

## Panorama da Tireoidite de Hashimoto: bases patogênicas, diagnósticas e terapêuticas

Daniella Acioli Lima de França<sup>1</sup>, Marcos Farias Mota<sup>1</sup>, Flavia Alves de Matos Barbosa<sup>1</sup>, Lara Patrícia Acioli Lima de França<sup>1</sup>, Fernando Lages da Ressurreição<sup>1</sup>, Alan Elves Vieira de Oliveira Junior<sup>1</sup>, Isadora Thamyres Barbosa Ferreira da Silva<sup>1</sup>, Ana Beatriz Soares Tojal de Barros Lima<sup>1</sup>, Tarciany das Neves Pulcino<sup>1</sup>, Maria Ester Gonçalves Ferreira Cavalcanti Manso<sup>1</sup>, Paulo Vytor Cardoso Nobre<sup>2</sup>, Maria Luisa Vieira Cuyabano Leite<sup>3</sup>, Henrique José Fernandes de Souza Vieira<sup>3</sup>, João Victor Nunes Cadete<sup>3</sup>.

### ARTIGO ORIGINAL

#### RESUMO

**Introdução:** A tireoidite de Hashimoto (HT) é uma doença autoimune que afeta a glândula tireoide, caracterizada pela progressiva inflamação e destruição do tecido tireoidiano, desencadeada pela resposta autoimune, que resulta na produção de autoanticorpos, como os anticorpos antitireoglobulina e antitireoperoxidase. **Objetivo:** Avaliar a patogênese, o diagnóstico e o manejo da Tireoidite de Hashimoto. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os aspectos patogênicos, diagnósticos e terapêuticos da HT, publicados entre 2014 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 28 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** A patogênese da TH apresenta múltiplos aspectos relevantes, como a anomalia das células T reguladoras, a atividade exacerbada das células Th17 e a expressão aumentada de componentes inflamassômicos e citocinas pró-inflamatórias. O diagnóstico é realizado principalmente pela dosagem de TSH, T4 livre e Anti-TPO, porém pode ser necessário outros exames complementares. O manejo é principalmente associado à reposição hormonal em pacientes com hipotireoidismo. **Considerações:** A TH é uma condição complexa, incluindo múltiplos mecanismos patogênicos que precisam ser mais elucidados. O diagnóstico é baseado principalmente na dosagem sérica de alguns compostos. As intervenções farmacológicas são associadas ao uso exógeno do hormônio tireoidiano e a cirurgia em alguns casos específicos.

**Palavras-chave:** Tireoidite de Hashimoto; patogênese; diagnóstico; tratamento.

## Overview of Hashimoto's Thyroiditis: pathogenic, diagnostic and therapeutic bases

### ABSTRACT

**Introduction:** Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune disease that affects the thyroid gland, designated by the inflammation and destruction of thyroid tissue, triggered by the autoimmune response, which results in the production of autoantibodies, such as antithyroglobulin and antithyropoxidase antibodies. **Objective:** To evaluate the pathogenesis, diagnosis and management of Hashimoto's Thyroiditis. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects of HT, published between 2014 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 21 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** The pathogenesis of HT presents several relevant aspects, such as the abnormality of regulatory T cells, the exacerbated activity of Th17 cells and the increased expression of inflammatory components and pro-inflammatory cytokines. The diagnosis is made mainly by measuring TSH, free T4 and Anti-TPO, however other complementary tests may be necessary. Management is mainly associated with hormone replacement in patients with hypothyroidism. **Considerations:** HT is a complex condition, including multiple pathogenic mechanisms that need to be further elucidated. The diagnosis is mainly based on the serum dosage of some compounds. Pharmacological disciplines are associated with the exogenous use of thyroid hormone and surgery in some specific cases.

**Keywords:** Hashimoto's thyroiditis; pathogenesis; diagnosis; treatment.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. <sup>2</sup>Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. <sup>3</sup>Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 19 de Março e publicado em 09 de Maio de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p673-685>

**Autor correspondente:** Daniella Acioli Lima de França (daaniellafranca@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A Tireoidite de Hashimoto (TH) é uma patologia autoimune que se apresenta pela manifestações de autoanticorpos que provocam lesões nos tecidos tireodianas, resultando em sua hipofunção (Khatib *et al.*, 2022). Na HT, há o comprometimento das células foliculares tireoidianas pela ação dos autoanticorpos dirigidos contra o receptor do TSH, inibindo a funcionalidade celular e corroborando para a hipofunção da glândula (Nishida, 2020). A condição é marcada pela produção de anticorpos antiperoxidase tireoidiana (TPOAb) e anticorpos antitireoglobulina (TgAb). O quadro clínico demonstra a presença de bócio e a coexistência de condições como diabetes mellitus, disfunção adrenal, hipoparatiroidismo, artrite reumatoide, anemia perniciosa, lúpus e doença de Addison têm sido correlacionadas com a ocorrência da TH. Adicionalmente, observa-se uma incidência mais elevada em pacientes do sexo feminino, predominantemente entre 30 e 50 anos de idade (Espenbetova *et al.*, 2021).

