son controvertidos. Nystrom et al⁴¹ han demostrado cómo los pacientes con TH tienen un descenso en los títulos de anticuerpos antimicrosomales después de instaurar tratamiento con L-T₄ y cómo se produce un efecto rebote en los niveles de TSH y en los anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina al suspender el tratamiento.

En un trabajo más reciente Rieu et al⁴² sugieren que el estado hormonal tiroideo influye en alguno de los parámetros de la expresión de la autoinmunidad tiroidea en pacientes eutiroides e hipotiroides con TH bociosa. Los niveles séricos de TBII y Ac-TPO parecen ser modulados por el estado tiroideo, de forma que los títulos de estos anticuerpos descienden con el tratamiento con L-T₄ y vuelven a elevarse tras la retirada del mismo. Igualmente, el estudio de Romaldini et al⁴³ en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico, a los que se instaura tratamiento con L-T₄, demuestra una disminución del volumen tiroideo en los dos grupos y un descenso de los títulos de Ac-Tg y Ac-TPO únicamente en los pacientes con hipotiroidismo clínico. Este trabajo demuestra una asociación significativa entre los valores de TSH con el volumen tiroideo y con los títulos de Ac-TPO en

los pacientes con hipotiroidismo clínico. Nosotros no encontramos diferencias significativas en los títulos de anticuerpos anti-TPO o anti-Tg en pacientes que recuperan la función tiroidea tras la retirada del tratamiento comparados con aquellos que no la recuperan. Los resultados de Takasu et al⁴⁴ están en concordancia con los nuestros. Otros trabajos también han demostrado que no existen diferencias en los títulos de autoanticuerpos tiroideos circulantes después del tratamiento con tiroxina en pacientes con TH^{45,46}. No conocemos el papel que pueden desempeñar la propia infiltración linfocitaria y el valor de anticuerpos antitiroideos *in situ*.

Se ha demostrado que la administración a largo plazo de tiroxina disminuye la incidencia de tiroiditis linfocitaria en la rata BB predispuesta a presentar diabetes mellitus⁴⁷. Estos hallazgos sustentan que efectivamente la TSH pueda tener algún papel en la patogenia de la TA. Se conoce también que la expresión de antígenos de clase II en los tireocitos está incrementada por la TSH y relacionada con la aparición de anticuerpos antitiroideos⁴⁸. A pesar de estos datos experimentales, no disponemos de estudios clínicos contrastados que sustenten el papel de la tiroxina (dosis y duración del tratamiento) en la remisión del hipotiroidismo autoinmune.

PAPEL DE LAS INTERLEUCINAS

Las interleucinas son proteínas de la familia de las citocinas que intervienen cuantitativa y cualitativamente en la regulación de la respuesta inmune⁴⁹, en la orquestación de procesos complejos como la inflamación, hematopoyesis y la reparación de heridas, así como en funciones fisiológicas normales, incluyendo la formación y resorción ósea y el ciclo menstrual. Sus fuentes más importantes son linfocitos, macrófagos y fibroblastos. Las citocinas pueden ejercer su función localmente como factores paracrinos y autocrinos, pero también son capaces de actuar como sustancias parecidas a hormonas sobre distintos tipos celulares en lugares a distancia del de síntesis y representando un vínculo entre el sistema neuroendocrino y el inmune⁵⁰.

Es muy probable que las células asesinas activadas por la IL-2 infiltren la glándula tiroidea, destruyendo tireocitos autólogos y conduciendo a un hipotiroidismo primario autolimitado que suele resolverse en 10-11 meses⁵¹. Además las células T activadas expresan receptores para la IL-2 sobre su superficie y se han descrito células T con receptor de IL-2 en el infiltrado de glándulas tiroideas de pacientes con EG y TH^{52,53}. Estas células posiblemente activen la cascada de las interleucinas.

