VICENTE DE SOUSA GONÇALVES



TIREOIDITE LINFOCÍTICA

PROPOSTA DE INTERPRETAÇÃO PATOGÉNICA

Vicente de Sousa Gonçalves

TIREOIDITE LINFOCITICA

Proposta de Interpretação Patogénica

VICENTE DE SOUSA GONÇALVES

TIREOIDITE LINFOCÍTICA

PROPOSTA DE INTERPRETAÇÃO PATOGÉNICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina do Porto
para obtenção do Grau de Doutor em Medicina

PORTO
1986

Artº 48º, § 3º – *A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.*

(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto, 28 de Janeiro de 1951 – – Decreto nº 19337)

INTRODUÇÃO

Deve-se a Wharton, no século XVII, a designação de "tireoidę " para o orgão cervical que tinha por missão "...arredondar e tornar belo o pescoço, preenchendo os espaços vazios junto da laringe...", o que se harmoniza com o facto de ser "... particularmente nas mulheres que a glândula tem dimensões maiores" *(327)*. Embora atraente, de certo não é esta suposição que justifica o interesse nomeadamente de clínicos, patologistas e imunologistas pela glândula tireoideia.

A glândula tireoideia pode apresentar alterações tanto da função como da morfologia, isoladamente ou simultâneamente, o que associado à frequência com que estas alterações se manifestam contribui para que a patologia tireoideia seja muito variada. Nos seus aspectos gerais, esta patologia aparece já relativamente sistematizada em tratados de Anatomia Patológica das primeiras décadas deste século *(107, 178, 184, 237)*.

Em 1912, Hashimoto descreveu uma forma particular de bócio, que individualizou como entidade distinta da doença de Riedel e das tireoidites crónicas, específicas e não específicas *(127)*. Essa situação caracterizava-se por bócio difuso de volume moderado, que afectava particularmente as mulheres de meia idade e que, como elementos fundamentais, apresentava abundante infiltrado linfóide difuso, com centros germinativos, "atrofia" das células vesiculares e grau variável de fibrose.

Este trabalho de Hashimoto passou despercebido durante vários anos. Efectivamente, em tratados de Anatomia Patológica editados durante as duas primeiras décadas deste século *(107,237)*, não se encontram referências ao "bócio linfóide" como entidade, embora a propósito do bócio exoftálmico se descreva a possibilidade de haver infiltrado linfóide focal com centros germinativos.

A questão da individualização da doença de Hashimoto como uma entidade voltou a uma fase de confusão após a publicação, em 1922, do estudo de Ewing sobre a doença de Hashimoto e a doença de Riedel *(87)*. Baseando a sua opinião em apenas quatro casos estudados, Ewing considerou que tanto a doença de Hashimoto como a doença de Riedel correspondiam a fases, respectivamente precoce e tardia, de uma mesma situação patológica. Esta generalização, além de descaracterizar a doença de Hashimoto, incorria no erro de considerar como doença de Riedel situações com características perfeitamente distintas das originalmente

descritas por este autor *(251)*.

Esta opinião de Ewing teve alguma aceitação, mas acabou por ser rebatida, nomeadamente na monografia de Cecil A. Joll, publicada em 1939 *(152)*. De um modo que nos parece claro e convincente, este autor demonstrou que a doença de Hashimoto e a doença de Riedel eram entidades absolutamente distintas, tanto morfologicamente como do ponto de vista epidemiológico, e que não podiam ser consideradas formas de evolução da tireoidite crónica.

Apesar de terem sido publicados alguns trabalhos importantes sobre a doença de Hashimoto, como o já referido de Cecil A. Joll, a doença de Hashimoto não é claramente assumida como uma entidade na década de 40. Recorrendo mais uma vez a tratados de Anatomia Patológica editados nesta época *(21, 135, 136, 226)*, verifica-se que a doença de Hashimoto é apresentada como associada à evolução da doença de Graves. Efectivamente, a opinião expressa é a que, no bócio exoftálmico de longa duração, "poderá haver áreas em que a glândula tireoideia se "atrofia", ocorrendo ocasionalmente infiltração pronunciada de linfócitos e plasmócitos, com folículos e centros germinativos, situação a que se pode aplicar a designação de bócio linfadenóide" *(21, 226)*. Esta interpretação é também defendida por Levitt, baseada num estudo clínico e patológico de 2214 peças de tireoidectomia *(185)*.

A ocorrência de infiltrado linfóide com centros germinativos na glândula tireoideia, distinta das lesões de tireoidite crónica, é já descrita, no início deste século, em situações de bócio exoftálmico *(107)*. Com Hashimoto, o infiltrado linfóide assume um significado particular, contribuindo para a definição da entidade "bócio linfóide". Mas é Max Simmonds, em 1913, que nos fornece uma perspectiva mais global de situações tireoideias com infiltrado linfóide, mediante o estudo efectuado em material necrópsico *(280)*. Em 75% dos casos de bócio por doença de Graves e em 15% das situações de bócio simples havia infiltrado linfóide focal. Mas também em 5% das glândulas tireoideias sem patologia aparente, Simmonds encontrou infiltrado linfóide focal. Esta última situação era 5 vezes mais frequente no sexo feminino e todos os pacientes tinham mais de 30 anos de idade.

Em trabalho publicado em 1923 *(281)*, Simmonds destaca dos casos típicos de doença de Hashimoto situações em que, além do infiltrado linfóide e de alterações das células tireoideias semelhantes às observadas na doença de Hashimoto, se observava atrofia da glândula tireoideia e manifestações clínicas de hipotireoidismo.

Desta breve incursão na história da patologia tireoideia podemos concluir que as principais situações tireoideias passíveis de evidenciarem infiltrado linfóide sem conotação com lesões inflamatórias foram identificadas há mais de 50 anos. Sobressai ainda a interligação entre algumas dessas situações, nomeadamente a da doença de Hashimoto com a doença de Graves e com o mixedema primário, enquanto o infiltrado linfóide focal em tireoides aparentemente normais e no bócio simples é anotado mas pouco valorizado. Estas questões, decorridos tantos anos, continuam porém actuais.

O diagnóstico da doença de Hashimoto era efectuado, até ao fim da década de 50, quase exclusivamente através do exame das peças de tireoidectomia (entre nós, no Norte do País, esta situação manteve-se praticamente até ao início da década de 80 ...). Dado que, em princípio, não está indicada a cirurgia na doença de Hashimoto, alguns endocrinologistas preocuparam-se com essa situação e esforçaram-se por encontrar meios que possibilitassem efectuar o diagnóstico clínico e evitar a intervenção cirúrgica. Nessa tarefa destacou-se D. Doniach e os primeiros resultados positivos surgiram no ano de 1956. Neste ano ocorreram acontecimentos que abriram novas perspectivas para o estudo da patogenia de algumas situações tireoideias e, dum modo geral, das doenças auto-imunes.

N. Rose e Witebsky verificaram que injectando coelhos com tireoglobulina, as respectivas glândulas tireoideias apresentavam infiltrado linfóide *(260)*. Estes resultados estimularam D. Doniach e I. Roitt a estabelecer um paralelismo entre essa situação experimental e a doença de Hashimoto, de que resultou a demonstração de precipitinas (auto-anticorpos) para a tireoglobulina no soro dos doentes com a doença de Hashimoto *(75, 255)*. O interesse por esta situação tireoideia recrudesceu e a questão da patogénese passou a

constituir um dos objectivos centrais das investigações posteriores. A esta preocupação científica não ficou alheio o nosso País, como prova a dissertação para o acto de licenciatura, intitulada "Tireoidite experimental auto-imune. Alguns aspectos histológicos e histo-enzimoquímicos", apresentada à Faculdade de Medicina do Porto em 1966 *(241)*.

Um outro acontecimento importante ocorreu nesse ano de 1956. D. Adams e Purves, ao tentarem provar que o hipertireoidismo na doença de Graves era causado por aumento de TSH, acabaram por verificar que no soro dos doentes com a doença de Graves existia um "factor" que provocava estimulação da tireoide da cobaia dum modo mais sustentado que a TSH, o qual designaram por "Long-Acting-Thyroid-Stimulator" (LATS) *(2)*. A natureza deste "factor" permaneceu contudo desconhecida até 1964, quando J. Kriss demonstrou tratar-se de uma imunoglobulina da classe G *(177)*.

Estes acontecimentos marcaram o início de uma nova e importante fase para a patologia tireoideia: o reconhecimento da natureza auto-imune de algumas situações, nomeadamente a doença (tireoidite) de Hashimoto e a doença de Graves. Simultâneamente, ficaram definidas as linhas gerais das concepções patogénicas que posteriormente seriam propostas para estas duas situações auto-imunes.

Com a descoberta do LATS, pensou-se que ficavam esclarecidos os mecanismos responsáveis pelo hipertireoidismo na doença de Graves. Porém, verificou-se que esta imunoglobulina não estava sempre presente no sangue dos pacientes *(36, 164, 211)*, o que limitava a sua importância como factor patogénico. Esta questão foi ultrapassada com o reconhecimento de auto-anticorpos estimulantes dirigidos para os receptores de TSH *(30, 79, 166, 239, 240, 297, 322)*. A demonstração posterior de auto-anticorpos bloqueadores da acção de TSH permitiu, por outro lado, compreender também a patogénese do mixedema primário *(80, 81)*.

Menos clara e ainda controversa é, porém, a patogénese da tireoidite de Hashimoto. As propostas de interpretação patogénica têm estado focalizadas na questão da "lesão" imunológica da célula tireoideia. Esta concepção de lesão celular é já antiga e foi associada ao infiltrado linfóide e à transformação oxifílica das células tireoideias. Efectivamente, foi expressa a interpretação de que o infiltrado linfóide ocorria, na doença de Graves de longa duração, associado a alterações de "degenerescência" e "atrofia" das células tireoideias, e que se podia aplicar o nome de "bócio linfadenóide" a esta situação *(14, 21, 226)*. Paralelamente, o aparecimento de células oxifílicas foi considerado como traduzindo "lesões de atipia celular" *(21, 178)*. Verifica-se, pois, que esta ideia de "lesão" celular tem persistido durante anos de um modo que nos parece surpreendente, e continua ainda a constituir uma das principais questões na patogénese da tireoidite de Hashimoto.

Têm sido efectuados vários estudos na tentativa de demonstrar lesão tireoideia mediada por fenómenos citotóxicos *(10, 32, 43, 44, 45, 46, 54, 72, 85, 245, 273, 276)*. Teoricamente, é plausível que estes fenómenos possam ocorrer, tendo em consideração a existência de anticorpos contra antigénios tireoideus, a demonstração em microscopia electrónica de depósitos de tipo imuno-complexo junto da lâmina basal de células tireoideias *(109, 110, 156, 157, 203)* e a verificação de que existem, por vezes, imuno-complexos circulantes *(45, 85, 131, 154, 155, 158)*. Os resultados obtidos têm sido, porém, pouco convincentes e as conclusões acabam por ser mais hipóteses especulativas que factos comprovados.

A descoberta recente da expressão de antigénios DR do sistema "major" de histocompatibilidade em células que normalmente não os evidenciam *(168, 179, 243, 269)*, abriu novas perspectivas para a compreensão da patogénese das doenças auto-imunes organo-específicas. Na tireoide, essa expressão foi demonstrada em situações de tireoidite de Hashimoto e de doença de Graves *(5, 67, 120, 148, 189, 190)*, com as células tireoideias DR positivas a situar-se sobretudo nas áreas com infiltrado linfóide *(148, 189)*. Embora ainda se desconheça o significado deste fenómeno, as expectativas são prometedoras sobre a sua participação nomeadamente na iniciação e perpetuação do processo auto-imune *(5, 34, 190, 191)*, bem como na sua relação com o infiltrado linfóide *(67, 148, 269, 244, 257)*.

Apesar dos significativos avanços observados, nos últimos anos, no domínio das doenças tireoideias auto-imunes, persistem ainda muitas

questões por esclarecer. Estas questões compreendem não só assuntos de natureza epidemiológica, mas sobretudo problemas relacionados com a patogénese. Ainda questão por definir claramente é a que se refere à inter-relação entre as várias situações tireoideias consideradas de natureza auto-imune.

No trabalho que vamos apresentar, analisamos estas questões e tentamos dar interpretações o mais possivel coerentes e numa perspectiva de "doença" tireoideia auto-imune com possibilidade de diversas expressões morfológicas e clínicas. Os estudos morfológicos (histológico e ultrastrutural) e imunocitoquímico que efectuámos em material proveniente de casos de tireoidite de Hashimoto e de hiperplasias difusas compatíveis com doença de Graves constituem a base de que partimos para alcançar estes objectivos.

MATERIAL E MÉTODOS

I - CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA

Neste estudo foi utilizado material proveniente de peças de tireoidectomia e de exames necrópsicos.

O material de origem cirúrgica foi recuperado a partir dos arquivos do Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina do Porto, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de S. João e de um Laboratório Particular (o material proveniente deste Laboratório não foi utilizado no estudo epidemiológico). Só foram considerados os casos em que foi possível efectuar a revisão das preparações histológicas e em que a amostra se considerou representativa das lesões tireoideias.

O material necrópsico foi obtido em 687 autópsias consecutivas de adultos (idade superior a 10 anos), efectuadas no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de S. João. O estudo incidiu apenas sobre 621 casos, pois foram excluídos 66 casos em que, por motivos diversos, não foi possível efectuar estudo adequado da glândula tireoideia.

Na observação microscópica do material utilizaram-se cortes corados pela hemateína e eosina, apenas se recorrendo às colocações pelo PAS e van Gieson e à impregnação argêntica (método de Foot) em casos pontuais.

O diagnóstico histológico de tireoidite linfocítica baseou-se na presença de infiltrado linfocítico ou linfo-plasmocitário, com centros germinativos em, pelo menos, parte do infiltrado.

A designação de infiltrado linfóide será utilizada tanto como referência a infiltrado linfocítico como a infiltrado linfo-plasmocitário.

Por folículo entende-se infiltrado linfóide focal, com ou sem centros germinativos.

Na avaliação do grau de infiltrado linfóide por campo de observação utilizou-se sistematicamente a objectiva 4x e a ocular 10x.

Não foram considerados como tireoidite linfocítica os casos em que o infiltrado linfóide era, em média, inferior a 1 folículo linfóide por

campo. Foram também excluídos os casos de bócio difuso ou multinodular (coloide ou adenomatoso) em que o peso do lobo ou da peça de hemitireoidectomia era superior a 30g e o infiltrado linfóide inferior, em média, a 3 folículos linfóides por campo, bem como aqueles casos com carcinoma não oculto (de diâmetro superior a 1,5cm), em virtude de o parênquima livre de neoplasia não constituir, frequentemente, amostra suficientemente representativa da tireoide restante.

O diagnóstico de hiperplasia difusa fundamentou-se no conhecimento da existência de um quadro clínico de hipertireoidismo compatível com doença de Graves e na observação de um padrão morfológico constituido por vesículas tireoideias arredondadas ou irregulares, sem ou com escasso colóide, e de células tireoideias mais ou menos cilíndricas com citoplasma eosinófilo, por vezes de aspecto granuloso.

Foram também incluídas duas observações respeitantes a doentes que apresentavam hipertiroidismo tratado com antitireoideus e em que no padrão morfológico predominavam as vesículas de médias e grandes dimensões, com colóide; num destes casos notou-se ainda esboço multinodular.

As situações que histologicamente apresentavam padrão de hiperplasia difusa e infiltrado linfóide foram excluídas apenas quando o quadro clínico era desconhecido ou não era compatível com doença de Graves. Estes casos foram incluídos no grupo das tireoidites linfocíticas.

A tireoidite linfocítica foi dividida em **tireoidite linfocítica focal e tireoidite linfocítica difusa**, de acordo com a riqueza do infiltrado linfóide.

Na tireoidite linfocítica focal o número médio de folículos linfóides por campo era igual ou superior a 1 e inferior a 6.

Na tireoidite linfocítica difusa o número médio de folículos linfóides por campo era superior a 6.

Tendo em consideração a variação da **riqueza do infiltrado linfóide**, foram considerados 3 graus.

- **Na tireoidite linfocítica focal** e na **hiperplasia difusa** adoptaram-se os seguintes critérios:

Grau I - ≥ 1 e < 3 folículos linfóides por campo

Grau II - ≥ 3 e < 5 folículos linfóides por campo

Grau III - ≥ 5 e ≤ 6 folículos linfóides por campo

- **Na tireoidite linfocítica difusa**, dada a abundância e a disposição do infiltrado linfóide, a avaliação foi semi-quantitativa, tendo-se considerado:

Grau I - Quando existia parênquima tireoideu relativamente abundante sem infiltrado linfóide.

Grau II - Quando o parênquima tireoideu sem infiltrado linfóide era relativamente reduzido e a sua área estava compreendida entre meio campo de ampliação 100x e 1 campo de ampliação 400x.

Grau III - Se o infiltrado linfóide era contínuo

Na caracterização do **padrão cito-arquitectural da tireoidite linfocítica** foram considerados os seguintes tipos:

- **Tipo hiperplástico:** a estrutura predominante era a de hiperplasia-vesículas tireoideias irregulares com células altas de citoplasma granuloso eosinófilo e colóide, quando presente, de aspecto pouco denso e com vacúolos de reabsorção na periferia.

- **Tipo oxifílico:** no parênquima tireoideu predominavam as vesículas de células oxifílicas e de colóide denso. A existência de colóide menos denso ou de macrófagos no interior das vesículas foi considerada compatível com este tipo citológico.

- **Tipo indeterminado:** a cito-arquitectura do parênquima tireoideu era sensivelmente idêntica à da tireoide normal, ou não era suficientemente homogénea para poder ser incluída num dos dois tipos acima referidos.

A fibrose nas lesões da tireoidite linfocítica foi estudada tendo em consideração as características dos septos interlobulares e as do interstício do parênquima tireoideu. A avaliação, semi-quantitativa, foi efectuada na globalidade do tecido tireoideu disponível para observação histológica. Foram considerados 3 graus de fibrose, de acordo com os critérios a seguir enunciados.

Nos septos interlobulares

Grau I - os septos tinham aspecto normal ou apenas evidenciavam discreto espessamento fibroso.

Grau II - os septos eram facilmente notados por apresentarem fibrose moderada.

Grau III - os septos apareciam como faixas bem definidas de tecido fibroso.

No interstício do parênquima tireoideu:

Grau I - não existia fibrose ou apenas se notava discreta fibrose perivesicular.

Grau II - as vesículas tireoideias estavam envolvidas, na sua maior parte, por um "anel" nítido de fibrose.

Grau III - as vesículas tireoideias, individualmente ou em pequenos grupos, estavam rodeadas por tecido fibroso relativamente abundante, o que determinava aumento nítido do interstício intervesicular.

Tendo como referência os graus de fibrose, simultaneamente dos septos interlobulares e do interstício, as tireoidites linfocíticas foram divididas em dois grupos:

- **Tireoidites linfocíticas sem fibrose,** se a fibrose dos septos e do interstício era, simultaneamente, de grau I.

- **Tireoidites linfocíticas com fibrose,** se existia associação dos seguintes graus de fibrose, respectivamente dos septos e do interstício: III e III; III e II; II e III; III e I; I e III; II e II.

As tireoidites linfocíticas foram também classificadas quanto à **existência, ou não, de "nódulos de crescimento".** Consideraram-se "nódulos de crescimento" os nódulos macroscopica ou histologicamente bem individualizados, eventualmente capsulados, e de estrutura idêntica ou diferente da do parênquima tireoideu envolvente. Não foram incluídos nesta definição os pseudo-nódulos resultantes quer da acentuação da lobulação da glândula, quer da fibrose septal.

Na distribuição geográfica das lesões tireoideias foram individualizadas duas zonas, de acordo com a residência dos doentes constante nos dados de internamento hospitalar: zona litoral e zona interior.

Na zona litoral foram incluídos os concelhos com costa marítima.

Na zona interior foram englobados os restantes concelhos.

Não se individualizou uma zona de bócio por serem poucas as referências disponíveis *(111, 162)* e, por outro lado, por a nossa experiência permitir reconhecer alguns concelhos com frequente patologia tireoideia benigna mas não incluídos nos concelhos onde a prevalência de bócio seria superior à do restante território, segundo aquelas referências.

Além das características morfológicas e da distribuição geográfica já referidas, foram ainda considerados outros parâmetros, a saber: sexo, idade dos doentes, informação clínica, tipo de intervenção cirúrgica e peso das respectivas peças cirúrgicas. Estes parâmetros foram também estudados, sempre que o número de casos o justificava, nos vários subtipos morfológicos da tireoidite linfocítica.

II - ESTUDO IMUNOCITOQUÍMICO

No estudo imunocitoquímico foi utilizado tecido tireoideu já incluido em parafina e previamente processado pelas técnicas de rotina para exame histológico.

Foram pesquisadas **imunoglobulinas** intracitoplasmáticas - IgA, IgG e IgM - e **tireoglobulina,** utilizando o método da peroxidase-antiperoxidase (PAP) para cortes de parafina.

II.A - Imunoglobulinas

A pesquisa de imunoglobulinas intracitoplasmáticas foi efectuada em:

- 24 casos de tireoidite linfocítica difusa (24 mulheres, com idade média de 47 ± 13 anos).

- 8 casos de tireoidite linfocítica focal (8 mulheres, com idade média de 45 ± 13 anos).

- 6 casos de hiperplasia difusa com infiltrado linfóide (6 mulheres com idade média de 41 ± 12 anos).

A proporção relativa de células positivas para imunoglobulinas foi avaliada do modo seguinte:

a) Nos casos com infiltrado linfóide focal - contagem do número de células positivas para a respectiva imunoglobulina encontradas em 10 áreas sucessivas ocupadas por infiltrado linfóide.

b) Nos casos com infiltrado linfóide difuso e de limites mal definidos - contagem do número de células positivas para a respectiva imunoglobulina encontradas em 10 campos sucessivos, utilizando a ampliação 400x.

A contagem foi efectuada em cortes do mesmo fragmento e em áreas o mais possível coincidentes.

II.B - Tireoglobulina

A demonstração imunocitoquímica da tireoglobulina foi efectuada em:

- 28 casos de tireoidite linfocítica difusa (28 mulheres com idade média de 47 ±12 anos).

- 2 casos de tireoidite linfocítica focal (2 mulheres com idades respectivamente de 26 e 36 anos).

- 11 casos de hiperplasia difusa (10 mulheres com idade média de 35 ±15 anos e 1 homem com idade de 16 anos).

A distribuição, segundo o padrão cito-arquitectural, dos casos de tireoidite linfocítica era a seguinte:

- Tipo hiperplástico - 4 casos (em 2 dos casos a tireoidite linfocítica era focal).

- Tipo oxifílico - 21 casos (em 7 casos o infiltrado linfóide era de grau III e em 4 casos existia fibrose).

- Tipo indeterminado - 5 casos

Os casos de hiperplasia difusa apresentavam as seguintes características morfológicas:

- Padrão hiperplástico típico, com vesículas tireoideias de periferia irregular, com células cilíndricas e escasso colóide - 6 casos.

- Padrão hiperplástico heterogéneo, notando-se algumas áreas de vesículas tireoideias grandes, com células cúbicas e colóide abundante - 4 casos.

- Predominio de vesículas tireoideias grandes, com células cúbicas e colóide abundante-1 caso.

II.C - Técnica da peroxidase-antiperoxidase (PAP)

II.C1 - Imunoglobulinas

Utilizaram-se imuno-soros primários, na diluição de 1:400, contra as cadeias pesadas das imunoglobulinas: anti γ, para a IgG; anti α; para a IgA; anti μ, para a IgM. Tanto o imuno-soro

primário como os restantes imuno-soros eram da DAKO.

A execução da técnica compreendeu:

1 - Desparafinação em xilol: duas passagens de 10 minutos cada uma; duas passagens em alcoól absoluto, de 10 minutos cada passagem.

2 - Inibição da peroxídase endógena: 30 minutos em metanol com 2% de H_2O_2.

3 - Lavagem em água corrente e depois em tampão TRIS salino 0,05M, pH 7,6 durante 5 a 10 minutos.

4 - Incubação em soro normal de porco, a 20% durante 20 minutos.

5 - Incubação no imuno-soro primário a 1:400, durante 20 minutos.

6 - Lavagem em tampão TRIS salino 0,05M, pH 7,6: 3 passagens, de 10 minutos cada uma.

7 - Incubação em soro de porco anti--coelho, diluido a 1:80, durante 30 minutos.

8 - Lavagem em tampão TRIS salino, como em 6.

9 - Incubação em peroxidase-antiperoxidase, a 1:200, durante 30 minutos.

10 - Lavagem, como em 6 e 8.

11 - Coloração com 3,3 diaminobenzidina (DAB), durante 7 minutos (solução de DAB, 5mg/100ml, em tampão TRIS 0,2M, pH 7,2, a que se acrescentou 0,1% de H_2O).

12 - Lavagem com tampão TRIS, como anteriormente, mas só uma passagem de 10 minutos. Lavagem posterior em água corrente.

13 - Contraste nuclear com hemateina (em média 5 minutos). Diferenciação em água corrente e desidratação com soluções ascendentes de etanol (50º; 70º; 90º e absoluto).

14 - Montagem em resina solúvel em xilol.

II.C2 - Tireoglobulina

A técnica utilizada na demonstração da tireoglobulina era sobreponível à descrita para as imunoglobulinas, tendo-se apenas usado imuno--soro primário (anti-tireoglobulina, da DAKO) na diluição de 1:100.

III - ESTUDO ULTRASTRUTURAL

O estudo ultrastrutural foi efectuado em tecido tireoideu de peças cirúrgicas, provenientes de 32 casos de tireoidite linfocítica e de 13 casos de hiperplasia difusa, e em tecido renal proveniente de material necrópsico e correspondente a 12 exames necrópsicos em cujas tireoides se observaram alterações de tireoidite linfocítica.

Dos 32 casos de **tireoidite linfocítica**, 28 eram formas difusas (28 mulheres com idade média de 47 ± 13 anos) e os restantes 4 casos eram tireoidites linfocíticas focais (4 mulheres com idade média de 38 ± 18 anos).

QUADRO I — *Principais características morfológicas de 32 casos de tireoidite linfocítica estudados em microscopia electrónica*

	Nº Casos	Infiltrado linfóide Grau		
		I	II	III
T. Linf. Difusa	28	10	16	2
T. Hiperplástico	2		2	
T. Oxifílico	14	3	9	2
T. Indeterminado	12	7	5	
T. Linf. Focal	4	1	2	1
T. Oxífilico	1		1	
T. Indeterminado	3	1	1	1

No Quadro I discriminam-se os dados referentes ao padrão cito-arquitectural e ao grau de infiltrado linfóide destes casos de tireoidite linfocítica.

Nos 13 casos de **hiperplasia difusa** (11 mulheres com idade média de 35 ± 11 anos e 2 homens com idades, respectivamente, de 16 e 22 anos) o padrão histológico não era uniforme, pelo que foram considerados 3 grupos:

Grupo I - Neste grupo foram incluídos 8 casos. O padrão histológico caracterizava-se por uma nítida lobulação do parênquima tireoideu e pela existência de vesículas tireoideias irregulares e com frequentes formações papilíferas; o colóide era escasso e de aspecto pouco denso e as células vesiculares eram cilíndricas e apresentavam citoplasma granuloso abundante.

Grupo II - O padrão histológico diferia fundamentalmente do do grupo I por as células tireoideias serem menos altas e o aspecto granuloso do citoplasma ser menos saliente. As vesículas tireoideias eram também irregulares e o colóide normalmente era reduzido e de aspecto pouco denso. Com estas características foram considerados 3 casos.

Grupo III - Neste grupo foram incluídos os 2 casos restantes: o parênquima tireoideu apresentava uma estrutura predominante de vesículas de médias e grandes dimensões, com colóide eosinófilo e homogéneo. As células tireoideias eram cúbicas e em algumas vesículas notavam-se pequenas formações papilíferas.

Em 6 dos 13 casos de hiperplasia difusa existia infiltrado linfóide focal: em 4 casos (2 do grupo I e 2 do grupo II) o infiltrado linfóide era discreto - grau I; em 1 caso (do grupo I) o infiltrado linfóide era moderado - grau II; em 1 caso (do grupo II) o infiltrado linfóide era relativamente abundante grau III.

Os fragmentos de tecido tireoideu foram colhidos em peças cirúrgicas não fixadas e enviadas ao laboratório para exame per-operatório, em 27 dos casos de tireoidite linfocítica e em 11 dos de hiperplasia difusa. Nos restantes casos - 5 tireoidites linfocíticas e 2 hiperplasias difusas - as peças cirúrgicas já estavam fixadas em formol a 10%.

A fixação dos fragmentos fez-se por imersão em soluções de glutaraldeído e de tetróxido de ósmio, segundo processos variáveis.

- **Em 21 observações** - 14 de tireoidite

linfocítica e 7 de hiperplasia difusa - os fragmentos foram fixados em solução de glutaraldeído a 3%, em tampão de cacodilato de sódio a 0,1M, pH 7,3-7,4, durante 3-4 horas e à temperatura de 4°C; posteriormente, foram lavados no mesmo tampão, a que se adicionou sacarose a 7%, e pós-fixados em solução de tetróxido de ósmio a 1%, em tampão de fosfato Millonig, pH 7,4, durante 2 horas e à temperatura de 4°C.

- **Em 17 observações** - 13 tireoidites linfocíticas e 4 hiperplasias difusas - utilizou-se uma metodologia idêntica à descrita anteriormente mas com as seguintes modificações:
  - A solução de glutaraldeído era a 3% em tampão de fosfato Millonig.
  - Lavagem no mesmo tampão, a que se adicionou sacarose a 7%.
  - Pós-fixação em tetróxido de ósmio a 1% em tampão de fosfato Millonig, durante 2 horas.

Os fragmentos colhidos nas peças cirúrgicas já fixadas em formol foram lavados em tampão de fosfato Millonig com sacarose a 7% e pós-fixados em tetróxido de ósmio a 2% em tampão de fosfato Millonig, durante 2 horas.

Após a fixação, efectuou-se a desidratação dos fragmentos por passagens sucessivas em soluções progressivamente mais concentradas de etanol, incluindo etanol puro nas passagens finais, e procedeu-se à inclusão em epon 812, segundo o método habitualmente utilizado no Sector de Microscopia Electrónica do Laboratório de Anatomia Patológica. Os cortes ultrafinos foram corados pelo acetato de uranilo e pelo citrato de chumbo.

Os fragmentos de tecido renal dos casos de necrópsia com tireoidite linfocítica foram recuperados a partir de material já incluído em parafina.

Estes fragmentos foram processados do seguinte modo:

- Desparafinação com xilol, durante 1 hora, em estufa a 60°C.
- Duas passagens, cada uma de 15 minutos, em etanol puro.
- Passagens de 15 minutos cada uma, sucessivamente em etanol a 90°, 70°, 50° e 30°.
- Permanência em tampão de fosfato Millonig com sacarose a 7%, de um dia para o outro.
- Passagem, durante 1 hora, em tetróxido de ósmio a 1% em tampão de fosfato Millonig, sem sacarose.
- Desidratação em série ascendente de etanol e inclusão em epon, segundo a técnica habitualmente utilizada no sector de Microscopia Electrónica do Laboratório de Anatomia Patológica.

IV - ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

A avaliação do significado estatístico dos diferentes resultados foi efectuada mediante o teste t de Student e o teste do X^2, com a correcção de Yates. Consideraram-se significativas as diferenças cuja probabilidade de erro, p, era inferior a 0,05 e sugestivas aquelas em que tal probabilidade era inferior a 0,1.

RESULTADOS

I - CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E EPIDEMIOLÓGICA

I.A - Resultados Globais

O estudo incidiu sobre 149 casos de tireoidite linfocítica e 37 casos de hiperplasia difusa, diagnosticados em peças cirúrgicas, e sobre 12 casos de autópsia em cujas tireoides se observaram lesões de tireoidite linfocítica.

A distribuição dos casos de patologia cirúrgica segundo o sexo e a idade (períodos etários) encontra-se resumida no Quadro II. A tireoidite linfocítica era significativamente mais frequente ($p < 0.005$) no sexo feminino que a hiperplasia difusa (5 ♂ e 32 ♀). A idade média dos doentes com tireoidite linfocítica (45 ± 12 anos) era também significativamente mais elevada ($p < 0,001$) que a dos doentes com hiperplasia difusa (36 ± 13 anos).

A percentagem de casos de tireoidite linfocítica em relação à totalidade da patologia tireoideia não variou significativamente ao longo do tempo, conforme se pode verificar do Quadro III, onde se resume a casuística dos Laboratórios de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina e do Hospital de S. João, de 1931 a 1982.

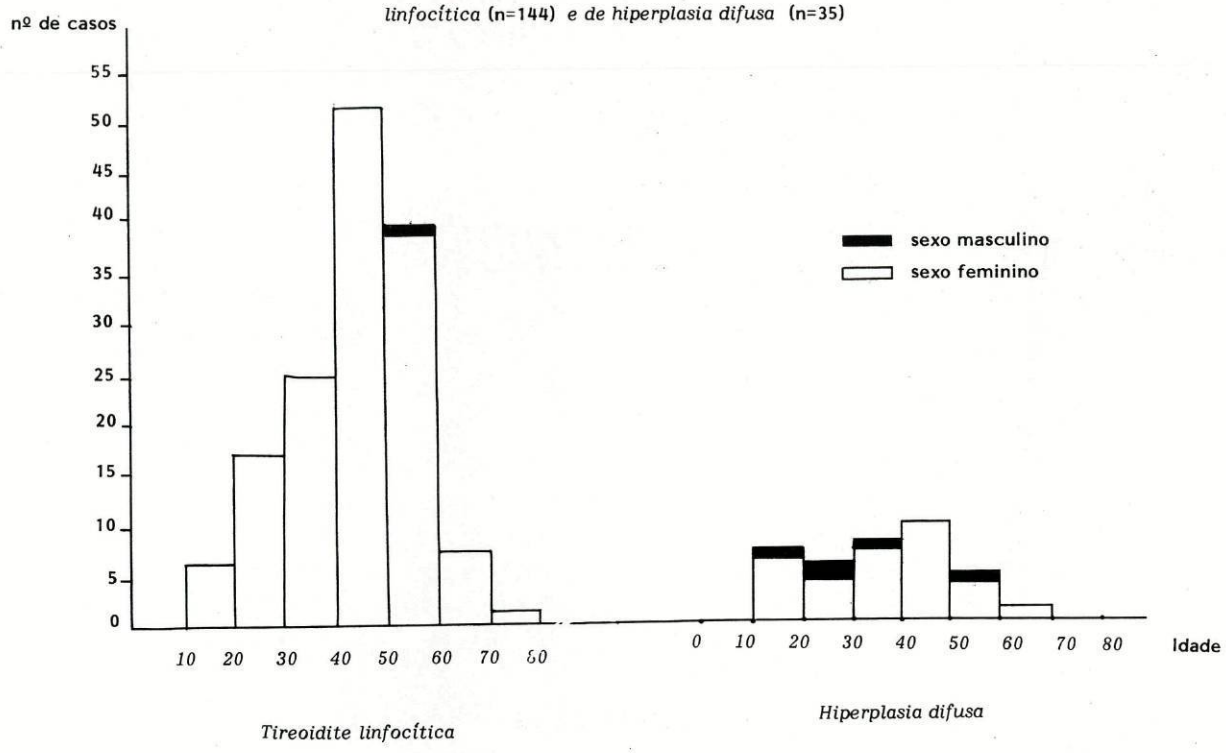
A prevalência da tireoidite linfocítica nos doentes com patologia tireoideia era significativamente mais elevada ($p < 0,01$) na zona litoral (6.5%) do que na zona interior (2,5%) (Quadro IV). Esta maior prevalência manteve-se nos períodos de 1931-1960, e 1961-1975 e 1976-1982. No material necrópsico, a percentagem de casos de tireoidite linfocítica na zona litoral (2,9%) era superior à observada na zona interior (1,9%) mas a diferença não se revelou estatisticamente significativa.

I.B - Tireoidite Linfocítica

Dos 149 casos de tireoidite linfocítica diagnosticados em peças cirúrgicas, 91 foram classificados como tireoidites difusas e os restantes 58 como tireoidites focais.

Os doentes com tireoidite linfocítica difusa foram mais frequentemente submetidos a tireoidectomia subtotal (36%) do que os doentes com tireoidite linfocítica focal (29%). A hemitireoidectomia foi efectuada em 56% e 63%, respectivamente dos casos de tireoidite linfocítica difusa

QUADRO II - *Distribuição etária e por sexos dos casos de tireoidite linfocítica* (n=144) *e de hiperplasia difusa* (n=35)



QUADRO III — *Resumo da casuística de Patologia Tireoideia dos Laboratórios de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina e do Hospital de S. João, no período de 1931 a 1982*

	Tireoidites Linfocíticas n(%) - H/M	Hiperplasias Difusas n(%) - H/M	Patologia Benigna n(%) - H/M	Neoplasias Malignas n(%) - H/M	Total
1931 - 1960	4 (0,7) - 0/4	8 (1,3) - 1/7	546 (90,5) - 68/478	45 (7,5) - 8/37	603
1961 - 1975	72(3,8) - 1/71	17 (0,9) - 1/16	1616 (85,6) - 147/1469	183 (9,7) - 22/161	1888
1976 - 1982	49 (4,8) - 0/49	12 (1,2) - 3/9	882 (85,8) - 61/821	85 (8,3) - 15/70	1028
Total	125 (3,6) - 1/124	37 (1,1) - 5/32	3044 (86,5) - 276/2768	313 (8,9) - 45/268	3519

QUADRO IV — *Distribuição geográfica dos casos de Patologia Tireoideia dos Laboratórios de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina e do Hospital de S. João, no período de 1931 a 1982*

	Tireoidites Linfocíticas n(%)	Hiperplasias Difusas n(%)	Patologia Benigna n(%)	Neoplasias Malignas n(%)	Total n
Zona Litoral	73 (6,5)	15 (1,3)	935 (83,6)	96 (8,6)	1119
Zona Interior	43 (2,5)	16 (0,9)	1542 (88,3)	146 (8,4)	1747
Total	116 (4,0)	31 (1,1)	2477 (86,4)	242 (8,4)	2866

QUADRO V — *Informação clínica em 71 casos de Tireoidite Linfocítica Difusa e em 39 casos de Tireoidite Linfocítica Focal*

	Tireoidite Linfocítica difusa n a)	Tireoidite Linfocítica focal n a)	Total n a)
"Tireoidite"	3	2	5
"Bócio difuso"	17	1	18
"Bócio (multi)nodular	11 (4)	1 (1)	12 (5)
"Nódulo frio"	18 (6)	15 (8)	33 (14)
"Nódulo quente"	2		2
"Nódulo" b)	16 (3)	16 (13)	32 (16)
"Neoplasia maligna"	4 (2)	4 (2)	8 (4)
Total n a)	71 (15)	39 (24)	110 (39)

a) Entre parêntesis está indicado o número de casos com nódulo(s) definido(s) de diâmetro igual ou superior a 1cm.

b) "Nódulo", sem outra especificação.

e de tireoidite linfocítica focal. Nos restantes casos a intervenção cirúrgica limitou-se a lobectomias parciais.

Segundo a **informação clínica** presente nas requisições dos exames anatomopatológicos, verificou-se que o diagnóstico clínico de tireoidite linfocítica estava expresso em 5 doentes (3 casos de tireoidite difusa e 2 de tireoidite focal). A indicação de patologia nodular, incluindo o bócio multinodular, estava referida em 66% dos casos de tireoidite linfocítica difusa e em 82% dos casos de tireoidite linfocítica focal (Quadro V), mas o exame das respectivas peças cirúrgicas confirmou a existência de nódulos macroscopicamente bem definidos e de diâmetro igual ou superior a 1cm em apenas 28% desses casos de tireoidite linfocítica difusa, enquanto nas formas focais a correspondência se situava em 69%. Havia ainda suspeita clínica de malignidade em 4 casos de tireoidite linfocítica difusa e em outros 4 de tireoidite linfocítica focal, mas em nenhum destes casos se observou qualquer carcinoma ou linfoma. Em contrapartida, no exame das peças cirúrgicas foram encontrados 5 carcinomas papilares ocultos nos casos de tireoidite linfocítica difusa, e 4 carcinomas ocultos (3 papilares e 1 medular), nos casos de tireoidite linfocítica focal.

A comparação entre as duas formas de tireoidite linfocítica mostrou semelhanças na distribuição por sexo e idade média dos doentes, no peso das peças cirúrgicas (peças de hemitireoidectomia), na frequência relativa por períodos de tempo e na distribuição geográfica (Quadro VI). De igual modo, era também semelhante a distribuição por períodos etários.

I.B.1 - Tireoidite Linfocítica Difusa

A classificação dos casos segundo o **padrão cito-arquitectural** (Figs. 1, A,B,C) revelou que o tipo oxifílico foi o mais frequentemente encontrado (62%) e o tipo hiperplástico aquele que menos vezes se observou (10%) (Quadro VII). A idade média dos doentes com tireoidite linfocítica difusa de tipo oxifilico (47 ± 12 anos) revelou-se significativamente mais elevada ($p < 0,05$) do que a dos doentes com os restantes tipos cito-arquitecturais de tiroidite (Quadro VII). No que se refere às frequências relativas dos 3 tipos cito-arquitecturais de tireoidite não se observaram variações significativas ao longo do tempo nem relação com a zona geográfica de resistência dos doentes (Quadro VII).

A distribuição dos casos de tireoidite linfocítica difusa segundo a **riqueza do infiltrado linfóide** revelou que em 22 casos (24%) do infiltrado linfóide era de grau I, em 54 casos (59%) de grau II e em 15 casos (17%) de grau III (Fig. 1,D). O infiltrado linfoide dispunha-se normalmente de um modo irregular pelo parênquima tireoideu, mas em 6 dos casos ele condensava-se em algumas áreas - por vezes correspondendo a lóbulos - dando um aspecto de envolvimento "segmentar" da tireoide pelo processo de tireoidite linfocítica.

As características epidemiológicas e morfológicas dos casos de tireoidite com infiltrado linfóide de grau I, grau II e grau III encontram-se resumidas no Quadro VIII. Observou-se uma associação estatisticamente sugestiva entre o tipo oxifílico e a tireoidite com infiltrado linfóide de grau III ($0,05 < p < 0,10$).

Não se encontrou qualquer correlação entre o grau de infiltrado linfóide e o peso das peças cirúrgicas. De igual modo, o grau do infiltrado linfóide não variou significativamente nos períodos de tempo considerados nem com a zona geográfica de residência dos doentes (Quadro VIII).

Nos casos de tireoidite linfocítica difusa com infiltrado linfóide de grau I verificou-se que quando o padrão cito-arquitectural era de tipo oxifilico a idade média dos doentes (56 ± 8 anos) era significativamente superior ($p < 0,005$) à dos doentes em cujas tireoides não existia aquele padrão cito-arquitectural (41 ± 12 anos). A idade média daqueles doentes era também superior à dos doentes dos casos de tireoidite com padrão cito-arquitectural oxifilico e infiltrado linfóide de grau III (50 ± 10 anos), mas a diferença não era significativa.

No grupo das **tireoidites linfocíticas difusas com fibrose,** foram incluídos 12 casos, enquanto em 32 casos considerou-se não existir fibrose apreciável (Quadro IX).

QUADRO VI — *Principais características epidemiológicas de 91 casos de tireoidite linfocítica difusa e de 58 casos de tireoidite linfocítica focal*

	Tireoidite Linfocítica difusa	Tireoidite Linfocítica focal	p
Sexo (H/M)	1/90	0/58	
Idade média (anos)	45 ± 13	44 ± 11	n.s.
Peso [a]	19 ± 8	19 ± 10	n.s.
Distribuição no tempo:			
1931 - 1960 (n= 4)	3 (75%)	1 (25%)	
1961 - 1975 (n=72)	45 (63%)	27 (37%)	n.s.
1976 - 1982 (n=49)	27 (55%)	22 (45%)	
Distribuição geográfica:			
Litoral	44 (60%)	29 (40%)	n.s.
Interior	28 (65%)	15 (35%)	

a) Peso médio das peças cirúrgicas de hemitireoidectomia, em gramas

QUADRO VII — *Principais características epidemiológicas dos tipos cito-arquitecturas, em 91 casos de tireoidite linfocítica difusa.*

	TIPOS CITO-ARQUITECTURAIS			
	Hiperplástico (H)	Oxifílico (O)	Indeterminado (I)	p [a]
n (%)	9 (10)	56 (62)	26 (29)	
Idade média (anos)	33 ± 14	47 ± 12	40 ± 10	H - O p< 0,05 H - I n.s. O - I p< 0,02
Peso [b]	17 ± 9	20 ± 8	17 ± 11	n.s.
Distribuição no tempo:				
1961 - 1975 (n=45)	7 (16%)	29 (64%)	9 (20%)	n.s.
1976 - 1982 (n=27)	1 (4%)	18 (67%)	8 (30%)	
Distribuição geográfica:				
Litoral (n= 44)	4 (9%)	31 (70%)	9 (20%)	n.s.
Interior (n= 28)	5 (18%)	15 (54%)	8 (29%)	

a) Os tipos cito-arquitecturais estão representados pelas respectivas iniciais:
H (hiperplástico), O (Oxifílico) e I (Indeterminado).

b) Peso médio das peças cirúrgicas de hemitireoidectomia, em gramas.

QUADRO VIII — *Principais características epidemiológicas e nefrológicas, segundo o grau de infiltrado linfóide, em 91 casos de tireoidite linfocítica difusa*

	INFILTRADO LINFOIDE			
	Grau I	Grau II	Grau III	p [a]
n (%)	22 (24)	54 (59)	15 (17)	
Idade média (anos)	48 ±13	43 ±13	48 ±12	n.s.
Peso [b]	19 ±14	19 ± 6	19 ± 6	n.s.
Tipos cito-arquitecturais:				
Hiperplástico (n= 9)	1 (11%)	6 (67%)	2 (22%)	n.s.
Oxifílico (n= 56)	11 (20%)	32 (57%)	13 (23%)	I – III $0,05 < p < 0,10$
Indeterminado (n= 26)	10 (38%)	16 (62%)	0	n.s.
Distribuição no tempo:				
1961 -1975 (n=45)	8 (18%)	28 (62%)	9 (20%)	n.s.
1976 - 1982 (n=27)	10 (37%)	14 (52%)	3 (11%)	
Distribuição geográfica:				
Litoral (n= 44)	9 (20%)	26 (59%)	9 (20%)	n.s.
Interior (n= 28)	9 (32%)	15 (54%)	4 (14%)	

a) Os diferentes grupos, segundo o infiltrado linfóide, estão representados pelo grau de infiltrado linfóide: I (grau I), II (grau II) e III (grau III).

b) Peso médio das peças cirúrgicas de hemitireoidectomia, em gramas

As principais características epidemiológicas e morfológicas destes dois grupos de tireoidite linfocítica difusa ("com fibrose" e "sem fibrose") encontram-se resumidas no Quadro IX. Destacamos o facto de se ter verificado uma associação significativa ($p < 0,02$) entre a fibrose e o padrão cito-arquitectural de tipo oxifílico. Notou-se também uma correlação, que atingia o limiar da significância ($0,05 < p < 0,1$), entre a fibrose e a presença de infiltrado linfóide moderado ou abundante (graus II + III).

Considerando separadamente a fibrose septal e a fibrose do interstício, verificou-se que apenas a fibrose septal mantinha uma correlação significativa com o padrão de tipo oxifílico ($p < 0,005$) e com o infiltrado linfóide de graus II + III ($p < 0,005$).

A idade média dos doentes dos casos de tireoidite com fibrose era superior à dos doentes dos casos de tireoidite sem fibrose (Quadro IX). Facto idêntico se verificava quando se considerava separadamente a fibrose do interstício e a fibrose septal: 45 ± 14 anos e 40 ±16 anos, quando existia fibrose do interstício respectivamente de grau I e de graus II + III, e 43 ±15 anos e 46 ±16 anos, se a fibrose septal era respectivamente de grau I e de graus II + III. Em todas estas situações as diferenças entre as idades médias não atingiam, contudo, o limiar da significância.