El papel de las interleucinas también ha sido evaluado en nuestro estudio en pacientes con TA. Nuestros resultados demuestran que las concentraciones de IL-2 en los pacientes con TA son más elevadas que en los sujetos control, lo que apoyaría que tengan un papel etiopatogénico en esta enfermedad (tabla 3). Se detectan valores más elevados de IL-2 en pacientes que no recuperan la función tiroidea comparados con los que lo hacen, lo que también podría apoyar

	Controles	Tiroiditis autoinmune	p
IL-1β (pg/ml)	32,0 ± 16,0	26,8 ± 7,0	NS
IL-2 (pg/ml)	15,8 ± 2,0	94,6 ± 27,8	0,007
IL-4 (pg/ml)	6,2 ± 1,9	19,1 ± 3,5	0,003
IL-6 (pg/ml)	8,1 ± 4,1	12,8 ± 6,2	NS
TNF-α (pg/ml)	14,2 ± 9,4	23,6 ± 9,6	NS
IFN-γ (pg/ml)	1,4 ± 0,3	1,7 ± 0,2	NS

Los resultados se expresan en $\bar{X} \pm EEM$; NS: no significativo.

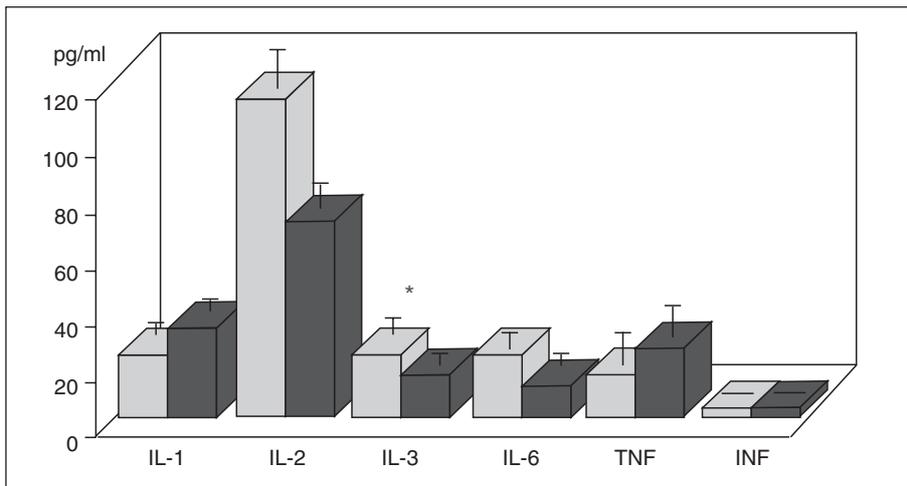


Fig. 3. Comparación de los valores de las distintas interleucinas entre pacientes con tiroiditis autoinmune que no han recuperado (■) y sí han recuperado (■) el eutiroidismo tras suspender el tratamiento con tiroxina. * $p < 0,03$.

su papel a largo plazo en la intensidad del daño inmune (fig. 3). Kroemer et al⁵⁴ demuestran un papel preponderante de esta IL-2 en el desarrollo de TA, y una asociación igualmente significativa entre valores elevados de IL-2 y presencia de anticuerpos antitiroideos. La hipótesis que barajan es que la IL-2 induce enfermedad tiroidea en aquellos pacientes con una alteración humoral y celular subyacente. También es conocido que la IL-2 estimula la producción de IFN-gamma en pacientes con ETAI⁵⁵. La IL-2 y el IFN-gamma perturban sinérgicamente el sistema inmune conduciendo a la prolongación y exacerbación de la disfunción tiroidea. Destacamos en nuestro estudio una asociación significativa entre los niveles de IL-2 tanto con el IFN-gamma como con el TNF-alfa. Estos resultados están de acuerdo con los publicados por Volpe et al⁵⁶ y Sato et al⁵⁷. Los primeros autores establecen que la acción sinérgica de la IL-2 con el IFN-gamma sobre el sistema inmune favorece el mantenimiento y la exacerbación de la disfunción tiroidea. Sato et al, utilizando cultivos de folículos tiroideos humanos procedentes de pacientes con tiroiditis autoinmune, estudiaron el papel de la IL-2 sobre la función tiroidea. Concluyen que la IL-2 inhibiría la función tiroidea a través de su acción estimuladora de la producción de IFN-gamma,

que a su vez se comporta como una potente citocina inhibidora para las células tiroideas.

Poco se conoce acerca del papel de la IL-4 en la etiopatogenia de la TA. Hiroka et al⁵⁸ encontraron concentraciones elevadas de esta interleucina en enfermos con TA no tratados frente a controles sanos. Esta producción disregulada de IL-4 se normalizaba tras el tratamiento con fármacos antitiroideos u hormona tiroidea. Por tanto, es muy improbable que se deba a un defecto en el gen que codifica la IL-4, por lo que concluyen que esta disregulación en la producción de IL-4 probablemente tenga significancia patogénica. Esta citocina está elevada de forma significativa en nuestros pacientes con TA comparados con controles (tabla 3), y en los pacientes que no recuperan la función tiroidea comparados con los que sí lo hacen (fig. 3).

Cuando se realiza un análisis multivariante, utilizando como punto de corte una concentración de 19 pg/ml, la IL-4 es una variable predictora independiente de no recuperación de la función tiroidea. También es una variable predictora en el análisis de supervivencia. Igualmente hemos encontrado una correlación significativa entre la IL-4 y los anticuerpos antitiroideos, tanto con los Ac-TPO como con los Ac-Tg (fig. 4). La significación patogénica de estos hallazgos

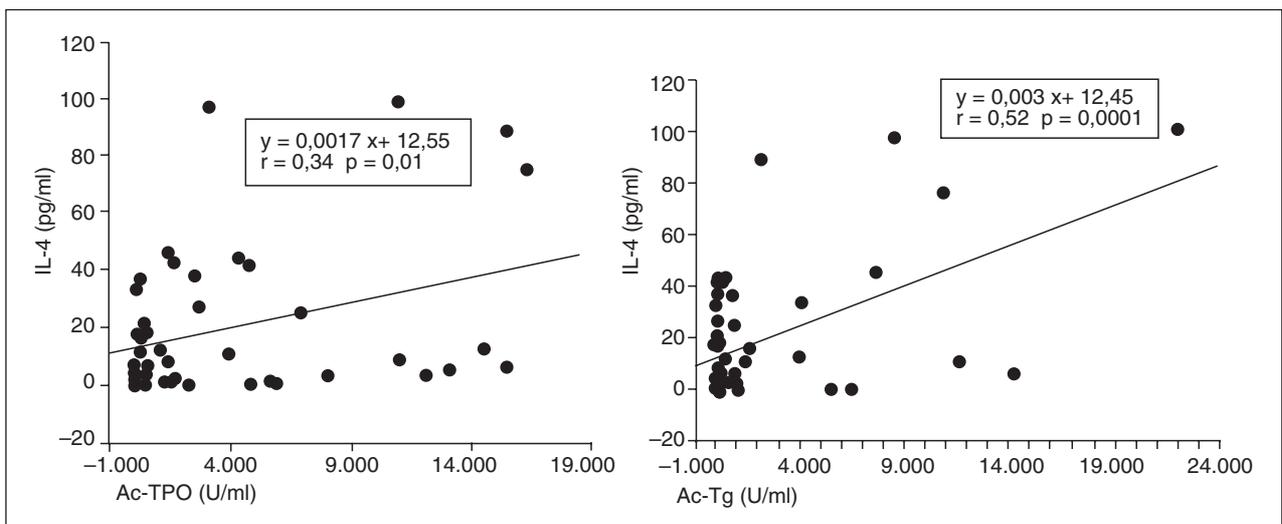


Fig. 4. Asociación significativa entre las concentraciones de IL-4 con los Ac-anti-TPO y los Ac-anti-Tg.

es difícil de establecer y de comparar con la hallada por otros autores, dado los escasos trabajos sobre el tema. Sin embargo, a la vista de estos hallazgos nuestra hipótesis es que esta interleucina debe tener un papel bien de forma aislada o más probablemente en conjunción con otros elementos del sistema inmune.

La IL-6 es otra potente citocina producida por muchos tipos celulares incluyendo fibroblastos, células endoteliales, células T y una numerosa línea celular tumoral⁵⁹. Muchos de los efectos endocrinos de la IL-1, la citocina más ampliamente estudiada, están mediados por la estimulación de la síntesis de IL-6⁶⁰. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los valores de IL-6 cuando comparamos los sujetos controles con los pacientes con TA. Asimismo, no hay diferencias entre pacientes que recuperan y no recuperan el eutiroidismo, tanto en el estudio transversal como en el de supervivencia.