QUADRO IX — *Principais características epidemiológicas e morfológicas, segundo o grau de fibrose, em 91 casos de tireoidite linfocítica difusa*

	TIREOIDITE LINFOCITICA DIFUSA		
	Com fibrose	Sem fibrose	p a)
n (%) b)	12 (13)	32 (35)	
Idade média (anos)	48 ± 17	42 ± 13	n.s.
Peso c)	17 ± 9,1	19 ± 9,5	n.s.
Tipos cito-arquitecturais:			
Hiperplástico (n= 6)	1 (17%)	5 (83%)	n.s.
Oxifílico (n= 20)	10 (50%)	10 (50%)	p < 0,02
Indeterminado (n= 18)	1 (6%)	17 (94%)	n.s.
Infiltrado linfóide:			
Grau I (n= 11)	0	11 (100%)	I - II + III
Grau II (n= 23)	10 (43%)	13 (57%)	0,05 < p < 0,10
Grau III (n= 10)	2 (20%)	8 (80%)	

a) Os diferentes grupos, segundo o infiltrado, estão representados pelo grau do infiltrado linfoide: I (grau I), II (grau II) e III (grau III).

b) Os restantes 47 casos apresentavam fibrose de grau intermédio

c) Peso médio das peças cirúrgicas de hemitireoidectomia, em gramas

A fibrose septal e a fibrose do interstício apresentavam diferentes características histoquímicas, quando estudadas pelos métodos de coloração de van Gieson e de impregnação pela prata. Nos septos fibrosos existiam fibras reticulínicas, mas as fibras coradas de vermelho pelo van Gieson eram predominantes, enquanto no interstício a fibrose estava dependente sobretudo de fibras reticulínicas (Fig. 1,E). Ocasionalmente, notavam-se também em áreas de fibrose do interstício predominio de fibras coradas de vermelho pelo método de van Gieson, mas esse tipo de fibrose era focal e assumia características de septos.

A presença de **"nódulos de crescimento"** foi verificada em 51 (56%) dos casos de tireoidite linfocítica difusa. As suas dimensões, na maior parte dos casos, eram reduzidas (Fig. 2,A,B) - somente em 17 casos (33%) foram observados nódulos de diâmetro igual ou superior a 1cm (3 adenomas e 14 nódulos de estrutura hiperplástica ou vesicular variável).

A estrutura dos nódulos, excluindo os adenomas, não era substancialmente diferente da do parênquima tireoideu envolvente, mas as células evidenciavam frequentemente transformação oxifílica mais acentuada do que as do tecido tireoideu restante.

Em quase todos os nódulos, incluindo os que foram classificados como adenomas, existia infiltrado linfóide de intensidade variável e, em alguns casos, centros germinativos (Fig. 2,C).

A idade média dos doentes com "nódulos de crescimento" nas lesões de tireoidite era significa-

QUADRO X — *Principais características epidemiológicas e morfológicas, segundo a nodularidade, em 91 casos de tireoidite linfocitica difusa.*

	TIREOIDITE LINFOCITICA DIFUSA		
	Com nódulos	Sem nódulos	p
n%	51 (56)	40 (44)	
Idade média (anos)	48 ±11	48 ± 15	p < 0,005
Peso a)	22 ± 9	17 ± 9	0,05 < p < 0,10
Tipos cito-arquitecturais:			
Hiperplástico (n=9)	3 (33%)	6 (67%)	n.s.
Oxifílico (n= 56)	36 (64%)	20 (36%)	0,05 < p < 0,10
Indeterminado (n= 26)	12 (46%)	14 (54%)	n.s.
Infiltrado linfóide:			
Grau I (n= 22)	12 (55%)	10 (45%)	n.s.
Grau II (n= 54)	33 (61%)	21 (39%)	n.s.
Grau III (n= 15)	6 (40%)	9 (60%)	n.s.
Fibrose:			
Sem fibrose (n= 32)	15 (47%)	17 (53%)	n.s.
Com fibrose (n= 12)	7 (58%)	5 (42%)	
Distribuição geográfica:			
Litoral (n= 44)	30 (68%)	14 (32%)	p < 0,001
Interior (n= 28)	9 (32%)	19 (68%)	

a) Peso médio das peças de hemitireoidectomia, em gramas

tivamente superior (p < 0,005) à dos doentes que apresentavam tireoidite sem nódulos (Quadro X). Dentro do grupo de tireoidites com nódulos, verificou-se ainda que a idade média dos doentes era sugestivamente superior (0,05 < p < 0,10) nos casos em que existia oxifilia (51 ± 10 anos), quando comparada com a dos casos sem padrão oxifílico (44 ± 10 anos). Nos casos com padrão cito-arquitectural de tipo oxifílico não se notou, porém, variação significativa da idade média dos doentes em função da nodularidade, embora os doentes com tireoidite sem nódulos fossem mais novos (46 ± 14 anos) do que os com nódulos (51 ± 10 anos).

O padrão de tipo oxifílico foi observado na maior parte dos casos de tireoidite com nódulos (71%), tendo-se verificado existir relação estatisticamente sugestiva (0,05 < p < 0,10) entre a nodularidade e oxifilia. A presença de nódulos traduziu-se ainda, dum modo sugestivo (0,05 < p < 0,10) no aumento do peso médio das peças de hemitireoidectomia (Quadro X).

Não foi encontrada relação com significado estatistico entre a fibrose ou o infiltrado linfóide e a existência de "nódulos de crescimento". Já no que se refere à zona geográfica de residência dos doentes, verificou-se que a tendência à nodularidade era significativamente mais frequente (p < 0,01) na zona litoral (Quadro X).

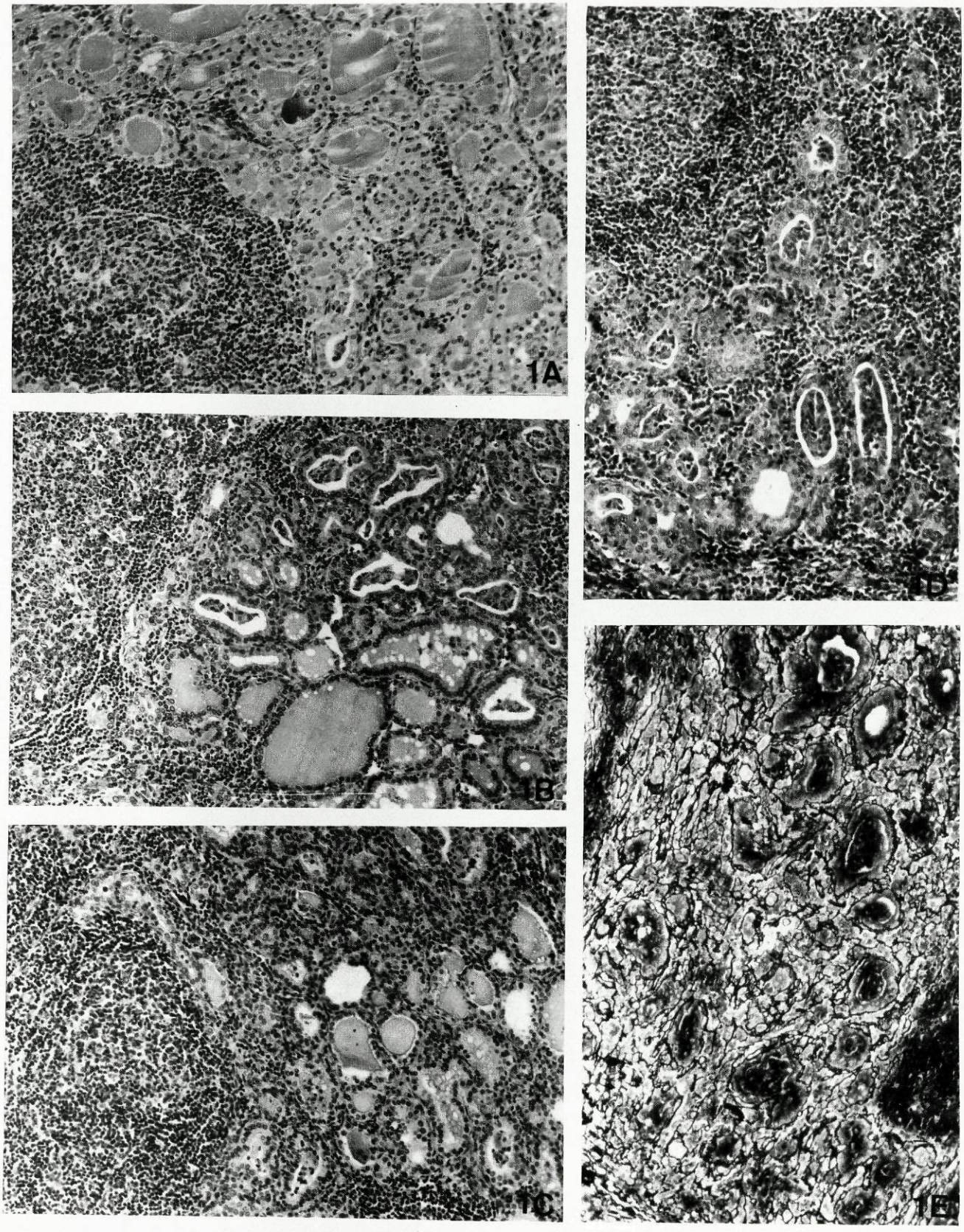


Fig. 1 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Padrões morfológicos.*

A - Tipo oxifílico. H.E. 150x; B - Tipo hiperplástico. H.E. 150x; D- Infiltrado linfóide de grau III. H.E. 150x; E - Fibrose intersticial: as fibras reticulínicas são abundantes. Método de Foot. 150x. C - Tipo indeterminado. H.E. 150x;

QUADRO XI — *Principais características epidemiológicas e morfológicas, segundo o grau de infiltrado linfóide, em 58 casos de tireoidite linfocítica focal*

	INFILTRADO LINFOIDE			
	Grau I	Grau II	Grau III	p
n (%)	25 (43)	20 (35)	13 (22)	
Idade média (anos)	43 ± 9	42 ± 13	48 ± 11	n.s.
Peso a)	21 ± 8	20 ± 16	17 ± 5	n.s.
Tipos cito-arquitecturais:				
Hiperplástico (n= 7)	3 (43%)	2 (29%)	2 (29%)	n.s.
Oxifílico (n= 9)	4 (44%)	2 (22%)	3 (33%)	n.s.
Indeterminado (n= 42)	18 (43%)	16 (38%)	8 (19%)	n.s.

a) Peso médio das peças cirúrgicas de hemitireoidectomia, em gramas

I.B2 - Tireoidite Linfocítica Focal

Na tireoidite linfocítica focal o infiltrado linfóide envolvia o parênquima tireoideu de um modo variável e, em todos os casos, notavam-se folículos linfóides com centros germinativos, sendo alguns relativamente volumosos (Fig. 3,A). Em 4 casos o infiltrado linfóide condensava-se em algumas áreas, o que, como foi já referido na tireoidite difusa, conferia um aspecto "segmentar" à tireoidite (Fig. 3,B).

O padrão cito-arquitectural de tipo indeterminado era predominante (72%), sendo aproximada a proporção dos dois restantes tipos cito-arquitecturais: tipo hiperplástico 12% e tipo oxifílico 16%.

Do mesmo modo que na tireoidite linfocítica difusa, a idade média dos doentes com padrão de tipo oxifílico nas respectivas lesões de tireoidite (53 ±9 anos) era significativamente superior ($p < 0,05$) à dos doentes com os outros dois tipos morfológicos. Verificou-se ainda que os doentes dos casos de tireoidite com padrão de tipo indeterminado apresentavam uma idade média (45 ± 10 anos) também significativamente superior ($p < 0,05$) à dos doentes com padrão de tipo hiperplástico (33 ±12 anos).

No que se refere ao peso das peças cirúrgicas de hemitireoidectomia (tipo hiperplástico - 19 ±9g; tipo oxifílico - 10 ±6g; tipo indeterminado - 22 ±11g), apenas se verificou ser significativa ($p < 0,05$) a diferença entre os pesos médios das peças cirúrgicas com padrões cito-arquitecturais respectivamente de tipo oxifílico e de tipo indeterminado.

Não se observou variação significativa da idade média dos doentes nem do peso das peças cirúrgicas com o grau de infiltrado linfóide (Quadro XI). De igual modo não se notou uma correlação estatisticamente significativa entre o infiltrado linfóide e o padrão cito-arquitectural do parênquima tireoideu (Quadro XI).

A tireoidite linfocítica focal com fibrose foi reconhecida apenas em 3 casos: 2 casos com infiltrado linfóide de grau II e padrão arquitectural de tipo indeterminado, e 1 caso com infiltrado linfóide de grau III e padrão de tipo oxifílico.

QUADRO XII — *Principais características epidemiológicas e morfológicas, segundo a nodularidade, em 58 casos de tireoidite linfocítica focal*

	TIREOIDITE LINFOCITICA FOCAL		
	Com nódulos	Sem nódulos	p
n (%)	42 (72)	16 (28)	
Idade média (anos)	46 ± 9	40 ± 15	0,05 < p < 0,10
Peso a)	20 ±11	17 ± 10	n.s.
Tipos cito-arquitecturais:			
Hiperplástico (n= 7)	4 (57%)	3 (43%)	n.s.
Oxifílico (n= 9)	8 (89%)	1 (11%)	n.s.
Indeterminado (n= 42)	30 (71%)	12 (29%)	n.s.
Infiltrado linfóide:			
Grau I (n= 25)	19 (76%)	6 (24%)	n.s.
Grau II (n= 20)	14 (70%)	6 (30%)	n.s.
Grau III (n= 13)	9 (69%)	4 (31%)	n.s.

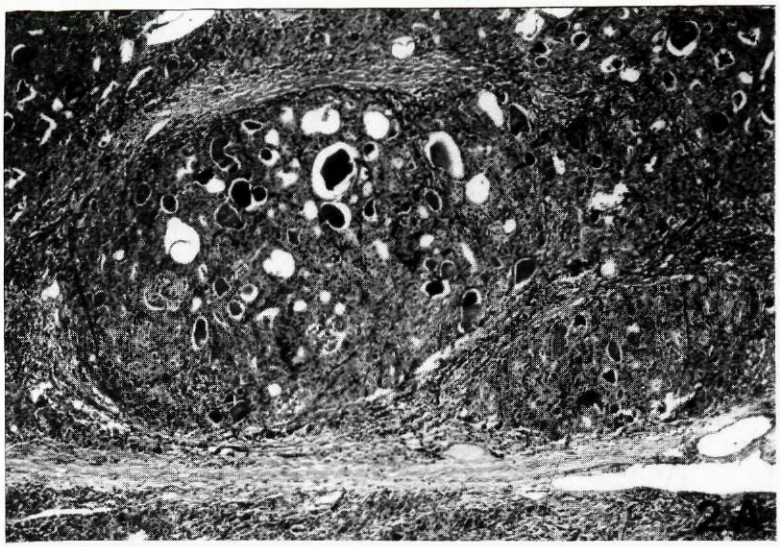
a) Peso médio das peças cirúrgicas de hemitireoidectomia, em gramas

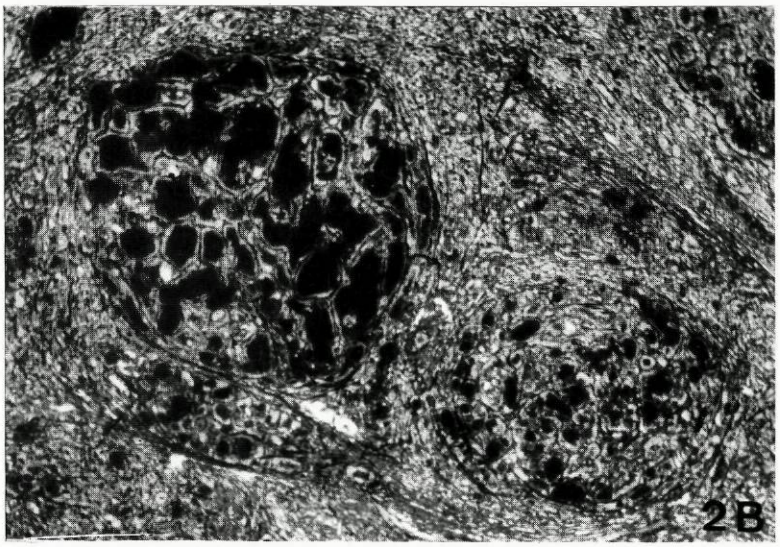
Os "nódulos de crescimento" existiam em 72% dos casos de tireoidite linfocítica focal. Os nódulos adenomatosos únicos constituiam 47%, correspondendo os restantes a nódulos de bócio multinodular. Contrariamente ao que se verificou na tireoidite linfocítica difusa, o diâmetro dos nódulos era em 83% dos casos igual ou superior a 1cm. Esta estatisticamente sugestiva (0,05 < p < 0,1) maior percentagem de nódulos de maiores dimensões na tireoidite linfocítica focal, em comparação com a tireoidite linfocítica difusa, explica-se por ter sido a patologia nodular que mais frequentemente motivou a atitude cirúrgica nos casos de tireoidite linfocítica focal.

Em quase todos os nódulos, mesmo quando eram adenomatosos, notou-se infiltrado linfóide, frequentemente com centros germinativos. O peso médio das peças cirúrgicas de hemitireoidectomia não era significativamente influenciado pela existência de "nódulos de crescimento" nem se encontrou qualquer relação da nodularidade com o infiltrado linfóide ou com o padrão cito-arquitectural (Quadro XII). Apenas se verificou que a idade média dos doentes era sugestivamente mais elevada (0,05 <p< 0,10) nos casos em que à tireoidite linfocítica de associavam nódulos (Quadro XII).

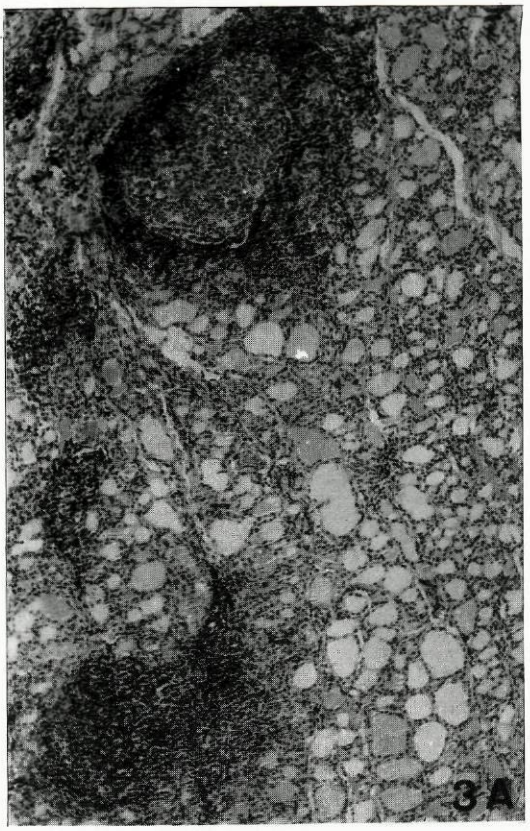
A tireoidite linfocítica focal foi considerada a **lesão principal** em 30 dos 58 casos estudados. Nos casos restantes, a tireoidite coexistia com outra patologia a que se atribuiu maior importância: patologia uni-nodular (1 cisto e 11 casos com nódulos adenomatosos únicos) e bócio difuso (1 caso) ou multinodular (15 casos).

No grupo em que a tireoidite linfocítica focal foi considerada a alteração mais importante, a idade média dos doentes (43 ±13 anos), bem como a frequência relativa dos tipos cito-arquitecturais (tipo hiperplástico - 13%, tipo oxifílico - 13% e tipo indeterminado - 73%) e dos graus de infiltrado linfóide (grau I - 30%, grau II - 40% e grau III - 30%) eram semelhantes às determinadas na globalida-









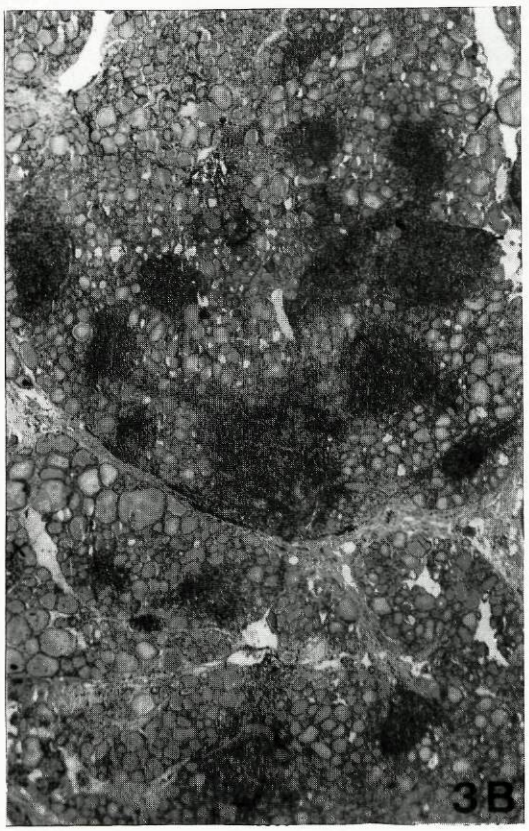


Fig. 2 - ***Tireoidite linfocítica difusa:*** *"Nódulos de crescimento".*

A - "Nódulo de crescimento" de dimensões reduzidas. H.E. 75x; B - A impregnação argêntica realça a "nodularidade". Método de Foot. 150x; C - "Nódulo de crescimento" com infiltrado linfóide. H.E. 75x.

Fig. 3 - ***Tireoidite linfocítica focal***

A - Aspecto Geral. H.E. 75x

B - Disposição "segmentar" do infiltrado linfóide. H.E. 30x.

de dos casos de tireoidite linfocítica focal. As características dos "nódulos de crescimento", pelo contrário, aproximavam estes casos de tireoidite linfocítica focal da tireoidite linfocítica difusa, não só por os nódulos terem sido observados apenas em 47% dos casos, mas também por 50% dos nódulos terem diâmetros inferiores a 1cm. Não se demonstrou, no entanto, uma associação significativa da nodularidade com o infiltrado linfóide nem com o padrão de tipo oxifílico.

A idade média dos doentes dos casos de tireoidite linfocítica focal (lesão principal) com nódulos (47 ± 9 anos) era superior à dos doentes qua não apresentavam aquelas características morfológicas nas respectivas tireoides (40 ± 15 anos). Esta diferença revelou-se contudo destituída de significado estatístico.

A existência de nódulos não influenciou significativamente o peso das peças cirúrgicas de hemitiredectomia. Efectivamente, os pesos médios eram muito aproximados nos casos respectivamente de tireoidites linfocíticas focais (lesão principal) com nódulos (15 ± 9g) e sem nódulos (16 ± 7g).

I.B3 - Tireoidite Linfocítica em Necrópsias

As alterações de tireoidite linfocítica foram observadas em 12 das 621 glândulas tireoideias sobre que incidiu o estudo, a que correspondeu uma frequência de 1,9% (Quadro XIII). Foram ainda encontrados 39 carcinomas ocultos, mas só 2 destes carcinomas estavam associados a tireoidite linfocítica. A análise destes resultados não evidencia uma maior prevalência de carcinomas ocultos em glândulas com tireoidite linfocítica ($p > 0,1$).

No Quadro XIV encontram-se resumidas as principais características morfológicas e epidemiológicas dos 12 casos de tireoidite linfocítica, bem como a doença principal diagnosticada em cada um dos respectivos exames necrópsicos. Além das lesões de tireoidite linfocítica não foram detectadas outras lesões sugestivas de dependência da acção de mecanismos auto-imunes.

O peso médio das glândulas com tireoidite linfocítica difusa (38 ± 16g) era superior ao das glândulas com tireoidite linfocítica focal (24 ± 11g), atingindo a diferença o limiar da significância ($0,05 < p < 0,10$).

I.C - Hiperplasia Difusa

A caracterização morfológica da hiperplasia difusa foi efectuada em 23 casos retirados, ao acaso, do grupo de peças cirúrgicas a que correspondiam situações clínicas de bócio difuso e hipertiroidismo, compatíveis com doença de Graves.

3 doentes eram do sexo masculino (idades respectivamente de 16, 22 e 58 anos) e os restantes 20 eram do sexo feminino (idade média de 35 ± 12 anos).

As características morfológicas do parênquima tireoideu eram variáveis, nomeadamente no que se refere às vesículas tireoideias:

- Em 12 casos o parênquima tireoideu apresentava lobulação saliente e as vesículas eram constituídas por células cilíndricas de citoplasma granuloso. Os perfis das vesículas eram irregulares e o colóide ou não se observava ou era pouco abundante e mostrava vacúolos na periferia (Fig. 4,A).

- Em 9 casos o padrão morfológico do parênquima tireoideu era heterogéneo. A par de áreas com características sobreponíveis às observadas nos casos anteriores, existiam outras em que predominavam vesículas tireoideias de dimensões médias e de perfil circular, com células cubo-cilíndricas e colóide de aspecto não denso, com alguns vacúolos na periferia (Fig. 4.B).

- Nos 2 casos restantes predominavam as vesículas tireoideias de grandes dimensões, com células cúbicas e colóide abundante, geralmente sem vacúolos na periferia (Fig. 4,C).

Em 7 casos foram observados focos de transformação oxifílica das células tireoideias, por vezes constituindo pequenos nódulos (Fig. 4,D). Esta transformação não era, porém, proeminente, pois limitava-se, a maior parte das vezes, a alguns focos de dimensões reduzidas.

Observou-se infiltrado linfóide em 15 dos casos (65%) de hiperplasia difusa (Fig. 4,E). Na maior parte (11 casos) o infiltrado linfóide era de grau I, sendo em 2 casos de grau II e nos restantes 2 casos de grau III. Existiam centros germinativos, mesmo quando o infiltrado linfóide era reduzido, mas não se notaram plasmócitos em número significativo.

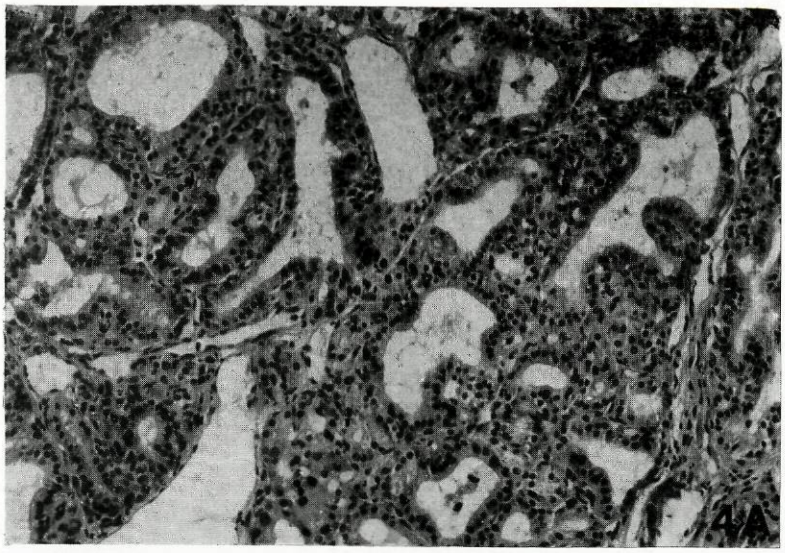
No interstício do parênquima tireoideu não se observou de um modo geral fibrose. Foi encontrada apenas nos septos interlobulares, tendo sido considerada de grau II em 9 casos.

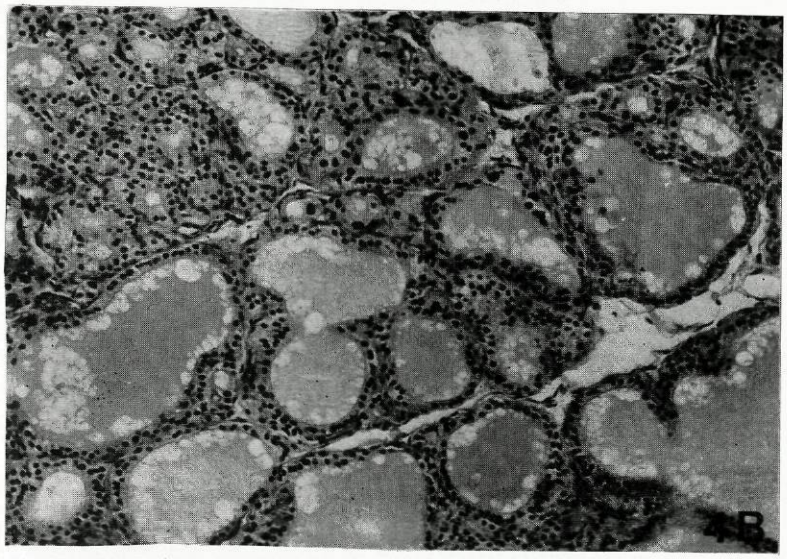
QUADRO XIII — *Distribuição da patologia tireoideia em 621 necrópsias*

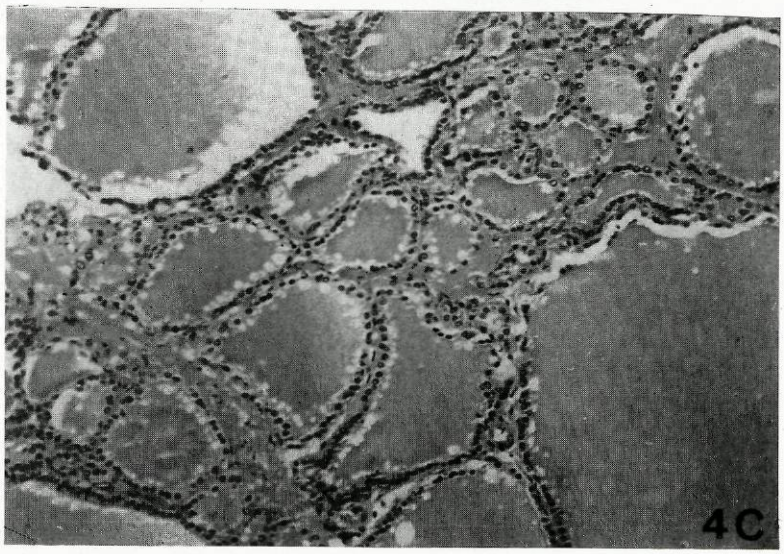
	NECROPSIAS	
	n	(%)
Tireoidite linfocítica	12	(1,9)
Carcinoma não oculto	3	(0,5)
Adenoma	45	(7,2)
Bócio difuso	91	(14,7)
Bócio nodular	21	(3,4)
Tireoidite normal	449	(72,3)

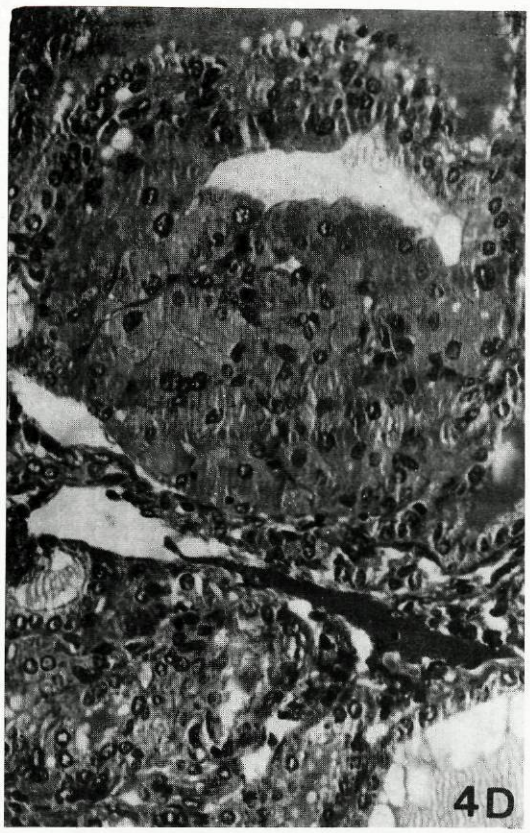
QUADRO XIV — *Principais características morfológicas e epidemiológicas de 12 casos de tireoidite linfocitica em 621 necrópsias*

	Idade (anos)	Sexo	Peso da glândula	Doença principal
TIREOIDITE	46	F	25	D. aórtica sifilítica
LINFOCITICA	62	F	23	Cirrose hepática
DIFUSA	48	F	54	Enfarte cerebral
	78	F	50	Cirrose hepática
TIREOIDITE	51	F	35	Cirrose hepática + + Septicemia
	67	F	25	Tuberculose
LINFOCITICA	84	F	10	Aneurisma dissecante aorta toráxica
	90	M	25	Enfarte do miocárdio
	69	F	20	Enfarte cerebral
FOCAL	72	M	43	Carcinoma colédoco
	86	F	21	Enfarte cerebral
	18	F	26	Agranulocitose









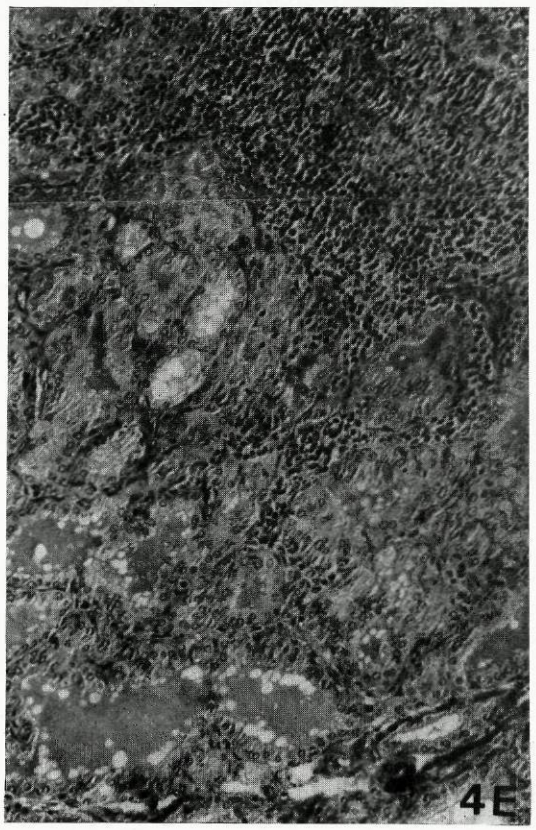


Fig. 4 - ***Hiperplasia difusa***

A - Padrão hiperplástico típico: as células tireoideias são cilíndricas, as vesículas irregulares e o colóide é escasso. H.E. 150x;

B - Padrão hiperplástico menos exuberante. H.E. 150x;

C - Predomínio de vesículas de médias e grandes dimensões. H.E. 150x;

D - Minúsculo "nódulo" de células oxifílicas. H.E. 300x;

E - Infiltrado linfóide com centro germinativo. H.E. 150x.

Ao contrário da lobulação, que era saliente em 17 casos, os "nódulos de crescimento eram pouco frequentes - foram reconhecidos em apenas 7 casos - e as suas dimensões reduzidas, pois os maiores não ultrapassavam 5mm de diâmetro.

I.D - Súmula dos Resultados

I.D.1 - Tireoidite Linfocítica

- É mais frequente nas 5ª e 6ª décadas de vida.
- É quase exclusiva do sexo feminino.
- É significativamente mais frequente na zona litoral que na zona interior.
- A transformação oxifílica deve "ocorrer" em fases tardias de evolução da doença.
- O peso da glândula tireoideia não é influenciado significativamente pela intensidade do infiltrado linfóide.
- É frequente desenvolverem-se "nódulos de crescimento".
- Os "nódulos de crescimento" são significativamente mais frequentes nos doentes residentes na zona litoral.
- Existe uma relação significativa ou sugestiva da oxifilia com o infiltrado linfóide abundante, a fibrose septal e o desenvolvimento de "nódulos de crescimento".
- Existe uma relação significativa entre o infiltrado linfóide abundante e a fibrose septal.

I.D.2 - Hiperplasia Difusa

- É mais frequente no sexo feminino, mas não tanto como a tireoidite linfocítica.
- A prevalência é semelhante na zona litoral e na zona interior.
- O infiltrado linfóide focal, com centros germinativos, é relativamente frequente.
- As características do infiltrado linfóide são sobreponíveis às do infiltrado linfóide da tireoidite linfocítica focal.
- Pode ocorrer transformação oxifílica em pequenos focos ou pequenos nódulos.
- A fibrose, ao contrário do que ocorre na tireoidite linfocítica, limita-se praticamente aos septos interlobulares.
- Os "nódulos de crescimento" são observados menos frequentemente que na tireoidite linfocítica.

II - *ESTUDO IMUNOCITOQUÍMICO*

II.A - Imunoglobulinas

II.A1 - Tireoidite Linfocítica

As células linfóides com imunoglobulinas localizavam-se sobretudo nas áreas em que o infiltrado se dispunha difusamente entre as vesículas tireoideias; na periferia dos folículos linfóides a positividade era, de um modo geral, menos marcada (Fig. 5,A,B). Em alguns centros germinativos notavam-se também células com imunoglobulinas, mas quase sempre em número relativamente reduzido (Fig. 5,A).

A quantidade de células linfóides "Ig-positivas" era variável e estava relacionada, nas áreas fora dos centros germinativos, com o grau de transformação plasmocitária. Nos centros germinativos a maioria das células com imunoglobulinas evidenciava as características morfológicas próprias dos imunoblastos; os plasmócitos eram de um modo geral raros e em número independente dos imunoblastos.

No infiltrado linfóide dos "nódulos de crescimento" existiam também células "Ig-positivas" (Fig. 5,E). As suas características, nomeadamente no que se refere ao número, distribuição e tipos de imunoglobulinas, eram idênticas às observadas no infiltrado linfóide do restante parênquima tireoideu.

QUADRO XV — *Percentagem de células "IgG, IgA e IgM Positivas" na tireoidite linfocítica e na hiperplasia difusa*

	IMUNOGLOBULINAS			
	IgG (%)	IgA (%)	IgM (%)	P
Hiperplasia difusa (n=6)	87 ± 8	4 ± 2	9 ± 8	IgG - n.s.
Tireoidite linfocítica (n=32)	83 ± 7	11 ± 6	6 ± 5	IgA - p < 0,01
				IgM - n.s.
Tireoidite linfocítica difusa (n= 24)	83 ± 7	12 ± 6	5 ± 5	n.s.
Tireoidite linfocítica focal (n=8)	84 ± 7	8 ± 3	8 ± 7	
Tireoidite linfocítica com fibrose (n=6)	86 ± 7	9 ± 6	5 ± 3	n.s.
Tireoidite linfocítica sem fibrose (n=12)	80 ± 8	12 ± 6	8 ± 8	

O padrão de distribuição das células linfóides com IgA, IgG e IgM era sensivelmente idêntico, mas a proporção relativa destes três tipos celulares era diferente (Quadro XV) (Figs. 5,A-D). Em alguns casos, o número de células "IgA e/ou IgM-positivas" era relativamente reduzido, mas não se observaram, nem no infiltrado linfóide, nem no padrão morfológico do parênquima tireoideu, características que permitissem distinguir estes casos dos restantes.

A distribuição e a proporção das células com IgA, IgG e IgM eram idênticas na tireoidite linfocítica difusa e na tireoidite linfocitica focal (Quadro XV). Não foram também observadas diferenças correlacionáveis com a existência, ou não, de fibrose (Quadro XV).

II.A2 – Hiperplasia Difusa

Na hiperplasia difusa, o número de células "Ig-positivas" era geralmente inferior ao observado nos casos de tireoidite linfocítica. Este resultado correlacionava-se com o reduzido grau de transformação plasmocitária do infiltrado linfóide, sendo este, na maioria dos casos, também pouco abundante. O padrão de distribuição das células com imunoglobulinas era porém sobreponível ao que foi observado na tireoidite linfocítica (Fig. 5,F). Também sobreponíveis eram as percentagens de células "IgG e IgM-positivas", enquanto para as células com IgA encontrou-se uma percentagem significativamente inferior (p < 0,01) na hiperplasia difusa.

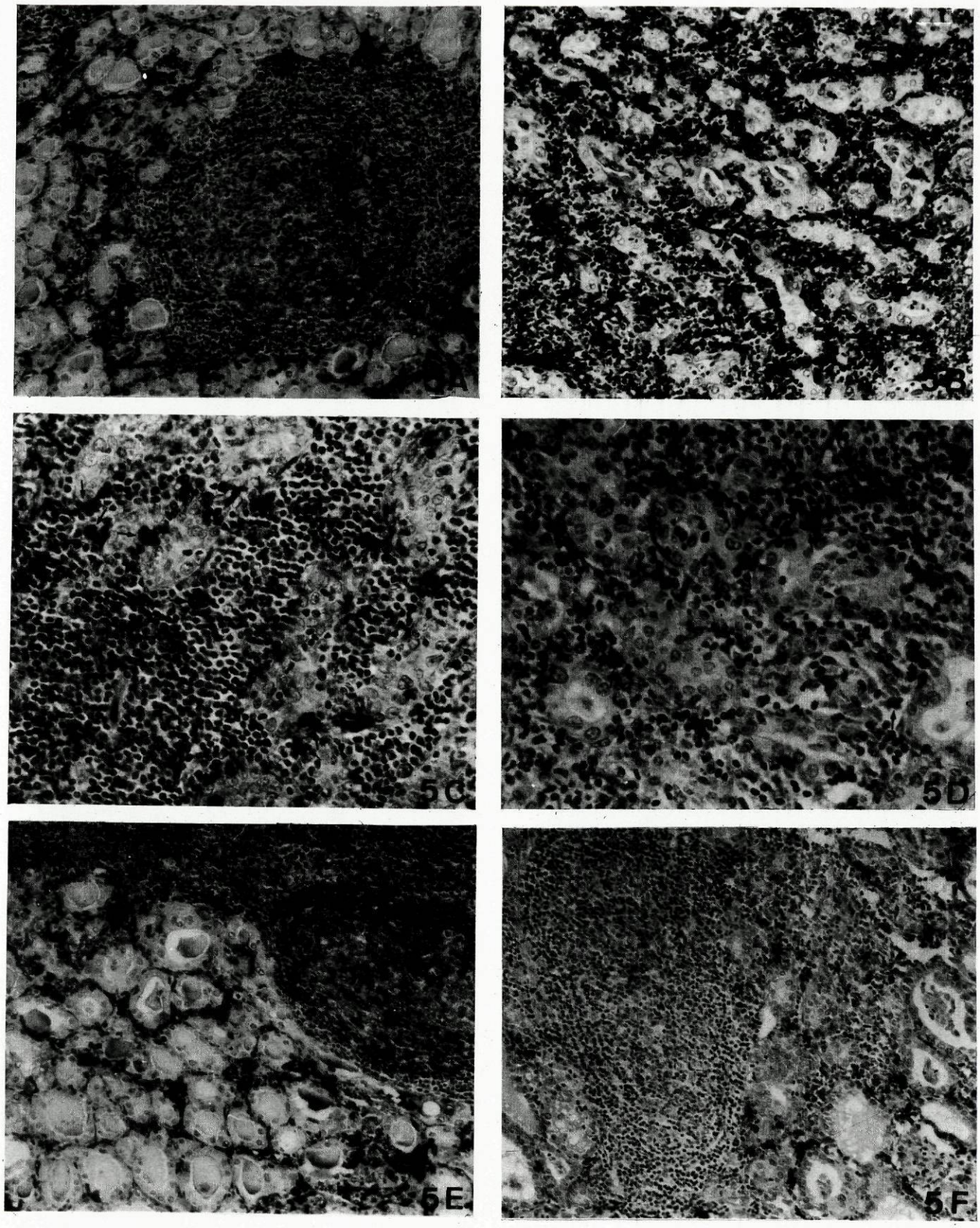


Fig. 5 - ***Evidenciação imunocitoquímica de células com imunoglobulinas***

A e B - Numerosas células com IgG. Em A, no centro germinativo notam-se também algumas células com IgG (setas). 150x;

C e D - As células com IgA(C) e IgM(D) são menos numerosas (setas). 300x;

E - Padrão imunocitoquímico (IgG) do infiltrado linfóide de "nódulos de crescimento". 150x;

F - Infiltrado linfóide de hiperplasia difusa, com células "positivas" para IgG. 150x.

II.B - Tireoglobulina

II.B1 - Tireoidite linfocítica

Demonstrou-se presença de tireoglobulina tanto no citoplasma das células vesiculares tireoideias como no colóide. Em alguns casos, as vesículas não continham colóide e a cavidade estava ocupada por células que revelavam, de um modo geral, escassa ou nula positividade para a tireoglobulina (Fig. 6,A).

A intensidade de coloração para a tireoglobulina era variável, nomeadamente em áreas diferentes de um mesmo caso. Observaram-se ainda padrões de coloração de acordo com o tipo cito-arquitectural do parênquima tireoideu.

Tipo hiperplástico

Tanto o colóide como o citoplasma das células tireoideias evidenciavam nítida positividade para a tireoglobulina (Fig. 6,B). Apesar da intensa coloração das células tireoideias, notava-se uma leve variação de vesícula para vesícula, bem como entre as células de uma mesma vesícula.

Tipo oxifílico

Neste tipo morfológico o colóide apresentava-se, de um modo geral, ligeiramente positivo e com intensidade de coloração bastante homogénea, contrastando com a heterogeneidade de coloração das células vesiculares (Fig. 6,C). A par de áreas em que as células tireoideias evidenciavam acentuada positividade para a tireoglobulina, existiam outras em que a positividade era reduzida ou quase nula. Esta variabilidade de coloração era também frequentemente observável entre células de uma mesma vesícula (Fig. 6,C).

Nos casos em que o infiltrado linfóide era abundante (grau III), a intensidade e a heterogeneidade de coloração das células vesiculares eram sobreponíveis às observadas nos casos com infiltrado linfóide menos abundante (Fig. 6,D). Observou-se, no entanto, uma pequena diferença no que se refere ao colóide: em dois dos casos com infiltrado linfóide abundante o colóide revelou-se ligeiramente positivo, enquanto nos restantes 5 casos a sua coloração era mais acentuada do que o habitual. O colóide destes últimos casos não apresentava porém o aspecto denso e homogéneo comum nos casos com padrão de tipo oxifílico.

Do mesmo modo que o infiltrado linfóide, a presença de fibrose não se acompanhava de modificação significativa das características de coloração do colóide e das células vesiculares. Porém, em um dos casos com fibrose, a positividade, quer do colóide quer das células tireoideias, era relativamente intensa e homogénea.

Tipo indeterminado

A positividade para a tireoglobulina era nítida, tanto no colóide como no citoplasma das células vesiculares e a intensidade da coloração era relativamente pouco variável, quer entre vesículas quer entre as células de uma mesma vesícula (Fig. 6,E). Estas características atenuavam-se, contudo, nas áreas de grandes vesículas com colóide, onde a positividade quer do colóide quer das células vesiculares era por vezes reduzido.

II.B2 - Hiperplasia Difusa

A coloração para a tireoglobulina era acentuada, tanto no citoplasma das células como no colóide, nos casos ou nas áreas em que o padrão morfológico típico de hiperplasia era saliente. A intensidade da coloração era relativamente homogénea, mas a superfície apical de algumas vesículas e o citoplasma de células tireoideias evidenciavam positividade muito marcada (Fig. 6,F).

Nas áreas em que o aspecto hiperplástico do parênquima tireoideu era menos evidente, por predominarem vesículas de médias dimensões com bastante colóide, a coloração das células tireoideias continuava a ser acentuada, mas o colóide não evidenciava, de um modo geral, tanta positividade como na situação anterior.

Nos casos de hiperplasia com predominio de vesículas de grandes dimensões, a intensidade de coloração do colóide era bastante reduzida, contrastando com a franca positividade do citoplasma das células tireoideias. Nas vesículas de pequenas dimensões, que existiam dispersas no tecido tireoideu, a positividade de coloração para a tireoglobulina era mais acentuada, sobretudo no que se refere ao colóide.

II.C - Súmula dos Resultados

II.C1 - Imunoglobulinas

Tireoidite Linfocítica

- A maioria das células "Ig positivas" localiza-se nas áreas difusas e perifoliculares do infiltrado linfóide.

- As células "positivas" para IgG são as mais frequentes (83 ± 7%).

- O infiltrado linfóide dos "nódulos de crescimento" tem características imunocitoquímicas sobreponíveis às do restante infiltrado linfóide.

- O infiltrado linfóide apresenta um padrão imunocitoquímico de tipo reactivo.

Hiperplasia Difusa

- As características imunocitoquímicas do infiltrado linfóide são semelhantes às do da tireoidite linfocítica.

II.C2 - Tireoglobulina

Tireoidite Linfocítica

- A positividade é mais intensa e regular quando o padrão cito-arquitectural é de tipo hiperplástico, e é menos intensa e mais variável no tipo oxifílico.

- Observa-se variação da intensidade de coloração (positividade) entre as vesículas, bem como entre as células tireoideias da mesma vesícula. Estes aspectos são mais evidentes quando o padrão cito-arquitectural é do tipo oxifílico.

Hiperplasia Difusa

- A positividade é intensa e bastante regular quando é saliente o padrão de tipo hiperplástico.