Otros autores encuentran aumentada la IL-6 en procesos tiroideos autoinmunes⁶¹. Igualmente, Bartanella et al^{62,63} demuestran una elevación de las concentraciones séricas de esta interleucina en el hipertiroidismo espontáneo y en el bocio multinodular tóxico, por lo que concluyen que esta elevación se relacionaría con la hiperfunción tiroidea, y no sería la causa de ésta. Estos autores también describen su ascenso en pacientes con tiroiditis subaguda, normalizándose sus cifras tras el tratamiento corticoide. Afirman que las concentraciones elevadas de IL-6 observadas en esta entidad podrían relacionarse con el proceso infeccioso que produce destrucción del tiroides, y dado que esta interleucina también es sintetizada por las células epiteliales tiroideas, podría ser la expresión de su liberación por las células tiroideas dañadas. Igualmente, Salvi⁶⁴ y Corrales et al⁶⁵ demuestran que los valores de IL-6 están más elevados en pacientes con EG no tratados frente a pacientes eutiroides en remisión o en tratamiento con metimazol. Estos hallazgos apoyarían de nuevo el papel de la función tiroidea en la regulación del sistema inmune, también demostrado por otros autores⁶⁶.

En un estudio reciente de Stagnaro-Green et al⁶⁷, no se demuestran valores de IL-6 más elevados en pacientes con tiroiditis posparto comparadas con aquellas que no desarrollan disfunción tiroidea durante el mismo, tanto en el estudio epidemiológico de Nueva York como en el estudio de Cardiff. Asimismo no encuentran correlación entre la IL-6 con los valores de Ac-TPO o los de TSH.

Por último, en nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas para la IL-1 β , el IFN-gamma y TNF-alfa entre sujetos control y pacientes con TA, ni tampoco entre los que recuperan o no la función tiroidea tras la supresión del tratamiento sustitutivo. Su significación patogénica como elementos aislados no es bien conocida y probablemente actúen sinérgicamente con otras interleucinas, principalmente la IL-2, como se ha demostrado en nuestro trabajo y en el de otros autores ya mencionados.

CONCLUSIONES

Los mecanismos etiopatogénicos de la ETAI son cada vez mejor conocidos. Los hallazgos más relevantes en los últimos años han sido el conocimiento de los distintos autoantígenos y anticuerpos implicados en la respuesta inmune tiroidea. Otro conocimiento fundamental ha sido la evidencia de que la célula folicular tiroidea es un elemento activo implicado en la respuesta inmune, sobre todo activando las células T CD4⁺ y CD8⁺ y liberando interleucinas que se comportan como elementos inmunomoduladores de gran trascendencia.

Hay que considerar a la ETAI como un proceso evolutivo, no estanco, con un gran polimorfismo morfofuncional

en su presentación clínica y con posibilidad de recuperación funcional.

Aunque no conozcamos con exactitud los factores pronósticos para que un paciente con TA recupere el eutiroidismo, se ha demostrado que un pequeño porcentaje de ellos puede hacerlo, siendo la presencia de bocio uno de los hallazgos clínicos más relevantes. Una actitud clínica práctica y razonable en pacientes diagnosticados de hipotiroidismo autoinmune con bocio y en tratamiento con tiroxina sería la retirada del mismo tras un año de tratamiento, realizando una evaluación a corto plazo de la función tiroidea. Los pacientes que recuperen el eutiroidismo, en cualquier caso, requieren una observación periódica porque los mecanismos de remisión pueden no mantenerse a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Soto ML, González Jiménez A, Campos Pastor MM, Maroto Vela MC, Escobar-Jiménez F. Estudio y seguimiento de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y sensibilización celular *in vitro* en la evolución y tratamiento de la enfermedad de Graves. *Endocrinología* 1987; 34: 199-202.
2. Fernández Soto ML, González Jiménez A, Maroto Vela A, Escobar-Jiménez F. Azatioprina en el tratamiento de la oftalmopatía asociada a enfermedad de Graves. *Endocrinología* 1990; 37: 269-273.
3. Campos Pastor MM, Fernández Soto ML, Escobar-Jiménez F, Barredo Acedo F, Ruiz de Almodóvar M. Evolución inmunológica y de la función tiroidea a largo plazo en la enfermedad de Graves según distintas opciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 446-450.
4. Fernández Soto ML, Escobar Jiménez F, González Jiménez A, Sánchez Franco F. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Graves. Resultados de una encuesta Nacional en 1987. *Endocrinología* 1988; 35: 166-174.
5. Escobar-Jiménez F, Fernández Soto ML. Enfermedad tiroidea autoinmune: implicación en el embarazo y posparto [editorial]. *Endocrinología* 1991; 38: 133-135.
6. González Jiménez A, Fernández Soto ML, Escobar-Jiménez F, Glinoyer D, Navarrete L. Thyroid function parameters and TSH-receptor antibodies in healthy subjects and Graves' disease patients: a sequential study before, during and after pregnancy. *Thyroidology* 1993; 5: 13-20.
7. Fernández Soto ML, Jovanovic LG, González Jiménez A, Lobón Hernández JA, Escobar-Jiménez F, Navarrete L et al. Thyroid function during pregnancy and the postpartum period: iodine metabolism and disease states. *Endocrine Practice* 1998; 4: 97-105.
8. Fernández Soto ML, González A, Lobón JA, López JA, Petterson CM, Escobar-Jiménez F. Thyroid peroxidase autoantibodies predict poor metabolic control and need for thyroid treatment in pregnant IDDM women. *Diabetes Care* 1997; 20: 1524-1528.
9. Campos Pastor MM, Muñoz Torres ME, Escobar-Jiménez F, Ruiz de Almodóvar M, Jódar Gimeno E. Bone mass in females with different thyroid disorders: influence of menopausal status. *Bone Miner* 1993; 21: 1-8.
10. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665-679.
11. Phelps E, Peiging W, Bretz J, Baker JR. Thyroid cell apoptosis: a new understanding of thyroid autoimmunity. En: *Autoimmune thyroid disease*. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2000; 29: 375-388.
12. Fernández Soto ML, González A, Escobar-Jiménez F, Vázquez R, Ocate E, Olea N et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med* 1998; 159: 1445-1448.
13. Fernández Soto ML, Ventosa Viña M, Luna V, Salmerón Escobar FJ. Hipotiroidismo permanente tras tratamiento con interferón- γ en la hepatitis crónica C. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 46-47.
14. Fernández-Soto ML, González-Jiménez A, Escobar-Jiménez F. Smoking and autoimmune thyroid disease. *Ann Intern Med* 1997; 126: 1005.
15. Fernández Soto ML, Campos Pastor MM, González Jiménez A, Barredo Acedo F, Ruiz Requena R, Escobar-Jiménez F. Identidad entre anticuerpos antiperoxidasa y microsomales: estudio en enfermedad autoinmune órgano específica. *Endocrinología* 1991; 38: 3-9.
16. Fernández Soto ML, Campos MM, González A, Barredo F, Olea N, Escobar-Jiménez F. Anticuerpos antiperoxidasa: estudio en sujetos sanos y con enfermedad tiroidea autoinmune. *Endocrinología* 1995; 42: 75-78.
17. Escobar-Jiménez F, Fernández Soto ML, Luna López V, Quesada Charneco M, Glinoyer D. Trends in diagnostic and therapeutic criteria in Graves' Endocrinol Metabol Clin North Am disease in the last ten years. *Postgrad Med J* 2000; 76: 0-4.