- A intensidade da coloração diminui à medida que as células tireoideias reduzem a sua altura e as vesículas aumentam de diâmetro.

III - *ESTUDO ULTRASTRUTURAL*

III.A - Tireoidite Linfocítica

Não notámos diferenças morfológicas significativas, a nível ultrastrutural, entre as formas difusa e focal da tireoidite linfocítica. Por este motivo, a caracterização ultrastrutural será efectuada globalmente, sem distinção do tipo de tireoidite linfocítica.

As principais estruturas componentes do parênquima tireoideu - vesículas tireoideias, capilares sanguíneos e interstício - apresentavam algumas modificações que interessavam não só as suas características, mas também as relações que estas estruturas mantinham entre si.

Este último aspecto era consequência do aumento do espaço intersticial que se notava frequentemente, mas de um modo variável, e de que resultava fundamentalmente uma maior distância entre os capilares sanguíneos e as vesículas tireoideias. Este alargamento do interstício não era o resultado directo da presença do infiltrado linfóide, pois observava-se também em áreas com infiltrado linfóide reduzido ou praticamente nulo.

Nas áreas em que o infiltrado linfóide era muito abundante, observava-se ainda, ocasionalmente, uma relativa desorganização da estrutura vesicular por interposição, entre as células tireoideias, de células do referido infiltrado. Nestas áreas existiam também, com certa frequência, pequenas vesículas tireoideias constituídas por células cilíndricas com microvilosidades numerosas e longas e citoplasma com abundantes lisosomas na zona apical.

Só raramente foram detectadas imagens de células epiteliais e/ou linfóides com alterações sugestivas de necrose.

As características das células tireoideias e, sobretudo, as da interface epitélio-interstício, constituiam, no contexto dos aspectos ultrastruturais

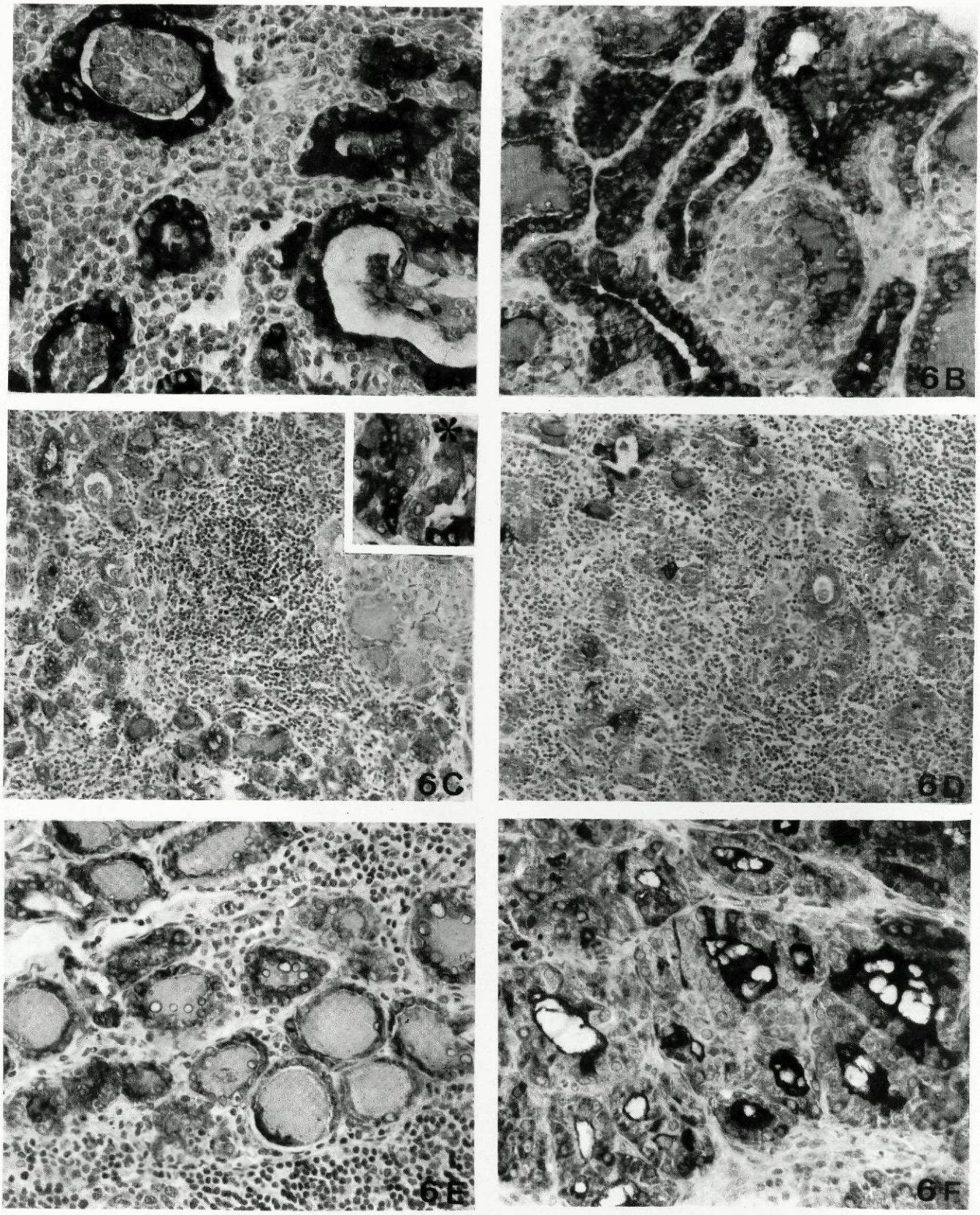


Fig. 6 - ***Demonstração imunocitoquímica da tireoglobulina:*** *Tireoidite linfocítica difusa (A,B,C,D e E) e hiperplasia difusa (F).*
A - A "negatividade" das células livres no interior das vesículas contrasta com a intensa coloração das células vesiculares epiteliais. 300x;
B - Tipo hiperplástico: as células tireoideias evidenciam nítida "positividade". 300x;
C - No tipo oxifílico, a intensidade de coloração é menos acentuada e mais variável. 150x. Em pormenor (asterisco): variação de coloração entre as células da mesma vesícula. 300x;
D - O infiltrado linfóide é abundante e o padrão de coloração é sobreponível ao do tipo oxifílico. 150x;
E - Tipo indeterminado: a intensidade de coloração é moderada e um pouco variável. 300x;
F - Hiperplasia difusa: coloração muito intensa, tanto no colóide como nas células vesiculares (notar o aspecto granuloso do citoplasma). 300x.

da tireoidite linfocítica, os achados mais relevantes. Essas características são detalhadamente expostas a seguir, fazendo-se também referência ao infiltrado linfóide e às células intravesiculares.

Características Gerais das Células Vesiculares

As células vesiculares não apresentavam um padrão morfológico único e constante, sendo, pelo contrário, a variabilidade um dos aspectos mais salientes. No entanto, era possível individualizar alguns tipos morfológicos "principais", em função do predomínio e das características dos organitos citoplasmáticos. Considerámos 3 tipos morfológicos "principais" de células tireoideias:

- Células ricas em mitocôndrias
- Células ricas em retículo endoplasmático rugoso
- Células "não especializadas"

As "células ricas em mitocôndrias" caracterizavam-se, como o nome indica, pela abundância de mitocôndrias, as quais ocupavam a maior parte do citoplasma (Fig. 7,A). As mitocôndrias de um modo geral eram volumosas e alongadas; raramente apresentavam outras alterações morfológicas, como cristas tubulares ou lamelares, ou matriz com corpos densos granulares ou lamelares concêntricos, semelhantes a estruturas mielínicas. Os restantes organitos citoplasmáticos não eram proeminentes, mas em algumas células, sobretudo nas que constituiam vesículas de pequeno diâmetro, salientavam-se o aparelho de Golgi bem desenvolvido e, na zona apical, numerosos corpos densos lisosómicos (Fig. 7,B).

Estas células tireoideias predominavam nos casos de tireoidite linfocítica com padrão morfológico de tipo oxifílico.

Nas células ricas em retículo endoplasmático rugoso, este organito apresentava-se muito desenvolvido e distribuído por quase todo o citiplasma (Fig. 8). Ao contrário dos restantes organitos, o aparelho de Golgi mantinha-se também proeminente. Em algumas células as mitocôndrias eram relativamente grandes, mas nunca numerosas.

Este era o padrão celular predominante nos casos de tireoidite linfocítica classificada citoarquitecturalmente, em microscopia de luz, como pertencendo ao tipo hiperplástico.

Foram consideradas **células "não especializadas"** aquelas células que não apresentavam predominio de nenhum dos organitos citoplasmáticos (Fig. 9,A), bem como as células vesiculares com organitos de pequenas dimensões distribuídos harmonicamente pelo citoplasma e por vezes com numerosos polirribosomas livres (Fig. 9,B).

Nestes três tipos "principais" não foi possível incluir, contudo, todas as células tireoideias. Efectivamente, eram frequentes as formas intermediárias ou de características mistas, mesmo nos casos em que histologicamente o padrão celular era bastante uniforme. A heterogeneidade da morfologia das células manifestava-se também nas unidades vesiculares onde por vezes se notavam células de diferentes tipos morfológicos participando na constituição da mesma vesícula (Figs. 10,A,B). Estes factos permitem afirmar que na tireoidite linfocítica não existe um tipo celular específico e que o padrão morfológico das células vesiculares estende-se por um espectro praticamente contínuo, em cujos extremos, sob o ponto de vista morfológico, se encontram as células ditas "não especializadas" e as células ricas em mitocôndrias ou em retículo endoplasmático rugoso.

Características da Superfície Apical das Células Vesiculares

As células vesiculares apresentavam frequentemente alterações da morfologia das microvilosidades: essas alterações foram observadas em todos os casos estudados, mas nem todas as células tireoideias as exibiam. O grau de alteração era variável e independente do tipo morfológico da célula vesicular. O aspecto mais comum e característico consistia em microvilosidades pequenas e afastadas uma das outras. Ocasionalmente, esta modificação da morfologia das microvilosidades era muito pronunciada, pelo que algumas células exibiam uma superfície apical quase lisa (Figs. 11,A,B).

Foram também observadas células com

microvilosidades longas e numerosas, sobretudo em folículos de pequenas dimensões, como já foi referido, mas o seu número era relativamente reduzido.

A presença de cílios, por vezes bem desenvolvidos, não constituía uma característica relevante da superfície apical das células vesiculares, pois só raramente foram observados.

Características dos Núcleos das Células Vesiculares

Os núcleos das células vesiculares eram arredondados ou levemente irregulares, sem heterocromatina proeminente e de nucléolos relativamente pequenos. Ocasionalmente observavam-se corpos de inclusão, na maioria de tipo simples e, raramente, de estrutura complexa (Figs. 12,A-D). Os corpos de inclusão simples eram constituídos por material fibrilhar e o seu diâmetro variava entre 0,4 e 0,6. μ Os corpos de inclusão complexos tinham um diâmetro maior, entre 1,5 e 2,2 μ e apresentavam uma parte central electrondensa, granular ou grânulo-fibrilhar, rodeada por um córtex fibrilhar. O componente electrondenso grânulo-fibrilhar de alguns corpos de inclusão complexos assumia evidentes características morfológicas de estrutura nucleolar.

Tanto em corpos de inclusão simples como no córtex de corpos de inclusão complexos foram notadas ocasionalmente estruturas paracristalinas. Estas estruturas aparentemente resultavam da disposição em filamentos paralelos do componente fibrilhar.

Características da Interface Epitélio Interstício

A superfície basal das células vesiculares apresentava uma morfologia muito variável. Em algumas células esta superfície era rectilinizada, enquanto noutras era irregular. Esta irregularidade por vezes era muito pronunciada, em virtude de profundas reentrâncias e de longas projecções do citoplasma.

A lâmina basal contornava esta superfície basal dum modo contínuo, apenas se notando ocasionais interrupções em áreas de passagem de células do infiltrado linfóide ou, muito raramente, em zonas de protusão, tipo "herniação", do citoplasma das células vesiculares. De um modo geral, a definição da lâmina basal era nítida, embora se verificasse quase sempre um relativo apagamento da "face" externa, levando a uma aparente continuidade com o material microfibrilhar do interstício (Fig. 13,A). Em algumas áreas a lâmina basal das células vesiculares apresentava-se reduplicada, mas esta alteração era pouco comum, assim como era rara a reduplicação da lâmina basal da parede dos capilares sanguíneos. (Fig. 13,C).

No interstício, fora das áreas sem evidente colagenização, existiam microfibrilhas, em quantidade variável, e raras fibras de colagénio (Fig. 13,B). Este material dispunha-se entre a lâmina basal das células vesiculares e o capilar sanguíneo, apresentando-se este espaço frequentemente mais alargado do que na tireoide normal. Menos frequentemente, notava-se pelo contrário, uma proximidade estreita entre a estrutura vesicular e o capilar sanguíneo, sobretudo em áreas com padrão de tipo "hiperplástico".

De todas as características da interface epitélio-interstício, dois aspectos morfológicos assumiam maior relevância: projecções de citoplasma das células vesiculares com alterações várias, e presença de "depósitos" junto da lâmina basal das células vesiculares, morfologicamente semelhantes a "depósitos" de imunocomplexos.

Nas projecções citoplasmáticas da zona basal observava-se frequentemente material electrondenso, por vezes com esboço de estrutura lamelar ou vestígeos de organitos citoplasmáticos, sugerindo processo degradativo (Figs. 14, A,B,C,). Estas imagens foram observadas em 28 dos 32 casos estudados. Em algumas áreas, estas estruturas eram bastante frequentes, a lâmina basal das células vesiculares parecia reduplicada e o interstício era rico em microfibrilhas. Verificou-se ainda que em algumas destas projecções havia sugestão de dissolução da membrana citoplasmática e o seu conteúdo, normalmente granular, parecia "libertar-se" no interstício (Figs. 15,A-F). Por vezes, a acompanhar estas alterações, notava-se ainda uma acumulação de material tipo lâmina basal ao redor da projecção citoplasmática, sugerindo com mais ou menos nitidez formação de "depósitos" (Figs. 15, G,H,I,).

Os "depósitos" de material grânulo-fibri-

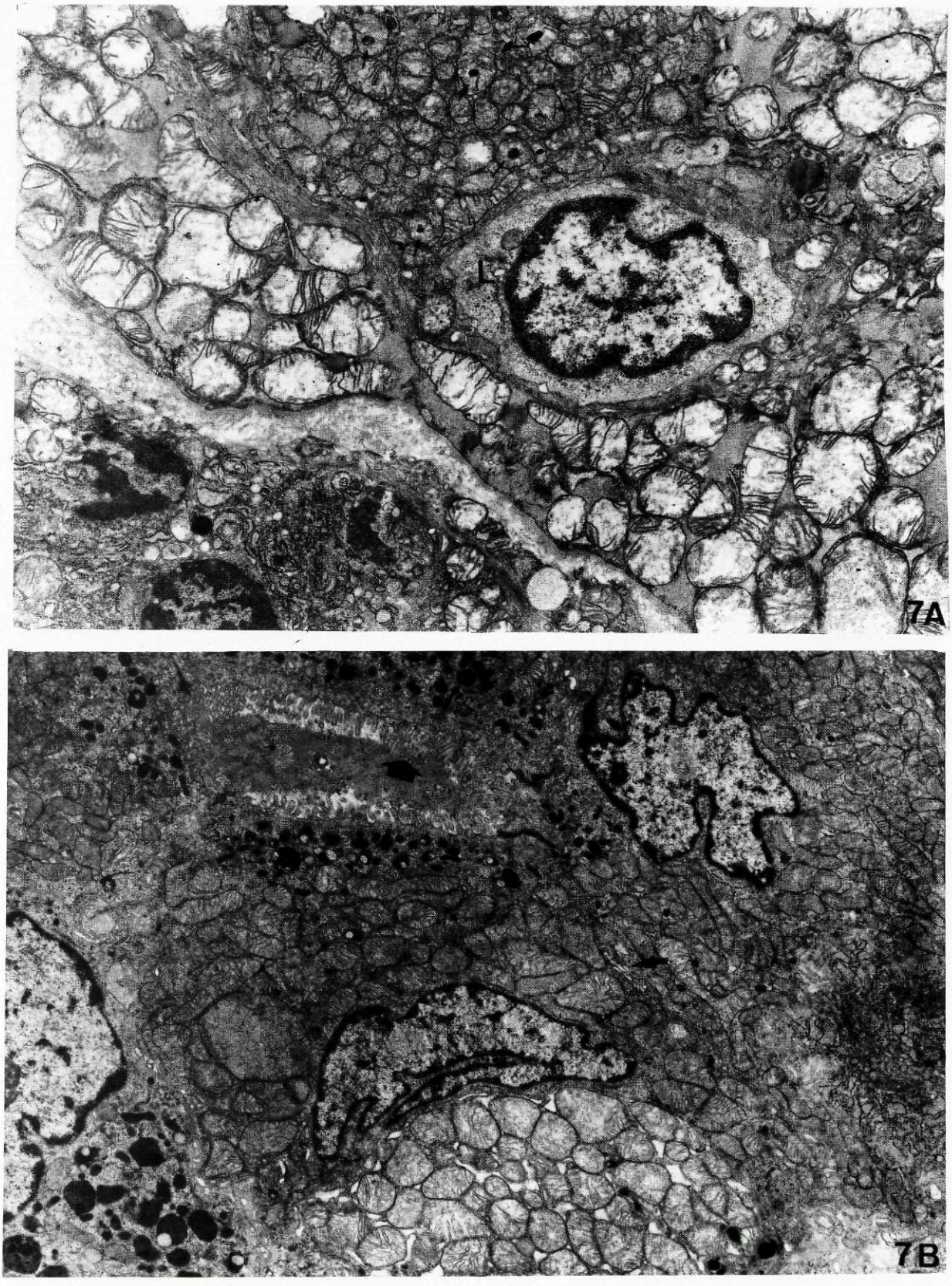
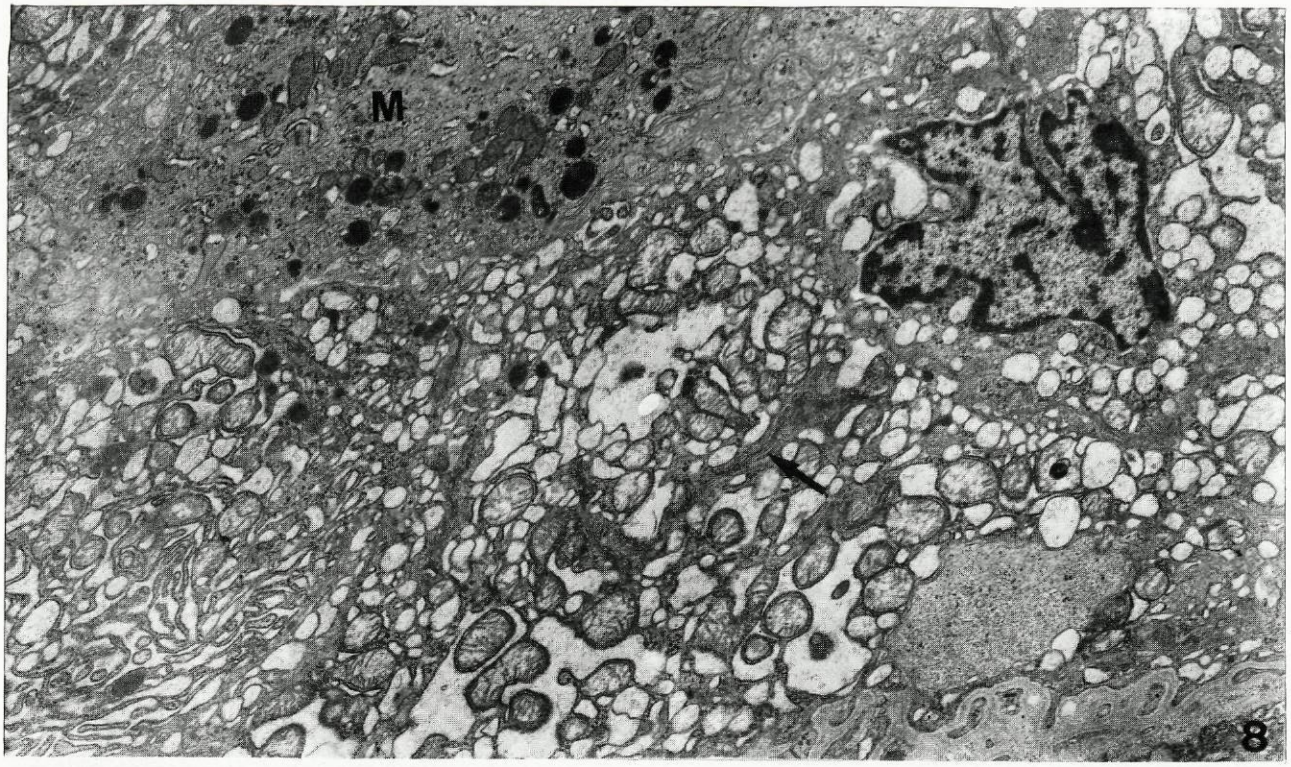
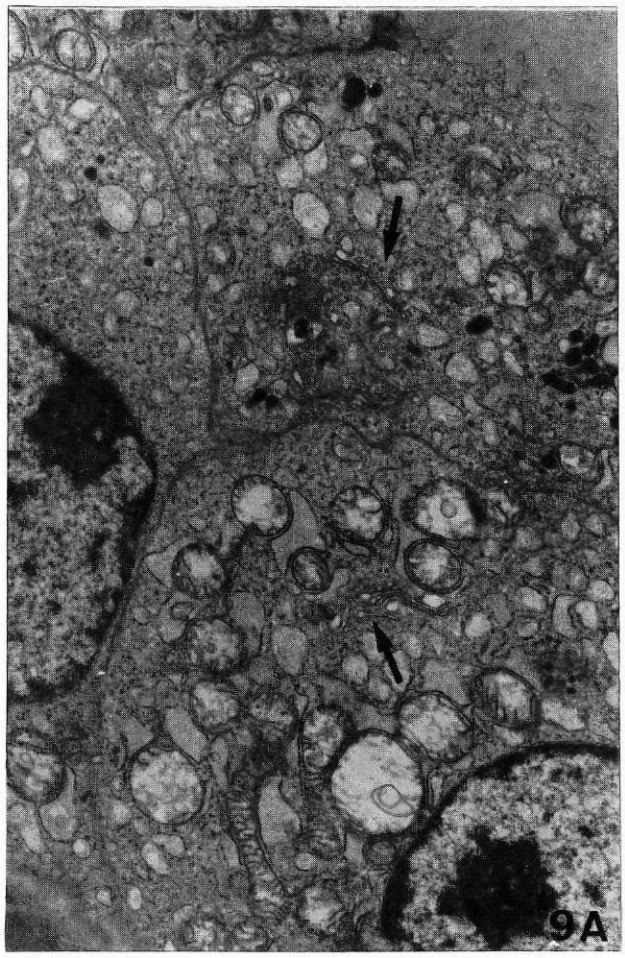


Fig. 7 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Células vesiculares ricas em mitocôndrias.*

A - Algumas mitocôndrias apresentam corpos lamelares (setas). Linfócito (L) entre células da vesícula tireoideia. 12.000x;

B - O aparelho de Golgi é aparente (seta pequena) e as microvilosidades bem desenvolvidas (seta grossa). Numerosos corpos densos no citoplasma da zona apical. 8.000x.





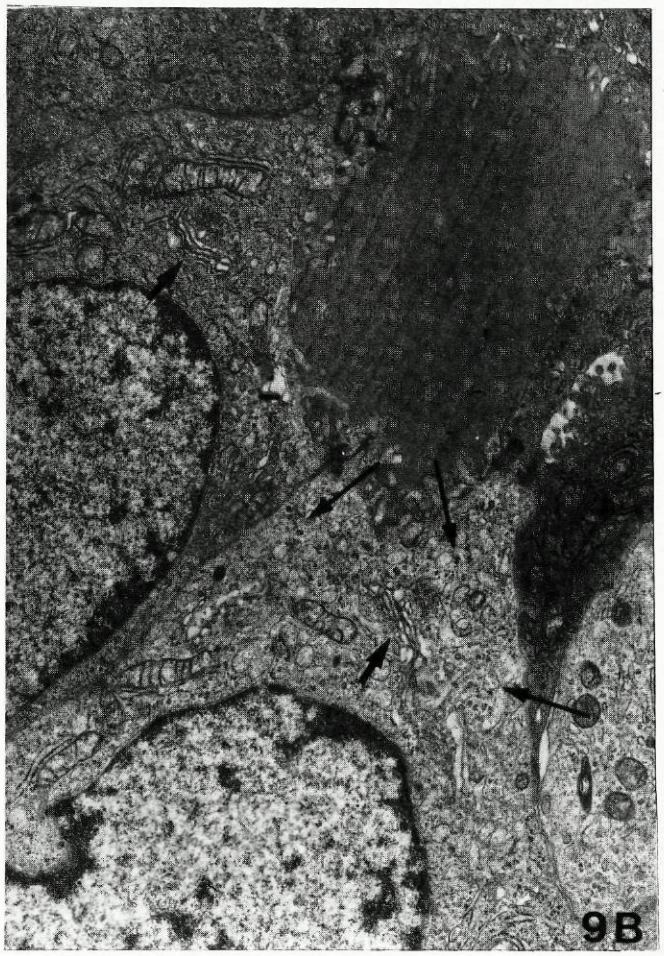


Fig. 8 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Células vesiculares ricas em retículo endoplasmático rugoso. O aparelho de Golgi é nítido (seta). Macrófago (M) no interior da vesícula tireoideia. 10.000x.*

Fig. 9 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Células vesiculares "não especializadas".*

A - Os princípais organitos citoplasmáticos são bem desenvolvidos. As setas apontam o aparelho de Golgi. 10.000x;

B - O aparelho de Golgi é nítido (setas pequenas), o retículo endoplasmático é pouco desenvolvido e notam-se polirribosomas livres (setas longas). 12.500x.

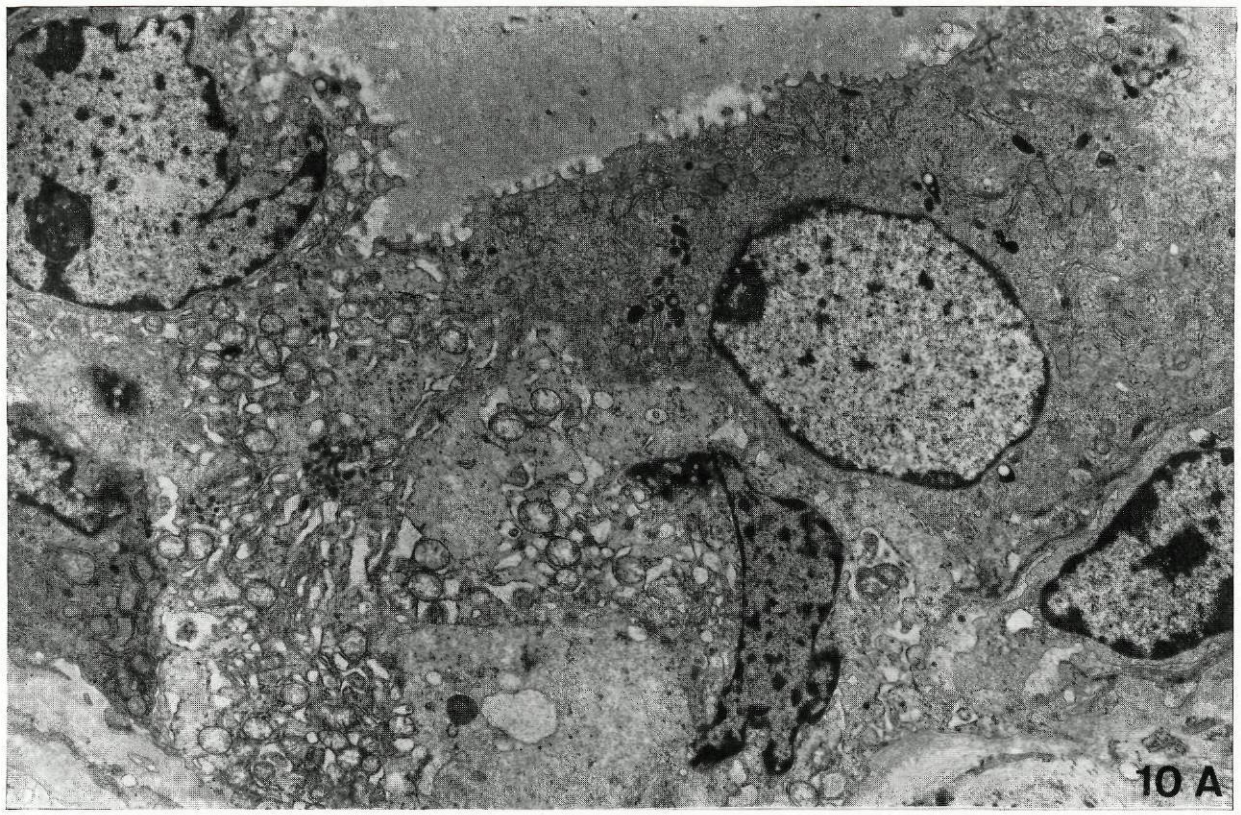




Fig. 10 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Vesículas tireoideias constituídas por células com diferentes características morfológicas. 8.000x*

Em B, nota-se um plasmócito (P) entre células vesiculares.

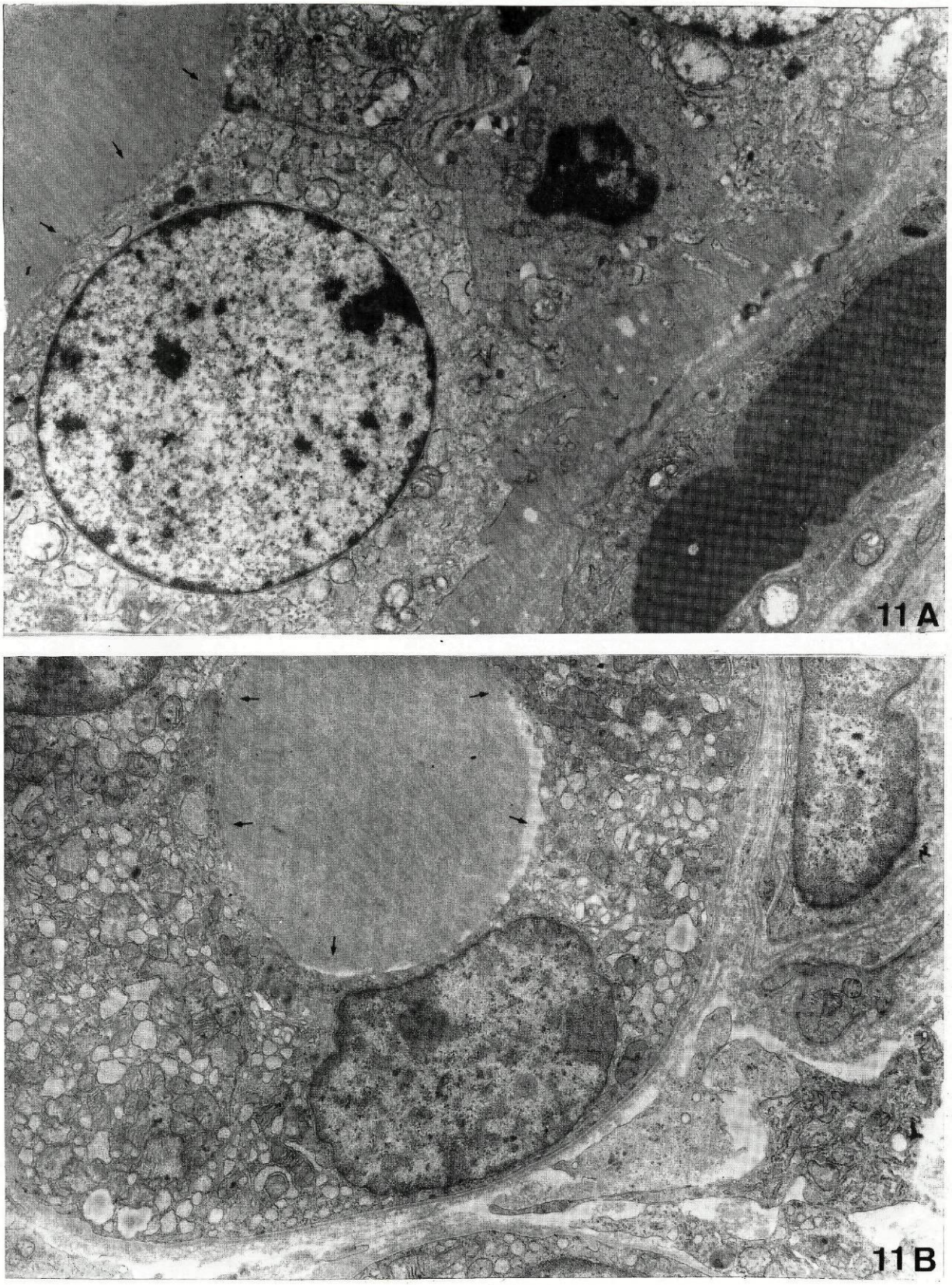
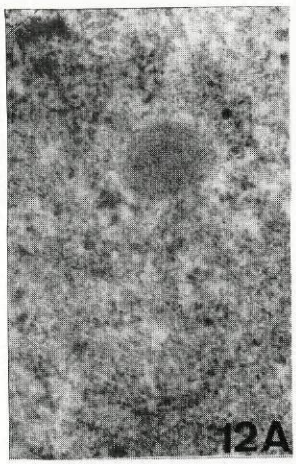
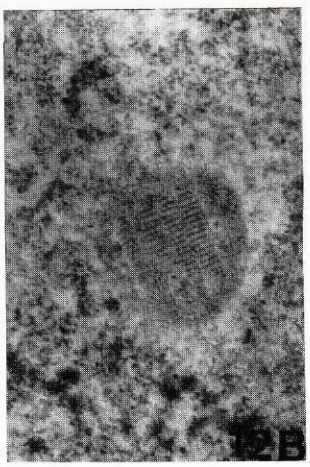
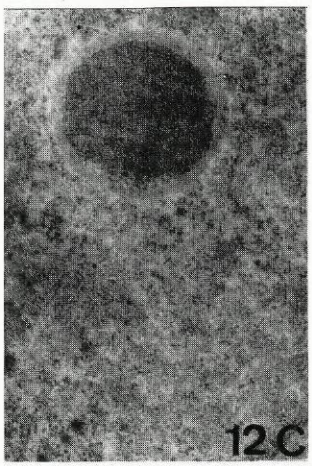
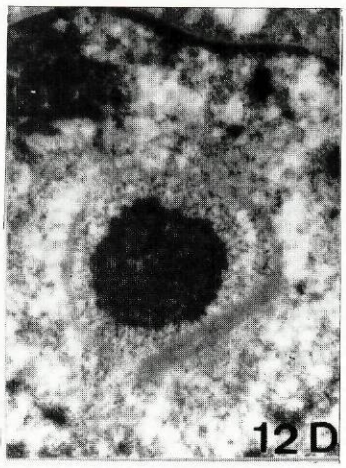


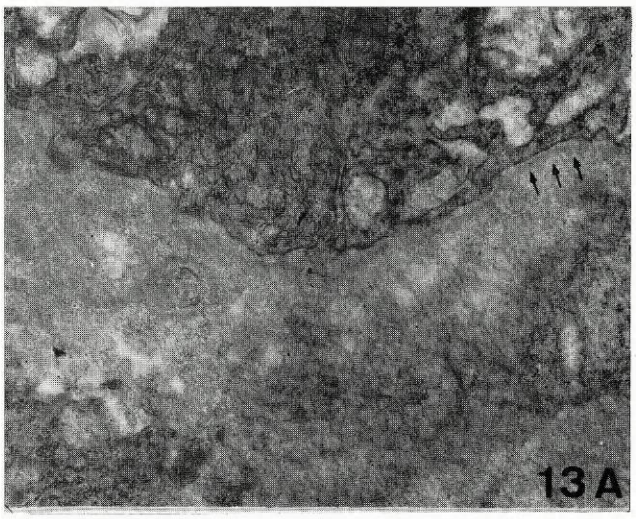
Fig. 11 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Superfície apical de células vesiculares.*
A - As microvilosidades (setas) são muito pequenas e em número reduzido. 10.000x;
B - Não se observam microvilosidades na superfície apical (setas). 8.000x.

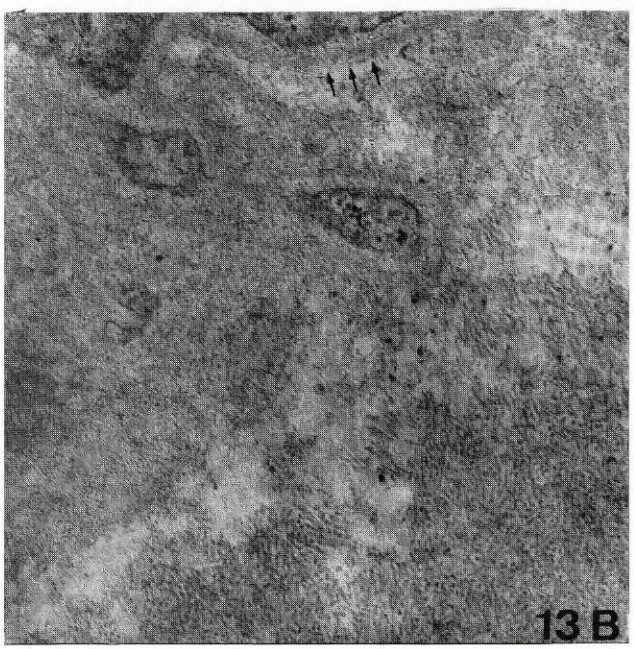












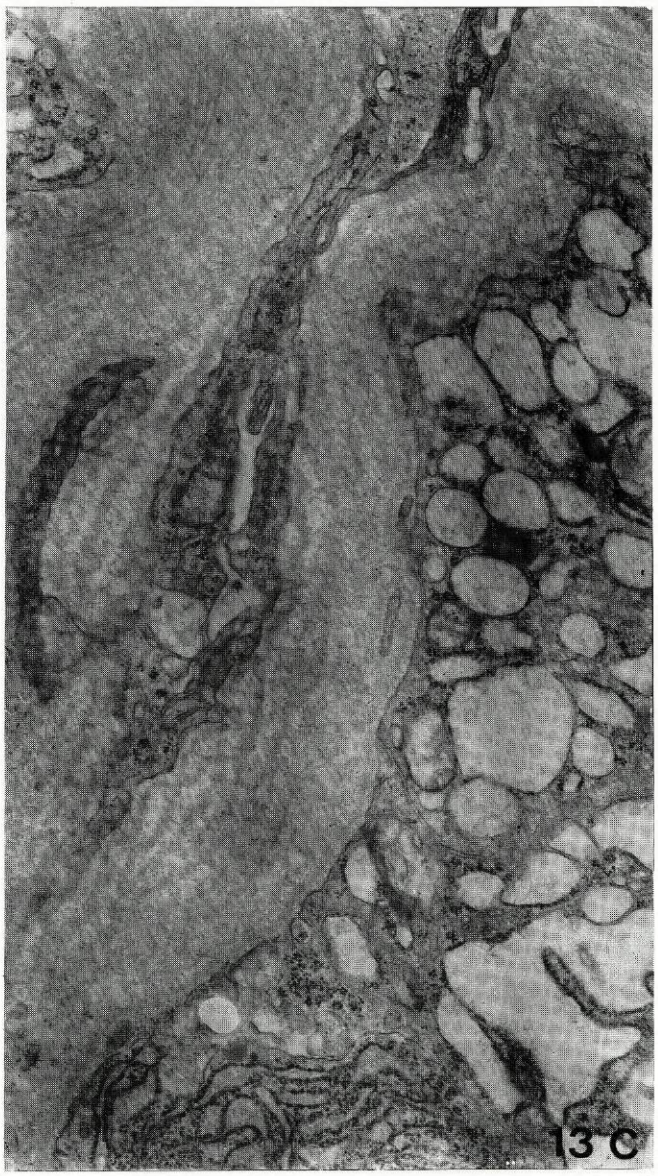


Fig. 12 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Corpos de inclusão nucleares.*

A - Corpo de inclusão simples. 30.000x;

B - Corpo de inclusão simples com estrutura paracristalina. 30.000x;

C - Corpo de inclusão complexo. 15.000x;

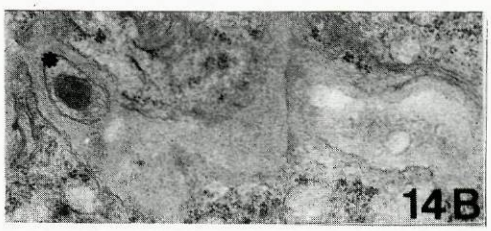
D - Corpo de inclusão complexo com estrutura paracristalina no córtex fibrilhar. 15.000x.

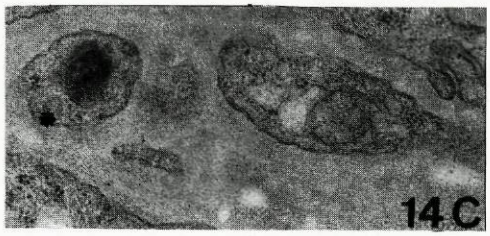
Fig. 13 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Interface epitélio-interstício.*

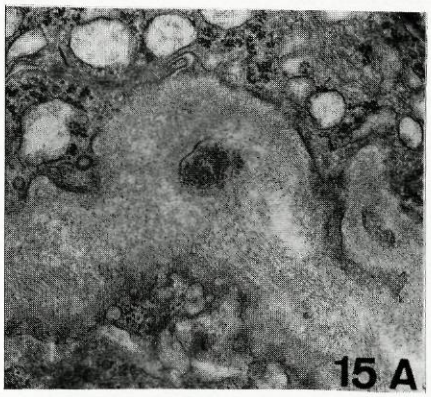
A e B - Em algumas áreas a lâmina basal é bem definida (setas) e noutras está em aparente continuidade com as microfibrilhas do interstício. 20.000x (A) e 45.000x (B);

C - Reduplicação da lâmina basal. 20.000x.

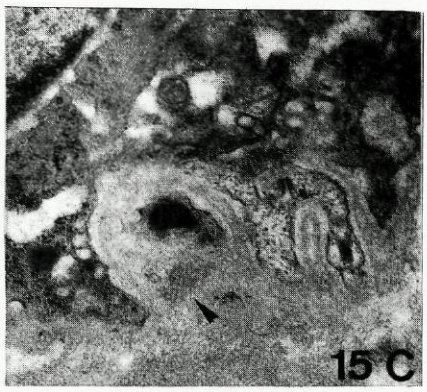






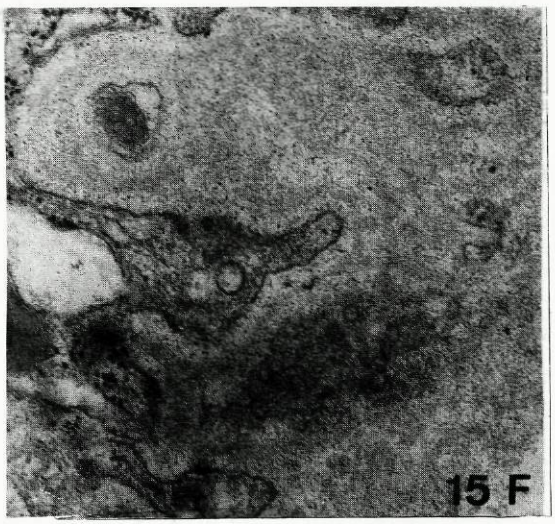


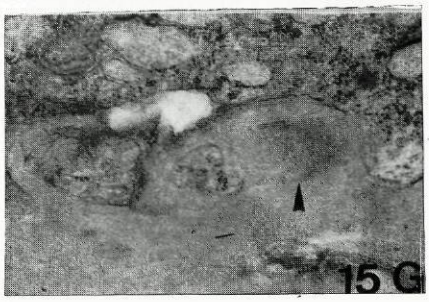












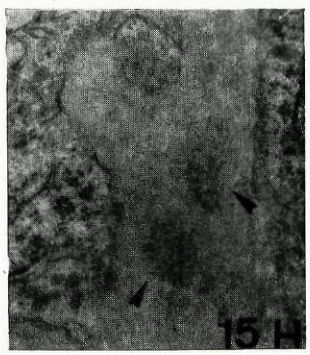




Fig. 14 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Projecções citoplasmáticas na superfície basal com estruturas electrondensas sugestivas de processo de "degradação" (asteriscos).*
A - 30.000x; B - 20.000x; C - 30.000x.

Fig. 15 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Diferentes aspectos das projecções citoplasmáticas, sugerindo processo evolutivo, com "dissolução" da membrana citoplasmática. Notar a coexistência de material granular (cabeças de seta) com aspecto de "depósitos".*
A, C, G, e I - 20.000x; B - 40.000x; D, E e H - 30.000x; F - 45.000x.

lhar de tipo imunocomplexo, situados junto da lâmina basal, constituiam um outro achado frequente - foram observados em 30 dos 32 casos, sendo em 22 casos muito nítidos. Estes "depósitos" apresentavam electrondensidade idêntica ou superior à da lâmina basal, localizavam-se para fora desta estrutura ("face" intersticial) e eram habitualmente mais frequentes nas áreas com células vesiculares de superfície basal sinuosa (Figs. 16,A-E). O seu número e dimensões eram variaveis e a sua distribuição, em cada caso, irregular. Não notámos relação entre a presença destes depósitos e a idade dos doentes (as idades estavam compreendidas entre 19 e 70 anos), o tipo de tireoidite (foram observados em 3 tireoidites focais), o padrão cito-arquitectural da tireoidite (presença em 13 casos de tireoidite com padrão morfológico de tipo indeterminado, em 15 de tipo oxifílico e em 2 de tipo hiperplástico) e o grau de infiltrado linfóide (3 tireoidites linfocíticas focais, 7 tireoidites linfocíticas difusas de grau I, 17 tireoidites linfocíticas difusas de grau II e 3 tireoidites linfocíticas difusas de grau III).

No interstício notavam-se ainda ocasionais "depósitos" de aspecto mais acentuadamente granular e de relação topográfica com lâmina basal menos constante do que os "depósitos" de tipo imunocomplexo (Figs. 17, A,B,C). A distinção entre estes dois tipos de "depósitos" não era, contudo, sempre nítida e em alguns "depósitos" coexistiam os dois aspectos (Figs. 17, F,G,H,). Verificou-se ainda que alguns destes "depósitos" granulares dispunham-se junto de projecções citoplasmáticas das células vesiculares, as quais apresentavam também, por vezes, estruturas electrondensas (Figs. 17, D,E).

Infiltrado Linfóide

No infiltrado reconheceram-se linfócitos, em várias fases de "diferenciação", plasmócitos, imunoblastos e macrófagos (Fig. 18,A). Observaram-se ainda algumas células com as características que são próprias das células reticulares dendríticas (Fig. 18,B). Os linfócitos e os plasmócitos eram as células predominantes, nomeadamente nas áreas junto das vesículas tireoideias, e frequentemente localizavam-se também entre as células vesiculares (Figs. 19, A,B). As células tireoideias situadas junto dos elementos linfo-plasmocitários não apresentavam, como já foi dito, alterações das suas características.

Alguns plasmócitos mostravam dilatação do retículo endoplasmático rugoso, formando vesículas de diâmetro relativamente grande e contendo material granular ou corpos hialinos esferoides.

Os macrófagos, que possuiam bastantes lisosomas e raros fagolisosomas, só ocasionalmente foram observados e localizavam-se sobretudo entre as células do infiltrado linfóide ou próximo de vesículas tireoideias. Idêntica localização foi percebida para as células reticulares dendríticas. Estas células foram reconhecidas pela sua forma irregular, em virtude de possuirem longos prolongamentos citoplasmáticos, e pelas características do citoplasma: pouco denso, com sistema tubulo-reticular bem desenvolvido, retículo endoplasmático rugoso em pequenos segmentos relativamente paralelos, polirribosomas livres abundantes e escassos lisosomas (Fig. 18,B).

Células Intravesiculares

Na cavidade de algumas vesículas tireoideias observavam-se ocasionalmente células livres: as células epiteliais eram muito raras, sendo mais frequentes os macrófagos e as células linfo-plasmocitárias.

As células linfo-plasmocitárias, quando existiam no interior das vesículas tireoideias, eram em número reduzido e a sua presença associava-se quase sempre a células da mesma natureza situadas entre as células epiteliais e/ou no interstício justavesicular.