18. Ajjan RA, Findlay C, Metcalfe RA, Watson PF, McIntosh RS. The modulation of the human sodium iodide symporter activity by Graves' disease sera. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1217-1223.
19. Smakik PA, Lin Q, Furminger TL, Ryn KY, Theil KS. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 339-343.
20. Paschke R, Ludgate M. Thyrotropin-receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med* 1997; 337: 1675-1681.
21. Kubota S, Gunji K, Ackrell BAC, Cochran B, Stolarski C, Wengrowicz S et al. The 64-Kilodalton eye muscle protein is the flavoprotein subunit of mitochondrial succinate dehydrogenase: the corresponding serum antibodies are good marker of an immune mediated damage to the eye muscle in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 443-447.
22. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMS, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
23. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3: 331-333.
24. Robert D, Utiger MD. Vanishing hypothyroidism. *N Engl J Med* 1992; 326: 562-563.
25. Comtois R, Faucher L, Laflèche L. Outcome of hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1404-1408.
26. Sato K, Okamura K, Hirata T, Yamasaki K, Ikenoue H, Kuroda T et al. Immunological and chemical types of reversible hypothyroidism; clinical characteristics and long-term prognosis. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 519-528.
27. Tajari J, Higashi K, Morita M, Umeda T, Sato T. Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 412.
28. Woolf PD. Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? *Endocrine Rev* 1980; 1: 411-420.
29. Okamura K, Sato K, Yoshinari M, Ikenoue H, Kuroda T, Nakagawa M et al. Recovery of the thyroid function in patients with atrophic hypothyroidism and blocking type TSH binding inhibitor immunoglobulin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 102: 46-48.
30. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1992; 326: 513-518.
31. Yamamoto T, Sakamoto H. Spontaneous remission from primary hypothyroidism. *An Intern Med* 1978; 88: 808-809.
32. Okamura K, Sato K, Ikenoue H, Yoshinari M, Nakagawa M, Kuroda T et al. Reevaluation of the thyroidal radioactive iodine uptake test, with special reference to reversible primary hypothyroidism with elevated thyroid radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 720-726.
33. Sato K, Okamura K, Ikenoue H, Shiroozu A, Yoshinari M, Fujishima M. TSH dependent elevation of serum thyroglobulin in reversible primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 231-237.
34. Yoshinari M, Okamura K, Tokayama T, Shiroozu A, Nakashima T, Inoue K et al. Clinical importance of reversibility in primary goitrous. *Br Med J* 1983; 287: 720-722.
35. Serrano Pardo MD. Estudio de inmunomediadores y reserva funcional tiroidea en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, 1999.
36. Harbour DV. The hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and their receptors in the immune system. *Adv Neuroimmunol* 1991; 1: 204-213.
37. Kruger TE, Smith LR, Harbour DV, Blalock JE. Thyrotropin and endogenous regulator of the in vitro immune response. *J Immunol* 1989; 142: 744-747.
38. Chiovato L, Vitti P, Lombardi A, Kohn LD, Pinchera A. Expression of the microsomal antigen on the surface of continuously cultured rat thyroid cells is modulated by thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 12.
39. Hashizume K, Kobayashi M. Thyroid hormone inhibition of biosynthesis of protein inhibitors for S-adenosyl-L-methionine-mediated methylation of phosphatidylethanolamine in rat liver [resumen]. En: Proceedings of the Seven International Congress of Endocrinology. Quebec: Excerpta Medica, 1984; 804.
40. Hashizume K, Yamauchi K, Kobayashi M, Miyamoto T. Thyroid hormone inhibition of phosphatidylinositol-specific phospholipase C in rat liver. *Endocrinol Jpn* 1985; 32: 481-487.
41. Nystrom E, Lundberg PA, Lindstedt G. Rebound increase in serum thyrotropin, antimicrosomal antibodies and thyroglobulin after discontinuation of L-thyroxine. *J Intern Med* 1990; 228: 497-501.
42. Rieu M, Richard A, Rosilio M, Laplandre S, Ropion V, Fombour JP et al. Effects of thyroid status on thyroid autoimmunity expression in euthyroid and hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 529-535.
43. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DL, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1996; 6: 183-188.
44. Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nagasawa Y, Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1990; 3: 1084-1087.
45. Hayashi Y, Tamai H, Fakata S, Hirota Y, Katayama S, Kuma K et al. A long-term clinical, immunological and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 1172-1178.
46. Papapetrou PD, Lazarus JM, McSween RNM, Harden R. Long-term treatment of Hashimoto's thyroiditis with thyroxine. *Lancet* 1972; 2: 1045-1048.
47. Reinhardt W, Paul TL, Allen EM, Alex S, Yang Y-N, Appel MC et al. Effect of L-thyroxine administration and the incidence of iodine induced and spontaneous lymphocytic thyroiditis in the BB/w rat. *Endocrinology* 1988; 122: 1179-1181.
48. Todd I, Pujol-Borrell R, Belfiore A, Bottazzo GF. Thyrocyte HLA class II expression and regulation in relation to thyroid autoimmunity. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 281: 27-34.
49. Kroemer G, De Alboran IM, Gonzalo JA, Martínez C. Immunoregulation by cytokines. *Crit Rev Immunol* 1993; 13: 163-191.
50. Imura H, Fukata J, Mori T. Cytokines and endocrine function: an interaction between the immune and neuroendocrine systems. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 107-115.
51. Atkins MB, Kaplan MM, Demchak PA, Reichlin S, Mier JW. Thyroid dysfunction after high-dose interleukin-2 therapy: An update. En: Scherbaum WA, Bogner U, Weinheimer B, Botazzo GF, editores. Autoimmune thyroiditis. Approaches towards its etiological differentiation. Berlin: Springer-Verlag, 1990; 271-283.
52. Matsubayashi S, Akasu F, Kasuga Y, Jamieson C, Volpe R. Interleukin-2 activated killer cells do not mediate autologous thyrocyte lysis in autoimmune thyroid disease *in vitro*. *Thyroid* 1991; 1: 151-156.
53. Nakanishi K, Taniguchi Y, Ohta Y. Increased soluble interleukin 2 receptor levels in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 253-258.
54. Kroemer G, Francese C, Martínez C. The role of IL-2 in the development of autoimmune thyroiditis. *Int Rev Immunol* 1992; 9: 107-123.
55. Sauter NP, Atkins MB, Mier JW, Lechan RM. Transient thyrotoxicosis and persistent hypothyroidism due to acute autoimmune thyroiditis after IL-2 and IFN- γ therapy for metastatic carcinoma: a case report. *Am J Med* 1992; 92: 441-444.
56. Volpe R. The role of cytokines in the development of autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3: 177-178.
57. Sato K, Yamazaki K, Shizume K, Yamakawa Y, Satoh T, Demura H et al. Pathogenesis of autoimmune hypothyroidism induced by lymphokine-Activated Killer (LAK) cell therapy: *In vitro* inhibition of human thyroid function by interleukin-2 in the presence of autologous intrathyroidal lymphocytes. *Thyroid* 1993; 3: 179-188.
58. Hiroka Y, Kayama M, Ohga S, Kimura M, Hasegawa M, Shin K et al. Deregulated production of IL-4 in autoimmune thyroid disease assayed with a new radioimmunoassay. *Clin Chim Acta* 1993; 216: 1-10.
59. Bartalena L, Brogionis S, Grasso L, Martino E. Interleukin-6 and the thyroid. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 386-393.
60. Krogh Rasmussen A, Feldt-Rasmussen U, Bendtzen K. The effect of interleukin-1 on the thyroid gland. *Autoimmunity* 1993; 16: 141-148.
61. Grubeck-Loebenstien B, Buchan B, Chantry D, Kassal H, Londei M, Pirich K et al. Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease: thyroid follicular cells produce interleukin-1 and interleukin-6. *Clin Exp Immunol* 1989; 77: 324-330.
62. Bartalena L, Brogionis S, Grasso L, Martino E. Increased serum interleukin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis: relationship with concomitant changes in serum T4-binding globulin concentration. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 213-218.
63. Bartalena L, Brogionis S, Grasso L, Rago T, Vitti P, Pinchera A. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1424-1427.
64. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, Passeri M, Giuliani N, Minelli R et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2976-2979.
65. Corrales JJ, Orfao A, López A, Mories MT, Miralles JM, Ciudad J. Analysis of IL-2 and IL-6 binding to peripheral blood lymphocytes in Graves disease: relationship with disease activity. *Cytometry* 1997; 30: 118-123.
66. Loviselli A, Calia MA, Murenu S, Mossa P, Cambosu MA, Caradonna A. Circulating soluble IL-2 receptor levels are low in patients with hypothyroid autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res* 1994; 26: 548-551.
67. Ahmad L, Parkes A, Lazarus J, Bartalena L, Martino E, Diamond E et al. Interleukin-6 levels are not increased in women with postpartum thyroid dysfunction. *Thyroid* 1998; 8: 371-375.