Os macrófagos intravesiculares ocupavam normalmente toda ou quase toda a cavidade da vesícula (Fig. 20,A). Ocorriam quase sempre como elementos mononucleados, mas algumas células binucleadas foram também observadas. Os prolongamentos citoplasmáticos, por vezes longos, eram proeminentes, bem como os lisosomas que só raramente evidenciavam sinais francos de fagocitose. Dos restantes organitos citoplasmáticos, destacavam-se os perfis de retículo endoplasmático rugoso e, em algumas células, também as mitocôndrias e o aparelho de Golgi.

A superfície citoplasmática de macrófagos contíguos intravesiculares era quer regular

quer sinuosa, com prolongamentos digitiformes que se interpenetravam. Nestas áreas de "contacto" notavam-se raramente uniões de membrana que, por vezes, esboçavam estrutura desmosómica. Outras estruturas de membrana, de características peculiares e com semelhanças morfológicas com os desmosomas, foram também notadas. O seu comprimento era variável (0,4 μ a 3μ) e tinham uma espessura de 115 ± 23nm. Eram constituídas por duas faixas externas electrondensas sem filamentos intermediários convergentes, situadas ao nível das membranas citoplasmáticas e separadas por uma fenda de 58 ±21nm; na parte central desta fenda existia uma outra faixa electrondensa de 24 ±10nm de espessura (Figs. 20, B,C,D). Nos extremos destas estruturas juncionais o espaço intercelular por vezes alargava-se e esboçava uma pequena formação sacular.

As membranas citoplasmáticas de macrófagos contíguos nem sempre eram contínuas. Em algumas áreas tornavam-se imperceptíveis por aparente "dissolução", levando a junção do citoplasma das respectivas células.

III.B - Hiperplasia Difusa

Características Gerais das Células Vesiculares

O aspecto ultrastrutural mais saliente das células tireoideias era dado pela exuberância do retículo endoplasmático rugoso. Esta proeminência era mais acentuada nas células dos casos incluídos no grupo I e normalmente acompanhava-se de um aparelho de Golgi muito bem desenvolvido, notando-se também em algumas células abundantes corpos densos lisosómicos na parte apical do cito plasma (Fig. 21, A).

Nas células tireoideias do grupo II o retículo endoplasmático rugoso era igualmente o organito predominante; o aparelho de Golgi notava-se também frequentemente, mas sem a exuberância patenteada nas células do grupo I (Fig. 21,B).

Esta diminuição do predomínio do retículo endoplasmático rugoso acentuava-se nas células do grupo III, onde os elementos sem proeminência de um determinado tipo de organito eram mais comuns.

Características da Superfície Apical das Células Vesiculares

As microvilosidades longas e numerosas constituíam, juntamente com a exuberância do retículo endoplasmático rugoso, um dos aspectos ultrastruturais mais característico das células tireoideias dos casos incluídos no grupo I. No grupo III, pelo contrário, predominavam as célula tireoideias com microvilosidades pequenas e espaçadas. As células tireoideias do grupo II apresentavam características intermédias: predominavam as células com microvilosidades bem desenvolvidas, mas existiam, muito mais frequentemente que no grupo I, células de superfície apical com microvilosidades relativamente apagadas.

Características dos Núcleos das Células Vesiculares

Os núcleos das células vesiculares eram arredondados ou de perfil ligeiramente irregular, com heterocromatina reduzida e nucléolos pequenos. Os corpos de inclusão eram raros e apenas se notaram corpos simples.

Características da Interface Epitélio-Interstício

O aspecto morfológico da superfície basal das células vesiculares não era uniforme: a superfície tanto se apresentava relativamente lisa como patenteava projecções citoplasmáticas de dimensões diversas. Estas características foram observadas nos 3 grupos histológicos, embora no grupo I as projecções citoplasmáticas fossem mais numerosas e exuberantes, e se notasse uma atenuação deste aspecto no grupo III.

A lâmina basal das células vesiculares era contínua e ocasionalmente apresentava-se reduplicada. A sua definição era deficiente em algumas áreas, sobretudo naquelas em que a superfície basal da célula vesicular se apresentava mais irregular e no interstício existia abundante material microfibrilhar (Fig. 22,A).

Os capilares sanguíneos mantinham uma íntima relação topográfica com as vesículas tireoideias, principalmente nos casos do grupo

I. Nos outros grupos esta relação era menos saliente e observava-se frequentemente um aumento do interstício entre aquelas estruturas.

Em todos os casos estudados foram observadas alterações nas projecções citoplasmáticas, caracterizadas nomeadamente por aquisição de estrutura electrondensa lamelar ou granular (Figs. 22,A,B,C). Estas alterações eram comuns nos grupos I e II, sobretudo em áreas de interstício alargado e rico em microfibrilhas. Em algumas destas projecções citoplasmáticas notava-se uma aparente "dissolução" da membrana citoplasmática com "libertação" para o interstício do material contido na projecção (Figs. 22, D,E).

Em 4 casos (2 do grupo I e 2 do grupo II) observaram-se acumulações de material grânulo-fibrilhar, junto da lâmina basal, morfologicamente semelhantes a "depósitos" de tipo imuno-complexo (Figs. 23, A,B). O infiltrado linfóide era reduzido (grau I) em 3 destes casos, sendo no caso restante abundante (grau III). Neste último caso os "depósitos" de tipo imuno-complexo eram relativamente frequentes. Nos restantes 9 casos (excepto em 2 casos do grupo I) foram também notados "depósitos" granulares ou grânulo-fibrilhares, mas de características menos bem definidas do que as dos referidos "depósitos" de tipo imuno-complexo.

No interstício, normalmente próximo da lâmina basal, foram observadas ocasionais acumulações de material granular, mais grosseiro que o dos "depósitos" de tipo imuno-complexo (Figs. 23, C,D). Algumas imagens sugeriam uma relação destes depósitos com projecções citoplasmáticas, sendo aparentes em algumas destas projecções estruturas electrondensas (Fig. 23,E).

Estas características da interface epitélio-interstício constituiam os achados ultrastruturais mais relevantes e eram idênticas às que foram observadas na tireoidite linfocítica.

III.C - Rins de Necrópsias

Apesar da deficiente preservação do tecido renal, foi possível identificar as principais estruturas glomerulares. A lâmina basal - principalmente o componente lâmina densa - apresentava-se muito nítida, o que permitia reconhecer facilmente a área mesangial e localizar os espaços vascular e urinário.

Em todos os casos estudados a lâmina basal glomerular mantinha íntegra a sua morfologia e não se observaram estruturas com características sugestivas de "depósitos" de tipo imunocomplexo.

III.D - Súmula dos Resultados

III.D1 - Tireoidite Linfocítica

- A tireoidite linfocítica focal e a tireoidite linfocítica difusa têm características ultrastruturais sobreponíveis.

- É possível individualizar alguns tipos morfológicos de células vesiculares, mas a variabilidade da morfologia constitui um dos aspectos mais salientes.

- As microvilosidades da superfície apical das células vesiculares são frequentemente pequenas.

- A superfície basal das células vesiculares tem aspecto variável e apresenta frequentes projecções citoplasmáticas.

- Nas projecções citoplasmáticas observam-se, por vezes, estruturas electrondensas sugestivas de processo "degradativo".

- Junto da lâmina basal das células vesiculares observam-se frequentemente "depósitos" de tipo imunocomplexo. O número e as dimensões destes "depósitos" são variáveis.

- A maior parte das células livres no interior das vesículas tem características de macrófagos.

III.D2 - Hiperplasia Difusa

- Nas células vesiculares o retículo endoplasmático rugoso é em geral muito exuberante.

- As microvilosidades das células vesiculares são longas e numerosas.

- Estes aspectos morfológicos atenuam-se à medida que as células diminuem de altura e as vesículas aumentam de diâmetro.

- Na área basal das células vesiculares existem projecções citoplasmáticas, algumas com estruturas electrondensas de aspecto "degradativo".

- Observam-se "depósitos" de tipo imunocomplexo junto da lâmina basal das células vesiculares.

- As características da interface epitélio-interstício são idênticas às da tireoidite linfocítica.

III.D3 - Rins de Necrópsias

- Não se observam depósitos glomerulares de tipo imunocomplexo.

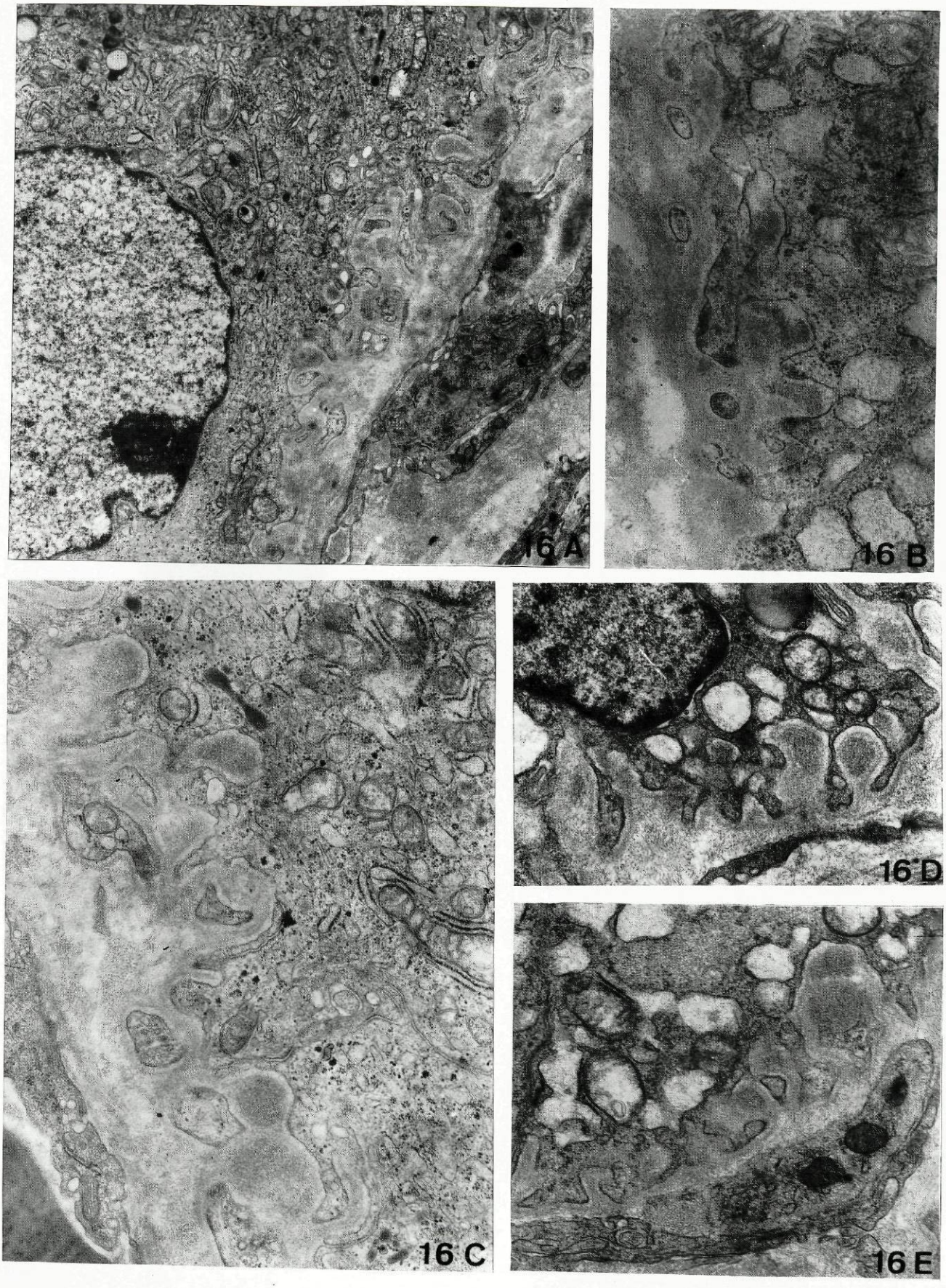


Fig. 16 - ***Tireoidite linfocítica:*** *"Depósitos" de tipo imunocomplexo, junto da lâmina basal.*
A - 10.000x; B - 30.000x; C, D e E - 20.000x.

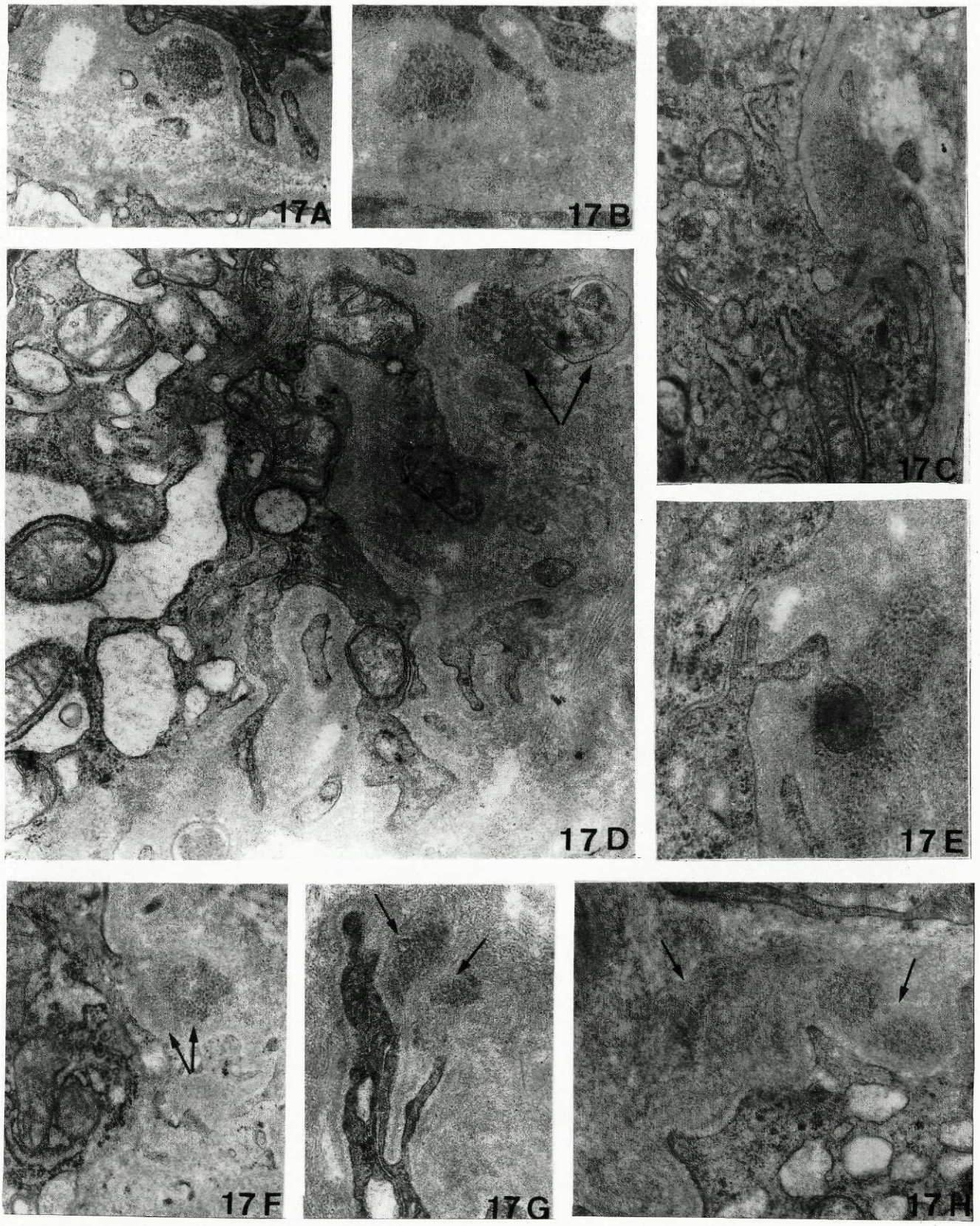


Fig. 17 - ***Tireoidite linfocítica:*** *"Depósitos" de material granular.*

Localização junto da lâmina basal (A, B e C) e de projecções citoplasmáticas (D e E). Associação a "depósito" tipo imunocomplexo (F) e distinção pouco nítida com este tipo de "depósitos" (G e H).

A, C e F - 20.000x; B, D, G e H - 30.000x; E - 40.000x.

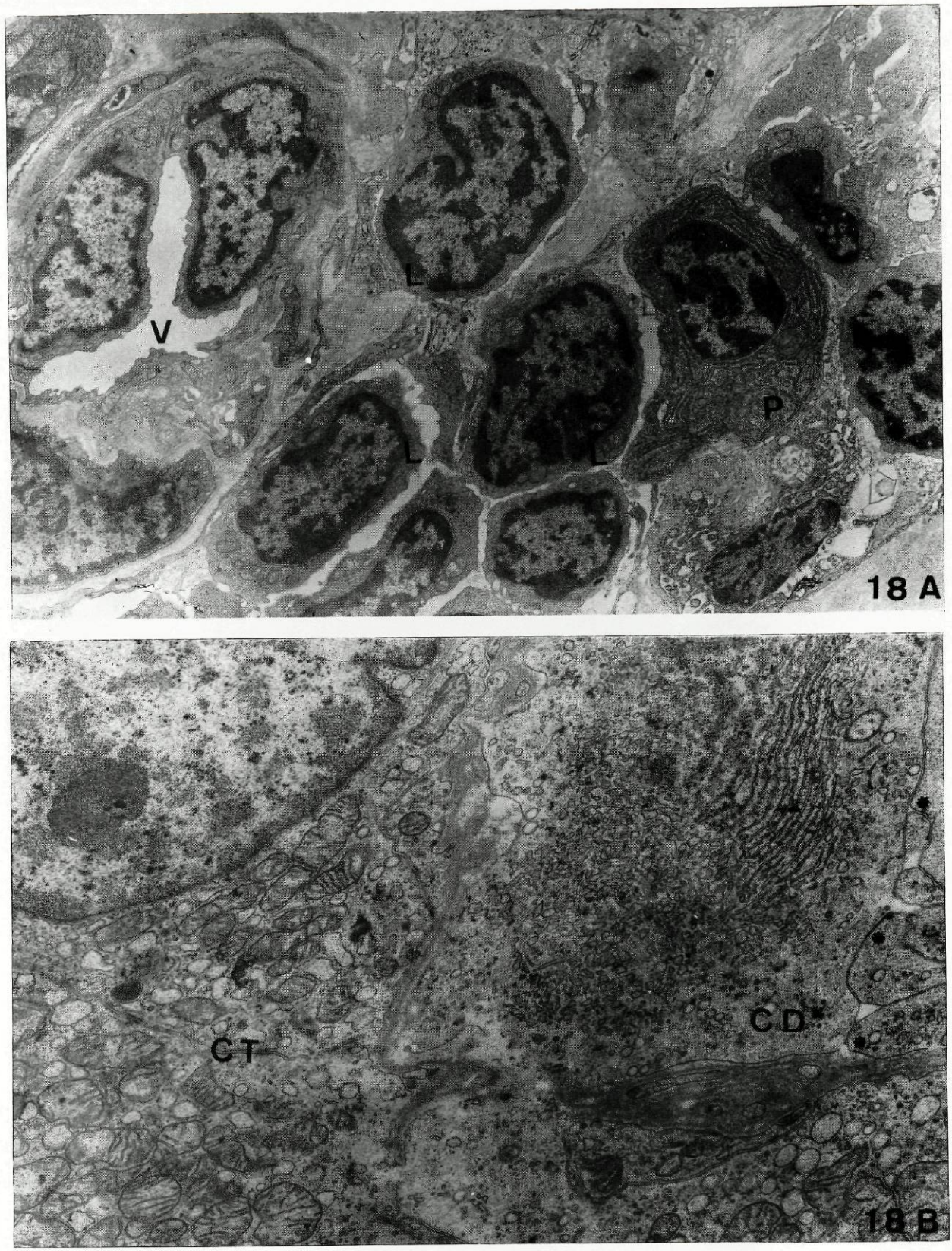


Fig. 18 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Infiltrado linfóide.*

A - Identificam-se vários linfócitos (L) e um plasmócito (P). Vaso sanguíneo (V), tipo vénula pós-capilar. 8.000x;

B - Célula dendrítica (CD) de citoplasma com sistema retículo-tubular bem desenvolvido. Notar prolongamentos citoplasmáticos de célula dendrítica (asteriscos) e parte de duas células vesiculares (CT). 12.500x.

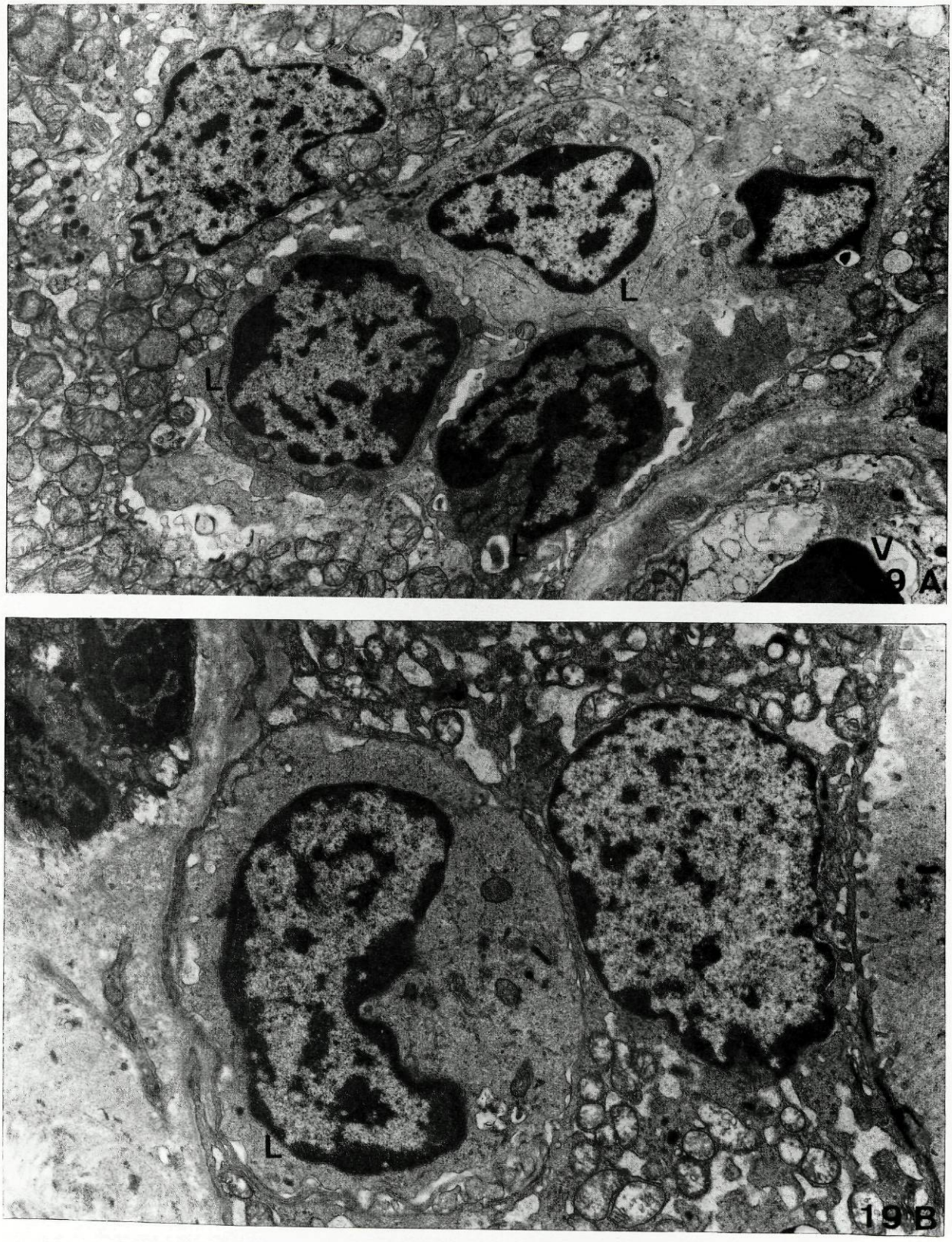
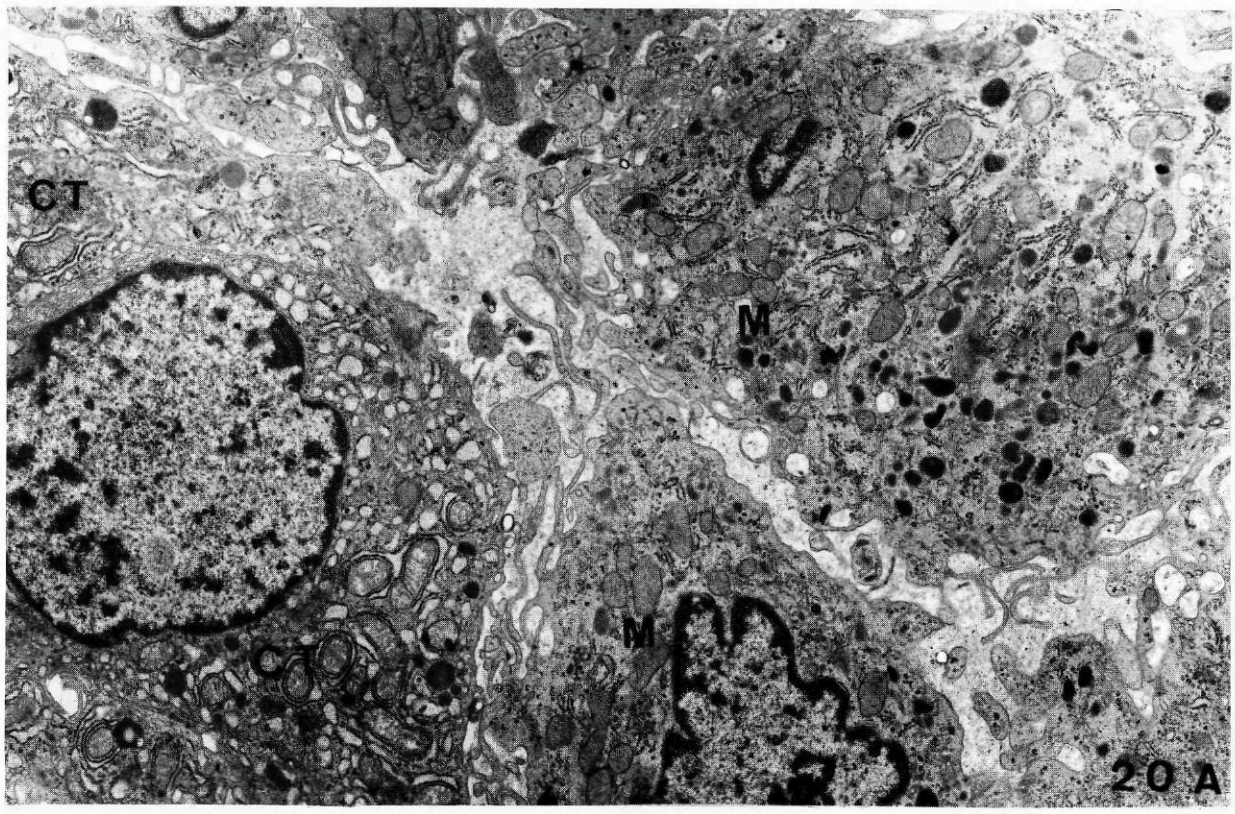


Fig. 19 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Células do infiltrado, com características de linfócitos (L), entre as células vesiculares. Em A, nota-se ainda capilar sanguíneo (V).*
A - 10.000x; B - 12.000x.





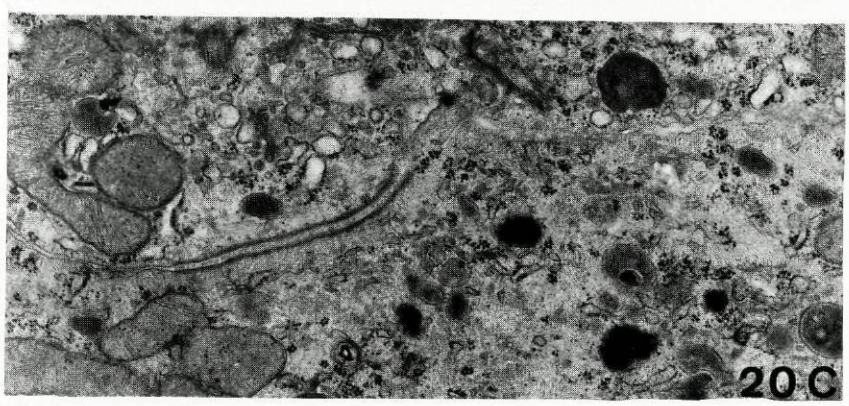




Fig. 20 - ***Tireoidite linfocítica:*** *Características de macrófagos intravesiculares.*

A - Macrófagos (M) com longos prolongamentos citoplasmáticos e numerosos corpos densos lisosómicos. Observa-se ainda parte de duas células vesiculares (CT). 10.000x;

B - Macrófagos contíguos com prolongamentos citoplasmáticos digitiformes (asteriscos) e com junções de membranas semelhantes a desmosomas (setas). 15.000x;

C e D - Pormenores das junções de membrana. C - 20.000x; D - 40.000x.

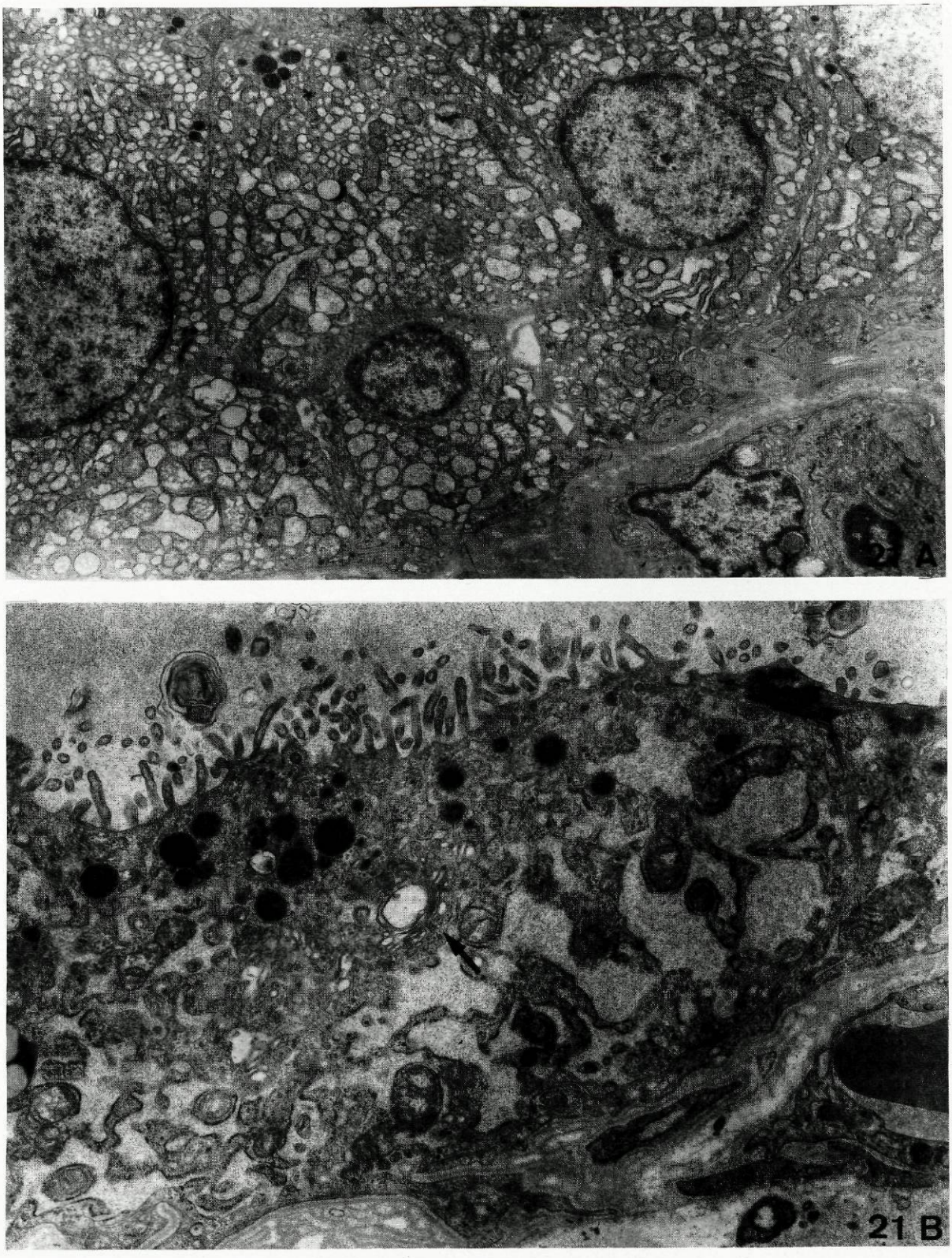


Fig. 21 - ***Hiperplasia difusa:*** *Características das células vesiculares (grupos I e II).*
A - Grupo I: Células vesiculares com retículo endoplasmático rugoso muito abundante. 10.000x;
B - Grupo II: O retículo endoplasmático rugoso é menos exuberante que em A. O aparelho de Golgi (seta) é nítido, existem abundantes corpos densos lisosómicos e as microvilosidades são longas e numerosas. 16.000x.

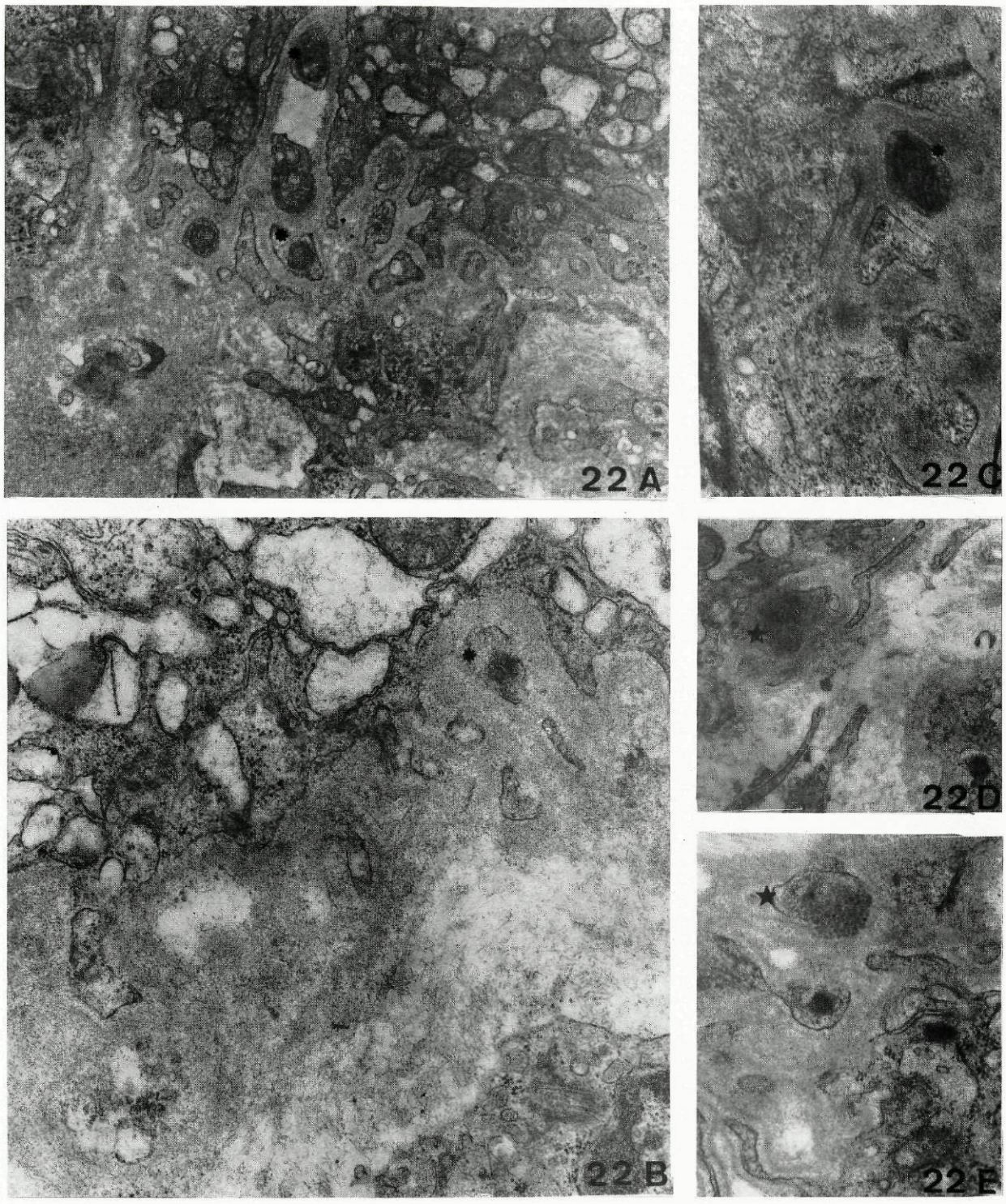


Fig. 22 - ***Hiperplasia difusa:*** *Características da interface epitélio-interstício.*
A - A superfície basal da célula vesicular é sinuosa e apresenta projecções citoplasmáticas, algumas com material electrondenso (asteriscos). 16.000x;
B - Lâmina basal em aparente continuidade com as microfibrilhas do interstício. Notar projecção citoplasmática com estrutura electrondensa de aspecto "degradativo" (asterisco). 30.000x;
D e E - Aspectos "evolutivos" de projecções citoplasmáticas, sugerindo "libertação" de material granular para o interstício (estrelas). D - 20.000x; E - 30.000x.

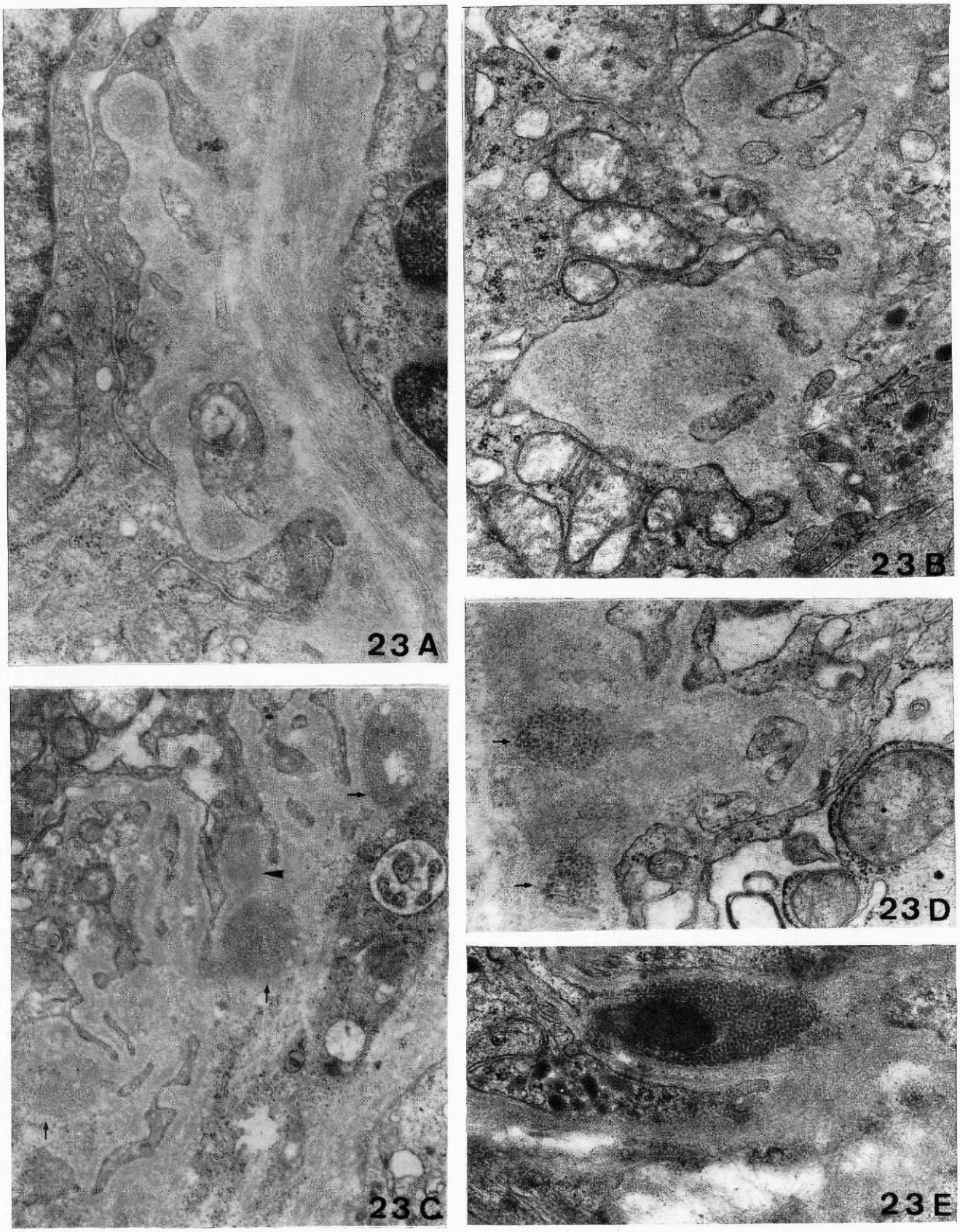


Fig. 23 - ***Hiperplasia difusa:*** *"Depósitos" junto da lâmina basal das células vesiculares.*
A e B - "Depósitos" de tipo imunocomplexo. 30.000x;
C - "Depósitos" granulares (setas) e "depósito" de tipo imunocomplexo (cabeça de seta). 20.000x;
D - "Depósitos" granulares (setas) no interstício microfibrilhar. 30.000x;
E - " Depósito" granular a envolver projecção citoplasmática com estrutura electrondensa. 30.000x.

DISCUSSÃO

A - LIMITAÇÕES DO "MATERIAL E MÉTODOS" E DOS CRITÉRIOS UTILIZADOS

O termo "tireoidite" é utilizado para designar um grupo de doenças tireoideias com características clínicas, morfológicas e patogénicas muito distintas. Nuns casos a natureza inflamatória da doença é imediatamente reconhecida, como na tireoidite tuberculosa, noutros tal natureza é muito provável, como na tireoidite subaguda de De Quervain, cuja etiologia vírica é apoiada pela evolução clínica e pelos aspectos epidemiológicos da doença *(20, 239)*.

Na forma mais comum de tireoidite, a tireoidite linfocítica, a natureza inflamatória da doença é, porém, menos clara: o infiltrado linfóide sugere processo inflamatório, mas é discutível se a imunopatogénese da "doença", cujos mecanismos estão longe de ser conhecidos, justificará a sua inclusão no grupo das tireoidites. Este problema nosológico não nos parece contudo muito importante, pois é pacífico que com a designação de tireoidite linfocítica se pretende identificar uma alteração tireoideia de natureza auto-imune que se acompanha de infiltrado linfóide da glândula.

E comum identificar a tireoidite linfocítica com a tireoidite (doença) de Hashimoto *(124, 187, 211, 239)*. Se atendermos à descrição efectuada por Hashimoto, em 1912 *(127)*, verificamos que na realidade esta descrição só corresponde a alguns casos de tireoidite linfocítica. Por outro lado, o grau de infiltrado linfóide na glândula é muito variável: se nuns casos o envolvimento da glândula pelo infiltrado é quase total, noutros o infiltrado reduz-se a alguns folículos linfóides dispersos no parênquima tireoideu e entre estes dois extremos existem tantas situações que o seu conjunto quase forma um espectro continuo.

Conforme referimos no capitulo de "Material e Métodos", considerámos dois grupos: **tireoidite linfocítica difusa** que, à semelhança de vários autores, identificámos com a tireoidite de Hashimoto, independentemente de as características do tecido tireoideu corresponderem ou não às descritas inicialmente por Hashimoto *(187, 211, 239)* e **tireoidite linfocítica focal.** A separação entre estas duas formas foi definida arbitrariamente

por não termos podido estabelecer, nem tão pouco termos encontrado na literatura, critérios que possibilitassem uma distinção inequívoca.

A glândula tireoideia apresenta frequentemente infiltrado linfóide focal, o que levanta o problema da sua interpretação. É discutível se a sua presença traduz sempre patologia auto-imune. Nestas situações é fundamental, mais do que quando o infiltrado linfóide é difuso, o conhecimento de outros dados, nomeadamente o título de anticorpos anti-tireoideus, para a formulação de um juízo diagnóstico no caso concreto.

Na selecção do material para o presente estudo debatemonos com o problema da valorização do infiltrado linfóide focal, sobretudo porque não possuíamos informações sobre o título de anticorpos antitireoideus que nos orientassem nas nossas decisões. Adoptámos também aqui um critério arbitrário, dependente do número de folículos linfóides, o qual acabou por se revelar operacional, embora não tenha resolvido de forma totalmente satisfatória o problema da classificação das lesões nodulares. Como é bem conhecido, existem múltiplas situações em que o infiltrado linfóide focal coexiste com outra patologia tireoideia, nomeadamente bócio multinodular e carcinoma papilar *(187)*. Nos casos em que havia patologia nodular, e como tentativa para ultrapassar de forma coerente esta dificuldade, decidimos fazer a avaliação do infiltrado linfóide no parênquima tireoideu afastado das lesões coexistentes, segundo os critérios que havíamos estabelecido para os outros casos.

B - TIREOIDITE LINFOCÍTICA DIFUSA "Versus" TIREOIDITE LINFOCÍTICA FOCAL.

No âmbito da relação entre a tireoidite linfocítica focal e a tireoidite linfocítica difusa, duas questões poderão ser levantadas:

1ª — A tireoidite linfocítica focal e a tireoidite linfocítica difusa serão duas formas morfológicas de apresentação do mesmo processo auto-imune?

2ª — A tireoidite linfocítica focal será uma forma menos evoluída da tireoidite linfocítica, com possibilidade de evoluir para tireoidite linfocítica difusa?

A resposta que vamos procurar dar à primeira questão fundamenta-se em argumentos de ordem morfológica e de ordem imunológica.

Sob o ponto de vista morfológico, a tireoidite linfocítica focal e a tireoidite linfocítica difusa não diferem significativamente. As alterações citoarquitecturais que descrevemos na tireoidite linfocítica difusa foram observadas no parênquima tireoideu envolvido pelo processo de tireoidite linfocítica focal, sendo as diferenças mais quantitativas do que qualitativas.

Ainda sob o ponto de vista da caracterização morfológica da tireoidite linfocítica, convém notar que o envolvimento da glândula pelo infiltrado linfóide não é uniforme: em alguns casos o padrão de envolvimento pesou na decisão tomada sobre a classificação em forma difusa ou focal. Esta heterogeneidade da disposição do infiltrado linfóide justifica ainda que em 6 casos de tireoidite linfocítica difusa e em 4 casos de tireoidite linfocítica focal tivéssemos considerado a existência de um envolvimento que denominámos de "segmentar".

Mais importantes que os argumentos já aduzidos são, contudo, os resultados do estudo ultrastrutural. As características ultrastruturais eliminares são sobreponíveis nas duas formas de tireoidite linfocítica, o que corrobora as informações já fornecidas pelo estudo em microscopia de luz. Essa semelhança morfológica é, aliás, particularmente nítida na zona de fronteira epitélio-

-interstício. Com efeito, tanto na tireoidite linfocítica focal como na tireoidite linfocítica difusa observam-se estruturas junto da lâmina basal que, sob o ponto de vista morfológico, se assemelham a "depósitos" de tipo imuno-complexo. Admitindo esta natureza dos "depósitos", temos pois um dado morfológico que aponta para uma interligação de base imunológica entre as duas formas de tireoidite linfocítica.

Esta interligação imunológica entre a tireoidite linfocítica focal e a tireoidite linfocítica difusa é ainda reforçada pelos títulos de anticorpos anti-tireoideus. Em material de autópsia encontrou-se uma correlação entre a presença de infiltrados linfóides focais, na glândula tireoideia, e a detecção de anticorpos anti-tireoideus no sangue dos pacientes *(218, 341)*. Este facto constitui, pois, mais um argumento a favor da filiação da tireoidite linfocítica focal numa situação de patologia auto-imune da glândula tireoideia, semelhante à da tireoidite linfocítica difusa.

A segunda questão é um corolário da primeira. Embora aceitando de um modo pacífico que a tireoidite linfocítica focal é uma forma de tireoidite auto-imune, desconhece-se a sua evolução temporal, sobretudo em termos morfológicos. São conhecidas flutuações, ao longo do tempo, de parâmetros imunológicos e funcionais de tireoidite linfocítica focal e sabe-se que alguns casos poderão evoluir para hipotireoidismo clínico *(234)*. Ignora-se, contudo, se essas variações são acompanhadas de alteração da expressão morfológica da tireoidite, parecendo, pelo menos em alguns casos, que a evolução para hipotireoidismo nada tem a ver com o infiltrado linfóide *(112, 113, 129, 312)*.

Na literatura são escassas e contraditórias as referências quanto à possibilidade de a tireoidite linfocítica focal evoluir para uma forma difusa. Lindsay e colab *(187)*, Woolner e colab *(333)* e Meissner *(211)* admitem que a tireoidite linfocítica focal seja uma fase precoce da tireoidite linfocítica difusa, mas não comprovam esta hipótese com factos morfológicos. Harland e colab *(123)*, por outro lado, em casos de reoperação de tireóides com lesões de tireoidite linfocítica, não encontraram evidência suficiente para substanciar essa evolução. Em situações de doença de Graves admite-se, no entanto, que o infiltrado linfóide tenha relação com o tempo de evolução da doença *(95)*.

No estudo que efectuámos em material de necrópsias, as idades dos pacientes com tireoidite linfocítica focal estavam compreendidas entre 18 e 90 anos. A inexistência de uma correlação entre o grau de infiltrado linfóide e a idade dos doentes é sobretudo realçada pelos resultados do estudo efectuado em material de exérese cirúrgica, tendo-se verificado nomeadamente que as idades médias dos pacientes com tireoidite linfocítica focal (44 ± 11 anos) e com tireoidite linfocítica difusa (45 ± 13 anos) não eram significativamente diferentes, assim como era sobreponível a distribuição das duas formas de tireoidite linfocítica por períodos etários. Estes resultados coadunam-se ainda com o facto de não haver uma relação significativa entre a idade dos pacientes e a presença de anticorpos anti-tireoideus circulantes *(126, 218)*.

Do que acaba de ser exposto conclui-se haver dados que apontam para uma relativa estabilidade morfológica da tireoidite linfocítica focal. Nesta perspectiva deverá também ser interpretada a ausência de fronteiras entre a tireoidite linfocítica focal e a tireoidite linfocítica difusa. Em termos teóricos, e "jogando" no campo das hipóteses, é contudo plausível que o grau de infiltrado linfóide na tireoidite linfocítica possa variar no tempo, já que esse infiltrado é, em nossa opinião, a expressão de um processo dinâmico em que intervêm, não só o sistema imunológico, mas também o próprio tecido tireoideu.

C - CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DA TIREOIDITE LINFOCÍTICA

A descrição das características morfológicas da tireoidite de Hashimoto pelos autores consagrados *(77, 211, 224, 239, 259, 267)* faz-nos pensar que estamos perante uma entidade de morfologia muito constante e típica. Efectivamente, é comum realçar-se, no domínio da macroscopia, o aumento de volume de toda a glândula, por vezes dum modo assimétrico, a consistência firme, o aspecto lobulado e a cor rósea ou branco-amarelada da superfície de corte. Como características histológicas, aponta-se a transformação oxifílica do epitélio tireoideu e o abundante infiltrado linfóide, com centros germinativos e plasmócitos.

Esta descrição clássica da tireoidite de Hashimoto adapta-se, conforme já referimos, apenas a alguns casos de tireoidite linfocítica difusa, pelo que não pode ser considerada como a mais adequada. A nossa experiência permite-nos avançar que não existe um padrão morfológico único na tireoidite linfocítica — aliás, como tem sido realçado em outros trabalhos de revisão *(187, 333, 338)*.

Já fizemos notar que o grau de infiltrado linfóide, bem como a sua disposição, são variáveis. Neste momento pretendemos destacar outros aspectos morfológicos de tireoidite linfocítica: as características das células tireoideias e a arquitectura da glândula.

As células das vesículas tireoideias não obedecem a um **padrão morfológico** típico e muito menos único. As células oxifílicas nem sempre estão presentes, pelo menos em quantidade significativa, e, por outro lado, não são exclusivas da tireoidite linfocítica. É ainda frequente observar-se em áreas mais ou menos extensas da tireoide de "doentes" com tireoidite linfocítica, uma estrutura vesicular morfologicamente semelhante à do parênquima tireoideu normal, assim como não é raro observar-se um padrão sugestivo de hiperplasia. A presença de grupos de vesículas com epitélio achatado e preenchidas por colóide não é, também, um achado excepcional.

Esta variabilidade justifica que, por motivos de facilidade de apresentação e de sistematização, se tente (arbitrariamente) constituir grupos morfológicos com alguma homogeneidade. Tal procedimento certamente escamoteia o facto de as fronteiras entre os vários grupos serem mal definidas e pode sugerir, por outro lado, a ideia de um processo lesional estático. Ora, do processo de tireoidite linfocítica temos, como já afirmámos uma visão dinâmica, em que a variabilidade das características morfológicas do tecido tireoideu, constituindo um espectro relativamente contínuo, é a sua, de certo modo, expressão morfológica.

As características morfológicas da estrutura vesicular tireoideia sugerem a existência de uma correlação, ainda que não perfeita, com determinadas situações funcionais. Tal correlação é no entanto difícil de estabelecer, tanto mais que são notórias as limitações da morfologia na avaliação dos estudos funcionais das células tireoideias.

É reconhecido que na tireoidite linfocítica as células tireoideias manifestam alterações funcionais, nomeadamente no que se refere ao metabolismo do iodo *(39, 153, 167, 224, 319, 327, 340)*. Estas alterações não implicam necessariamente modificação da morfologia das células tireoideias *(150, 151, 216, 284, 285, 300)*. Não surpreende, pois, que na tireoidite linfocítica a estrutura vesicular possa ser sobreponível à da tireoide normal.

Embora os doentes com tireoidite linfocítica só ocasionalmente manifestem sinais de hipotireoidismo, é comum apresentarem aumento dos níveis séricos da TSH *(36, 91, 319)*. Verifica-se, pois, que a glândula tireoideia está submetida a estimulação prolongada que, se por um lado conduz à compensação do hipotireoidismo (analítico, porque clinicamente nem sempre se manifesta), por outro lado poderá explicar o aparecimento de um padrão morfológico de hiperplasia.

Mais difícil de explicar é a **transformação oxifílica** das células tireoideias. As células oxifílicas não são exclusivas da glândula tireoideia *(8, 48, 231)* e, nesta glândula, podem ser observadas

em situações muito diversas: neoplasias *(31, 77, 132, 259, 315)*, hiperplasia difusa (doença de Graves) *(178, 185)*, bócios nodulares *(77, 259)*, tireoides de pessoas idosas *(254)* e, obviamente, tireoidites linfocíticas. Se excluirmos as neoplasias, facilmente se verifica que entre as restantes situações existe um elemento comum: a estimulação prolongada da glândula. Nas paratireoideias nota-se também que as células oxifílicas são mais frequentes nos casos em que existe uma estimulação persistente destas glândulas *(48)*.

Tem sido salientado que nas tireoidites linfocíticas dos jovens não é comum observar-se transformação oxifílica significativa *(77, 211, 224, 239)*. Os nossos resultados evidenciam também esta característica, como se depreende do facto de a idade dos "doentes" com tireoidite linfocítica difusa e acentuada oxifília ser significativamente superior à dos "doentes" sem oxifília ou com oxifília pouco importante nas lesões de tireoidite. Ainda nesta linha de pensamento e com ela concordantes, estão as observações de células oxifílicas nas glândulas tireoideias e paratireoideias de pessoas idosas *(48, 254)*.

Estes dados sugerem, nas situações não neoplásicas, uma relação entre a transformação oxifílica e a estimulação sustentada da glândula tireoideia, como tem sido realçado por diversos autores *(48, 254)*, sendo provável que mecanismos epigenéticos interfiram na aquisição desta modificação fenotípica.

Menos clara é a hipotética relação entre a transformação oxifílica e a abundância de infiltrado linfóide. Os nossos resultados sugerem uma associação entre estes dois parâmetros, embora isso não signifique necessariamente a existência de uma relação de tipo causa-efeito. É possível que tal associação seja a expressão de um processo subjacente comum, responsável pela aquisição, mais ou menos simultânea, daquelas duas características morfológicas.

O outro aspecto morfológico que pretendemos realçar diz respeito ao desenvolvimento de **fibrose** na tireoidite linfocítica. Na maior parte dos casos, a fibrose não passa de leve ou moderado espessamento dos septos interlobulares. É possível que este tipo de fibrose, também observado na hiperplasia difusa, se relacione com a expansão dos lóbulos tireoideus, pelo que não nos parece merecer destaque especial. Em algumas situações, porém, a fibrose é acentuada e o envolvimento da glândula é mais ou menos extenso, como ocorreu em 13% dos nossos casos de tireoidite linfocítica difusa. Esta percentagem é sobreponível à referida por Katz e colab *(159)* para a variante fibrosa da tireoidite de Hashimoto.

Segundo estes autores, esta variante constitui uma entidade clinico-patológica, caracterizada nomeadamente por um bócio firme, muitas vezes com aumento recente de volume e sintomas de compressão, a justificar o frequente diagnóstico clínico de malignidade, e por um título alto de anticorpos anti-tireoglobulina, nomeadamente associado ao aumento recente do bócio *(159)*. Em alguns dos casos o problema do diagnóstico diferencial com a tireoidite de Riedel poder-se-á levantar, mas nesta forma de tireoidite a fibrose assume um aspecto mais próprio de processo proliferativo fibrosante e envolve os tecidos peritireoideus.

Woolner e colab *(333)* referem que na tireoidite linfocítica difusa a fibrose acentuada é mais frequente nos casos que apresentam "extensa destruição epitelial" e "alteração oxifílica difusa do epitélio". Os nossos resultados apontam também para uma certa relação entre a fibrose e a transformação oxifílica, mas apenas com a fibrose septal se verificou uma associação significativa. Pensamos, contudo, que esta associação não traduz uma relação de tipo causa-efeito. Efectivamente, dado que na tireoidite linfocítica intervêm, ao longo do tempo, diversos factores patogénicos, admitimos que a fibrose e a transformação oxifílica sejam alterações morfológicas desenvolvidas em consequência da actuação desses factores. Porém, como é evidente, esta interpretação não implica que a fibrose e a oxifília se desenvolvam sistematicamente, nem que estejam sempre associadas.

A eventual relação da fibrose com o infiltrado linfóide é uma outra questão que deve ser analisada. No estudo que efectuámos essa relação era "sugestiva", ou atingia o limiar da significância estatística no caso de se considerar apenas a fibrose septal. Notámos ainda que no infiltrado linfóide os plasmócitos eram numerosos, como tem sido

descrito nas formas fibrosas da tireoidite linfocítica *(159, 333)*.

Perante estes dados, poder-se-ia argumentar que a fibrose na tireoidite linfocítica, se enquadraria na evolução natural de um processo inflamatório crónico.

Não nos parece, contudo, que a questão seja assim tão simples. A tireoidite linfocítica tem uma evolução arrastada no tempo, mas a fibrose apenas é acentuada em cerca de 13% dos casos. Afinal, a cronicidade não justifica, só por si, a fibrose, o que é apoiado pelo facto de não termos encontrado uma diferença significativa entre as idades médias dos "doentes" que apresentavam tireoidite linfocítica difusa, respectivamente com e sem fibrose.

As características da fibrose intersticial também não sugerem que ela corresponda à "cicatrização" de lesões destrutivas secundárias à tireoidite linfocítica. Esta conclusão resulta sobretudo da comparação com as áreas de fibrose cicatricial secundárias a alterações necro-hemorrágicas, frequentes nomeadamente em casos de bócio difuso ou nodular *(103, 247)*. Nestes casos a fibrose forma bandas que coram de vermelho pelo método de van Gieson. Ora, nas nossas observações, a fibrose intersticial da tireoidite linfocítica só ocasionalmente (e sempre focalmente) assumia o aspecto de faixas de fibrose van Gieson "positivas".

A caracterização imunocitoquímica do infiltrado linfóide não permite também avançar na compreensão desta questão. Na tireoidite de Riedel estão referidos altos valores percentuais de células "secretoras" de IgA, que atingem os valores médios da ordem dos 47% *(121)*, o que contrasta com os valores de aproximadamente 10% encontrados na tireoidite linfocítica difusa *(171, 203)*. Deve-se notar que na variante fibrosa da tireoidite linfocítica, Harach e colab *(121)* encontraram 15% de células com IgA e Knecht e colab *(171)* referem maior concentração de células IgA "positivas" em áreas próximas de septos fibrosos. Estes factos parecem, pois, apontar para uma possível, mas inexplicada, relação entre a fibrose e a "secreção" de IgA.

Os nossos resultados não nos aconselham, no entanto, a seguir esta orientação. Do mesmo modo que Knecht e colab *(171)*, observámos ocasionalmente, em algumas áreas de fibrose, uma relativa maior concentração de células com IgA mas, no conjunto das observações, tal facto não se repetiu de forma relevante. Por outro lado, não encontrámos diferença significativa entre as percentagens de células com IgA, respectivamente nos casos de tireoidite com e sem fibrose (nos casos com fibrose, a percentagem era até inferior). Não nos parece, pois, que na tireoidite linfocítica haja qualquer relação entre o desenvolvimento da fibrose e a presença de IgA. A elevada percentagem de células com IgA na tireoidite de Riedel, que eventualmente terá a ver com a patogénese desta doença, poderá, no entanto, em casos de dúvida, contribuir para o diagnóstico diferencial com eventuais formas acentuadamente fibrosantes da tireoidite linfocítica.

A matriz extracelular é constituida por uma complexa mistura de colagénio(s), elastina, glicoproteínas e proteoglicanos *(128, 188)*. Estes componentes variam tanto qualitativamente como quantitativamente consoante o tipo de matriz, sendo a composição específica do tecido *(188)*. A matriz intersticial associada a fibroblastos e a miofibroblastos contém colagénio de tipos I e III, fibronectina e tipos específicos de glicoproteínas e proteoglicanos *(188)*. Na lâmina basal reconhecem-se colagénio de tipo IV, laminina, entractina e proteoglicano BM_1, variando a proporção destes elementos nos diferentes tecidos *(33, 92, 180, 195, 199, 200, 212, 295)*. O colagénio do tipo IV é característico das lâminas basais *(102, 238, 258)* e o do tipo II observa-se sobretudo na matriz cartilagínea, enquanto o do tipo I existe tanto na matriz intersticial como na óssea *(102, 238)*.

No estroma intersticial a matriz assume diferentes padrões de organização, podendo-se distinguir, ultrastruturalmente, um padrão de organização denso, com feixes de colagénio em íntimo contacto com fibroblastos maduros, e um padrão de organização laxo, onde o colagénio está presente em fibrilhas misturadas com material de electrondensidade semelhante à da lâmina basal *(119)*. Esta última matriz, situada nomeadamente junto das lâminas basais, evidencia características de fibras reticulínicas (argênticas) *(16, 102,*

119, 257) e parece ser composta fundamentalmente por colagénio do tipo III (misturado por vezes com alguns feixes de colagénio do tipo I) e fibronectina *(119, 256, 257)*. Na matriz densa identificam-se sobretudo feixes de colagénio do tipo I ligados por rede de colagénio do tipo III, enquanto a fibronectina existe em menor quantidade que na matriz laxa *(16, 119)*.

Na tireoidite linfocítica com fibrose estes dois padrões de organização da matriz intersticial foram facilmente reconhecidos. Nas áreas de fibrose intersticial, as fibras reticulínicas eram abundantes e dispunham-se no seio de uma matriz com padrão de organização laxo, em termos ultrastruturais. Por estas características podemos inferir que nas áreas perivesiculares a fibrose resulta fundamentalmente se um enriquecimento em fibronectina e colagénio do tipo III. De igual modo, podemos deduzir que os septos interlobulares, bem como as ocasionais áreas de fibrose intersticial com aspecto de pequenos septos, são constituidos fundamentalmente por colagénio do tipo I e do tipo III. E evidente que estas conclusões são um pouco arriscadas, pois, para além de se tratar de um assunto ainda controverso, não são os métodos de impregnação argêntica e de van Gieson que, pela sua relativa inespecificidade, nos permitirão caracterizar de modo irrefutável a composição da matriz extracelular.

O estroma intersticial não é um espaço inerte e alguns quadros patológicos poderão ser explicados por uma perturbação da sua biologia *(238, 294)*. Esta perturbação poderá consistir num desequilíbrio entre a deposição e a reabsorção de componentes da matriz, o que poderá conduzir a um aumento ou deficiência de alguns componentes *(238)*.

O colagénio e a fibronectina são dos componentes da matriz extracelular aqueles que mais têm sido estudados e valorizados na fibrogénese. Admite-se, nomeadamente no que se refere ao colagénio, que o seu aumento no interstício possa ser o resultado de uma síntese exagerada, conservando-se normal a degradação, ou, opostamente, de uma diminuição da actividade colagenolítica, mantendo-se normal, ou eventualmente aumentada, a respectiva síntese *(238)*. Nestes processos biológicos, complicados e ainda insuficientemente esclarecidos, intervêm diversos factores *(238)*. As linfoquinas e as colagenases, estas produzidas quer por células mesenquimatosas quer por células epiteliais *(71, 238, 253, 294)*, são factores que merecem ser destacados. Tem sido realçado o papel das linfoquinas na chamada de monócitos, os quais por sua vez libertam mediadores capazes de induzirem a proliferação de fibroblastos e a deposição de colagénio, sobretudo dos tipos I e III *(253, 294)*. De igual modo parece importante a actividade das colagenases, por os produtos da degradação do colagénio funcionarem também como factores quimiotáticos para os monócitos, e assim concorrerem para a perpetuação do ciclo da fibrogénese *(71)*.

E evidente que os mecanismos da fibrogénese são mais complexos do que a esquematização acima traçada poderia fazer crer e não se pode ignorar o papel que nela desempenham outros factores, nomeadamente a fibronectina. E conhecida a afinidade desta glicoproteína para as fibrilhas de colagénio *(33, 99, 199, 208)*, bem com a sua capacidade de opsonização e a sua interferência na organização do coágulo fibrinoso, possibilitando a migração de fibroblastos *(16, 208, 339)*.

In vitro, demonstrou-se que a célula hepática é capaz de produzir laminina, fibronectina e colagénio dos tipos I e IV (no trabalho em questão não foi pesquisado o colagénio do tipo III) *(268)*. Em situações de fibrogénese hepática experimental, a laminina e a fibronectina aparecem precocemente no espaço intercelular, surgindo mais tarde o colagénio dos tipos I e IV *(52, 202, 242, 256)*. Os estudos sobre este assunto mostram ainda, como uma das alterações iniciais do processo lesional, a capilarização dos sinusóides, que corresponde a deposição, no espaço de Disse, de fibronectina, laminina e colagénio do tipo IV, sob a forma de "membrana basal" *(242)*. Nas fases de espessamento reticulínico do espaço de Disse, é já possível detectar também colagénio dos tipos I e III *(16, 102, 119, 257)*.

Nas situações de fibrose e de cirrose hepáticas, as quantidades de colagénio dos tipo I, III e IV estão aumentadas *(201, 202, 256)*. No início da fibrose, a razão entre o colagénio do

tipo I e o do tipo III é semelhante à que se observa no fígado normal *(201, 256)*, mas com o aumento da fibrose (ou o desenvolvimento da cirrose) verifica-se que o colagénio do tipo I passa a predominar *(202, 258)*. Também a fibronectina sofre variações: sendo abundante nas fases iniciais do processo de fibrogénese, diminui progressivamente à medida que a fibrose aumenta *(16, 52)*.

Esta variação sequencial dos componentes da matriz extracelular foi também observada no granuloma por esquistosoma *(7)*. Na fase inicial do granuloma apenas se detecta fibronectina, aparecendo mais tarde o colagénio do tipo III, para na fase tardia o colagénio do tipo I ser o componente principal da matriz intersticial.

Estes factos permitem concluir que nas fases iniciais (ou recentes) do granuloma, em que a matriz assume um padrão reticulínico, a fibronectina, o colagénio do tipo III e possivelmente também componentes da lâmina basal, nomeadamente laminina e colagénio do tipo IV, são os principais constituintes da matriz, que se assemelha à do tecido mesenquimatoso pouco diferenciado *(102)* e à dos processos de reparação em fase precoce *(102)*. Pode-se também inferir que o predomínio de colagénio do tipo I traduz uma fase avançada ou crónica da fibrose *(7, 102)*.

Na tireoidite linfocítica existem, em princípio, condições para o aparecimento de fibrose. No infiltrado da glândula participam células mono/macrofágicas e, por outro lado, os diversos mecanismos imunopatogénicos responsáveis pelo desenvolvimento da "doença" libertam, no tecido tireoideu, linfoquinas capazes de participar no processo de fibrogénese. Surpreende, pois, que a fibrose apenas se desenvolva, de modo significativo, em um número restrito de casos de tireoidite linfocítica.

Conforme já referimos, o facto de a idade média dos doentes não variar significativamente com a maior ou menor intensidade da fibrose retira validade à ideia de que a fibrose, na tireoidite linfocítica, é uma consequência da evolução arrastada da "doença". De igual modo, a fibrose intersticial, assumindo um padrão predominantemente reticulínico e dispondo-se difusamente no interstício do parênquima tireoideu, distingue-se da fibrose em bandas e rica em colagénio do tipo I, própria das lesões cicatriciais *(7, 102)*.

Em nosso entender, o facto de a fibrose mais acentuada se desenvolver apenas em alguns casos de tireoidite linfocítica poderá ser explicado fundamentalmente de dois modos, que não se excluem mutuamente.

Na referência rápida e sucinta que fizemos à fibrogénese, indicámos que a fibrose poderia ser uma consequência do desequilíbrio entre a deposição e a reabsorção de componentes da matriz extracelular. Cremos que este desequilíbrio poderá ser invocado para explicar a fibrose em alguns casos de tireoidite linfocítica. Existem condições para deposição aumentada de componentes da matriz, nomeadamente fibronectina e colagénio dos tipos I e III, sendo menos claro o que se poderá passar no domínio da degradação enzimática. É ainda possível que o desequilíbrio apenas se verifique em alguns casos e seja de modo a permitir acumulação sobretudo de fibronectina e de colagénio do tipo III, mas insuficiente para conduzir a acumulação progressiva e significativa de colagénio do tipo I.

A outra explicação que avançamos para justificar a ocorrência de fibrose na tireoidite linfocítica assenta em bases imunológicas. Na tireoidite de Riedel verificou-se que as células IgA "positivas" apareciam numa percentagem bastante alta *(121)*, facto que contudo não comprovamos no grupo das tireoidites linfocíticas com fibrose. É no entanto possível que possa existir uma relação entre o desenvolvimento de fibrose e determinados mecanismos auto-imunes. Nesta ordem de ideias poderá ser interpretada a associação da tireoidite linfocítica com processos fibrosantes a que se tem atribuido uma patogénese de base auto-imune, como a fibrose retroperitoneal idiopática *(286)* e a esclerodermia *(6, 114)*.

Os componentes da matriz extracelular exibem determinantes antigénicos, o que permite nomeadamente a sua identificação mediante técnicas de imuno-histoquímica. No ratinho está demonstrado que a resposta imune para diversos tipos de colagénio é regulada por genes H-2 do sistema "major" de histocompatibilidade *(163)*. Passando para o campo da patologia humana, são conhecidas doenças de base imunopatogénica em que a agressão

é dirigida para componentes da matriz extracelular, nomeadamente a membrana basal. O síndrome de Goodpasture é um exemplo clássico desta situação, embora não esteja ainda determinado qual o antigénio envolvido, parecendo ser uma glicoproteína não colagénica diferente da laminina *(200)*. Na esclerodermia existem também alguns dados que sugerem uma patogénese relacionada com a imunidade humoral, como auto-anticorpos dirigidos para colagénio dos tipos I e IV *(71, 193)*. Estes factos fundamentam a nossa proposta, de que em alguns casos de tireoidite linfocítica, para além de auto-anticorpos para diversos antigénios da célula tireoideia, possa existir um processo de auto-imunidade dirigida para componentes da matriz extracelular tireoideia, o qual seria responsável pelo desenvolvimento da fibrose.

As descrições da morfologia da tireoidite linfocítica, nomeadamente na forma clássica de tireoidite de Hashimoto, não salientam, como já referimos, a presença de **"nódulos de crescimento"**. Estes, no entanto, não são excepcionais na tireoidite linfocítica, mesmo quando a glândula evidencia transformação oxifílica e abundante infiltrado linfóide *(187, 229, 233, 293)*. Em 56% dos casos de tireoidite linfocítica difusa que estudámos existiam "nódulos de crescimento", embora a maior parte (67%) tivesse diâmetros inferiores a 1 cm. Verificámos também que os nódulos eram sugestivamente mais frequentes quando existia transformação oxifílica acentuada.

As imagens cintilográficas das glândulas com tireoidite linfocítica evidenciam frequentemente fixação heterogénea do iodo radiactivo ou "nódulos", a maior parte das vezes "frios" *(91, 293)*. Esta "nodularidade" da glândula é também sugerida pelo exame clínico: em 66% dos casos de tireoidite linfocítica difusa com apropriada informação clínica havia referência expressa a "patologia nodular". Esta percentagem subia para 82% no grupo das tireoidites linfocíticas focais. Deve-se, contudo, notar que a patologia nodular nem sempre se confirmou no exame macroscópico das respectivas peças de tireoidectomia. Esta discrepância parece-nos assentar fundamentalmente no facto de serem diferentes os critérios utilizados para a definição de "nódulo", respectivamente nos exames clínico e cintilográfico e na observação macroscópica das peças de cirurgia. Efectivamente, a impressão de nodularidade, adquirida no exame físico do doente, pode ser justificada pela consistência heterogénea da glândula tireoideia, em parte dependente da riqueza do infiltrado linfóide, assim como a nodularidade cintilográfica pode estar relacionada, não só com a riqueza do infiltrado linfóide, mas também com a heterogeneidade e a diminuição do estado funcional das células tireoideias, como sugerem os resultados da demonstração imunocitoquímica da tireoglobulina.

A conjugação da observação macroscópica e do exame histológico das peças de tireoidectomia permitiu-nos perceber que a tendência ao desenvolvimento de nódulos, na tireoidite linfocítica, se efectuava dum modo semelhante ao que ocorre no bócio adenomatoso multinodular.

Na patogénese dos nódulos do bócio multinodular concorrem vários factores, nomeadamente: heterogeneidade funcional e topográfica das células tireoideias *(247, 250, 300)*, alterações metabólicas de natureza diversa *(106, 247, 250, 299)*, persistência de um estímulo proliferativo *(247)*, flutuação das necessidades periféricas de tiroxina *(318)* e fibrose septal *(247)*.

O tecido tireoideu normal não é constituido por vesículas com células no mesmo estado funcional nem a capacidade de replicação é a mesma em todas as células de cada vesícula *(247, 300)*. Verifica-se uma heterogeneidade que envolve várias funções como a capacidade de iodinação, a resposta endocítica, e a actividade mitótica *(247)*. Nos casos de bócio algumas das funções das células tireoideias estão alteradas, o que acentua esta heterogeneidade funcional e justifica a persistência de factores estimulantes, sobretudo de TSH. Sabe-se que não existe um paralelismo perfeito entre a capacidade de replicação e a acção de estimulação da função tireoideia *(336)* e que, no bócio, o factor estimulante actua durante muito tempo e de modo não intenso *(247)*. Esta situação explica que a acção estimulante possa exercer-se fundamentalmente sobre as células mais sensíveis, levando-as à replicação e consequente desenvolvimento de nódulos (policlonais) por expansão da estrutura vesicular num tecido conjuntivo pouco expansível *(247)*. E ainda compreensível

que, neste contexto patogénico, as consequências morfológicas sejam acentuadas pelas variações cíclicas das necessidades de tiroxina, quer por exigências de estados patológicos, quer por condicionalismos fisiológicos, sobretudo na mulher *(318)*.

Não é possível, através das características morfológicas das células tireoideias, inferir o seu estado funcional, pois não se consegue estabelecer uma correlação linear entre a morfologia e a função da unidade vesicular *(150, 151, 216, 284, 285, 300)*. Apesar disto, supomos não ser demasiado forçado aceitar, conforme já referimos, que na tireoidite linfocítica a variabilidade morfológica reflecte, pelo menos em parte, a heterogeneidade funcional da célula tireoideia. Esta ideia assenta sobretudo na extrema variabilidade das características ultrastruturais das células tireoideias, de que sobressaem as modificações do bordo apical e a riqueza relativa de organitos citoplasmáticos.

Sabe-se que as dimensões e a densidade das microvilosidades do bordo apical não permitem deduzir, só por si, o estado funcional da célula tireoideia, embora sejam um notável indicador desse estado *(78, 284)*. Na tireoidite linfocítica observam-se células, em número variável, cujo bordo apical apresenta uma pobreza relativa de microvilosidades — por vezes, notam-se mesmo áreas de bordo rectilinizado — o que traduz uma diminuição da superfície apical, cuja importância é bem conhecida no metabolismo do iodo *(82)*. Do mesmo modo que esta modificação do bordo apical aponta para uma alteração da função da célula tireoideia, também as características dos organitos citoplasmáticos poderão dar indicações sobre o estado funcional, nomeadamente a pobreza do retículo endoplasmático rugoso, necessário para a síntese da tireoglobulina *(77, 78, 82, 304)*. Esta questão coloca-se fundamentalmente em relação às células de citoplasma rico em mitocôndrias e pobre em retículo endoplasmático rugoso. Estas células não são metabolicamente pouco activas *(8, 213, 231, 315)*, mas a sua capacidade de produção de hormona tireoideia está muitas vezes diminuida *(31, 132, 160, 254)*.

Do estudo imunocitoquímico que efectuámos para demonstração da tireoglobulina, desejamos salientar também dois aspectos: a positividade das células tireoideias não era uniforme e, na mesma vesícula, notavam-se por vezes células fortemente "positivas" a par de outras que só o eram dum modo fraco. A heterogeneidade da positividade acentuava-se quando as células oxifílicas predominavam, aumentando o número de células fracamente "positivas" ou "negativas" e, diminuindo também a positividade do colóide.

Em face do que acabámos de expôr parece-nos poder concluir que existem características ultrastruturais e dados imunocitoquímicos que se coadunam com uma menor capacidade de produção de tireoglobulina em algumas das células tireoideias, o que permite sugerir uma diminuição da secreção de hormona tireoideia *(160, 161)*. É evidente que esta conclusão é compatível com a existência de outras alterações do metabolismo da glândula tireoideia. A deficiência dos mecanismos de endocitose poderá ser uma delas *(106, 299)*, o que se harmoniza com o aspecto denso e pouco "remanejado" do colóide, frequentemente observado nas vesículas revestidas por células oxifílicas, bem como com o facto de algumas destas vesículas se apresentarem um pouco distendidas.

Os estudos bioquímicos confirmam a existência de alterações metabólicas na tireoide de doentes com tireoidite linfocítica *(39, 153, 167, 205, 224, 319, 340)*. Essas alterações envolvem principalmente o metabolismo do iodo, cujas concentrações são significativamente mais baixas no tecido com tireoidite do que no tecido tireoideu normal *(39, 153, 167, 319, 340)*. Esta diminuição da reserva intratireoideia do iodo é atribuida a um "turn over" aumentado do iodo, causado pela estimulação continuada da tireoide e estaria associada a um defeito na iodinação da tireoglobulina, eventualmente dependente de produção de tireoglobulina anormal *(340)*. Não existem estudos suficientes que esclareçam devidamente as alterações bioquímicas na tireoidite linfocítica, mas dada a complexidade metabólica que a função tireoideia implica, é natural que, à semelhança do que se tem descrito no bócio, as alterações bioquímicas se manifestem a vários níveis *(106, 247, 250, 299)*.

Na tireoidite linfocítica existe usualmente moderada elevação dos níveis séricos de TSH *(36, 91, 319)*, a que corresponde uma estimulação pouco intensa e prolongada, como se admite

que ocorra no bócio multinodular *(247)*. Em alguns casos, é contudo possível que a estimulação seja efectuada por outros factores estimulantes, nomeadamente auto-anticorpos *(81, 84, 89, 240)*. Dado o contexto imunológico em que se desenvolve a tireoidite linfocítica, é ainda possível que auto-anticorpos interfiram com a actividade biológica da célula tireoideia, não só a nível da função, mas também da capacidade de multiplicação *(79, 81, 240, 316, 322)*.

Em síntese, tentámos interpretar o desenvolvimento de algumas características morfológicas da tireoidite linfocítica, servindo-nos do bócio multinodular como "modelo". De certo que simplificámos a questão, pois muitos outros factores interferirão na regulação e na proliferação do tecido tireoideu. Têm sido referidos, nomeadamente, factores de regulação local, um dos quais poderia ser a tireoglobulina por interferência com a activação da adenilciclase *(22)*. Também a somatostatina tem sido apontada como podendo influenciar a diversidade histológica e funcional da tireoidite linfocítica, admitindo-se que como hormona parácrina actue sobre sobre o "turn-over" do iodo e diminua a libertação de T_3 e T_4 *(73, 192)*.

Em animais tratados com bociogénios, é conhecido que a partir de certa altura o bócio não aumenta *(336, 337)*. Esta auto-limitação tem sido explicada quer por "diferenciação" das células tireoideias causada pela estimulação crónica, de que resultaria menor sensibilidade ao mecanismo indutor da mitose *(336)*, quer por interferência de calonas locais *(336)*. O aumento da produção destas calonas, normalmente libertadas pelas células tireoideias, justificar-se-ia por haver maior número de células tireoideias e por a sua "clearence" estar diminuida, em virtude de o aumento da vascularização não acompanhar o aumento das células tireoideias *(336, 337)*. Esta interpretação é concordante com o facto de no estudo ultrastrutural termos observado frequentemente um aumento do interstício entre as estruturas vesiculares e os capilares sanguíneos.

D - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Apesar de a tireoidite linfocítica ser uma entidade frequente *(28, 239)*, as suas características epidemiológicas continuam ainda insuficientemente esclarecidas.

São muito escassos os estudos sobre a **incidência** da tireoidite linfocítica. Bird *(28)* em 2.779 adultos, representando 1/6 do grupo populacional em estudo, encontrou em 6,8% das pessoas (2,7% homens e 10,3% mulheres) anticorpos anti-tireoideus e em 3,5% simultâneamente anticorpos anti-tireoideus e TSH elevada. O estudo de base populacional de Furszyfer e colab *(100)*, efectuado em Minnesota, Rochester (Estados Unidos), permitiu definir valores para a incidência da tireoidite linfocítica e evidenciou o seu aumento ao longo do tempo. Efectivamente, estes autores encontraram valores médios anuais de incidência (no sexo feminino) que iam de 6,5/100.000 habitantes, no período de 1936-1944, a 68/100.000, no período de 1965-1967. E, porém evidente que este aumento pode apenas traduzir uma maior acuidade dos métodos de diagnóstico da tireoidite linfocítica.

Os nossos resultados não permitem, obviamente, tirar conclusões sobre a incidência da tireoidite linfocítica. Possibilitam, no entanto, obter uma avaliação sobre a sua frequência relativa em peças de tireoidectomia e em glândulas tireoideias de necrópsias.

A percentagem de tireoidites linfocíticas que encontrámos nas peças cirúrgicas (3,6%) aproxi-

ma-se da referida por Harland e colab *(123)*, mas é inferior aos valores apontados por vários outros autores *(137, 187, 194, 308)*.

Deve-se notar que a divergência entre os resultados obtidos por diferentes autores torna difícil a comparação das respectivas séries. Na revisão efectuada por Thomas e colab *(308)*, por exemplo, pode-se verificar que, em tireoidectomias por "bócio nodular", a tireoidite linfocítica é referida em percentagens que vão desde 1% a 33%. E evidente que resultados tão diferentes derivam, pelo menos em parte, do interesse dos autores pela tireoidite linfocítica e dos critérios utilizados no seu diagnóstico, e não são, portanto, susceptíveis de ser utilizados em comparações fiáveis.

Do mesmo modo que no material cirúrgico, a prevalência da tireoidite linfocítica que encontrámos em glândulas tireoideias de necrópsias (1,9%) é inferior à apontada por outros autores *(34, 126, 218, 312, 331)*. Cremos que a razão para este facto (menor prevalência da tireoidite linfocítica nas peças cirúrgicas e em glândulas tireoideias de necrópsias) está nos critérios que utilizámos para o diagnóstico de tireoidite linfocítica. Efectivamente, ao não considerarmos como tireoidite linfocítica as situações com infiltrado linfóide mínimo, teremos seguramente excluido alguns casos. Pensamos, no entanto, que actuámos correctamente já que, como demonstram os resultados do estudo de Mitchell e colab *(218)*, não há evidência de associação de anticorpos anti-tireoideus com infiltrado linfóide mínimo na glândula tireoideia.

Os nossos resultados permitem ainda concluir que a frequência da tireoidite linfocítica nas peças de tireoidectomia não variou ao **longo do tempo.** Esta indicação, que concorda com a de Lindsay e colab *(187)*, diverge contudo dos resultados de Macksood e colab *(194)*. Persiste, pois, a dúvida sobre este facto, quando considerado em termos globais, já que têm sido observadas algumas variações temporais em áreas geográficas bem determinadas *(100, 130)*.

E inquestionável que a tireoidite linfocítica é mais frequente no **sexo feminino,** embora os valores apontados para a razão entre os dois sexos variem não só com os autores, mas também consoante a natureza do material sobre que incidiram os estudos. Verificou-se, contudo, de um modo constante, que as frequências mais elevadas no sexo feminino são obtidas nas tireoidites linfocíticas diagnosticadas em peças de tireoidectomia. Nestas situações, os valores da razão F:M vão de 14:1 a 99:1 *(100, 187, 194, 333)*, enquanto nas observações em material necrópsico esses valores oscilam entre 1,9:1 e 4,2:1 *(28, 125, 218, 341)*.

Os nossos resultados, estando em acordo com estas informações da literatura, realçam ainda mais o predomínio da tireoidite linfocítica no sexo feminino nos casos de material cirúrgico (F:M = 148:1).

A este propósito, é ainda conveniente realçar uma outra diferença entre a tireoidite linfocítica diagnosticada em peças cirúrgicas e a que se encontra em glândulas tireoideias de necrópsias. Enquanto na primeira situação o quadro clínico (geralmente bócio difuso ou nodular) é exuberante e justifica a intervenção cirúrgica, a tireoidite linfocítica diagnosticada no exame necrópsico caracteriza-se normalmente por uma evolução subclínica.

A maior susceptibilidade do sexo feminino para a tireoidite linfocítica não é ainda bem compreendida. Sabe-se que a regulação do sitema imune está primordialmente dependente de genes do sistema "major" de histocompatibilidade *(23, 25, 61, 138, 207, 279, 323)* localizados no braço curto do cromossoma 6 *(279, 323)*. Outros genes, porém, poderão influenciar o sistema imune, sendo possível que alguns genes tenham relação com o cromossoma X *(265)*. E possível que se associem a esta maior susceptibilidade genética do sexo feminino condicionantes hormonais, como baixos níveis de testosterona, tornando o sistema imune mais "permissivo" *(4, 227, 266)*.

Os dados epidemiológicos que atrás referimos mostram que nem todas as pessoas predispostas para o desenvolvimento de tireoidite linfocítica apresentam um quadro clínico suficientemente saliente para exigir adequado tratamento médico ou cirúrgico. Porém, quando este se desenvolve, é quase sempre no sexo feminino que isso acontece.

Conforme já expusemos, na tireoidite linfocítica existem alterações, nomeadamente

a nível da célula tireoideia, que explicam, em parte, a variabilidade da morfologia evidenciada por esta entidade e, por outro lado, permitem invocar alguns mecanismos patogénicos comuns ao bócio difuso ou nodular. Sendo sobretudo na mulher que ocorrem vários factores, nomeadamente fisiológicos, capazes de conduzirem ao desenvolvimento de bócio, é pois de esperar que a tireoidite linfocítica com expressão clínica evidente se manifeste também predominantemente no sexo feminino.

Dadas as diferentes características psicológicas próprias do sexo feminino e do sexo masculino, nomeadamente no que se refere à valorização de modificações orgânicas, é possível que este facto também contribua, dum modo relativo, para a elevada frequência de tireoidites linfocíticas em "doentes" do sexo feminino submetidos a tireoidectomia.

De entre os **factores** relacionados com o aparecimento do bócio, alguns são **ambienciais** e interessam sobretudo o metabolismo do iodo. É sabido que o iodo, em doses exageradas, interfere com a função tireoideia, diminuindo a formação de T_3 e T_4 e aumentando a relação MIT/DIT *(17, 314)*. Esta deverá ser a explicação para a indução do bócio, sobretudo em mulheres, após tratamento com medicamentos contendo iodo, como os que foram usados no tratamento de doentes asmáticos ou com doença pulmonar crónica obstrutiva *(314)*.

Os nossos resultados, ao revelarem que a tireoidite linfocítica em peças cirúrgicas é significativamente mais frequente na zona litoral do que na zona interior, colocam o problema da possível relação da expressão clínica da tireoidite linfocítica com o metabolismo do iodo. Esta relação é também evidenciada pela verificação, em certas zonas geográficas, nomeadamente nos Estados Unidos *(314)* e da Suiça *(130)*, de aumento da incidência da tireoidite linfocítica após a incorporação do iodo na alimentação, como medida de profilaxia do bócio endémico.

O metabolismo do iodo encontra-se alterado na tireoidite linfocítica: a "organificação" intratireoideia é deficiente, o "turn over" está aumentado e a reserva intratireoideia está diminuida *(39, 153, 167, 205, 224, 319, 340)*. Há ainda evidência de que a resposta tireoideia ao iodo, em glândula com tireoidite linfocítica, é anormal (319), o que poderá determinar uma maior sensibilidade aos efeitos inibitórios do iodo, tipo efeito Wolff-Chaikoff persistente *(314)*. Deste modo, variações pouco acentuadas da quantidade de iodo utilizável pela glândula tireoideia poderão contribuir para o desenvolvimento da tendência para o hipotireoidismo em pessoas predispostas para a tireoidite linfocítica. A tentativa de compensação desta deficiência acompanhar-se-ia de modificações da morfologia da glândula tireoideia e, consequentemente, surgiriam manifestações clínicas da tireoidite linfocítica.

E - RELAÇÃO ENTRE A TIREOIDITE LINFOCITICA E NEOPLASIAS MALIGNAS DA TIREOIDE

O nosso estudo não foi orientado no sentido de obter informações sobre a eventual relação da tireoidite linfocítica com neoplasias malignas da glândula tireoideia. Dada a importância do assunto não deixaremos porém de lhe fazer uma breve referência.

Ao abordar este problema, é necessário considerar separadamente os carcinomas tireoideus e os linfomas primitivos da tireoide, pois, como é evidente, são diferentes as questões que estas entidades suscitam.

RELAÇÃO ENTRE A TIREOIDITE LINFOCÍTICA E OS CARCINOMAS TIREOIDEUS

No que se refere aos carcinomas, podemos considerar duas hipóteses:

1ª - A tireoidite linfocítica favorece o desenvolvimento de carcinomas tireoideus;

2ª - O prognóstico dos carcinomas tireoideus é mais favorável quando na glândula tireoideia coexistem lesões de tireoidite linfocítica.

Estas duas hipóteses apenas dizem respeito aos carcinomas papilares, já que são estes carcinomas os únicos que evidenciam algumas características capazes de levantar o problema da relação com a tireoidite linfocítica.

Há alguns anos este problema foi bastante debatido e as opiniões eram contraditórias *(63, 64, 137, 140, 181, 187, 278, 298)*, o que contrasta com o consenso que actualmente impera.

Em estudos sobre a cancerização tireoideia experimental verificou-se uma relação entre a indução de neoplasias e a manutenção de secreção excessiva de TSH. A extrapolação deste facto para o campo da oncologia humana justifica a hipótese de a tireoidite linfocítica poder favorecer o desenvolvimento do carcinoma papilar, pois nesta patologia a secreção do TSH está habitualmente aumentada.

Os estudos efectuados em material de patologia tireoideia humana não permitem, no entanto, concluir que exista uma associação significativa entre a tireoidite linfocítica e o carcinoma papilar *(139)*. Neste sentido concorrem também os resultados de estudos epidemiológicos, mostrando que nas áreas de bócio endémico o carcinoma vesicular é mais frequente *(210)* e que as situações de hipotireoidismo não aumentam o risco de desenvolvimento de carcinoma tireoideu *(210)*.

Um outro aspecto do problema está no facto de ser a forma de carcinoma oculto aquela que a maior parte das vezes está associada à tireoidite linfocítica *(63, 64, 278)*. Porém, verificou-se que a prevalência do carcinoma oculto na tireoidite linfocítica não difere da observada nas situações sem tireoidite *(63, 64)*, facto que os nossos resultados obtidos em material de necrópsias também demonstram, pese embora o número reduzido de casos de tireoidite linfocítica encontrados neste material. Deste modo, perde validade a ideia de que na tireoidite linfocítica a TSH elevada poderia funcionar como factor promotor do carcinoma papilar. Esta conclusão poderá ainda ser explicitada de outra forma, pois as mesmas premissas apontam para a possibilidade de o carcinoma oculto, em vez de ser "um carcinoma papilar deficientemente promovido pela TSH", traduzir antes a "expressão de um programa de desenvolvimento peculiar" *(283)*.

A outra hipótese — os carcinomas papilares acompanhados de tireoidite linfocítica têm melhor prognóstico — foi defendida por alguns autores *(298)*. Sobre este assunto limitamo-nos a transcrever a conclusão de Sobrinho-Simões, após análise pormenorizada do problema: "Não se encontrou qualquer influência significativa do infiltrado linfocítico no prognóstico do carcinoma papilar" *(283)*.

A este propósito, parece-nos oportuno um pequeno comentário. É indispensável distinguir o infiltrado linfo-plasmocitário presente no estroma do carcinoma papilar ou no parênquima tireoideu peri-tumoral, do infiltrado linfóide próprio da tireoidite linfocítica. Na primeira situação, o infiltrado é provavelmente secundário ao desenvolvimento da neoplasia e não tem as implicações etiopatogénicas que permitem definir uma doença auto-imune, como é a tireoidite linfocítica.

RELAÇÃO ENTRE A TIREOIDITE LINFOCÍTICA E O LINFOMA DA TIREOIDE

Ao contrário do carcinoma papilar, os linfomas primitivos da tireoide têm uma evidente relação com a tireoidite linfocítica: a associação destas duas patologias tireoideias observa-se em cerca de 95% das peças cirúrgicas de tireoidectomias por linfoma *(42, 56, 133, 165, 204)*.

Dado que o linfoma e a tireoidite linfocítica têm, como é evidente, uma evolução temporal diferente, conclui-se necessariamente que a tireoidite antecede geralmente o linfoma. Isto não significa, no entanto, que o linfoma não possa

desenvolver-se na ausência de tireoidite linfocítica *(56, 62)*.

O simples facto de os linfomas tireoideus estarem quase sempre associados a tireoidite linfocítica não prova, só por si, que a tireoidite tenha evoluido para linfoma *(56)*. Existem, contudo, alguns dados que indicam dever ser esta a história natural para a maior parte destes linfomas. Efectivamente, é conhecido que os linfomas desenvolvem-se com uma relativa frequência em doenças auto-imunes, nomeadamente no síndrome de Sjögren *(183)*. Também o facto de o linfoma tireoideu predominar no sexo feminino *(56, 133, 334)*, como a tireoidite linfocítica e diferentemente dos linfomas em outros orgãos linfóides periféricos *(183)*, aponta para a mesma conclusão.

F - ETIOPATOGENIA

TIREOIDITE LINFOCITICA "versus" DOENÇA DE GRAVES

Os doentes com tireoidite linfocítica sintomática consultam frequentemente o médico por bócio progressivo *(239, 319)*. Na maior parte dos casos não existem manifestações de disfunção tireoideia, mas em alguns doentes podem ser observados sinais de hipotireoidismo aquando da primeira consulta *(91, 272, 319)*.

Os doentes com doença de Graves apresentam habitualmente um quadro clínico bem distinto. A um bócio difuso moderado associam-se sinais de hipertireoidismo e, frequentemente, também exoftalmia *(211)*.

O modo de apresentação destas duas entidades tireoideias pode, porém, afastar-se destes quadros considerados típicos.

Na tireoidite linfocítica nem sempre existe bócio *(91)*, assim como pode ser um nódulo, quase sempre frio, que chama a atenção *(27, 91, 229, 293, 298, 335)*. Em outros casos é o aumento recente do bócio, eventualmente acompanhado de sintomatologia local, que perturba o doente e leva o médico a suspeitar de neoplasia maligna *(293, 335)*.

Na maior parte das situações os doentes com tireoidite linfocítica são eutireoideus (inclui-se neste estado o hipotireoidismo compensado: os valores de T_4 são normais e os de TSH estão elevados) *(91, 240, 272)*, mas no decurso da evolução da doença pode vir a estabelecer-se um quadro de hipotireoidismo *(27, 91, 94, 112, 113, 272, 312)*. Porém, em alguns casos o estado funcional da glândula é bem diferente. As manifestações de hipertireoidismo podem ser notadas em cerca de 3,7% a 8% dos doentes *(91, 187, 234, 239, 319)*, tendo-se ainda verificado que nem sempre estão dependentes da estimulação por TSH *(37, 81, 84, 89, 234, 240, 322)*. Estão também descritos casos de tireoidite linfocítica com "flutuação" da função tireoideia, de que destacamos alternância de estados de hipotireoidismo e de eutireoidismo, ou mesmo de hipertireoidismo *(11, 38, 98, 173, 234, 287)*.

São conhecidas situações de hipertireoidismo transitório, umas vezes ocorridas após o parto mas outras vezes sem relação com a gravidez, que se acompanham de infiltrado linfóide na glândula tireoideia *(13, 108, 145, 169, 239, 270, 297, 305, 332)*. Estas formas de tireoidite não dolorosa com hipertireoidismo transitório, também conhecidas por tireoidite silenciosa ou tireotóxica *(169, 305)*, do ponto de vista clínico constituem um grupo relativamente homogéneo, mas é controversa a sua etiopatogenia: alguns autores admitem que estas formas de tireoidite estão relacionadas com a tireoidite subaguda *(145, 332)*, enquanto outros as consideram variantes da tireoidite linfocítica *(13, 108, 270)* ou da doença de Graves *(13)*.

Como a tireoidite linfocítica, também a doença de Graves pode apresentar-se sob formas que se afastam dos quadros típicos. São conhecidas situações de doença de Graves com eutireoidismo *(12, 211, 263, 282, 288)* ou mesmo hipotireoidismo *(55)*. De realçar são também os casos em que os doentes não apresentam exoftalmia *(211)*, bem como aqueles em que, apesar de haver hipertireoidismo manifesto, os doentes não têm bócio *(211)*.

Estas situações que acabámos de expor evidenciam que entre a tireoidite linfocítica e a doença de Graves a fronteira não é tão nítida como habitualmente se supõe. Mas existem ainda outras características que aproximam estas duas entidades, para além das referidas manifestações clínicas.

Os doentes com tireoidite linfocítica ou doença de Graves apresentam, quase sempre, títulos altos de anticorpos anti-tireoideus comuns às duas situações, nomeadamente anticorpos contra a tireoglobulina e contra antigénios microssomais *(36, 70, 77, 239, 240, 319)*. Na doença de Graves o "LATS" apenas é demonstrável em cerca de 60% dos casos e não parece ter relação com o estado funcional *(164, 211)*, mas em 80-90% das situações encontram-se outras imunoglobulinas estimulantes *(84, 211, 222, 232, 296, 301)*. Estas imunoglobulinas estimulantes não são, porém, exclusivas da doença da Graves, pois também se detectam em alguns casos de tireoidite linfocítica *(37, 81, 84, 89, 234, 240, 322)*.

A tireoidite linfocítica pode apresentar um padrão morfológico predominantemente hiperplástico, assim como na doença de Graves pode haver transformação oxifílica e infiltrado linfóide com centros germinativos. O infiltrado linfóide, no que se refere às suas características citoquímicas (presença de imunoglobulinas intracitoplasmáticas), é também idêntico na tireoidite linfocítica e na doença de Graves. Esta sobreposição de características morfológicas está bem evidenciada no estudo efectuado por Levitt *(185)*, onde se mostrou que, em fases tardias de evolução do bócio tóxico, existem aspectos morfológicos sugestivos de tireoidite linfocítica.

Algumas características ultrastruturais, nomeadamente na zona da interface epitélio-interstício, são também comuns à tireoidite linfocítica e à doença de Graves, como o nosso estudo demonstrou. Salientamos os "depósitos" de tipo imuno-complexo, junto da lâmina basal das células tireoideias, que na tireoidite linfocítica têm sido muito valorizadas por poderem participar na patogénese da doença *(5, 203, 297)*, mas que na doença de Graves são subestimados.

Os estudos epidemiológicos apontam também para uma relação estreita entre a tireoidite linfocítica e a doença de Graves. Efectivamente, em membros da família de doentes com tireoidite linfocítica surgem manifestações de doença de Graves, e vice-versa *(239)*, assim como em familiares assintomáticos têm sido detectados anticorpos anti-tireoideus mais frequentemente que na população em geral *(19, 36)*.

As questões que acabámos de expor permitem reconhecer várias situações que se afastam das formas típicas de tireoidite linfocítica e de doença de Graves. Sem entrar na controvérsia de saber se a exoftalmia é, ou não, uma doença auto-imune que se pode individualizar da doença de Graves *(12, 263, 288)*, pretendemos destacar as seguintes situações possíveis:

- — Tireoidite linfocítica com exoftalmia *(36, 234, 239)*.
- — Tireoidite linfocítica com hipertireoidismo sem relação com estimulação por TSH *(234)*.
- — Doença de Graves sem exoftalmia *(211)*.
- — Doença de Graves com hipertireoidismo mas sem bócio *(211)*.
- — Doença de Graves com eutireoidismo *(12, 211, 263, 282, 288)*.
- — Doença de Graves com hipotireoidismo *(55)*.

Para a interpretação destes quadros podem ser admitidas fundamentalmente duas hipóteses:

1. Coexistência de duas entidades tireoideias distintas, com acumulação ou anulação de alguns dos seus efeitos. Esta hipótese foi defendida nomeadamente por Solomon e colab *(288)* para explicar o eutireoidismo em doentes com doença de Graves: o estado de hiperfunção dependente da doença de Graves era compensado pela tendência ao hipotireoidismo determinado pela tireoidite linfocítica.

2. Existência de apenas uma doença tireoideia, tendo subjacente uma resposta auto-imune policlonal, responsável por diversos efeitos, alguns antagónicos, na glândula tireoideia *(81)*.

A análise destas duas hipóteses dirige-nos, como é evidente, para o campo da patogénese da(s) doença(s) auto-imune(s) da glândula tireoideia.

ASPECTOS GERAIS DA PATOGENESE DA TIREOIDITE LINFOCITICA E DA DOENÇA DE GRAVES

A tireoidite linfocítica e a doença de Graves ocupam um lugar de destaque entre as doenças auto-imunes organo-específicas. O seu enquadramento neste tipo de situações remonta a 1965: Roitt e Doniach *(75, 255)* demonstraram anticorpos contra a tireoglobulina no soro de doentes com tireoidite de Hashimoto; Rose e Witebski *(260)* mostraram que, quando se imunizava coelhos com extracto de tireóide, nas glândulas tireoideias aparecia infiltrado linfóide; Adams e Purves *(2)* verificaram que o hipertireoidismo da doença de Graves era provocado por um factor sérico, distinto da TSH, que designaram por LATS (Long-Acting Thyroid-Stimulator). Porém, só em 1964 se confirmou que LATS era uma imunoglobulina da classe G *(177)*.

A demonstração de auto-anticorpos circulantes constitui um dos critérios mais importantes para o reconhecimento da natureza auto-imune de uma determinada situação clínico-patológica. Na tireoidite linfocítica e na doença de Graves estão referidos auto-anticorpos contra diversos componentes do tecido tireoideu *(76, 239, 240, 297, 319)*. Destacam-se os anticorpos anti-tireoglobulina e anti-antigénios microssomais, sobretudo pela sua contribuição no reconhecimento da natureza auto-imune da alteração tireoideia. No entanto, os títulos destes auto-anticorpos são variáveis *(18, 83, 239, 240, 272, 297, 319)* e nem sempre é detectada a sua existência *(18, 239, 240, 297, 319)*. Por outro lado, é conhecido que por vezes estes auto-anticorpos são demonstrados em situações patológicas não auto-imunes *(9, 239)*.

Sob o ponto de vista funcional, a tireoidite linfocítica afasta-se da doença de Graves por manifestar tendência para o hipotireoidismo, ao contrário da doença de Graves que normalmente se apresenta com hipertireoidismo. Para ambas as situações é atribuida uma causa imunológica: na tireoidite linfocítica, o processo auto-imune "destruia" o tecido tireoideu, enquanto na doença de Graves condicionava estimulação da glândula. Esta estimulação imunológica da glândula tireoideia revelou-se não ter relação exclusiva com o LATS *(84, 211, 222, 232, 296, 301)* e, por outro lado, alguns doentes com LATS não são hipertireoideus *(164)*. Os vários estudos entretanto efectuados permitiram reconhecer outras imunoglobulinas distintas do LATS com capacidade de activação da adenil-ciclase e de estimulação da célula tireoideia com produção de hormona *(30, 232)*. Estas imunoglobulinas estimulantes da tireóide (TSI) competem com a TSH na ligação aos respectivos receptores *(84, 322)*, funcionando pois como anticorpos contra os receptores de TSH *(166, 239, 240, 297, 344)*.

Em alguns doentes com doença de Graves não se nota uma correlação entre os anticorpos que impedem a ligação de TSH aos receptores e os anticorpos que estimulam a adenil-ciclase *(30)*. Tem-se ainda verificado que, para títulos semelhantes de TSI, uns doentes desenvolvem hipertireoidismo e outros permanecem eutireoideus *(282)*. Estes factos coadunam-se com a noção de que as imunoglobulinas contra os receptores de TSH são heterogéneas e têm efeitos diversos. Esta diversidade de efeitos é confirmada com anticorpos monoclonais para diferentes componentes dos receptores de TSH: uns anticorpos activam a adenil-ciclase e não bloqueiam os receptores para TSH, enquanto outros bloqueiam os receptores e não provocam estimulação da adenil-ciclase *(30)*. Estes anticorpos bloqueadores poderiam ter efeitos diferentes consoante bloqueassem a síntese da hormona ou os efeitos tróficos induzidos pela TSH *(80, 81)*.

Da actuação da TSH sobre os receptores tireoideus resulta estimulação da síntese de hormona e do crescimento celular. Mediante técnicas muito sensíveis, foi possível demonstrar auto-anticorpos com acção estimulante do crescimento celular e distintos dos responsáveis pela secreção da hormona tireoideia *(79, 316)*. Os anticorpos estimulantes pertenceriam então a 3 classes: os que têm actividade de promoção do crescimento celular e activação do sistema AMP-cíclico; os que manifestam forte activação do sistema AMP-cíclico mas fraca promoção do crescimento celular; e aqueles com potente promoção do crescimento celular mas com baixo nível de activação do sistema AMP-cíclico *(240, 316)*. Estas diferentes acções de anticorpos

anti-receptores de TSH pôem em evidência zonas antigénicas distintas, relacionadas respectivamente com o efeito promotor do crescimento celular e o efeito de estimulação da secreção hormonal.

Os conhecimentos actuais permitem pois distinguir diferentes tipos de anticorpos anti--receptores de TSH, uns estimulantes e outros bloqueadores, dirigidos para zonas antigénicas relacionadas com a secreção hormonal ou com o crescimento celular *(50, 79, 80, 279, 303, 316)*. A conjugação dos efeitos resultantes da actuação destes tipos de auto-anticorpos esclarece o largo espectro de apresentação das doenças auto-imunes da glândula tireoideia *(81)*. Aparentemente, a sua participação na patogénese da tireoidite linfocítica é menos importante do que na doença de Graves ou no mixedema primário. Deve-se, contudo, notar que também têm sido detectados na tireoidite linfocítica *(37, 81, 84, 89, 322)* e que, em algumas situações, a sua importância na patogénese da tireoidite poderá ser relevante *(79, 81, 322)*.

O aparecimento de auto-anticorpos em doenças auto-imunes, nomeadamente na glândula tireoideia, tem sido atribuido a uma desregulação do funcionamento do sistema imune, tendo-se focalizado o problema sobretudo a nivel dos linfócitos T. Contrariamente ao que se tem verificado no domínio da imunidade humoral, os estudos efectuados não têm permitido um esclarecimento satisfatório desta questão. Os resultados obtidos pelos vários autores não são concordantes, tanto no que se refere ao número global de linfócitos T *(46, 47, 69, 313)* ou de linfócitos T "helper" *(69)* e T supressores *(69, 307)*, como no que diz respeito a alteração da actividade dos linfócitos T supressores *(69, 228, 235, 236, 262, 307)*. Estas discrepâncias são certamente o resultado das dificuldades técnicas que envolvem as investigações sobre este assunto. É contudo lógico que, dado o carácter regulador dos linfócitos T supressores sobre os linfócitos T "helper", a alteração se manifeste naquela classe de linfócitos, não sendo necessário que o seu número varie para que haja deficiência da sua função. Esta deficiência, por outro lado, não deve afectar a generalidade dos linfócitos T supressores, pois tal não se coaduna com a organo-especificidade que caracteriza as doenças auto-imunes. Esta dedução está em sintonia com os resultados de estudos laboratoriais que mostram haver, nomeadamente na tireoidite linfocítica, uma deficiência da actividade específica (de antigénio ou de orgão) de linfócitos T supressores *(24, 69, 220, 321)*.

As alterações da função tireoideia — hipertireoidismo, na doença de Graves, e tendência ao hipotireoidismo, na tireoidite linfocítica — constituem uma das principais questões de interpretação patogénica. Apesar de em ambas as doenças se tratar de uma alteração de natureza funcional, embora de sentido oposto, as explicações imunológicas que têm sido propostas são, contudo, divergentes.

Na doença de Graves podem ser detectados vários tipos de auto-anticorpos dirigidos contra componentes da membrana celular *(239, 240)*. Alguns desses auto-anticorpos têm efeitos estimulantes sobre a célula tireoideia e determinam inibição da acção de TSH sobre os respectivos receptores *(84, 166, 239, 240, 296, 297, 322)*. Actualmente, não existem dúvidas de que o hipertireoidismo na doença de Graves é uma consequência da actuação de anticorpos sobre os receptores de TSH, levando, como a TSH, a activação do sistema de adenil-ciclase/AMP-cíclico e estimulação da função tireoideia *(30, 84, 166, 232, 239, 240, 297, 322, 344)*. Apenas se discute a natureza destes auto-anticorpos: uns autores admitem que são anticorpos anti-receptores (idiótipos), podendo o seu anti-idiótipo ligar-se à TSH *(89, 90, 271)*, enquanto outros autores sugerem que são anti-idiótipos de anticorpos dirigidos para a TSH (idiótipos) *(89, 90, 144, 246, 271)*. Ambas as possibilidades são teoricamente admissíveis *(89, 90)*, sendo ainda possível que, nuns casos, a IgG responsável pela estimulação seja anticorpo anti-receptor de TSH e, noutros casos, anti-idiótipo de anticorpo contra TSH. A atribuição desta natureza aos anticorpos anti-receptores coaduna-se com a hipótese de poder haver interacção cruzada com outros idiótipos *(57)*, o que explicaria flutuações do estado funcional da glândula tireoideia em relação com activadores policlonais do sistema imune, como em algumas situações infecciosas *(57, 306)*.

Contrariamente à doença de Graves, os mecanismos imunológicos propostos na patogénese da tireoidite linfocítica centram-se em fenó-

menos de citotoxicidade responsáveis por lesão celular. Esta orientação tem sido adoptada praticamente em todos os trabalhos sobre a patogénese da tireoidite linfocítica e pode ser sintetizada deste modo: "a destruição da célula tireoideia na tireoidite de Hashimoto parece ser mediada imunologicamente e resulta, geralmente, em hipotireoidismo" *(32)*.

São numerosos os trabalhos publicados com o objectivo de demonstrar mecanismos citotóxicos na tireoidite linfocítica *(10, 32, 43, 44, 45, 46, 54, 72, 85, 245, 273, 276)*. Apesar de desde há anos se vir a pesquisar esta actividade imunológica, não existe ainda consenso sobre os mecanismos efectores que estariam implicados. Praticamente todos os mecanismos citotóxicos possíveis têm sido admitidos, embora diferentemente valorizados.

A citotoxicidade mediada por auto-anticorpos constitui um dos processos mais invocados para explicar a patogénese da tireoidite linfocítica. A participação dos auto-anticorpos efectuar-se-ia por duas vias possíveis: actuação conjuntamente com o sistema de complemento ou em cooperação com células "killer" (células K) *(44, 68, 273)*. Os anticorpos anti-tireoglobulina e os anti-génios microssomais são os anti-corpos normalmente responsabilizados por estes mecanismos citotóxicos *(9,32)*. Os anticorpos anti-tireoglobulina não fixam complemento *(76, 239, 297)*, mas poderiam cooperar com as células K *(9)*. Mais importantes seriam os anticorpos contra os antigénios microssomais, nomeadamente por estes antigénios se localizarem na superfície celular *(240)* e por os anticorpos se ligarem ao complemento *(9, 76, 297)*. Uma prova da participação destes auto-anticorpos nos mecanismos de citotoxicidade na tireóide seria a correlação positiva encontrada entre o título sérico, nomeadamente dos auto-anticorpos anti-microssomais, e a actividade citotóxica demonstrada "in vitro" *(32, 273)*. Também a existência de depósitos de tipo imuno-complexo junto da lâmina basal das células tireoideias, observados tanto em microscopia electrónica *(109, 110, 156, 157, 203)* como por técnicas de imunofluorescência *(5, 326)*, constitui um outro argumento a favor da interferência dos auto-anticorpos na patogénese da tireoidite linfocítica.

A citotoxicidade celular directa é um outro mecanismo possível. Ao contrário das células K naturais, cuja participação na patogénese da tireoidite linfocítica é discutível *(32, 54, 85, 273,276)*, os linfócitos T citotóxicos activados têm sido destacados, sobretudo mais recentemente, como efectores da lesão da célula tireoideia *(9, 43, 44, 273, 297, 325)*. Na sua activação estariam implicadas as células apresentadoras de antigénio, em contexto apropriado de expressão DR do sistema "major" de histocompatibilidade *(61, 117, 273, 325)*. Este processo, segundo alguns autores, seria mesmo crucial para a iniciação da doença auto-imune *(5, 34, 244)*, hipótese esta apoiada no facto de se ter encontrado em casos de tireoidite linfocítica e de doença de Graves expressão de antigénios DR em células epiteliais tireoideias *(5, 67, 120, 148, 189, 190)*.

A nossa proposta de interpretação da patogénese da tireoidite linfocítica diverge das interpretações patogénicas que vulgarmente são apresentadas. Parece-nos exagerada a importância atribuida aos mecanismos de citotoxicidade, os quais têm funcionado quase como dogma na patogénese da tireoidite linfocítica. Esta posição tem influenciado a atitude perante a patogénese desta entidade, a qual pode ser "figurada" deste modo: verificação de qual dos mecanismos de citotoxicidade se adapta melhor à tireoidite linfocítica.

A nossa atitude em relação à patogénese da tireoidite linfocítica tem em consideração que:

1. — Tanto na tireoidite linfocítica como na doença de Graves existem os intervenientes necessários para haver citotoxicidade: células efectoras e auto-anticorpos nomeadamente contra antigénios microssomais.

2. — Os "depósitos" de tipo imuno-complexo localizados junto da lâmina basal das células tireoideias são observados tanto na tireoidite linfocítica como na doença de Graves.

3. — Tem-se encontrado expressão aberrante de antigénios DR em células epiteliais tireoideias, tanto na tireoidite linfocítica como na doença de Graves.

4. — "In vitro", tem-se verificado existir uma correlação positiva entre o título de

auto-anticorpos e a citotoxicidade *(32, 273)*, mas "in vivo" não tem sido possível estabelecer correlação entre o título de auto-anticorpos e a situação clínica *(239, 240, 272)*.

5. — Os ensaios "in vitro" efectuados com a finalidade de demonstrar citotoxicidade, mesmo quando as células alvo são células tireoideias, não reproduzem necessariamente o que se passa "in vivo".

G - PROPOSTA DE INTERPRETAÇÃO DA PATOGÉNESE DA TIREOIDITE LINFOCÍTICA

Na patogénese da tireoidite linfocítica são de destacar os seguintes aspectos:

— Desencadeamento e manutenção do processo auto-imune.

— Alterações morfológicas e funcionais das células tireoideias.

— Infiltrado linfóide.

DESENCADEAMENTO E MANUTENÇÃO DO PROCESSO AUTOIMUNE

É indubitável que na tireoidite linfocítica existem alterações de natureza imunológica que permitem situá-la no grupo das doenças auto-imunes organo-específicas. Essas alterações caracterizam-se pela formação de auto-anticorpos dirigidos contra estruturas normais da célula tireoideia, o que naturalmente traduz uma "disfunção" do sistema imune.

Nos últimos anos tem-se registado significativos avanços no conhecimento da composição e funcionamento do sistema imune *(1, 26, 29, 35, 104, 138, 149, 197, 252, 279, 309, 310)*. Persistem, contudo, ainda numerosas lacunas, de que destacamos a questão da tolerância imunológica (indução e perda de tolerância), o que limita seriamente a compreensão da patogénese das doenças auto-imunes.

A tolerância imunológica é um processo reactivo que exige um contacto directo entre as células imunologicamente activas e os componentes antigénicos do organismo *(306)*. Desta interacção resulta a "eliminação" dos clones reactivos para os auto-antigénios, como afirma a teoria de Burnet *(41, 306)*, ou o seu "silenciamento", segundo a teoria mais recente da anergia clonal *(306)*. Esta última hipótese coaduna-se melhor com os resultados de estudos experimentais que indicam não haver eliminação de clones *(306)*.

De entre as importantes acções das células T destacam-se as que regulam o funcionamento dos linfócitos B. Os linfócitos T "helper" exercem uma acção estimuladora, conduzindo a activação de linfócitos B, enquanto os linfócitos T supressores têm uma acção inibidora.

Tem-se atribuido aos linfócitos T supressores a capacidade de inibir os clones linfóides auto-reactivos, possibilitando deste modo o estabelecimento da tolerância imunológica *(306)*. No momento actual, esta teoria parece-nos a mais adequada para a compreensão do problema da auto-imunidade. Tal não implica que explique todas as questões, como, por exemplo, os mecanismos intervenientes na acção de "silenciamento" dos linfócitos reactivos para os auto-antigénios.

A ausência de reactividade poderá ser explicada por um fenómeno de modulação antigénica *(53, 306)*: a ligação dos auto-antigénios aos receptores de superfície das células linfóides, durante a fase de maturação ontogénica, induziria privação dos receptores da superficie nas células imuno-reactivas e consequente tolerância para aqueles antigénios *(306)*. Esta hipótese, embora aliciante, fundamenta-se contudo num fenómeno reversível e de importância ainda por definir no funcionamento do sistema imune, o que não nos

parece compatível com a relativa estabilidade da tolerância imunológica.

Mais recentemente, foi levantada a questão da possível participação da interleuquina-2 (IL-2) na indução da tolerância imunológica. A exposição a antigénios durante a fase de maturação do sistema imune, em ausência relativa de IL-2, poderia ser "paralizante" para os linfócitos T, tornando-os incapazes de no futuro reagirem a esses antigénios *(196)*. Outra interpretação seria a possibilidade de aquela exposição despertar ou aumentar a actividade das células T supressoras *(196)*. Esta última hipótese coaduna-se com a tese que atribui às células linfóides T supressoras a responsabilidade pela tolerância imunológica, no entanto parece-nos que ambas as interpretações são demasiado especulativas em relação ao nível actual de conhecimentos.

Outras hipóteses, invocando mecanismos de actividade supressora periférica, têm sido propostas para explicar a ausência de resposta aos auto-antigénios, devendo ser destacada a que recorre ao sistema regulador do idiótipo-anti-idiótipo *(60, 104, 306)*.

No segmento variável da cadeia polipeptídica do anticorpo existe um conjunto de determinantes antigénicos — os idiótipos — contra os quais podem ser produzidos anticorpos *(104, 105, 279)*. Um anticorpo anti-idiótipo dirige-se apenas para um determinante antigénico idiotípico, designado idiótope. Os receptores de superfície dos linfócitos B e T, nomeadamente os receptores para antigénios e produtos de secreção, podem também expressar determinantes antigénicos idiotípicos *(104)*. Nem todas as células T envolvidas no reconhecimento da antigénios têm idiótipos, mas os linfócitos T "helper" e os linfócitos T supressores são "idiótipo-positivos" *(104)*. Da actuação do sistema idiótipo-anti-idiótipo, nomeadamente sobre os linfócitos T e os linfócitos B, tanto pode resultar estimulação como supressão da actividade do sistema imune *(86, 104, 306)*. Esta possibilidade poderia explicar a ausência de reacção do sistema imune aos auto-antigénios, se em células T supressoras existissem os determinantes anti-idiotípicos correspondentes aos idiótipos exibidos pelas células B ou células T "helper" implicadas na resposta aos auto-antigénios *(57, 104)*. Nestas circunstâncias, da interacção directa entre as células T supressoras e as células T "helper" ou células B resultaria anulação da reacção auto-imune.

Em nossa opinião, esta hipótese também não se harmoniza com a relativa estabilidade da tolerância imunológica, uma vez que a acção reguladora do sistema do idiótipo-anti-idiótipo se caracteriza precisamente pela sua flexibilidade, o que, aliás, permite que esse sistema actue como regulador periférico das reacções imunológicas.

Recentemente foi sugerido que uma subclasse de linfócitos T com funções de "veto" poderia participar na manutenção do estado de tolerância imunológica *(65, 248)*. Mas também esta hipótese é controversa, pois o conceito de células T com função de "veto" pertence ao domínio da especulação, segundo os conhecimentos actuais sobre o funcionamento do sistem imune.

Em conclusão, a tolerância imunológica deverá ser o resultado da actividade supressora de células T sobre os clones linfóides auto-reactivos, mas os mecanismos que medeiam essa acção persistem ainda no campo das hipóteses.

Também hipóteses especulativas são, como é evidente, as que têm sido propostas para explicar o desencadeamento das respostas auto-imunes.

Na concepção de Burnet, a perda de tolerância imunológica resulta da actividade de clones "proibidos" *(41, 306)*. Estes surgiam por mutações somáticas em linfócitos programados para reagirem a antigénios estranhos, mas próximos dos antigénios do próprio indivíduo. Esta hipótese revelou-se, porém, pouco satisfatória perante os conhecimentos que foram adquiridos sobre o modo de funcionamento e de regulação do sistem imune.

Foi sugerido que o "desbloqueamento" dos clones "silenciados" poderia ser conseguido por um mecanismo de "by-pass" que possibilitasse a activação das células reactivas para os auto-antigénios (linfócitos T "helper" ou linfócitos B) *(57)*. Os activadores policlonais exógenos, mediante reacções cruzadas, poderiam actuar nesse sentido *(57, 306)*. A acção destes activadores poderia também manifestar-se sobre o sistema do idiótipo-anti-idiótipo, originando estimulação das células auto-reactivas no caso de estas apresentarem idiótipos de reacção cruzada com determinantes idiotípicos

do antigénio do meio que determinou a estimulação do sistema imune *(57, 66, 306)*. Mas, como é evidente, estes mecanismos são transitórios, pelo que não asseguram a continuidade do eventual processo auto-imune. Admitimos, contudo, que eles possam actuar em situações de auto-imunidade, não como mecanismos primários responsáveis pelo desencadeamento do processo, mas como factores de variação da resposta auto-imune. É nesta perspectiva que pensamos poder ser interpretada, por exemplo, a relação das doenças auto-imunes com infecções víricas *(57, 306)*.

Da nossa posição em relação à questão da tolerância imunológica, conclui-se naturalmente que admitimos haver, nas situações de auto-imunidade, uma desregulação do sistema imune em virtude de uma diminuição da actividade supressora específica das células T *(24, 69, 220, 306, 321)*. Mas também neste domínio se desconhecem os mecanismos que condicionam essa diminuição da actividade supressora específica.

Supomos poder encontrar alguns dados para o esclarecimento deste problema se anotarmos que o funcionamento do sistema imune está intimamente relacionado com o complexo "major" de histocompatibilidade *(23, 25, 61, 138, 207, 279, 323)*. Os estudos epidemiológicos e clínicos sugerem que, nomeadamente na tireoidite linfocítica e na doença de Graves, existe predisposição relacionada com genes deste sistema de histocompatibilidade *(88, 323)*. É, pois, plausível que a diminuição da actividade supressora específica de linfócitos T reflita uma alteração genética, provavelmente na dependência do complexo "major" de histocompatibilidade *(3, 69, 172, 279)*.

Com a capacidade de resposta imunológica interferem fundamentalmente dois conjuntos de genes: um dos conjuntos regula a formação das moléculas de imunoglobulinas, enquanto o outro, pertencente ao complexo "major" de histocompatibilidade, regula o modo como os diferentes componentes do sistema imune interactuam e respondem ao estímulo antigénico.

Nos anticorpos reconhecem-se dois tipos de heterogeneidade:

1. Heterogeneidade em cada classe de anticorpo, o que permite distinguir cerca de 20 tipos de moléculas no segmento constante (segmento C) *104, 323)*. Esta heterogeneidade está dependente do polimorfismo genético, o qual possibilita substituições de aminoácidos em certos pontos das cadeias pesadas (identificadas por Gm e Am) e das cadeias leves (Km) *(104, 323)*.

2. Heterogeneidade por diferenças no segmento variável (segmento V), permitindo reconhecer milhões de anticorpos e determinando a especificidade dos anticorpos (os idiótipos) *(58, 104, 149, 182, 197, 309, 323)*. Estas variações incidem quer no segmento V das cadeias pesadas (genes V_H, D_H e J_H) quer no das cadeias leves (V_L e J_L). A heterogeneidade resulta não só de várias combinações possíveis entre estes genes, mas também de frequentes mutações ocorridas nesta região V durante a multiplicação das células do clone linfóide *(58, 104, 118, 149, 197, 309)* (admite-se que, em média, ocorram 8 mutações, em resultado da substituição de aminoácidos, após 20 divisões celulares *(197)*).

Os estudos que têm sido efectuados neste domínio sugerem haver uma associação das doenças tireoideias com alguns conjuntos de genes que regulam os segmentos C das cadeias polipeptídicas das imunoglobulinas. Essa relação tem sido verificada com a região Gm e há alguma evidência de que os genes implicados são diferentes na doença de Graves e na tireoidite linfocítica. Em caucasianos com doença de Graves, demonstrou-se uma associação com o fenótipo Gm 3, 5, 10, enquanto no mesmo tipo de população a tireoidite linfocítica apresenta-se associada ao fenótipo Gm 1, 21, 17 *(323)*. Estes dados permitem sustentar que genes pertencentes ao grupo dos que regulam a constituição das moléculas das imunoglobulinas poderão condicionar os títulos séricos de auto-anticorpos e interferir com as variações imunológicas e expressões clínicas das doenças tireoideias auto-imunes.

As investigações sobre as bases imunogenéticas das doenças tireoideias auto-imunes têm incidido principalmente sobre o complexo "major" de histocompatibilidade, o que se justifica pela importância deste complexo na regulação do sistema imune. Na população caucasiana tem-se verificado que o risco da doença de Graves é maior nos portadores dos fenótipos DR3 e B8 (estas duas

regiões estão em "desequilíbrio" de ligação) *(323)*, enquanto na tireoidite linfocítica a associação é mais evidente com o fenótipo DR5 *(88, 323)*. A verificação destas associações não é, porém, acompanhada do conhecimento das interacções que explicam a susceptibilidade genética para estas doenças. E possível, contudo, admitir, conforme já afirmámos, que possa haver interferência com a função específica de linfócitos T supressores, dado ser conhecido que as interacções entre as células apresentadoras de antigénios, os linfócitos T e os linfócitos B se efectuam em contexto apropriado do complexo "major" de histocompatibilidade *(1, 23, 25, 61, 138, 215, 279)*.

As células tireoideias normais não apresentam estruturas antigénicas relacionadas com os genes da classe II do sistema "major" de histocompatibilidade *(120)*. Normalmente, apenas as células que participam na resposta imune exprimem estes antigénios *(61, 120)*. Porém, tem-se verificado haver expressão aberrante de antigénios DR em células tireoideias de doentes com doença de Graves e tireoidite linfocítica *(5, 67, 120, 148, 189, 190)*. Não está definido se esta expressão corresponde a uma alteração primária, de base genética, da célula tireoideia ou se é secundária a influência do meio *(34, 244, 269)*. Demonstrou-se também expressão de antigénios DR no epitélio dos ductos mamários durante a lactação *(168)* e em neoplasias *(179)*, e é conhecido que o γ-interferon, linfoquina libertada pelo sistema imune activado *(34, 252, 264)*, induz também expressão destes antigénios numa variedade de células, algumas não relacionadas com o sistema imune *(264, 310)*.

Alguns autores, destacando-se o grupo de Botazzo e colab, têm atribuido a esta expressão aberrante DR pelas células tireoideias um papel fundamental no processo auto-imune, nomeadamente por permitir que a célula tireoideia passe a actuar como célula apresentadora de antigénios e participe na iniciação dos fenómenos de citotoxicidade *(34, 190, 191, 244)*. Em nossa opinião, e de acordo com a interpretação de outros autores, esta expressão de antigénios DR deverá ser valorizada, não no sentido de iniciação da resposta imune, mas no da sua manutenção *(329)*. A célula tireoideia, ao actuar como célula apresentadora de antigénios tireoideus, participaria na activação do sistema imune e na produção de auto-anticorpos pelo infiltrado linfóide da glândula *(209, 225)*. Esta interpretação coaduna-se com o facto de a expressão aberrante DR se verificar principalmente nas células tireoideias das áreas com infiltrado linfóide *(148, 189)*. A possibilidade de o grau de expressão DR ser influenciado pelo γ-interferon *(40, 264, 310)*, poderá também constituir uma das explicações para variações dos títulos de auto-anticorpos, nomeadamente em relação com infecções víricas.

Supomos poder concluir, em sintonia com o que tem sido proposto para a interpretação da tireoidite auto-imune espontânea em frangos da estirpe "Obesa" ("obese strain chickens") *(176, 261, 311, 328)*, que o aparecimento da doença auto-imune na glândula tireoideia tem relação com uma predisposição multigénica, a qual influencia não só o funcionamento do sistema imune, mas também as células tireoideias e a relação destas com o referido sistema. Desta "disfunção" de base multigénica, resulta a produção de auto-anticorpos contra diversos antigénios normais da célula tireoideia, devendo ser destacados os que têm como alvo os receptores de TSH.

Consoante as combinações dos genes predisponentes, originar-se-iam diversas situações imunológicas que poderiam ter, ou não, expressão clínica. Nuns casos, os quadros clínicos e imunológicos manifestam-se como formas típicas de doença de Graves ou de tireoidite linfocítica (o mixedema primário é uma outra situação também típica, dependente fundamentalmente de auto-anticorpos bloqueadores dos receptores de TSH *(80, 81)*). Outras vezes, os condicionalismos genéticos determinam situações em que as expressões imunológicas e clínicas são menos típicas, como as que referimos anteriormente (Ver Tireoidite Linfocítica "versus" Doença de Graves) e que podem ser explicadas de acordo com o(s) tipo(s) de auto-anticorpo(s) formado(s) contra receptores de TSH: anticorpos estimulantes ou inibidores da função e/ou do crescimento celular. Ainda nesta perspectiva genética podem ser interpretados os dados epidemiológicos que revelam coexistência de casos de tireoidite linfocítica e de doença de Graves em indivíduos

da mesma família *(239)* ou de familiares de doentes com doença de Graves que têm títulos altos de anticorpos anti-microssomais mas não apresentam doença nem auto-anticorpos para receptores de TSH *(19, 36)*.

ALTERAÇÕES MORFOLOGICAS E FUNCIONAIS DAS CELULAS TIREOIDEIAS

Conforme já referimos, a tendência para o hipotireoidismo que se verifica na tireoidite linfocítica pode, em nossa opinião, ser explicada por processos que não implicam "destruição" do tecido tireoideu por mecanismos citotóxicos. A comparação com a doença de Graves permite-nos chegar a esta conclusão, mas outros argumentos concorrem também para esta posição.

Os poucos estudos disponíveis sobre a evolução das características morfológicas da tireoidite linfocítica não evidenciam modificações significativas ao longo do tempo, nomeadamente no que se refere ao grau de infiltrado linfóide *(123, 129)*. Esta relativa estabilidade morfológica, conjugada com o facto de a reserva funcional da glândula tireoideia ser apreciável, não se coaduna com um processo de destruição progressiva do tecido tireoideu.

As características morfológicas das células tireoideias, bem como dados de natureza bioquímica sugerem que haja, na tireoidite linfocítica, uma deficiência funcional responsável pela tendência ao hipotireoidismo. A questão consiste em saber se essa deficiência é primária ou secundária ao processo auto-imune.

Em nossa opinião, ambas as possibilidades devem ser consideradas. Algumas alterações bioquímicas, como as que afectam o metabolismo do iodo, devem ser primárias e condicionadas geneticamente. Esta perturbação do metabolismo do iodo contribui, não só para que se estabeleça uma eventual situação de hipotireoidismo, mas também explica, como já referimos, a maior prevalência da tireoidite linfocítica nas zonas litorais ou após ministração de iodo na dieta *(130, 314)*, em virtude de haver maior sensibilidade da célula tireoideia à acção do iodo *(17, 314, 319)*.

Esta valorização da alteração primária da célula tireoideia harmoniza-se com resultados de estudos sobre a tireoidite auto-imune espontânea em frangos da estirpe "Obesa", os quais sugerem haver necessidade de a célula tireoideia apresentar alterações para que a tireoidite se manifeste *(311)*.

De entre as características ultrastruturais descritas na tireoidite linfocítica sobressai a variabilidade morfológica das células tireoideias. Consideramos este facto, praticamente referido em todos os trabalhos sobre este assunto *(142, 170, 186, 203, 223, 249, 277, 320, 338)*, mais relevante do que a transformação oxifílica.

A heterogeneidade celular advém não só das características dos organitos citoplasmáticos, mas também do aspecto das microvilosidades do bordo apical. Globalmente, as diferenças morfológicas entre as células tireoideias poderão traduzir não só diferentes respostas celulares à estimulação por TSH, mas também uma perturbação da função.

As células com retículo endoplasmático rugoso abundante e de vesículas dilatadas poderão traduzir acumulação de tireoglobulina por deficiente secreção *(31)*. Também a riqueza de mitocôndrias e a diminuição do número e das dimensões das microvilosidades concordam com a possibilidade de haver deficiência da função nessas células tireoideias *(31, 78, 132, 160, 254, 284, 345)*. Esta sugestão é mais forte em relação às microvilosidades, pois na superfície apical da célula tireoideia têm lugar processos metabólicos fundamentais para a síntese da hormona tireoideia *(82)*.

A correlação entre a morfologia e a função não permite, como é evidente, tirar conclusões seguras, sobretudo no que diz respeito à sequência das alterações. Se, por um lado, a existência de microvilosidades longas e numerosas nem sempre se acompanha de síntese exagerada de hormona tireoideia, como sucede no carcinoma papilar *(150)*, o desaparecimento das microvilosidades poderá ser secundário a alterações metabólicas que implicam menor capacidade funcional da célula tireoideia.

A variabilidade das características morfológicas das células tireoideias, a existência de formas de transição entre os tipos morfológicos

e a presença de células estimuladas com microvilosidades longas e relativamente abundantes, sugerem que as modificações morfológicas são provavelmente secundárias a alterações metabólicas.

É evidente que também factores de natureza imunológica podem ser invocados para explicar a tendência ao hipotireoidismo na tireoidite linfocítica. Os anticorpos anti-microssomais e os anticorpos dirigidos contra os receptores de TSH são obviamente os anticorpos que mais provavelmente poderão actuar como mediadores deste efeito imunológico.

Os antigénios microssomais localizam-se na área apical da célula tireoideia *(239, 240)*. Hipoteticamente, os anticorpos anti-microssomais poderão perturbar a actividade metabólica desta importante área celular, mas não existem dados que permitam tirar tal conclusão.

Como é natural, os anticorpos contra os receptores do TSH constituem a causa mais lógica e plausível das perturbações funcionais tireoideias de causa imunológica. E assim na doença de Graves, em virtude da acção de anticorpos estimulantes da função *(84, 222, 232, 296, 301, 302)* e no mixedema primário, onde predominam os anticorpos bloqueadores dos receptores de TSH *(80, 81)*. Na tireoidite linfocítica não está demonstrada a existência de anticorpos bloqueadores da secreção hormonal, mas em alguns casos estão descritos anticorpos anti-receptores de TSH com efeito estimulante *(37, 81, 84, 89, 240, 322)*. Dado que a tendência para o hipotireoidismo é, na tireoidite linfocítica, um processo de evolução lenta, podendo inclusivamente não se manifestar clinicamente, poder-se-á argumentar que o título dos anticorpos bloqueadores é demasiado baixo para ser detectado pelos métodos actualmente disponíveis.

Uma outra hipótese, esta mais especulativa, para explicar a deficiência funcional da célula tireoideia, tem a ver com o número de receptores de TSH. Este número poderá estar diminuido por um mecanismo de modulação antigénica, responsável pela interiorização e posterior degradação dos receptores *(51, 53)*. Uma vez que os efeitos da modulação antigénica são reversíveis, este mecanismo poderá constituir também uma das causas responsáveis por variações periódicas da função tireoideia.

Na zona da interface epitélio-interstício observam-se algumas das características ultrastruturais mais relevantes, mas não específicas, da tireoidite linfocítica: "depósitos" de tipo imuno-complexo e prolongamentos citoplasmáticos, notando-se em alguns destes prolongamentos imagens sugestivas de estruturas em "degradação". Os "depósitos" e os prolongamentos citoplasmáticos mantêm frequentemente entre si uma relativa proximidade topográfica e ocasionalmente observam-se imagens que sugerem uma inter-relação.

Ignoramos o significado destes aspectos ultrastruturais, assim como se desconhece quais os antigénios que participam nos "depósitos" de tipo imuno-complexo. Estamos convictos de que não traduzem alterações dependentes de fenómenos citotóxicos, mas admitimos que resultem de reacções imunológicas.

Os prolongamentos citoplasmáticos, aumentando a superfície basal da célula tireoideia, devem constituir uma adaptação da célula ao estado funcional, enquanto as estruturas em "degradação" poderão resultar da acção de anticorpos contra antigénios localizados na zona basal. Reconhecemos, porém, que esta interpretação é demasiado especulativa e não se fundamenta em factos conhecidos.

De mais fácil compreensão são os "depósitos" extracelulares de tipo imuno-complexo. O infiltrado linfóide da tireoidite linfocítica é imunologicamente activo e participa na produção de anticorpos contra antigénios tireoideus *(209, 225)*. Existem, pois, condições locais para a formação de complexos antigénio-anticorpo, além de imuno-complexos circulantes *(45, 85, 131,154,155, 158)*. Os "depósitos" clínicos de tipo imuno-complexo poder-se-iam formar em excesso de anticorpo, o que justificaria a dificuldade de demonstração do antigénio pelas técnicas de imunofluorescência. Em nossa opinião, estes "complexos" não participam em mecanismos citotóxicos para as células tireoideias e a sua formação corresponde a um epifenómeno dependente das circunstâncias imunológicas em que se desenvolve a tireoidite linfocítica.

A tendência para o hipotireoidismo

pode, em alguns casos de tireoidite linfocítica, ter relação ainda com modificações do interstício entre a estrutura vesicular e o capilar sanguíneo. O aumento do espaço entre estas duas estruturas, facto que observamos na tireoidite linfocítica e que atribuimos à estimulação persistente, naturalmente que afectará também a capacidade funcional da glândula tireoideia. Deve-se notar que esta alteração morfológica pode ser obviamente mais pronunciada nas fases tardias da evolução da tireoidite linfocítica, precisamente quando é também mais forte a possibilidade de surgir hipotireoidismo.

Pensamos que os argumentos que acabámos de expor permitem-nos concluir que as alterações funcionais observadas na tireoidite linfocítica, nomeadamente a tendência para o hipotireoidismo, não resultam de agressões citotóxicas sobre as células tireoideias. A convergência de diversos factores, uns de natureza genética e outros de base imunológica, permite entender esta alteração funcional. Esta pode ser afectada ainda por modificações cito-arquitecturais ocorridas na glândula tireoideia durante a evolução do processo de tireoidite.

INFILTRADO LINFOIDE

O infiltrado linfóide da tireoidite linfocítica tanto pode ser focal e relativamente discreto, como pode ser muito abundante e ocupar de um modo difuso praticamente toda a glândula tireoideia. A sua presença, ao contrário das outras situações tireoideias auto-imunes, é contudo indispensável para o diagnóstico da tireoidite linfocítica.

Embora nem todos os autores estejam de acordo, existem alguns dados sugestivos de o infiltrado linfóide manter-se bastante estável ao longo do tempo, após a manifestação clínica da tireoidite linfocítica *(123, 129)*. Esta indicação é também obtida da análise das idades dos doentes com tireoidite linfocítica: a idade média dos doentes não varia significativamente com o grau de infiltrado linfóide, conforme mostram os nossos resultados.

Não se verifica também uma correlação constante entre as características do infiltrado linfóide e o título de auto-anticorpos *(147, 171)* ou a situação clínica *(116, 129)*. Mesmo em casos de tireoidite linfocítica com infiltrado linfóide muito abundante, nem sempre se manifesta hipotireoidismo *(171, 187)*.

Esta falta de correlação entre o infiltrado linfóide e os parâmetros clínicos e imunológicos, conjugada com a relativa estabilidade temporal que o infiltrado linfóide parece patentear, suscitam a dúvida de se o infiltrado linfóide traduzirá efectivamente um processo de "agressão" contra o tecido tireoideu *(275)*, como tem sido admitido para explicar situações de hipotireoidismo após tireoidectomia em doentes com doença de Graves *(122, 317, 342, 343)*.

Que significa, então, o infiltrado linfóide e como surge?

O infiltrado linfóide é composto por uma população de linfócitos T e outra de linfócitos B.

Na população de células T reconhecem-se linfócitos T "helper", dispostos sobretudo no interstício e em grupos, e linfócitos T supressores, localizados nomeadamente entre as células tireoideias *(5, 147, 198, 217, 324)*. Os linfócitos T "helper" são mais abundantes que os linfócitos T supressores, sendo a proporção entre estas células diferente da observada no sangue. No infiltrado linfóide da tireoidite linfocítica encontrou-se o valor de 4,7 para a razão entre os linfócitos T "helper" e os linfócitos T supressores, enquanto no sangue dos mesmos doentes a razão era de 2,1, atribuindo-se a diferença a uma diminuição dos linfócitos T supressores no infiltrado linfóide *(147)*.

A localização dos linfócitos T supressores entre as células tireoideias tem sido valorizada no sentido de poder estar relacionada com acções citotóxicas *(198)*. Esta interpretação não nos parece contudo suficientemente fundamentada, pois não só linfócitos B podem também ter essa localização, como em tecido tireoideu considerado normal, é possível detectar linfócitos T supressores, evidentemente que raros, entre as células tireoideias *(198)*.

O componente linfóide B, com número

variável de centros germinativos e de plasmócitos, exibe um padrão que podemos considerar de reactivo *(174, 221)*. As células produtoras de IgG são as mais frequentes, o que se coaduna com a produção local de anticorpos anti-tireoideus, os quais pertencem a esta classe de imunoglobulinas *(239)*.

Estas características do infiltrado linfóide reforçam a dúvida que atrás formulámos sobre o significado do infiltrado linfóide na tireoidite linfocítica. Admitimos que a sua presença possa interferir com a actividade da glândula tireoideia e que condicione algumas alterações morfológicas, mas por um efeito secundário.

Os linfócitos são células móveis que se dirigem e estadiam nos orgãos linfóides. O seu movimento para os orgãos linfóides é orientado, assim como a sua localização em áreas apropriadas destes orgãos *(96, 289, 290, 291)*. Esta capacidade de os linfócitos ocuparem certas zonas de orgãos linfoides é conhecida por ecotaxia *(115)*.

A circulação e a localização orientadas dos linfócitos podem depender da existência de factores quimiotáticos, mas esta hipótese revela-se insuficiente para explicar, por exemplo, o facto de a migração de linfócitos se efectuar ao nivel da vénula pós-capilar *(97)*. Embora se possa admitir que na vénula pós-capilar existe um gradiente quimiotático adequado, o mais provável é que essa migração resulte da interacção entre estruturas moleculares (receptores) existentes na superfície das células endoteliais e na dos linfócitos *(96, 97, 146, 291)*. Esta hipótese, que não afasta a possibilidade da actuação simultânea de factores quimiotáticos, tem suporte experimental *(101, 146)* e já se demonstraram, com anticorpos monoclonais, algumas estruturas da superfície de linfócitos que medeiam a interaccão com as células endoteliais da vénula pós-capilar, bem como a localização dos linfócitos nos orgãos linfóides *(101)*. Tem pois fundamento a ideia de que a ecotaxia é o resultado da interacção de receptores situados na superfície dos linfócitos e das células residentes dos orgãos linfóides *(96, 101, 290, 291)*. Atribuiu-se aos macrófagos a possibilidade de participar nessa interacção *(96)*, além do endotélio da vénula pós-capilar, mas teoricamente outras células poderão também participar se ostentarem os receptores apropriados.

A expressão da estrutura antigénica DR do complexo "major" de histocompatibilidade observa-se, em condições normais, apenas em células do sistema imune, incluindo os macrófagos, e em células endoteliais *(61, 120)*. Esta distribuição parece "marcar" as células, ou pelo menos parte delas, que paralelamente estão relacionadas com a localização orientada dos linfócitos.

As células tireoideias normalmente não expressam estas estruturas antigénicas DR, mas passam a expressá-las em situações de tireoidite linfocítica e de doença de Graves *(5, 67, 120, 148, 189, 190)*. O facto de as células tireoideias que evidenciam estes "marcadores" estarem situadas principalmente nas áreas com infiltrado linfóide *(148, 189)*, suscita a questão da relação do infiltrado linfóide com essas estruturas da superfície celular.

Pelos conhecimentos actuais, não é possível atribuir às estruturas DR uma participação na ecotaxia. Contudo, pensamos que se a célula tireoideia pode expressar, em certas condições, estruturas DR, poderá também expressar na sua superfície outras estruturas também ligadas ao sistem imune mas relacionadas com a ecotaxia. Uma hipótese alternativa é que a expressão destes receptores relacionados com a ecotaxia se verifique em outras células "residentes" do tecido tireoideu, como os macrófagos.

A existência de tecido linfóide associado a estruturas epiteliais, fora dos clássicos orgãos linfoides periféricos, nem sempre traduz inflamação ou "rejeição" auto-imune. O chamado "tumor" de Warthin corresponde a uma destas situações. A sua população linfóide é constituida por linfócitos B e por linfócitos T, sendo os de fenótipo OKT_4+ (linfócitos T "helper") mais numerosos que os OKT_8+ (linfócitos T supressores) *(59, 74, 93, 141, 175)*. Este "tumor" constitui pois uma estrutura epitélio-linfóide sem elementos verdadeiramente neoplásicos e em que o tecido linfóide não traduz processo inflamatório nem "agressão" auto-imune.

Os linfomas tireoideus apresentam também algumas características que contribuem,

em nossa opinião, para o esclarecimento do significado do infiltrado linfóide. Efectivamente, o seu comportamento é semelhante ao dos linfomas associados a mucosas *(15)* e mais favorável do que o dos linfomas originados no restante tecido linfóide periférico *(15, 134, 143, 219)*. Embora nem todos os autores estejam de acordo *(56)*, existe alguma evidência de que, após um período relativamente longo de desenvolvimento local, a disseminação do linfoma tireoideu far-se-á predominantemente para áreas de tecido associado a mucosas (MALT), nomeadamente o tracto gastro-intestinal *(15, 219)*. Se este comportamento do linfoma tireoideu justifica a sua inclusão no grupo dos linfomas do tecido linfóide associado a mucosas *(134, 143, 219)*, então também o tecido linfóide onde se originou deverá ser considerado tecido linfóide associado a mucosas. Nesta perspectiva pode ainda ser valorizado o facto de o infiltrado linfóide da tireoidite linfocítica evidenciar características que o aproximam do tecido linfóide da mucosa intestinal *(292, 330)*.

Admitindo que os pressupostos e os argumentos que temos vindo a expôr são plausíveis, podemos concluir que o infiltrado linfóide da tireoidite linfocítica corresponde à expressão de uma alteração genética, provavelmente diferente da que condiciona a expressão aberrante da estrutura antigénica DR. Consequentemente, o infiltrado linfóide assume características de neo-estrutura linfóide, cuja finalidade primária não é a "agressão" ao tecido tireoideu, e confere à glândula tireoideia características de orgão linfóide periférico, o que, aliás, é compreensível tendo em conta a embriologia da glândula *(107)*.

A nossa proposta é que na tireoidite linfocítica a glândula tireoideia seja considerada um orgão epitélio-linfóide, sendo o infiltrado linfóide homólogo do tecido linfóide associado a mucosas (MALT).

H - CONCLUSÕES

Com o presente trabalho procurámos obter uma compreensão global e coerente da tireoidite linfocítica, nomeadamente nos seus aspectos morfológicos, funcionais, epidemiológicos e patogénicos. A análise dos resultados que obtivemos nos estudos de ordem morfológica e imunocitoquímica e as informações que colhemos na bibliografia consultada permitem-nos propor as seguintes conclusões:

Questões conceptuais

a) A tireoidite linfocítica focal e a tireoidite linfocítica difusa são expressões morfológicas de uma mesma situação auto-imune.

b) A distinção entre as formas focal e difusa da tireoidite linfocítica efectua-se com base apenas na riqueza do infiltrado linfóide. Os critérios em que se fundamenta a distinção são arbitrários.

c) A tireoidite linfocítica focal não é uma fase precoce da tireoidite linfocítica difusa. Não se pode contudo excluir a possibilidade de alguns casos evoluirem para tireoidite linfocítica difusa.

Características morfológicas

a) A transformação oxifílica das células tireoideias é comum na tireoidite linfocítica, mas não é exclusiva nem constante.

b) A variabilidade das características morfológicas das células tireoideias constitui um dos aspectos morfológicos mais salientes da tireoidite linfocítica.

c) Algumas características morfológicas e imunocitoquímicas são compatíveis com alteração funcional das células tireoideias.

d) A fibrose acentuada apenas se observa em alguns casos de tireoidite linfocítica. Sugere-se

que possa ser secundária a processos auto-imunes dirigidos contra componentes da matriz intersticial ou que resulte de um desequilíbrio entre os fenómenos de síntese e os de reabsorção de componentes da matriz intersticial.

e) Na tireoidite linfocítica é frequente o aparecimento de "nódulos de crescimento", mas na maior parte dos casos estes são de pequenas dimensões. A tendência para a nodularidade é o resultado sobretudo da convergência de dois factores: alteração da função das células tireoideias e estimulação prolongada e pouco intensa, geralmente por TSH.

f) O infiltrado linfóide é constituído por células T, nomeadamente linfócitos T "helper" e T supressores, e por células B com capacidade de produção de imunoglobulinas. O seu padrão é de tipo reactivo.

g) Os "depósitos" de tipo imuno-complexo, situados junto da lâmina basal das células tireoideias, são relativamente frequentes, mas não são exclusivos da tireoidite linfocítica, pois também se detectam em casos de hiperplasia difusa (doença de Graves).

Aspectos patogénicos

a) A tireoidite linfocítica é uma entidade definida por parâmetros clínicos, imunológicos e morfológicos, e corresponde a uma forma de apresentação de uma situação mais ampla, que se pode designar por doença tireoideia auto-imune.

b) A doença tireoideia auto-imune resulta de uma disfunção do sistema imune. Esta disfunção provavelmente traduz uma diminuição da actividade reguladora exercida por linfócitos T supressores específicos.

c) A desregularização do sistema imune tem uma base genética ainda não esclarecida, mas que poderá ter relação com o sistema do complexo "major" de histocompatibilidade.

d) A resposta auto-imune é também influenciada por genes que intervêm na regulação da síntese das imunoglobulinas.

e) A disfunção do sistema imune manifesta-se pela produção de anticorpos anti-tireoideus, de que se destacam os dirigidos contra a tireoglobulina, os antigénios microssomais e os receptores de TSH.

f) Os anticorpos anti-receptores de TSH podem ser estimulantes ou bloqueadores respectivamente da função e/ou do crescimento celular. Estes auto-anticorpos são particularmente importantes na doença de Graves (predomínio do efeito estimulante dos auto-anticorpos) e no mixedema primário (predomínio dos auto-anticorpos bloqueadores).

g) Na tireoidite linfocítica existem ainda outras alterações condicionadas geneticamente: alterações funcionais, nomeadamente relacionadas com o metabolismo do iodo, e expressão "aberrante" de antigénios, nomeadamente o fenótipo DR do sistema "major" de histocompatibilidade.

h) A expressão "aberrante" de antigénios DR pelas células tireoideias poderá atribuir a estas células a capacidade de funcionarem como células apresentadoras de antigénios nas reações imunológicas e contribuir para a "perpetuação" da auto-imunidade tireoideia.

i) Eventuais fenómenos de citotoxicidade não parecem desempenhar um papel fundamental na patogénese da tireoidite linfocítica. A tendência ao hipotireoidismo resulta sobretudo da conjugação de factores genéticos e imunológicos; a alteração da relação entre a estrutura vesicular e o capilar sanguíneo poderá também influenciar a capacidade funcional da célula tireoideia.

j) O infiltrado linfóide não significa, só por si, um processo agressivo para o tecido tireoideu. A sua presença é atribuída a uma expressão "aberrante", em células do tecido tireoideu, de antigénios relacionados com a localização dos linfócitos nos orgãos linfóides periféricos (ecotaxia).

l) Os genes que condicionam as alterações referidas podem estar associados de modo diverso, pelo que as expressões clínicas, imunológicas e morfológicas da doença tireoideia auto-imune podem assumir aspectos variados: nuns casos, a associação de genes determina expressão de características próprias de entidades bem definidas (tireoidite linfocítica, doença de Graves e mixedema primário), enquanto noutros casos os quadros apresentam-se com características menos típicas ou apenas se manifestam algumas alterações, insuficientes para definir uma situação clínica.

I - SUMMARY AND CONCLUSIONS

The autoimmune nature of lymphocytic thyroiditis has beeen advanced in 1956, after the demonstration of thyroglobulin precipitins in patients with Hashimoto's goitre. Several researches have, thereafter, confirmed the pioneer studies of Doniach and Roitt. Despite this and the great progress made in the field of immunology, the pathogenesis of such thyroid disorder remains controversial. In this essay we tried to obtain a thorough and coherent understanding of the lymphocytic thyroiditis in an attempt to contribute to the clarification of the aforementioned controversy.

Our material includes 161 cases of lymphocytic thyroiditis diagnosed in surgical specimens (n=149) and in autopsies (n= 12), as well as 37 cases of diffuse hyperplastic goitre morphologically and clinically compatible with Graves' disease. Every case was studied by light microscopy using whenever necessary special stains. Immunocytochemistry to detect immunoglobulines and/or thyroglobulin was performed in 47 cases. Forty five cases were also studied by electron microscopy. Electron microscopy was also used in the study of kidney glomeruli of 12 cases of lymphocytic thyroiditis found at autopsy.

The following **results** were obtained:

A - **Morphological and epidemiologic characteristics**

Lymphocytic thyroiditis:

- It occurs more frequently in the fifth and sixth decades of life and is almost exclusively found in the females.
- It is significantly more frequent in the coastal region than in the interior.
- The oxyphilic transformation occurs in late stages in the evolution of the disease.
- The weight of the thyroid gland is not significantly influenced by the intensity of the lymphoid infiltrate.
- "Growing nodules" often develop and are more frequently observed in patients living in the coastal region.
- There is a significant or suggestive relationship between the oxyphilic transformation and the abundance of lymphoid infiltrate, septal fibrosis and "growing nodules". There is also a significant relationship between the abundance of lymphoid infiltrate and septal fibrosis.
- No evidence of evolution from focal to diffuse forms of lymphocytic thyroiditis is found.

Diffuse hyperplasia:

- It occurs more frequently during the period between ten and fifty years old and in the female sex, though not as much as lymphocytic thyroiditis.
- The prevalence is similar in coastal and interior regions.
- Oxyphilic transformation may occur in small foci or small nodules, but is generally much less frequent than in lymphocytic thyroiditis.
- "Growing nodules" are seen less frequently than in lymphocytic thyroiditis
- Fibrosis, contrarily to what occurs in lymphocytic thyroiditis, is practically confined to interlobular septa.

B - **Immunocytochemical study**

Immunoglobulins

Lymphocytic thyroiditis:

- Most "Ig positive" cells are found either dispersed throughout the lymphoid infiltrate or in perifollicular areas. Rarely, a few "Ig positive" cells were also seen within germinal centers.
- "IgG positive" cells are much more frequent (83 ± 7%) than "IgA (11 ± 6%)

and IgM (6 ± 5%) positive" cells.

- The lymphoid infiltrate of the "growing nodules" has immunocytochemical characteristics similar to those of the remaining infiltrate.
- Lymphoid infiltrate show an immunocytochemical pattern of "reactive type".

Diffuse hyperplasia:

- The immunocytochemical characteristics of lymphoid infiltrate are similar to those of lymphocytic thyroiditis.

Thyroglobulin

Lymphocytic thyroiditis:

- The positivity is more intense and regular when the cyto-arquitectural pattern is of hyperplastic type than when it is of oxyphilic type, in which there is often a striking variation of positivity among the thyroid follicles, as well as among cells of the same follicle.

Diffuse hyperplasia:

- The positivity is generally intense and quite regular, however it decreases as the thyroid cells reduce their height and the thyroid follicles increase their diameter.

C - Ultrastructural study

Lymphocytic thyroiditis:

- Focal lymphocytic thyroiditis and diffuse lymphocytic thyroiditis show similar ultrastructural characteristics.
- It is possible to distinguish some morphological types of epithelial thyroid cells, but the variability of the morphology is one of the most remarkable features.
- The microvilli in the apical surface of the thyroid cells are often short and scarce.
- The basal surface of the thyroid cells has a variable appearance. Cytoplasmatic projections are frequently found and often contain electrondense structures suggestive of "degrading" process.
- "Deposits" of immune complex type are often seen near the basal lamina of the epithelial thyroid cells. The number and the sizes of these "deposits" are variable.
- Most free cells in the lumina of the thyroid follicles have the characteristic features of macrophages.
- No glomerular "deposits" of immune complex type were found in the kidneys retrieved from autopsies.

Diffuse hyperplasia:

- Epithelial thyroid cells usually display well developed rough endoplasmac reticulum and long and numerous microvilli. These morphological features are less prominent as the thyroid cells reduce in height and the thyroid follicles increase in diameter.
- The characteristics of the interface epithelium-interstitium are similar to those of lymphocytic thyroiditis: the basal surface of the thyroid cells displays cytoplasmatic projections containing electrondense structures with a "degrading" appearance and "deposits" of immune complex type can be seen near the epithelial basal lamina.

The following **conclusions** were drawn from the analysis of the results and the information gathered from the bibliography:

At the morphological level:

- The oxyphilic transformation of the thyroid cells is common in lymphocytic thyroiditis but it is neither exclusive nor constant.
- The variability of the morphological

characteristics of the thyroid cells constitutes one of the most remarkable morphological aspects of the lymphocytic thyroiditis.

- Some morphological and immunocytochemical characteristics point to a functional alteration of the thyroid cells.
- "Growing nodules" are frequently found in lymphocytic thyroiditis but in most cases these are very small. The tendency to nodularity results mainly from the convergence of two factors: functional alteration of the thyroid cells and increased stimulation usually by TSH.
- The lymphoid infiltrate is composed of T cells, namely helper T lymphocytes and supressor T lymphocytes, and B cells capable of producing immunoglobulins. Its pattern is of the "reactive type".
- A considerable increase in fibrous tissue can only be found in some cases of lymphocytic thyroiditis. It is suggested that it may be secondary to autoimmune processes directed against components of the intersticial matrix or that it results from an unbalance between synthesis and reabsortion of the components of the intersticial matrix.
- "Depositis" of immune complex type situated by the epithelial thyroid basal lamina are rather frequent but are not exclusive of lymphocytic thyroiditis, as they can also be seen in cases of diffuse hyperplasia (Graves' disease).

At the conceptual and pathogenic level:

- The distinction between focal and diffuse forms of lymphocytic thyroiditis is based on the abundance of the lymphoid infiltrate; the criteria in which this distinction is established are arbitrary.
- Focal lymphocytic thyroiditis should not therefore be considered as an early stage of diffuse lymphocytic thyroiditis, although one can not exclude the possibility of seeing some cases developing into diffuse situation.
- Focal lymphocytic thyroiditis and diffuse lymphocytic thyroiditis are regarded as morphological expressions from one and the same autoimmune situation.
- The entity lymphocytic thyroiditis is defined by clinical, immunological and morphological parameters and corresponds to one of the several conditions designated as autoimmune thyroid disease.
- This autoimmune thyroid disease results from a disfunction of the immune system which probably reflects a decrease in the regulatory activity carried out by specific suppressor T lymphocytes.
- The derangement of the immune system has a genetic basis not yet clarified, but it may be related to the major histocompatibility complex.
- The immune response is also influenced by genes which interfere in the regulation of the immunoglobulin synthesis.
- The disfunction of the immune system allows the production of anti-thyroid antibodies, namely to thyroglobulin, microsomal antigens and TSH receptors.
- The anti-TSH receptor antibodies may be considered as stimulator or inhibitor respectively of the function and/or the cellular growth. These auto-antibodies are particularly important in Graves' disease (predominance of the stimulating effect of the auto-antibodies) and in primary myxedema (predominance of the blocking auto-antibodies).
- In lymphocytic thyroiditis there are still other genetically determined alterations: functional alterations, namely related to the iodine metabo-

lism, and "aberrant" expression of antigens, particularly the DR phenotype of the major histocompatibility complex.

- Cytotoxicity does not seem to play a fundamental role in the pathogenesis of lymphocytic thyroiditis. The tendency to hypothyroidism is caused mainly by the convergence of genetic and immunological factors; the change of the topographical relation between the thyroid follicles and the blood capillaries may also influence the functional hability of the thyroid cells.
- The genes which control the aforementioned alterations may be associated in different ways. Thus the clinical, immunological and morphological expressions of so-called thyroid autoimmune disease may assume several aspects: in some cases the assotiation of genes determines the expression of well defined entities (lymphocytic thyroiditis, Graves' disease and primary myxedema) whereas in other situations the expressed alterations are not sufficient to define a clear cut clinicopathological disorder.
- Lymphoid infiltrate does not represent a primary agressive process to the thyroid. It may be related to an ecotaxis phenomenon and is homologous to the "mucosa-associated lymphoid tissue" (MALT).

Este trabalho, além de traduzir um sério esforço pessoal, foi possível graças à preciosa contribuição de várias pessoas, a quem presto os meus sinceros agradecimentos.

Ao ***Senhor Professor Doutor Daniel Serrão*** *desejo testemunhar a minha mais profunda gratidão. A ele devo a carreira académica e a formação profissional. Os seus ensinamentos e o modo subtil como tem orientado a minha formação científica permitiram que a elaboração desta dissertação fosse efectuada em plena liberdade intelectual. A minha admiração e o meu profundo respeito são insuficientes para compensar o muito que tenho recebido.*

Ao ***Senhor Professor Doutor Manuel Sobrinho Simões*** *agradeço os estímulos, as críticas e as sugestões que muito me ajudaram na preparação deste trabalho. Por ele foi-me aberta a porta da Anatomia Patológica, com ele iniciei a minha preparação científica e profissional e aprendi as técnicas da microscopia electrónica. Por tudo isto, e sobretudo, pela amizade os meus mais sinceros agradecimentos.*

Ao ***Senhor Professor Doutor Victor Faria*** *devo o interesse pela Anatomia Patológica, despertado pela frequência, como aluno, das suas aulas práticas e teórico-práticas. Muito obrigado!*

Aos Colegas do Serviço de Anatomia Patológica, que de algum modo me ajudaram, o meu obrigado.

Aos técnicos e outros funcionários, que possibilitaram a preparação deste trabalho, agradeço a dedicação com que efectuaram as suas tarefas.

A elaboração desta dissertação de doutoramento constitui o resultado final do Projecto de Investigação "Patogenia da Tireoidite de Hashimoto", desenvolvido no âmbito da Linha de Acção nº 1 do Centro de Anatomia Patológica e Oncologia (MbP3) da Universidade do Porto, a qual tem como Investigador responsável o Prof. Doutor Manuel Sobrinho Simões.

Foram utilizados nesta dissertação dados publicados nos seguintes trabalhos:

1 - *Serrão, D., Gonçalves, V., Sobrinho-Simões, M.A.: Auto-immune thyroiditis. A reappraisal with a particular emphasis on Hashimoto's disease (Abstract). Pathol Res Pract 165:25-26, 1979.*

2 - *Sousa-Lé; F., Gonçalves, V., Estima-Martins, A.M.: Tireoidite linfocítica. A propósito de 30 casos. J Socied Ciências Méd Lisboa 144:539-550, 1980.*

3 - *Gonçalves, V.: Estudo ultrastrutural da transição epitélio-mesenquimatosa na tireoidite auto-imune e no bócio hiperplástico difuso hiperfuncionante (Abstract). XVIII Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Microscopia Electrónica. Porto, 24-26 Nov., 1983.*

4 - *Gonçalves, V.: The fine structure of Hashimoto's thyroiditis. In: Electron microscopy in diagnostic pathology. Eds: J.V. Johannessen, V. Gould, V. Faria, J. Soares, Gonçalves and M. Sobrinho Simões, pp 213-216. Portuguese Society of Pathology, Lisboa, 1984.*

5 - *Gonçalves, V.: Tiroiditis de Hashimoto. Patologia 18:205-212, 1985.*

No primeiro trabalho colaborei na recolha e observação do material e participei na discussão das conclusões.

No segundo trabalho efectuei o estudo anátomo-patológico e colaborei na redacção do texto.

BIBLIOGRAFIA

1 - ACUTO, O., REINHERZ, E.L.: The human T-cell receptor: structure and function. *N Engl J Med* 312: 1100-1111, 1985

2 - ADAMS, D.D., PURVES, H.D.: Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. *Proc Univ Otago Med Sch* 34: 11-12, 1956. Citado por Brown e colab, ref. nº 36

3 - ADAMS, D.D., KNIGHT, J.G.: H gene theory of inherited autoimmune disease. *Lancet* 1: 396-398, 1980

4 - AHMED, S.A., PENHALE, W.J., TALAL, N.: Sex hormones, immune responses and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Amer J Pathol* 121: 531-551, 1985

5 - AICHINGER, G., FILL, H., WICK, G.: In situ immune complexes, lymphocyte sub-populations, and HLA-DR-positive epithelial cells in Hashimoto thyroiditis. *Lab Invest* 52: 132-140, 1985

6 - AKIKUSA, B., KONDO, Y., IEMOTO, Y., IESATO, K., WAKASHIN, M.: Hashimoto's thyroiditis and membranous nephropathy developed in progressive systemic sclerosis (PSS). *Amer J Clin Pathol* 81: 260-263, 1984

7 - AL ADNANI, M.S.: Concomitant immunohistochemical localization of fibronectin and collagen in schistosome granulomata. *J Pathol* 147: 77-85, 1985

8 - ALLEN, T.B., THORBURN, K.M.: The oxyphil cell in abnormal parathyroid glands - a study of 114 cases. *Arch Pathol Lab Med* 105: 421-427, 1981

9 - ALLISON, A.C.: Self-tolerance and autoimmunity in the thyroid. *N Engl J Med* 295: 821-827, 1976

10 - AMINO, N., DEGROOT, L.J.,: Insoluble particulate antigens in cell-mediated immunity of thyroid disease. *Metabolism* 24: 45-56, 1975

11 - AMINO, N., MIYAI, K., ONISHI, T., HASHIMOTO, T., ARAI, K., ISHIBASHI, K., KUMAHARA, Y.: Transient hipothyroidism after delivery in autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 296-301, 1976

12 - AMINO, N., YUASA, T., YABU, Y., MIYAI, K., KUMAHARA, Y.: Exophtalms in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1232-1234, 1980

13 - AMINO, N., IWATANI, Y., TAMAKI, H., MORI, H., AOZASA, M., MIYAI, K.: Postpartum autoimmune thyroid syndromes. *In: Autoimmunity and the thyroid.* Eds: P.G. Walfish, J.R. Wall and R. Volpé, pp. 289-314. Academic Press, Inc., Orlando, 1985

14 - ANDERSON, W.A.D., WINSHIP, T.: The thyroid. *In: Pathology.* Ed: W.A.D. Anderson, 2nd edition, pp. 994-1016. The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1953.

15 - ANSCOMBE, A.M., WRIGHT, D.W.: Primary malignant lymphoma of the thyroid — a tumor of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases. *Histopathology* 9: 81-97, 1985

16 - ARDENNE, A.J.D., McGEE, J.O.D.: Fibronectin in disease. *J Pathol* 142: 235-251, 1984

17 - BAGCHI, N., BROWN, T.R., URDANIVIA, E.: Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science* 230: 325-327, 1985

18 - BAKER, B.A., GHARIB, H., MARKOWITZ, H.: Correlation of thyroid antibodies and cytologic features in suscepted autoimmune thyroid disease. *Amer J Med* 74: 941-944, 1983

19 - BANOVAC, K., ZAKARIJA, M., McKENZIE, J.M., WITTE, A., SEKSO, M.: Absence of thyroid stimulating antibody and long acting thyroid stimulator in relatives of Graves' disease patients. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 651-653, 1981

20 - BASTENIE, P.A., BONNYNS, M., NEVE, P.: Subacute and chronic granulomatous thyroiditis. *In: Thyroiditis and thyroid function. Clinical, morphological and physiopathological studies.* Eds: P.A. Bastenie and A.M. Ermans, pp. 69-97. Pergamon Press, Ltd, Oxford, 1972

21 - BEATTIE, J.M., DICKSON, W.E.C.: Diseases of the ductless glands - the endocrine organs: diseases of the thyroid gland. *In: A textbook of pathology general and special.* Eds: J.M. Beattie and W.E.C. Dickson, 4th edition, pp. 819-836. William Heinemann, Medical Books, Ltd, London, 1943

22 - BECH, K., FELDT-RASMUSSEN, U., MADSEN, S.N.: Influence of thyroglobulin on basal and stimulated human thyroid adenylate cyclase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 264-269, 1981

23 - BENACERRAF, B.: Role of MHC gene products in immune regulation. *Science* 212: 1229-1238, 1981

24 - BENVENISTE, P., ROW, V.V., VOLPE, R.: Studies on the immunoregulation of thyroid autoantibody production in vitro. *Clin Exp Immunol* 61: 274-282, 1985

25 - BERZOFSKY, J.: T-cell activation by antigen. Promising clues to reception genes and molecules. *Immunol Today* 4: 299-301, 1983

26 - BESEDOVSKY, H.O., DEL REY, A.E., SORKIN, E.: What do the immune system and the brain know about each other? *Immunol Today* 4: 342-346, 1983

27 - BIALAS, P., MARKS, S., DEKKER, A., FIELD, J.B.: Hashimoto's thyroiditis presenting as a solitary functioning thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metabol* 43: 1365-1369, 1976

28 - BIRD, T.: Incidence of autoimmune thyroiditis. *J Clin Pathol* 29: 87, 1976

29 - BLALOCK, J.E., SMITH, E.M.: The immune system: our mobile brain? *Immunol Today* 6: 115-117, 1985

30 - BLIDDAL, H., BECH, K., PETERSEN, P.H., SIERSBAEK-NIELSEN, K., FRIIS, T.: Evidence of a correlation between thyrotrophin receptor binding inhibition and thyroid adenylate cyclase activation by immunoglobulins in Graves' disease before and during long-term antithyroid treatment. *Acta Endocrinol* 101: 35-40, 1982

31 - BÖCKER, W., DRALLE, H., KOCH, G., DE HEER, K., HAGEMANN, J.: Immunohistochemical and electron microscope analysis of adenomas of the thyroid gland. II. Adenomas with specific cytological differentiation. *Virchows Arch A Path Anat His* 380: 205-220, 1978

32 - BOGNER, U., SCHLEUSENER, H., WALL, J.R.: Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity against human thyroid cells in Hashimoto's thyroiditis but not Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 734-738, 1984

33 - BOSELLI, J.M., MACARAK, E.J., CLARK, C.C., BROWNELL, A.G., MARTINEZ-HERNANDEZ, A.: Fibronectin: its relationship to basement membranes. I. Light microscopic studies. *Coll Res* 5: 391-404, 1981

34 - BOTTAZZO, G.F., PUJOL-BORRELL, R., HANAFUSA, T.: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 2: 1115-1118, 1983

35 - BROCK, J.H., MAINOU-FOWLER, T.: The role of iron and transferrin in lymphocyte transformation. *Immunol Today* 4: 347-351, 1983

36 - BROWN, J., SOLOMON, D.H., BEALL, G.N., TERASAKI, P.I., CHOPRA, I.J., VAN HERLE, A.J., WU, S.-Y.: Autoimmune thyroid diseases - Graves' and Hashimoto's. *Ann Intern Med* 88: 379-391, 1978

37 - BROWN, R.S., POHL, S.L., JACKON, I.M.D., REICHLIN, S.: Do thyroid-stimulating immunoglobulins cause non-toxic and toxic multinodular goitre? *Lancet* 1: 904-906, 1978

38 - BUCHANAN, W.W., ALEXANDER, W.D., CROOKS, J., KOUTRAS, D.A., WAYNE, E.J., ANDERSON, J.R., GOUDI, R.B.: Association of tyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *Brit Med J* 1: 843-847, 1961

39 - BUCHANAN, W.W., KOUTRAS, D.A., ALEXANDER, W.D., CROOKS, J., RICHMOND, M.H., MACDONALD, E.M., WAYNE, E.J.: Iodine metabolism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 21: 806-816, 1961

40 - BURMAN, P., KARLSSON, F.A., ÖBERG, K., ALM, G.: Autoimmune thyroid disease in interferon-treated patients. *Lancet* 2: 100-101, 1985

41 - BURNET, F.M.: The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge University Press, London, 1959

42 - BUSS, D.H., MARSHALL, R.B., HOLLEMAN, JR., I.L., MYERS, R.T.: Malignant limphoma of the thyroid gland with plasma cell differentiation (plasmocytoma). *Cancer* 46: 2671-2675, 1980

43 - CALDER, E.A., PENHALE, W.J., BARNES, E.W., IRVINE, W.J.: Cytotoxic lymphocytes in Hashimoto thyroiditis. An in vitro assay system using ^{51}Cr-labelled chicken red blood cells coated with thyroglobulin. *Clin Exp Immunol* 14: 19-23, 1973

44 - CALDER, E.A., McLEMAN, D., IRVINE, W.J.: Lymphocyte cytotoxicity induced by preincubation with serum from patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 15: 467-470, 1973

45 - CALDER, E.A., IRVINE, W.J.: Cell-mediated immunity and immune complexes in thyroid disease. *Clin Endocrinol Metab* 4: 287-318, 1975

46 - CALDER, E.A., IRVINE, W.J., DAVIDSON, N. McD., WU, F.: T, B and K cells in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 25: 17-22, 1976

47 - CANONICA, G.W., BAGNASCO, M., MORETTA, L., COCCO, R., FERRINI, O., GIORDANO, G.: Human T-lymphocyte subpopulations in Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 553-556, 1981

48 - CAPEN, C.C., ROTH, S.I.: Ultrastructural and functional relationships of normal and pathologic parathyroid cells. *Pathobiol Annu* 8: 129-175, 1973

49 - CARAYON, P., GUIBOUT, M., LISSITZKY, S.: Thyrotropin receptor adenylate cyclase system in plasma membranes from normal and diseased human thyroid glands. *J. Endocrinol Invest* 1: 321-328, 1978

50 - CARAYON, P., ADLER, G., ROULIER, R., LISSITZKY, S.: Heterogeneity of the Graves' immunoglobulins directed toward the thyrotropin receptor-adenylate ciclase system. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 1202-1208, 1983

51 - CATT, K.J., HARWOOD, J.P., AGUILERA, G., DUFAU, M.L.: Hormonal regulation of peptide receptors and target cell responses. *Nature* 280: 109-116, 1979

52 - CENACCHI, G., BALLARDINI, G., DE GEORGI, L.B., BUSACHI, C.A., DEL ROSSO, M., BIANCHI, F.B., BIAGNI, G., LASCHI, R.: Relationship between connective tissue cells and fibronectin in a sequential model of experimental hepatic fibrosis. *Virchows Archiv B Cell Path* 43: 75-84, 1983

53 - CHATENOUD, L., BACH, J.-F.: Antigenic modulation - a major mechanism of antibody action. *Immunol Today* 5: 20-25, 1984

54 - CHOW, A., BAUR, R.J., SCHLEUSENER, H., WALL, J.R.: Natural cytotoxicity of peripheral blood from normal subjects and patients with Hashimoto's thyroiditis against human adult and fetal thyroid cells. *Life Sci* 32: 67-75, 1983

55 - CHRISTY, J.H., MORSE, R.S.: Hypothyroid Graves' disease. *Amer J Med* 62: 291-296, 1977

56 - COMPAGNO, J., OERTEL, J.E.: Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 245 cases. *Amer J Clin Pathol* 74: 1-11, 1980

57 - COOKE, A., LYDYARD, P.M., ROITT, I.M.: Mechanisms of autoimmunity: a role for cross-reactive idiotypes. *Immunol Today* 4: 170-175, 1983

58 - CORLEY, R.B.: Somatic diversification of B cells: a role for autoreactive T lymphocytes. *Immunol Today* 6: 178-180, 1985

59 - COSSMAN, J., DEEGAN, M.J., BATSAKIS, J.G.: Warthin tumor - B lymphocytes within the lymphoid infiltrate. *Arch Pathol Lab Med* 101: 354-356, 1977

60 - COUTINHO, A.: The self-nonself discrimination and the nature and acquisition of the antibody repertoire. *Ann Immunol (Inst Past.)* 131D: 235-253, 1980

61 - COWING, C.: Does T-cell restriction to Ia limit the need for self-tolerance? *Immunol Today* 6: 72:74, 1985

62 - COX, M.T.: Malignant lymphoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 17: 591-601, 1964

63 - CRILE, JR., G., Hazard, J.B.: Incidence of cancer in struma lymphomatosa. *Surg Gynecol Obstet* 115: 101-103, 1962

64 - CRILE, JR., G.: Struma lymphomatosa and carcinoma of thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 147: 350-352, 1978

65 - GRISPE , I.N., Owens, T.: Veto in vivo? *Immunol Today* 6: 40-41, 1985

66 - CUNNINGHAM-RUNDLES, C., CHEUNG, M.K.L.: Cross-reacting idiotypes in human sera. *Immunol Today* 6: 14-16, 1985

67 - DAVIES, T.F.: The role of human thyroid cell Ia (DR) antigen in thyroid autoimmunity. *In: Autoimmunity and the thyroid.* Eds: P.G. Walfish, J.R. Wall and Volpé, pp. 51-65. Academic Press, Inc., Orlando, 1985

68 - DE BAETS, M.H.: Autoimmune thyroiditis. *Surv Immunol Res* 2: 289-292, 1983

69 - DEGROOT, L.J., SRIDAMA, V., HARA, Y., MORI, H., HAMADA, N., RYAN, M.: Quantitative and qualitative abnormalities in circulating lymphocytes in autoimmune thyroid disease. *In: Autoimmunity and the thyroid.* Eds: P.G. Walfish, J.R. Wall and R. Volpé, pp. 67-78. Academic Press, Inc., Orlando, 1985

70 - DELESPESSE, G., BASTENIE, P.A., VANHAELST, L., NEVE, P.: Thyroid autoimmunity. *In: Thyroiditis and thyroid function. Clinical, morphological and physiopathological studies.* Eds: P.A. Bastenie and A.M. Ermans, pp. 39-67. Pergamon Press, Ltd, Oxford, 1972

71 - DELUSTRO, F., MACKEL, A.M., DELUSTRO, B., LEROY, E.C.: Human monocyte regulation of connective tissue growth. *Amer Zool* 23: 213-220, 1983

72 - DESSAINT, J.P., Wattre, P., Wemeau, J.L., CAPRON, A., LINQUETTE, M.: Antibody inducing lymphocyte cytotoxicity (ADCC) and lymphocyte mediated cytotoxicity in auto-immune thyroid diseases. *Pathol Biol* 29: 211-215, 1981

73 - DHILLON, A.P., RODE, J., LEATHEM, A., PAPADAKI, L.: Somatostatin: a paracrine contribution to hypothyroidism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Pathol* 35: 764-770, 1982

74 - DIAMOND, L.W., BRAYLAN, R.C.: Cell surface markers on lymphoid cells from Warthin's tumors. *Cancer* 44: 580-583, 1979

75 - DONIACH, D., ROITT, I.M.: Auto-immunity in Hashimoto's disease and its implications. *J Clin Endocrinol* 17: 1293-1304, 1957

76 - DONIACH, D.: Humoral and genetic aspects of thyroid autoimmunity. *Clin Endocrinol Metab* 4: 267-285, 1975

77 - DONIACH, I.: The thyroid gland. *In: Systemic pathology, Vol. IV.* Ed: W. St. C. Symmers, 2nd edition, pp. 1975-2037. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978

78 - DRALLE, H. BÖCKER, W.: Immunohistochemical and electron microscope analysis of adenomas of the thyroid gland. I. A comparative investigation of hot cold nodules. *Virchows Arch A Path Anat His* 374: 285-301, 1977

79 - DREXHAGE, H.A., BOTTAZZO, G.F., DONIACH, D., BITENSKY, L., CHAYEN, J.: Evidence for thyroid-growth stimulating antibodies in some goitrous thyroid diseases. *Lancet* 2: 287-292, 1980

80 - DREXHAGE, H.A., BOTTAZZO, G.F., BITENSKY, L., CHAYEN, J., DONIACH, D.: Thyroid growth blocking antibodies in primary myxoedema. *Nature* 289: 594-596, 1981

81 - EDITORIAL: Thyroid autoimmune disease: a broad spectrum. *Lancet* 1: 874-875, 1981

82 - EKHOLM, R.: Iodination of thyroglobulin. An intracellular or extracellular process? *Mol Cell Endocrinol* 24:141-163, 1981

83 - ELLIOT, I., GUPTA, M., HOSTETTER, A., SHEELER, L., SKILLERN, P., TUBBS, R.: Immunologic studies in two patients with persistent lymphocytic thyroiditis, thyrotoxicosis and low radioactive iodine uptake. *Amer J Med* 77: 347-354, 1984

84 - ENDO, K., KASAGI, K., KONISHI, J., IKEKUBO, K., OKUNO, T., TAKEDA, Y., MORI, T., TORIZUKA, K.: Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 734-739, 1978

85 - ENDO, Y., ARATAKE, Y., YAMAMOTO, I., NAKAGAWA, H., KURIBAYASHI, T., OHTAKI, S.: Peripheral K cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in relation to circulating immune complexes. *Clin Endocrinol* 18: 187-194, 1983

86 - ERLANGER, B.F.: Anti-idiotypic antibodies: what do they recognize? *Immunol Today* 6: 10-11, 1985

87 - EWING, J.: Neoplastic diseases, 2nd edition, 1922. Citado por Joll, C.A., ref. nº 152

88 - FARID, N.R., SAMPSON, L., MOENS, H., BARNARD, J.M.: The association of goitrous autoimmune thyroiditis with HLA-DR5. *Tissue Antigen* 17: 265-269, 1981

89 - FARID, N.R., FAHRAEUS-VAN REE, G., BRIONES-URBINA, R.: Structure, synthesis, cellular localization and immunogenicity of the TSH receptor. *In: Autoimmunity and the thyroid.* Eds: P.C. Walfish, J.R. Wall and R. Volpé, pp. 249-271. Academic Press, Inc., Orlando, 1985

90 - FARID, N.R., LO, T.C.Y.: Antiidiotypic antibodies as probes for receptor structure and function. *Endocrine Rev* 6: 1-23, 1985

91 - FISHER, D.A., ODDIE, T.H., JOHNSON, D.E., NELSON, J.C.: The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 795-801, 1975

92 - FOIDART, J.M., BERE, JR., E.W., YAAR, M., RENNARD, S.I., GULLINO, M., MARTIN, G.R., KATZ, S.I.: Distribution and immunoelectron microscopic localization of laminin, a noncollagenous basement membrane glycoprotein. *Lab Invest* 42: 336-342, 1980

93 - FOULSHAM, C.K., JOHNSON, G.S., SNYDER, G.G., CARPENTER, R.J., SHAFI, N.Q.: Immunohistopathology of papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin's Tumor). *Ann Clin Lab Sci* 14: 47-63, 1984

94 - FOWLER, P.S.: Natural history of autoimmune thyroiditis. *Brit Med J* 282: 1072, 1981

95 - FRANC, B., BARRES, D., BAGLIN; C., GARNIER, H., MIGNOT, M., MIGNOT, J.: Etude histomorphométrique de la population lymphoide présente dans les thyroides de maladie de Basedow traitée. *Ann Pathol* 1: 90-94, 1981

96 - FREITAS, A.A., SOUSA, M.: The role of cell interactions in the control of lymphocyte traffic. *Cell Immunol* 22: 345-350, 1976

97 - FREITAS, A.A.: Current concepts of lymphocyte-endothelium interactions. *Immune Syst* 1: 372-378, 1981

98 - FREY, H.: Intermitent course of chronic goitrous autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol* 98: 210-214, 1981

99 - FURCHT, L.T., SMITH, D., WENDELSCHAFTER-CRABB, G., MASHER, D.F., FOIDART, J.M.: Fibronectin presence in native collagen fibrils of human fibroblasts: immunoperoxidase and immunoferritin localization. *J Histochem Cytochem* 28: 1319-1333, 1980

100 - FURSZYFER, J., KURLAND, L.T., McCONAHEY, W.M., WOOLNER, L.B., ELVEBACK. L.R.: Epidemiologic aspects of Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease in Rochester, Minnesota (1935-1967), with special reference to temporal trends. *Metabolism* 21: 197-204, 1972

101 - GALLATIN, W.M., WEISSMAN, I.L., BUTCHER, E.C.: A cell-surface molecule involved in organ-specific homing of lymphocytes. *Nature* 304: 30-34, 1983

102 - GAY, S., MILLER, E.J.: What is collagen, what is not. *Ultrastruct Pathol* 4: 365-377, 1983

103 - GEBEL, F., RAMELLI, F., BÜRGI, U., INGOLD, U., STUDER, H., WINAND, R.: The site of leakage of intrafollicular thyroglobulin into the blood stream in simple human goitre. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 915-919, 1983

104 - GEHA, R.S.: Regulation of the immune response by idiotypic-antiidiotypic interactions. *N Engl J Med* 305: 25-28, 1981

105 - GELL, P.G.H.: The control of the immune response: the significance of network theories. *J Clin Pathol* 32: 751-759, 1979

106 - GERBER, H., STUDER, H., CONTI, A., ENGLER, H., KOHLER, H., HAEBERLI, A.: Reaccumulation of thyroglobulin and colloid in rat and mouse thyroid follicles during intense thyrotropin stimulation. A clue to the pathogenesis of colloid goiters. *J Clin Invest* 68: 1338-1347, 1981

107 - GIERKE. E.V.: Ghiandole a secrezione interna. B-Ghiandole tiroide. *In: Anatomia patológica, Vol. II.* Ed: L. Aschoff, pp. 896-911. Unione Tipografico - Editrice Torinese, Torino, 1914.

108 - GLUCK, F.B., NUSYNOWITZ, M.L., PLYMATE, S.: Chronic lymphocytic thyroiditis, thyrotoxicosis and low radiactive iodine uptake. Report of four cases. *N Engl J Med* 293: 624-628, 1975

109 - GONÇALVES, V.: The fine structure of Hashimoto's thyroiditis. *In: Electron microscopy in diagnostic pathology.* Eds: J.V. Johannessen, V. Gould, V. Faria, J. Soares, L. Gonçalves and M. Sobrinho Simões, pp. 213-216. Portuguese Society of Pathology, Lisboa, 1984

110 - GONÇALVES, V.: Tiroiditis de Hashimoto. *Patologia* 18: 205-212, 1985

111 - GONÇALVES FERREIRA, F.A., MANO; M.L.: Estudos sobre o iodo. Distribuição nos alimentos portugueses. Cálculo das necessidades humanas. *Bol Serviços Saúde Pública* 2: 1-40, 1961

112 - GORDIN, A., HEINONEN, O.P., SAARINEN, P., LAMBERG, B.A.: Serum-thyrotrophin in symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet* 1: 551-554, 1972

113 - GORDIN, A., LAMBERG, B.A.: Spontaneous hypothyroidism in symptomless autoimmune thyroiditis. A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol* 15: 537-543, 1981

114 - GORDON, M.B., KLEIN, I., DEKKER, A., RODNAN, G.P., MEDSGER, JR., T.A.: Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med* 95: 431-435, 1981

115 - GOUDIE, R.B., MACFARLANE, P.S., LINDSAY, M.K.: Homing of lymphocytes to non-lymphoid tissues. *Lancet* 1: 292-293, 1974

116 - GREENBERG, A.H., CZERNICHOW, P., HUNG, W., SHELLEY, W., WINSHIP, T., BLIZZARD, R.M.: Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: clinical, laboratory and histological correlations. *J Clin Endocrinol* 30: 293-301, 1970

117 - GREY, H.M., CHESNUT, R.: Antigen processing and presentation to T cells. *Immunol Today* 6: 101-106, 1985

118 - GRIFFITHS, G.M., BEREK, C., KAARTINEN, M., MILSTEIN, C.: Somatic mutation and the maturation of immune response to 2-phenyl oxazolone. *Nature* 312: 271-275, 1984

119 - GRIMAUD, J.A., DRUGUET, M., PEYROL, S., CHEVALIER, O., HERBAGE, D., EL BADRAWY, N.: Collagen immunotyping in human liver: light and electron microscope study. *J Histochem Cytochem* 28: 1145-1156, 1980

120 - HANAFUSA, T., PUJOL-BORREL, R., CHIOVATO, L., RUSSEL, R.C.G., DONIACH, D., BOTTAZZO, G.F.: Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 2: 1111-1115, 1983

121 - HARACH, H.R., WILLIAMS, E.D.: Fibrous thyroiditis - an immunopathological study. *Histopathology* 7: 739-751, 1983

122 - HARGREAVES, A.W., GARNER, A.: The significance of lymphocytic infiltration of the thyroid gland in thyrotoxicosis. *Brit J Surg* 55: 543-545, 1968

123 - HARLAND, W.A., FRANTZ, V.K.: Clinico-pathologic study of 261 surgical cases of so-called "thyroitidis". *J Clin Endocrinol* 16: 1433-1437, 1956

124 - HARRIS, M.: The cellular infiltrate in Hashimoto's disease and focal lymphocytic thyroiditis. *J Clin Pathol* 22: 326-333, 1969

125 - HARRIS, M., SUMMERELL, J.M.,SWAN, A.V.: The prevalence of focal thyroiditis in Jamaican adults. *J Pathol* 110: 309-317, 1973

126 - HARRIS, M., PALMER, M.K.: The structure of the human thyroid in relation to ageing and focal thyroiditis. *J Pathol* 130: 99-104, 1980

127 - HASHIMOTO, H.: Zur Kenntnis der lymphomatosen veranderungen der schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch of Klin Chir* 97: 219-248, 1912. Citado por Joll, C.A., ref. nº 152

128 - HAY, E.D.: Extracellular matrix. *J Cell Biol* 91: 205-223, 1981

129 - HAYASHI, Y., TAMAI, H., FUKATA, S., HIROTA, Y., KATAYAMA, S., KUMA, K., KUMAGAI, L.F., NAGATAKI, S.: A long term clinical, immunological and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 1172-1178, 1985

130 - HEDINGER, Chr.: Geographic pathology of thyroid diseases. *Pathol Res Pract* 171: 285-292, 1981

131 - HEIDE, D.V.D., DAHA, M.R., BOLK, J.H., BUSSEMAKER, J.K., BRUIN, T.W.A., GOSLINGS, B.M., VAN ES, L.A., QUERIDO, A.: Circulating immune complexes and thyroid drug therapy in patients with Graves' disease. *Lancet* 1: 1376-1380, 1980

132 - HEIMANN, P., LJUNGGREN, J.-G., LÖWHAGEN, T., HJERN, B.: Oxyphilic adenoma of the human thyroid. A morphological and biochemical study. *Cancer* 31: 246-254, 1973.

133 - HEIMANN, R., VANNINEUSE, A., DE SLOOVER, C., DOR, P.: Malignant lymphomas and undifferentiated small cell carcinoma of the thyroid: a clinico-pathological review in the light of Kiel classification for malignant lymphomas. *Histopathology* 2: 201-213, 1978

134 - HERBERT, A., WRIGHT, D.H., ISAACSON, P.G., SMITH, J.L.: Primary malignant lymphoma of the lung: histopathologic and immunologic evaluation of nine cases. *Hum Pathol* 15: 415-422, 1984

135 - HIBBERT, H., HAMPERL, H.: Glandulas de secrecion interna II - Tiroides. *In: Tratado de patologia general y anatomia patológica.* Eds: H. Hibbert y H. Hamperl, 4ª edicion, pp. 383-391. Editorial Labor, SA, Barcelona, 1946

136 - HIBBERT, H., HAMPERL, H.: Glandulas de secrecion interna. II - Tiroides. *In: Tratado de patologia general y anatomia patológica.* Eds: H. Hibbert y H. Hamperl, 5ª edicion, pp. 428-437. Editorial Labor, SA, Barcelona, 1953

137 - HIRABAYASHI, R.N., LINDSAY, S.: The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet* 121: 243-252, 1965

138 - HODES, R.J., GERMAIN, R.N., BLUESTONE, J.A.: The regulation of the immune system. *Immunol Today* 5: 280-285, 1984

139 - HOLM, L.-E., BLOMGREN, H., LÖWHAGEN, T.: Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 312: 601-610, 1985

140 - HOLMES, H.B., KREUTNER, A., O'BRIEN, P.H.: Hashimoto's thyroiditis and its relationship to other thyroid diseases. *Surg Gynecol Obstet* 144: 887-890, 1977

141 - HSU, S.-M., HSU, P.-L., NAYAK, R.N.: Warthin's tumor: an immunohistochemical study of its lymphoid stroma. *Hum Pathol* 12: 251-257, 1981

142 - IRVINE, W.J., MUIR, A.R.: An electron microscopic study of Hashimoto thyroiditis. *Quart J Exp Physiol* 48: 13-26, 1962

143 - ISAACSON, P., WRIGHT, D.H.: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52: 1410-1416, 1983

144 - ISLAM, M.N., PEPPER, B.M., BRIONES-URBINA, R., FARID, N.R.: Biological activity of anti-thyrotropin anti-idiotypic antibody. *Eur J Immunol* 13: 57-63, 1983

145 - JACKSON, I.M.D.: "Hiper-thyroiditis" - a diagnostic pitfall. *N Engl J Med* 293: 661-662, 1975

146 - JALKANEN, S.T., BUTCHER, E.C.: In vitro analysis of the homing properties of human lymphocytes: developmental regulation of functional receptors for high endothelial venules. *Blood* 66: 577-582, 1985

147 - JANSSON, R., TÖTTERNEAN, T.H., SÄLLSTRÖM, J., DAHLBERG, P.A.: Thyroid infiltrating T lymphocyte subsets in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 1164-1168, 1983

148 - JANSSON, R., KARLSSON, A., FORSUM, U.: Intrathyroidal HLA-DR expression and T lymphocyte phenotypes in Graves' thyrotoxicosis, Hashimoto's thyroiditis and nodular colloid goitre. *Clin Exp Immunol* 58: 264-272, 1984

149 - JERNE, N.K.: The somatic generation of immune recognition. *Eur J Immunol* 1: 1-9, 1971

150 - JOHANNESSEN, J.V., SOBRINHO-SIMÕES, M.: Papillary carcinoma of the human thyroid gland. An ultrastructural study with emphasis on scanning electron microscopy. *In: Progress in surgical pathology, vol III.* Ed: C.M. Fenoglio and M. Wolff, pp. 111-128. Masson Publishing USA, Inc., New York, 1981

151 - JOHANNESSEN, J.V., SOBRINHO-SIMÕES, M.: Follicular carcinoma of the human thyroid gland: an ultrastructural study with emphasis on scanning electron microscopy. *Diagn Histopathol* 5: 113-127, 1982

152 - JOLL, C.A.: The pathology, diagnosis and treatment of Hashimoto's disease (struma lymphomatosa). *Brit J Surg* 27: 351-389, 1939

153 - JONCKHEER, M.H., VANHAELST, L., DECONINCK, F., MICHOTTE, Y.: Atrophic autoimmune thyroiditis: relationship between the clinical state and intrathyroidal iodine as measured in vivo in man. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 476-479, 1981

154 - JORDAN, S.C., JOHNSTON, W.H., BERGSTEIN, J.M.: Immune complex glomerulonephritis mediated by thyroid antigens. *Arch Pathol Lab Med* 102: 530-533, 1978

155 - JORDAN, S.C., KRAYNACK, B.J., COOPER, M.W.: Studies of immune complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Engl J Med* 304: 1212-1215, 1981

156 - KALDERON, A.E., BOGAARS, H.A., DIAMOND, I.: Ultrastructural alterations of the follicular basement membrane in Hashimoto's thyroiditis. *Amer J Med* 55: 485-491, 1973

157 - KALDERON, A.E., BOGAARS, H.A.: Immune complex deposits in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Amer J Med* 63: 729-734, 1977

158 - KAPPELGAARD, E., NIELSEN, H., BECH, K., BLIDDAL, H., FELDT-RASMUSSEN, U., THOMSEN, M.: Circulating immune complexes in Hashimoto's thyroiditis. Correlation to HLA and autoantibodies. *Allergy* 38: 433-439, 1983

159 - KATZ, S.M., VICKERY, A.L.: The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis *Hum Pathol* 5: 161-170, 1974

160 - KAWAOI, A., OKANO, T., NEMOTO, N., SHIKATA, T.: Production of thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3) in nontoxic thyroid tumors. *Virchows Arch A Path Anat His* 390: 249-257, 1981

161 - KAWAOI, A., OKANO, T., NEMOTO, N., SHIINA, Y., SHIKATA, T.: Simultaneous detection of thyroglobulin (T_g), thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3) in nontoxic thyroid tumors by the immunoperoxidase method. *Amer J Pathol* 108: 39-49, 1982

162 - KELLY, F.C., SNEDDEN, W.W.: Endemic goitre. *W.H.O.*, Geneve, 1960

163 - KEMP, J.D., MADRI, J.A.: The immune response to human type III and type V (AB2) collagen: antigenic determinants and genetic control in mice. *Eur J Immunol* 11: 90-94, 1981

164 - KENDALL-TAYLOR, P.: LATS and human-specific thyroid stimulator: their relation to Graves' disease. *Clin Endocrinol Metab* 4: 319-339, 1975

165 - KENYON, R., ACKERMAN, L.V.: Malignant lymphoma of the thyroid aparently arising in struma lymphomatosa. *Cancer* 8: 964-969, 1955

166 - KIDD, A., OKITA, N., ROW, V.V., VOLPE, R.: Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases. *Metabolism* 29: 80-99, 1980

167 - KIVIKANGAS, V., LAMBERG, B.-A., MÄENPÄA, J.: Thyroidal iodine and proteins in autoimmune thyroiditis. *J Clin Lab Invest* 25: 263-268, 1970

168 - KLARESKOG, L., FORSUM, U., PETERSON, P.A.: Hormonal regulation of the expression of Ia antigens on mamary gland epithelium. *Eur J Immunol* 10: 958-963, 1980

169 - KLEIN, I., LEVEY, G.S.: Silent thyrotoxic thyroiditis. *Ann Intern Med* 96: 242-244, 1982

170 - KNECHT, H., HEDINGER, CHR.E.: Ultrastructural findings in Hashimoto's thyroiditis and focal lymphocytic thyroiditis with reference to giant cell formation. *Histopathology* 6: 511-538, 1982

171 - KNECHT, H., SAREMASLANI, P., HEDINGER, CHR.: Immunohistological findings in Hashimoto's thyroiditis, focal lymphocytic thyroiditis and thyroiditis de Quervain - comparative study. *Virchows Arch A Path Anat His* 393: 215-231, 1981

172 - KNIGHT, J.G.: Autoimmune diseases: defects in immune specificity rather than a loss of supressor cells. *Immunol Today* 3: 326-328, 1982

173 - KOHUT, W.D., GHARIB, H., ANDERSON, M.W.: Triiodothyronine thyrotoxicosis complicating primary hypothyroidism in a patient with autoimmune thyroiditis. *Amer J Med* 72: 843-846, 1982

174 - KORSRUD, F.R., BRANDTZAEG, P.: Immune systems of human nasopharyngeal and palatine tonsils: histomorphometry of lymphoid components and quantification of immunoglobulin producing cells in health and disease. *Clin Exp Immunol* 39: 361-370, 1980

175 - KORSRUD, F.R., BRANDTZAEG, P.: Immunohistochemical characterization of cellular immunoglobulins and epithelial marker antigens in Warthin's tumor. *Hum Pathol* 15: 361-367, 1984

176 - KOTANI, T., KOMURO, K., YOSHIKI, T., ITOH, AIZAWA, M.: Spontaneous autoimmune thyroiditis in the rat accelerated by thymectomy and low doses of irradiation: mechanisms implicated in the pathogenesis. *Clin Exp Immunol* 45: 329-337, 1981

177 - KRISS, J.P., PLESHAKOV, V., CHIEN, J.R.: Isolation and identification of the long acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab* 24: 1005-1028, 1964

178 - LAFFITTE, A., MAY, E.: Patologia de las glandulas endocrinas - Patologia del tiroides. *In: Tratado de patologia interna.* Eds: E. Enriquez, A. Laffitte, C. Laubry y C. Vincent, pp. 477-536. Salvat Editores, SA, Barcelona, 1928

179 - LAMPERT, I.A., KIRKLAND, S., FARRELL, S., BORYSIEWICZ, L.K.: HLA-DR expression in a human colonic carcinoma cell line. *J Pathol* 146: 337-344, 1985

180 - LAURIE, G.W., LEBLOND, C.P., COURNIL, I., MARTIN, G.R.: Immunohistochemical evidence for the intracellular formation of basement membrane collagen (type IV) in developing tissues. *J Histochem Cytochem* 28: 1267-1274, 1980

181 - LEBREUIL, G., GARBE, L., BARBAGELATTA, M., LIEUTAUD, R., PAYAN, H.: Thyroidite et cancer thyroidien (a propos de 3 observations). *Arch Anat Pathol* 17: 32-39, 1969

182 - LEDER, PH.: The genetics of antibody diversity. *Sci Amer* 246: 72-83, 1982

183 - LENNERT, K.: Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas (English translation). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1981

184 - LETULLE, M.: Glandes endocrines. II - La glande thyroïde. *In: Anatomie pathologique.* Ed: M. Letulle, pp. 2149-2167. Masson et C.ie, Editeurs, Paris, 1930

185 - LEVITT, T.: Evolution of the toxic thyroid gland. *Lancet* 2: 957-965, 1951

186 - LINARES, J., DIAZ-FLORES, L., ESCOBAR, F., MARTOS, S., ANEIROS, J.: Tiroiditis autoimmunitarias. I - Enfermedad de Hashimoto y tiroiditis focales. *Morf Normal Pathol Sec B* 1: 207-221, 1977

187 - LINDSAY, S., DAILEY, M.E., FRIEDLANDER, J., YEE, G., SOLEY, M.H.: Chronic thyroiditis: a clinical and pathologic study of 354 patients. *J Clin Endocrinol* 12: 1578-1600, 1952

188 - LIOTTA, L.A., RAO, C.N., BARSKY, S.H.: Tumor invasion and the extra cellular matrix. *Lab Invest* 49: 636-649, 1983

189 - LLOYD, R.V., JOHNSON, T.L., BLAIVAS, M., SISSON, J.C., WILSON. B.S.: Detection of HLA-DR antigens in paraffin-embedded thyroid epithelial cells with a monoclonal antibody. *Amer J Pathol* 120: 106-111, 1985

190 - LONDEI, M., LAMB, J.R., BOTTAZZO, G.F., FELDMANN, M.: Epithelial cells expressing aberrant MHC classe II determinants can present antigen to cloned human T cells. *Nature* 312: 639-643, 1984

191 - LONDEI, M., BOTTAZZO, G.F., FELDMANN, M.: Human T-cell clones from autoimmune thyroid glands: specific recognition of autologous thyroid cells. *Science* 228: 85-89, 1985

192 - LOOS, U., RAPTIS, S., BIRK, J., ESCOBAR-JIMENEZ, F., MEYER, G., ROTHENBUCHNER, G., PFEIFFER, E.F.: Inhibition of TSH-stimulated radioiodine turnover and release of T_4 and T_3 in vivo by somatostatin. *Metabolism* 27: 1269-1273, 1978

193 - MACKEL, A.M., DELUSTRO, F., DELUSTRO, B., FUDENBERG, H.H., LEROY, E.C:: Immune response to connective tissue components of the basement membrane. *Connect Tissue Res* 10: 333-343, 1982

194 - MACKSOOD, W., RAPPORT, R.L., HODGES, F.: The increasing incidence of Hashimoto's disease. *Arch Surg* 83: 384-387, 1961

195 - MADRI, J.A., ROLL, F.J., FURTHMAYR, H., FOIDART, J.M.: Ultrastructural localization of fibronectin and laminin in the basement membranes of the murine kidney. *J Cell Biol* 86: 682-687, 1980

196 - MALKOVSKY, M., MEDAWAR, P.B.: Is immunological tolerance (non-responsiveness) a consequence of interleukin 2 deficit during the recognition of antigen? *Immunol Today* 5: 340-343, 1984

197 - MANSER, T., WYSOCHI, L.J., GRIDLEY, T., NEAR, R.I., GEFTER, M.L.: The molecular evolution of the immune response. *Immunol Today* 6: 94-100, 1985

198 - MARGOLIK, J.B., HSU, S.-M., VOLKMAN, D.J., BURMAN, K.D., FAUCI, A.S.: Immunohistochemical characterization of intrathyroid lymphocytes in Graves' disease. *Amer J Med* 76: 815-821, 1984

199 - MARTINEZ-HERNANDEZ, A., MARSH, C.A., CLARK, C.C., MACARAK, E.J., BROWNELL, A.G.: Fibronectin: its relationship to basement membranes. II Ultrastructural studies in rat kidney. *Coll Res* 5: 405-418, 1981

200 - MARTINEZ-HERNANDEZ, A., EMENTA, P.A.: The basement membrane in pathology. *Lab Invest* 48: 656-677, 1983

201 - MARTINEZ-HERNANDEZ, A.: The hepatic extracellular matrix. I - Electron immunohistochemical studies in normal rat liver. *Lab Invest* 51: 57-74, 1984

202 - MARTINEZ-HERNANDEZ, A.: The hepatic extracellular matrix. II - Electron immunohistochemical studies in rats with CCl_4 - induced cirrhosis. *Lab Invest* 53: 166-186, 1985

203 - MATSUTA, M.: Immunohistochemical and electron microscopic studies on Hashimoto's thyroiditis. *Acta Pathol Jpn* 32: 41-56, 1982

204 - MAURER, R., TAYLOR, C.R., TERRY, R., LUKES, R.J.: Non-Hodgkin lymphomas of the thyroid. A clinico-pathological review of 29 cases applying the Lukes-Collins classification and an immunoperaxidase method. *Virchows Arch A Path Anat His* 383: 293-317, 1979

205 - McCONAHEY, W.M.: Hashimoto's thyroiditis. *Med Clin N Amer* 56: 885-896, 1972

206 - McCOY, JR., J.P., MICHAELSON, J.H., BIGAZZI, P.E.: Anti-idiotypic immunity and auto-immunity. III. Investigations in human autoimmune thyroiditis. *Life Sci* 32: 109-118, 1983

207 - McDEVITT H.O.: Regulation of the immune response by the major histocompatibility system. *N Engl J Med* 303: 1514-1517, 1980

208 - McDONAGH, J.: Fibronectin. A molecular glue. *Arch Pathol Lab Med* 105: 393-396, 1981

209 - McLACHLAN, S.M., McGREGOR, A., SMITH, B.R., HALL, R.: Thyroid auto-antibody synthesis by Hashimoto thyroid lymphocytes. *Lancet* 1: 162, 1979

210 - McTIERNAN A.M., WEISS, N.S., DALING, J.R.: Incidence of thyroid cancer in women in relation to previous esposure to radiation therapy and history of thyroid disease. *J Nat Cancer Inst* 73: 575-581, 1984

211 - MEISSNER, W.A.: Diseases of the thyroid. Pathology. *In: The thyroid. A fundamental and clinical text.* Eds: S.C. Werner and S.H. Ingbar, 4th edition, pp. 444-480. Harper and Row, Publishers, Hagerstown, Maryland, 1978

212 - MERKER, H.-J., BARRACH, H.-J.: The morphology of basement membrane formation. *Europ J Cell Biol* 26: 111-120, 1981

213 - MICHEAU, C., RIOU, G.: Oncocytes et oncocytomes. Histoenzymologie, ultrastructure et description de l'ADN mitochondrial. *Arch Anat Pathol* 23: 123-132, 1975

214 - MIETTINEN, M., VIRTANEN, I.: Expression of laminin in thyroid gland and thyroid tumors: an immunohistologic study. *Int J Cancer* 34: 27-30, 1984

215 - MILLER, J.F.A.P.: Cellular basis of the immune response. *Acta Endocrinol* 78: 55-76, 1975

216 - MILONI, E., STUDER, H.: Functional and morphologic particularities of the autonomous follicles in human goiters. *J Mol Med* 4: 7-20, 1980

217 - MISAKI, T., KONISHI, J., NAKASHIMA, T., IIDA, Y., KASAGI, K., ENDO, K., UCHIYAMA, T., KUMA, K., TORIZUKA, K.: Immunohistological phenotyping of thyroid infiltrating lymphocytes in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 60: 104-110, 1985

218 - MITCHELL, J.D., KIRKHAM, N.: Focal lymphocytic thyroiditis in Southampton. *J Pathol* 144: 269-273, 1984

219 - MOORE, I., WRIGHT, D.H.: Primary gastric lymphoma - a tumor of mucosa associated lymphoid tissue. A histological and immunohistochemical study of 36 cases. *Histopathology* 8: 1025-1039, 1984

220 - MORI, H., HAMADA, N., DEGROOT, L.J.: Studies on thyroglobulin-specific suppressor T cell function in autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 306-312, 1985

221 - MORRIS, H.B., MASON, D.Y., STEIN, H., LENNERT, K.: An immunohistological study of reactive lymphoid tissue. *Histopathology* 7: 809-823, 1983

222 - MUKHTAR, E.D., SMITH, B.R., PYLE, G.A., HALL, R., VICE, P.: Relation of thyroid stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine and antithyroid drugs. *Lancet* 1: 713-715, 1975

223 - NEVE, P.: Ultrastructure of the thyroid in a case of Hashimoto goitre (struma lymphomatosa) *Path Europ* 1: 234-245, 1966

224 - NEVE, P., ERMANS, A.M., BASTENIE, P.A.: Struma lymphomatosa (Hashimoto). *In Thyroiditis and Thyroid function. Clinical, morphological and physiopathological studies.* Eds: P.A. Bastenie and A.M. Ermans, pp. 109-141. Pergamon Press, Ltd., Oxford, 1972.

225 - NOMA, T., YATA, J. SHISHIBA, Y., INATSUKI, B.: In vitro detection of anti-thyroglobulin antibody forming cells from the lymphocytes of chronic thyroiditis patients and analysis of their regulation. *Clin Exp Immunol* 49: 565-571, 1982

226 - OGILVIE, R.F.: Endocrine glands - Thyroid. *In: Pathological histology.* Ed: R.F. Ogilvie, pp. 313-319. E. and S. Livingstone, Edinburgh, 1940

227 - OKAYASU, I., KONG, Y.-C., M., ROSE, N.R.: Effect of castration and sex hormones on experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 20: 240-245, 1981

228 - OKITA, N., ROW, V.V., VOLPE, R.: Suppressor T-lymphocyte deficiency in Grave's disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 528-533, 1981

229 - OLIVEIRA, M.C., GUERRA, M.F., CARVALHO, A., SALDANHA, M.C.: O médico perante os nódulos da tireóide. *J Médico* 113: 229-234, 1982

230 - OPPENHEIM, J.J., Gery, I.: Interleukin I is more than an interleukin. *Immunol Today* 3: 113-119, 1982

231 - ORDONEZ, N.G., IBANEZ, M.L., MACKAY, B., SAMAAN, N.A., HICKEY, R.C.: Functioning oxyphil cell adenomas of parathyroid gland: immunoperoxidase evidence of hormonal activity in oxyphil cells. *Amer J Clin Pathol* 78: 681-689, 1982

232 - ORGIAZZI, J., WILLIAMS, D.E., CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H.: Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 341-354, 1976

233 - OTT, R.A., CALANDRA, D.B., McCALL, A., SHAH, K.H., LAURENCE, A.M., PALOYAN, E.: The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery* 98: 1202-1206, 1985

234 - PAPENDIECK, L.G., IORCANSKY, S., RIVAROLA, M.A., BERGADA, C.: Variations in clinical, hormonal and serological expressions of chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) in children and adolescents. *Clin Endocrinol* 16: 19-28, 1982

235 - PENHALE, W.J., FARMER, A., IRVINE, W.J.: Thyroiditis in T cell-depleted rats. Influence of strain, radiation dose, adjuvants and antilymphocyte serum. *Clin Exp Immunol* 21: 362-375, 1975

236 - PENHALE, W.J., IRVINE, W.J., INGLIS, J.R., FARMER, A.: Thyroiditis in T-cell depleted rats: supression of the autoallergic response by reconstituition with normal lymphoid cells. *Clin Exp Immunol* 25: 6-16, 1976

237 - PEPERE, A.: Anatomia patologica delle ghiandole a secrezione interna. Tiroide (Ghiandola tiroidea). *In: Trattado di anatomia patologica.* Ed: P. Foa, PP. 19-60. Unione Tipografico - Editrice Torinese, Torino, 1922

238 - PEREZ-TAMAYO, R.: Pathology of collagen degradation. A review. *Amer J Pathol* 92: 509-566, 1978

239 - PINCHERA, A., FENZI, G.F., BARTALENA, L., CHIOVATO, L., MARCOCCI, C.: Thyroiditis. *In: The thyroid gland.* Ed: M. De Visscher, pp. 413-445. Raven Press, New York, 1980

240 - PINCHERA, A., FENZI, G.F., VITTI, P., CHIOVATO, L., BARTALENA, L., MACCHIA, E., MARIOTTI, S.: Significance of thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *In: Autoimmunity and the thyroid.* Eds: P.G. Walfish, J.R. Wall and R. Volpé, pp. 139-151. Academic Press, Inc., Orlando, 1985

241 - PINTO, A.D.: Tireoidite experimental auto-imune. Alguns aspectos histológicos e histo-enzimoquímicos. *Dissertação do Acto de Licenciatura,* Faculdade de Medicina do Porto, 1966

242 - POTT, G.: Connective tissue in liver cirrhosis. *In: Advances in pathology anatomic and clinical, Vol. II.* Ed: E. Levy, pp. 111-114, Pergamon Press, Oxford, 1982

243 - PUJOL-BORRELL, R., HANAFUSA, T., CHIOVATO, L., BOTTAZZO, G.F.: Lectin-induced expression of DR antigen on human cultured follicular thyroid cells. *Nature* 304: 71-73, 1983

244 - PUJOL-BORREL, R., BOTTAZZO, G.F.: The role of HLA-DR in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *In: Autoimmunity and the thyroid.* Eds: P.G. Walfish, J.R. Wall and R. Volpé, pp. 37-49. Academic Press, Inc., Orlando, 1985

245 - PULVERTAFT, R.J.V., DONIACH, D., ROITT, I.M., HUDSON, R.V.: Citotoxic effects of Hashimoto serum on human thyroid cells in tissue culture. *Lancet* 2: 214-216, 1959

246 - RAINES, K.B., BAKER, JR., U.R., LUKES, Y.G., WARTOFSKY, L., BURMAN, K.D.: Antithyrotropin antibodies in the sera of Graves' disease patients. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 217-222, 1985

247 - RAMELLI, F., STUDER, H., BRUGGISSER, D.: Pathogenesis of thyroid nodules in multinodular goiter. *Amer J Pathol* 109: 215-223, 1982

248 - RAMMENSEE, H.-G., BEVAN, M.J., FINK, P.J.: Antigen specific suppression of T - cell responses - the veto concept. *Immunol Today* 6: 41-43, 1985

249 - REIDBORD, H.E., FISHER, E.R.: Ultrastructural features of subacute granulomatous thyroiditis and Hashimoto's disease. *Amer J Clin Pathol* 59: 327-337, 1973

250 - RENTSCH, H.P., STUDER, H., FRAUCHIGER, B., SIEBENHÜNER, L.: Topographical heterogeneity of basal and thyrotropin-stimulated adenosine 5',5 monophosphate in human nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 514-521, 1981

251 - RIEDEL, B.M.C.L.: Die chronische zur bildung eisenharten tumoren führende entzündung der schilddrüse, *Verhande de deut Gesellsch f Chir* 25: 101-105, 1897. Citado por Joll, C.A., ref. nº 152

252 - ROBB, R.J.: Interleukin 2: the molecule and its function. *Immunol Today* 5: 203-209, 1984

253 - ROCHE, I., SHAMSUDDIN, A., MIDDLEBROOK, G.: Stimulation of fibroblastic proliferation by lymphocytes (Abstract). *Lab Invest* 44: 56A, 1981

254 - ROEDIGER, W.E.W.: The oxyphil and C cells of the human thyroid gland. A cytochemical and histopathologic review. *Cancer* 36: 1758-1770, 1975

255 - ROITT, I.M., DONIACH, D., CAMPBELL, P.N., HUDSON, R.Y.: Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 2: 820-821, 1956

256 - ROJKIND, M., GIAMBRONE, M.-A., BIEMPICA, L.: Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology* 76: 710-719, 1979

257 - KOJKIND, M., DUNN, M.A.: Hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 76: 849-863, 1979

258 - ROLL, F.J., MADRI, J.A., ALBERT, J., FURTHMAYR, H.: Codistribution of collagen types IV and AB_2 in basement membranes and mesangium of the kidney. An immunoferritin study of ultrathin frozen sections. *J Cell Biol* 85: 597-616, 1980

259 - ROSAI, J.: Thyroid gland. *In: Ackerman's surgical pathology, Vol I.* Ed: J. Rosai, 6th edition, pp. 330-378. The Cv Mosby Company, St. Louis, 1981

260 - ROSE, N.R., Witebsky, E.: Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol* 76: 417-427, 1956

261 - ROSE, N.R., KONG, Y. M., SUNDICK, R.S.: The genetic lesions of autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 39: 545-550, 1980

262 -ROSE, R., KONG, Y.M., OKAYASU, I., GIRALDO, A.A., BEISEL, K., SUNDICK, R.S.: T-cell regulation in autoimmune thyroiditis. *Immunol Rev* 55: 299-314, 1981

263 -ROSENBERG, I.N.: Euthyroid Graves' disease. *N Engl J Med* 296: 223-225, 1977

264 -ROSENBERG, Y.J., STEINBERG, A.D., SANTORO, T.J.: The basis of autoimmunity in MRL-lpr/lpr mice: a role for self Ia-reactive T cells. *Immunol Today* 5: 64-67, 1984

265 -ROSENWASSER, L.J., HUBER, R.T.: The xid gene controls Ia. W39-associated immune response gene function. *J Exp Med* 153: 1113-1123, 1981

266 - ROUBINIAN, J.R., TALAL, N., GREENSPAN, J.S., GOODMAN, J.R., SIITERI, P.K.: Effect of castration and sex hormone treatment of survival, anti-nucleic acid antibodies and glomerulonefritis in NZB/NZW F_1 mice. *J Exp Med* 147: 1568-1583, 1978

267 - RUPP, J.J.: Thyroid gland. *In: Pathology.* Ed: P.A. Herbert, 2nd edition, pp. 557-589. Lea and Febiger, Philadelphia, 1959

268 -SAKAKIBARA, K., SUZUKI, T., TSUKADA, Y., NAGAI, Y.: Distribution of type I collagen and basement membrane proteins in the cultures of cloned epithelial liver cells. *Cell Struct Funct* 7: 213-228, 1982

269 -SALAMERO, J., CHARREIRE, J.: Induction of Ia antigens on thyroid cultures by syngeneic T lymphocytes: a model of autoimmune disease. *Immunol Lett* 9: 285-289, 1985

270 -SARTANI, A., FEIGL, D., ZAIDEL, L., RAVID, M.: Painless thyroiditis followed by autoimmune disorders of the thyroid. A case report with biopsy. *J Endocrinol Invest* 3: 169-172, 1980

271 -SCHECHTER, Y., MARON, R., ELIAS, D., COHEN, I.R.: Autoantibodies to insulin receptor spontaneously develop as anti-idiotypes in mice immunized with insulin. *Science* 216: 542-544, 1982

272 -SCHERBAUM, W.A., STÖCKLE, G., WICHMANN, J., BERG, P.A.: Immunological and clinical characterization of patients with untreated euthyroid and hypothyroid autoimmune thyroiditis. Antibody spectrum, response to TRH and clinical study. *Acta Endocrinol* 100: 373-381, 1982

273 - SCHLEUSENER, H., BOGNER, U.: Cytotoxic mechanisms in autoimmune thyroiditis. *In: Autoimmunity and the thyroid.* Eds: P.G. Walfish, J.R. Wall and R. Volpé, pp. 95-107. Academic Press, Inc., Orlando, 1985

274 -SCHWARTZ, R.H.: The nature of immune response gene defects. *Nature* 295: 455-456, 1982

275 -SERRÃO, D., GONÇALVES, V., SOBRINHO-SIMÕES, M.A.: Auto-imune thyroiditis. A reappraisal with a particular emphasis on Hashimoto's disease (Abstract). *Pathol Res Pract* 165: 25, 1979

276 -SEYBOLD, D., RYAN, E.A., WALL, J.R.: Natural cytotoxicity of blood mononuclear cells from normal subjects and patients with Hashimoto's thyroiditis against normal thyroid cells. *J Clin Lab Immunol* 6: 241-244, 1981

277 -SHAMSUDDIN, A.K.M., LANE, R.A.: Ultrastructural pathology in Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 12: 561-573, 1981

278 -SHANDS, W.C.: Carcinoma of the thyroid in association with struma lymphomatosa (Hashimoto's disease). *Ann Surg* 151: 675-682, 1960

279 -SHOENFELD, Y., SCHWARTZ, R.S.: Immunologic and genetic factors in autoimmune disease. *N Engl J Med* 311: 1019-1029, 1984

280 -SIMMONDS, M.: Ueber lymphatische herde in der shilddrüse. *Virchows Arch* 211: 73-89, 1913. Citado por Joll, C.A., ref. nº 152

281 -SIMMONDS, M.: Ueber chronische thyreoiditis und fibröse atrophie der thyreoidea. *Virchows Arch* 246: 140-150, 1923. Citado por Joll, C.A., ref. nº 152

282 -SMYTH, P.P.A., NEYLAN, D., O'DONOVAN, D.K.: Association of thyroid-stimulating immunoglobulins and thyrotropin-releasing hormone responsiveness in women with euthyroid goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 1001-1006, 1983

283 -SOBRINHO-SIMÕES, M.A.: Carcinoma oculto da tireoide. Proposta de interpretação biopatológica. *Dissertação de Candidatura ao grau de Doutor*, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 1978

284 -SOBRINHO-SIMÕES, M., JOHANNESSEN, J.V.: Surface features in human thyroid disorders. A scanning electron microscopic study of ninety five cases. *J Submicrosc Cytol* 14: 187-202, 1982

285 -SOBRINHO-SIMÕES, M., JOHANNESSEN, J.V.: A scanning and transmission electron microscopic study of human nodular goitre. *Histopathology* 7: 65-76, 1983

286 -SOBRINHO-SIMÕES, M., BRANDÃO, A., PAIVA, M.E., VILELA, B., FERNANDES, E., CARNEIRO-CHAVES, F.: Lymphoid hypophysitis in a patient with lymphoid thyroiditis, lymphoid adrenalitis and idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 109: 230-233, 1985

287 -SOLEM, J.H., SVAAR, H.: A case of untreated chronic goitrous autoimmune thyroiditis with spontaneous fluctuation between different metabolic levels. *Acta Endocrinol* 105: 24-27, 1984

288 -SOLOMON, D.H., CHOPRA, I.J., CHOPRA, U., SMITH, F.J.: Identification of subgroups of euthyroid Graves' ophtalmopathy. *N Engl J Med* 296: 181-186, 1977

289 -SOUSA, M.A.B.: Ecology of thymus dependency. *In: Contemporany topics in immunobiology, vol. II.* Eds: R.L. Carter and A.J.S. Davies, pp. 119-136. Plenum Press, New York, 1973

290 -SOUSA, M.: Ecotaxis, ecotaxopathy and lymphoid malignancy: terms, facts and predictions. *In: The immunopathology of lymphoreticular neoplasms.* Eds: J.J. Twomey and R.A. Good, pp. 325-359. Plenum Publishing Corporation, New York, 1978

291 - SOUSA, M.: Lymphoid cell positioning: a new proposal for the mechanisms of control of lymphoid cell migration. *In: Cell-cell recognition.* Ed: A.S.G. Curtis, pp. 393-410. Cambridge University Press, Cambridge, 1978

292 - SOUSA, M., GOOD, R.A: T-and B-cell populations in gut and gut-associated lymphoid organs; arrangement, migration and function. *In: Gastrointestinal tract cancer.* Eds: M. Lipkin and R.A. Good, pp. 29-44. Plenum Publishing Corporation, New York, 1978

293 - SOUSA-LE, F., GONÇALVES, V., ESTIMA MARTINS, A.M.: Tireoidite linfocítica. A propósito de 30 casos. *J Socied Ciências Méd Lisboa* 144: 539-550, 1980

294 - SPORN, M.B., HARRIS, JR., E.D.: Proliferative disease. *Amer J Med* 70: 1231-1236, 1981

295 - STANLEY, J.R., WOODDEY, D.T., KATZ, S.I., MARTIN, G.R.: Struture and function of basement membrane. *J Invest Dermatol* 79: 69-72, 1982

296 - STRAKOSCH, C.R., JOYNER, D., WALL, J.R.: Thyroid-stimulating antibodies in patients with autoimmune disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 47: 361-365, 1978

297 - STRAKOSCH, C.R., WENZEL, B.E., ROW, V.V., VOLPE, R.: Immunology of autoimmune thyroid diseases. *N Engl J Med* 307: 1499-1507, 1982

298 - STRAUSS, M., LAURIAN, N., ANTEBI, E.: Coexistent carcinoma of the thyroid gland and Hashimoto's thyroiditis. *Surg Gynecol Obstet* 157: 228-232, 1983

299 - STUDER, H., FORSTER, R., CONTI, A., KOHLER, H., HAEBERLI, A., ENGLER, H.: Transformation of normal follicles into thyrotropin refractory "cold" follicles in the aging mouse thyroid gland. *Endocrinology* 102: 1576-1586, 1978

300 - STUDER, H., HUNZIKEY, H.R., RUCHTI, C.: Morphologic and functional substrate of thyrotoxicosis caused by nodular goiters. *Amer J Med* 65: 227-234, 1978

301 - SUGENOYA, A., TROKOUDES, K., ROW, V.V., VOLPE, R.: The production of thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) by lymphocytes from patients with Graves' disease cultured with human thyroid subcellular fractions. *J Endocrinol Invest* 1: 245-251, 1978

302 - TAKAHASHI, H., JIANG, N.-S., GORMAN, C.A., LEE, C.Y.: Thyrotropin receptors in normal and pathological human thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 47: 870-876, 1978

303 - TAKASU, N., NAKA, M., MORI, T., YAMADA, T.: Two types of thyroid function-blocking antibodies in autoimmune atrophic thyroidities and transient neonatal hypothyroidism due to maternal IgG. *Clin Endocrinol* 21: 345-355, 1984

304 - TAUROG, A.: Thyroid hormone synthesis and release. *In: The thyroid. A fundamental and clinical text.* Eds: S.C. Werner and S.H. Ingbar, 4th edition, pp. 31-61. Harper and Row, Publishers, Hagerstown, Maryland, 1978

305 - TAYLOR, H.C., SHEELER, L.R.: Recurrence and heterogeneity in painless thyrotoxic lymphocytic thyroiditis. Report of five cases. *JAMA* 248: 1085-1088, 1982

306 - THEOFILOPOULOS, A.N., DIXON, F.J.: Autoimmune diseases. Immunopathology and etiopathogenesis. *Amer J Pathol* 108: 321-365, 1982

307 - THIELEMANS, C., VANHAELST, L., DEWAELE, M., JONCKHEER, M., CAMP, B.V.: Autoimmune thyroiditis: a condition related to a decrease in T-suppressor cells. *Clin Endocrinol* 15: 259-263, 1981

308 - THOMAS, C.G., RUTIEDGE, R.G.: Surgical intervention in chronic (Hashimoto's) thyroiditis. *Ann Surg* 193: 769-776, 1981

309 - TONEGAWA, S.: Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 302: 575-581, 1983

310 - TRINCHIERI, G., PERUSSIA, B.: Immune interferon: a pleiotrophic lymphokine with multiple effects. *Immunol Today* 6: 131-136, 1985

311 - TRUDEN, J.L., SUNDICK, N.S., LEVINE, S., ROSE, N.R.: The decreased growth rate of Obese strain chicken thyroid cells provides in vitro evidence for a primary target organ abnormality in chickens susceptible to autoimmune thyroiditis.*Clin Immunol Immunopathol* 29: 294-305, 1983

312 - TUNBRIDGE, W.M.G., BREWIS, M., FRENCH, J.M., APPLETON, D., BIRD, T.,CLARK, F., EVERED, D.C., EVANS, J.G., HALL, R., SMITH, P., STEPHENSON, J., YUONG, E.: Natural history of autoimmune thyroiditis. *Brit Med J* 282: 258-262, 1981

313 - URBANIAK, S.J., PENHALE, W.J., IRVINE, W.J.: Circulating lymphocyte subpopulations in Hashimoto thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 15: 345-354, 1973

314 - VAGENAKIS, A.G., BRAVERMAN, L.E.: Adverse effects of iodides on thyroid function. *Med Clin N Amer* 59: 1075-1088, 1975

315 - VALENTA, L.J., MICHEL-BECHET, M., WARSHAW, J.B., MALOOF, F.: Human thyroid tumors composed of mitochondrion-rich cells: electron microscopic and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 719-733, 1974

316 - VALENTE, W.A., VITTI, P., ROTELLA, G.M., VAUGHAN, M.M., ALOJ, S.M., GROLLMAN, E.F., AMBESI-IMPIOMBATO, F.S., KOHN, L.D.: Antibodies that promote thyroid growth: a distinct population of thyroid-stimulating antibodies. *N Engl J Med* 309: 1028-1034, 1983

317 - VAN WELSUM, M., FELTKAMP, T.E.W., DE VRIES, M.J., DOCTOR, R., ZIJL, J.V., HENNEMANN, G.: Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease: a search from explanation. *Brit Med J* 4: 755-757, 1974

318 - VOLPE, R.: The aetiology of thyroid disease. *In: Rational diagnosis of thyroid disease. A current concept.* pp. 9-41. Verlag H. Egermann, Vienna, 1977

319 - VOLPE, R.: Lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis. *In: The Thyroid. A fundamental and clinic text.* Eds: S.C. Werner and S.H. Ingbar, 4th edition, pp. 996-1008. Harper and Row, Publishers, Hagerstown, Maryland, 1978

320 - VOLPE, R.: The pathology of thyroiditis. *Hum Pathol* 9: 429-438, 1978

321 - VOLPE, R., ROW, V.V.: Role of antigen-specific suppressor T lymphocytes in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *In: Autoimmunity and the tyroid.* Eds: P.G. Walfish, J.R. Wall and R. Volpé, pp. 79-93. Academic Press, Inc., Orlando, 1985

322 - WÄGAR, G., MÄKINEN, T., LAMBERG, B.-A., GORDINI, A., APTER, L., PEKONEN, F.: Thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins (TBII) in Graves' disease, toxic nodular goitre and autoimmune thyroiditis. *Ann Clin Res* 14: 83-89, 1982

323 - WALFISH, P.G., FARID, N.R.: The immunogenetic basis of autoimmune thyroid disease. *In: Autoimmunity and the thyroid.* Eds: P.G. Walfish, J.R. Wall and R. Volpé, pp. 9-36. Academic Press, Inc., Orlando1985

324 - WARFORD, A., McLACHLAN, S.M., MALCOLM, A.J., YOUNG, E.T., FARNDON, J.R., SMITH, B.R.: Characterization of lymphoid cells in the thyroid of patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 57: 626-632, 1984

325 - WEINBERGER, O., HERRMANN, S., MESCHER, M.F., BENACERRAF, B., BURAKOFF, S.J.: Cellular interactions in the generation of cytolytic T lymphocyte responses. Analysis of the helper T cell pathway. *Eur J Immunol* 11: 405-411, 1981

326 - WERNER, S.C., WEGELIUS, O., FIERER, J.A., HSU, K.: Immunoglobulins (E,M,G) and complement in the connective tissues of the thyroid in Graves' disease. *N Engl J Med* 287: 421-425, 1972

327 - WERNER, S.C.: Historical Resumé. *In: The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Eds: S.C. Werner and S.H. Ingbar, 4th edition, pp. 3-6. Harper and Row, Publishers, Hagerstown, Maryland, 1978

328 - WICK, G., BOYD, R., HALA, K., THUNOLD, S., KOFLER, H.: Pathogenesis of spontaneous autoimmune thyroiditis in Obese strain (OS) chickens. *Clin Exp Immunol* 47: 1-18, 1982

329 - WICK, G., MÖST, J., SCHAUENSTEIN, K., KRÖMER, G., DIETRICH, H., ZIEMIECKI, A., FÄSSLER, R., SCHWARZ, S., NEU, N., HALA, K.: Spontaneous autoimmune thyroiditis - a bird's eye view. *Immunol Today* 6: 359-364, 1985

330 - WILKIN, T.J., CASEY; C.: The distribution of immunoglobulin containing cells in human autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol* 106: 490-498, 1984

331 - WILLIAMS, E.D., DONIACH, I.: Postmortem incidence of focal thyroiditis. *J Pathol Bact* 85: 255-264, 1962

332 - WOOLF, P.D., DALY, R.: Thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Amer J Med* 60: 73-79, 1976

333 - WOOLNER, L.B., Mc CONAHEY, W.M., BEAHRS, O. H.: Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) and related thyroidal disorders. *J Clin Endocrinol* 19:53-83, 1959

334 - WOOLNER, L.B., Mc CONAHEY, W.M., BEAHRS, O.H., BLACK, B.M.: Primary malignant lymphoma of the thyroid. Review of forty-six cases. *Amer J Surg* 111: 502-523, 1966

335 - WORTSMAN, J., DIETRICH, J., APESOS, J., FOLSE; J.R.: Hashimoto's thyroiditis simulating cancer of the thyroid. *Arch Surg* 116: 386-388, 1981

336 - WYNFORD-THOMAS, D., STRINGER, B.M.J., HARACH, H.R., WILLIAMS, E.D.: Investigation of putative control mechanisms for thyroid growth. *Virchows Arch B Cell Path* 40: 379-385, 1982

337 - WYNFORD-THOMAS, D., STRINGER, B.M.J., WILLIAMS, E.D.: Goitrogen-induced thyroid growth in the rat: a quantitative morphometric study. *J Endocrinol* 54: 131-140, 1982

338 - YAGI, Y.: Electron microscopic and immunohistochemical studies on Hashimoto's thyroiditis. *Acta Pathol Jpn* 31: 611-622, 1981

339 - YAMADA, K.M., OLDEN, K.: Fibronectins - adhesive glycoproteins of cell surface and blood. *Nature* 275: 179-184, 1978

340 - YAMAMOTO, M., SAITO, S., SAKURADA, T., KAISE, K., KAISE, N., YOSHIDA, K., KITAOKA, H., FUTAZAWA, H., YOSHINAGA, K.: Abnormalities of iodine and protein in the thyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Tohoku J Exp Med* 135: 323-330, 1981

341 - YOSHIDA, H., AMINO, N., YAGAWA, K., UEMURA, K., SATOH, M., MIYAI, K., KUMAHARA, Y.: Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 859-868, 1978

342 - YOUNG, R.J., BECK, J.S., MICHIE, W.: The predictive value of histometry of thyroid tissue in anticipating hypothyroidism after subtotal thyroidectomy for primary thyrotoxicosis. *J Clin Pathol* 28: 94-98, 1975

343 - YOUNG, R.J., SHERWOOD, M.B., SIMPSON, J.G., NICOL, A.G., MICHIE, W., BECK, J. S.: Histometry of lymphoid infiltrate in the thyroid of primary thyrotoxicosis patients. Relation of extent of thyroiditis to preoperative drug treatment and postoperative hypothyroidism. *J Clin Pathol* 29: 398-402, 1976

344 - ZAKARIJA, M., MACKENZIE, J.M.: Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 1036-1040, 1983

345 - ZAMORA, P.O., WATERMAN, R.E., KERKOF, P.R.: Early effects of thyrotropin on the surface morphology of thyroid cells in culture. *J Ultrastruct Res* 69: 196-210, 1979

ÍNDICE

INTRODUÇÃO 5

MATERIAL E MÉTODOS 9

I - Caracterização morfológica e epidemiológica 9
II - Estudo imunocitoquímico 12
II.A - Imunoglobulinas 12
II.B - Tireoglobulina 12
II.C - Técnica da peroxídase - antiperoxídase (PAP) 12
III- Estudo ultrastrutural 13
IV- Análise estatística dos resultados 15

RESULTADOS 17

I - Caracterização morfológica e epidemiológica 17
I.A - Resultados globais 17
I.B - Tireoidite linfocítica 17
I.B1 - Tireoidite linfocítica difusa 20
I.B2 - Tireoidite linfocítica focal 27
I.B3 - Tireoidite linfocítica em necrópsias 31
I.C - Hiperplasia difusa 31
I.D - Súmula dos resultados 35
I.D1 - Tireoidite linfocítica 35
I.D2 - Hiperplasia difusa 35
II - Estudo imunocitoquímico 35
II.A - Imunoglobulinas 35
II.A1 - Tireoidite linfocítica 35
II.A2 - Hiperplasia difusa 36
II.B - Tireoglobulina 39
II.B1 - Tireoidite linfocítica 39
II.B2 - Hiperplasia difusa 39
II.C - Súmula dos resultados 40
II.C1 - Imunoglobulinas 40
Tireoidite linfocítica 40
Hiperplasia difusa 40
II.C2 - Tireoglobulina 40
Tireoidite linfocítica 40
Hiperplasia difusa 40
III - Estudo Ultrastrutural 40
III.A - Tireoidite linfocítica 40
Características gerais das células vesiculares 43
Características da superfície apical das células vesiculares 43
Características dos núcleos das células vesiculares 44

Características da interface epitélio-interstício 44
Infiltrado linfóide 57
Células intravesiculares 57
III.B - Hiperplasia difusa 58
Características gerais das células vesiculares 58
Características da superfície apical das células vesiculares 58
Características dos núcleos das células vesiculares 58
Características da interface epitelio-interstício 58
III.C - Rins de necrópsias 59
III.D - Súmula dos resultados 59
III.D1 - Tireoidite linfocítica 59
III.D2 - Hiperplasia difusa 59
III.D3 - Rins de necrópsias 59

DISCUSSÃO **77**

A - Limitações do "Material e Métodos" e dos critérios utilizados 77
B - Tireoidite linfocítica difusa "versus" tireoidite linfocítica focal 78
C - Características morfológicas da tireoidite linfocítica 80
Padrão morfológico 80
Transformação oxifílica 80
Fibrose 81
"Nódulos de crescimento" 85
D - Aspectos epidemiológicos 87
Incidência 87
Frequência no sexo feminino 88
Factores ambienciais 89
E - Relação entre a tireoidite linfocítica e neoplasias malignas da tireóide 89
Relação entre a tireoidite linfocítica e os carcinomas tireoideus 90
Relação entre a tireoidite linfocítica e o linfoma da tireóide 90
F - Etiopatogenia 91
Tireoidite linfocítica "versus" doença de Graves 91
Aspectos gerais da patogénese da tireoidite linfocítica e da doença de Graves 93
G - Proposta de interpretação da patogénese da tireoidite linfocítica 96
Desencadeamento e manutenção do processo auto-imune 96
Alterações morfológicas e funcionais das células tireoideias 100
Infiltrado linfóide 102
H - Conclusões 104
I - Summary and Conclusions 106

BIBLIOGRAFIA **115**

LITOMÉDICA

Composto e Impresso na Litomédica EDITORIAL AEFMUP
ASSOCIAÇÃO DE ESTUDANTES *** PISO 01 * H. S. JOÃO