O estabelecimento do diagnóstico da TH é realizado pelas análises bioquímicas, evidenciando a presença de autoanticorpos tireoidianos circulantes, juntamente com exames de imagem, com sinais clínicos característicos, que revelam uma estrutura tireoidiana não homogênea e hipoecogênica. Os TPOAb são detectados em aproximadamente 90% dos casos de TH. Em contrapartida, os TgAb apresentam menor sensibilidade, estando presentes em cerca de 60-80% dos pacientes, além de uma menor especificade em comparação aos TPOAb. O processo inflamatório contribui para a ruptura dos folículos tireoidianos, os quais são gradualmente substituídos por pequenos linfócitos, o que contribui para a diminuição da ecogenicidade do parênquima tireoidiano na ultrassonografia (Caturegli *et al.*, 2014; Ragusa *et al.*, 2019).

A patologia apresenta um impacto adverso no bem-estar e na qualidade de vida, já que os hormônios tireoidianos desempenham um papel crucial na regulação do metabolismo basal, assim como na termogênese. A sintomatologia, majoritariamente, surgem como consequência do hipotireoidismo e se manifestam por meio de sintomas em diversos sistemas corporais, incluindo o pulmonar, cardiovascular, hematopoiético, gastrointestinal, reprodutivo, cutâneo e neuropsiquiátrico. Normalmente, as manifestações apresentam inespecificidade, como pele ressecada, dificuldade de concentração, astenia, fadiga crônica, alterações no peso corporal, constipação, trasntornos de humor e ansiedade. Nesse sentido,

foi observado que a autoimunidade direcionada à glândula tireoide pode afetar a qualidade de vida relacionada à saúde, predispondo a sintomas de depressão e ansiedade em pacientes eutireoidianos com TH, independentemente da terapia de reposição hormonal com levotiroxina (Yalcin *et al.*, 2017; Ralli *et al.*, 2020).

## **METODOLOGIA**

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2014 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a patogênese, o diagnóstico e o manejo da Tireoidite de Hashimoto. Os critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos divergentes aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido (2014 a 2024).

A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Hashimoto's thyroiditis”, “pathogenesis”, “diagnosis” e “treatment”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano “AND” para ampliar a sensibilidade da busca. A fase inicial de busca objetivou a identificação dos trabalhos, eliminando as duplicidades, com posterior análise minuciosa de títulos e resumos, a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Em última instância, a leitura completa dos artigos selecionados resultou na inclusão de 28 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

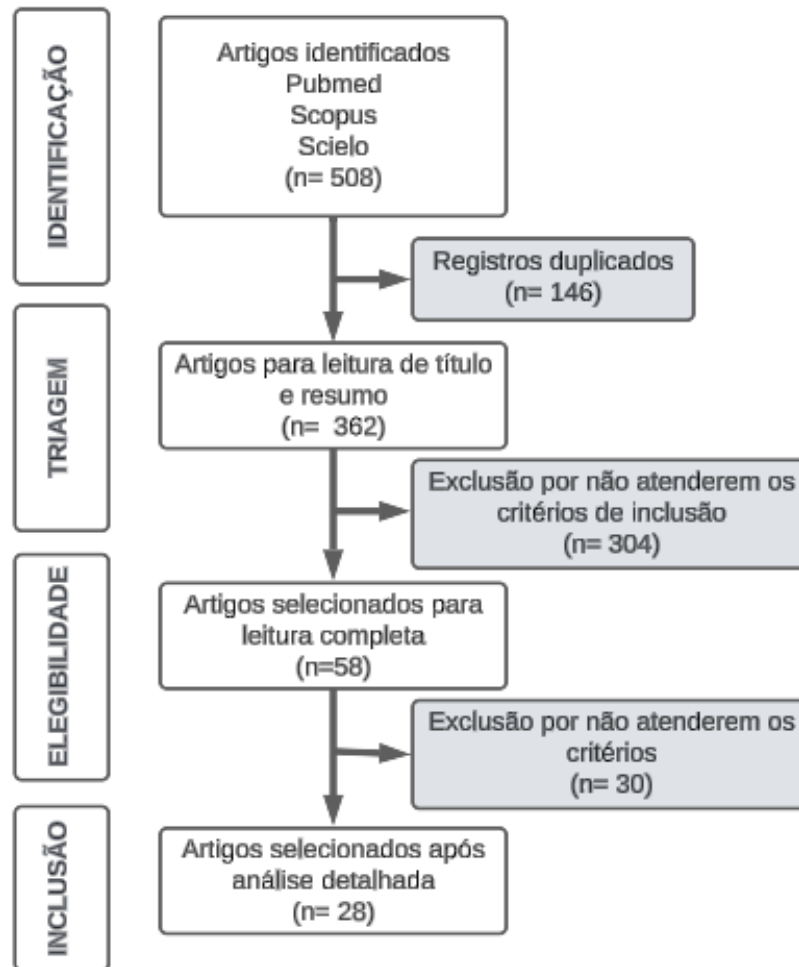


Figura 1: Fluxograma representando a metodologia científica utilizada (elaboração do autor)

## RESULTADOS

A patogênese da TH apresenta uma papel considerável das células T reguladoras (Treg) na profilaxia da autoimunidade. No contexto patológico, há uma anomalia nas Tregs naturais ou tímicas (CD4 + CD25 + Foxp3 +), caracterizadas por um aumento quantitativo, mas uma funcionalidade reduzida. Ademais, foi evidenciada uma diminuição tanto em quantidade quanto em funcionalidade das células CD4 + CD49 + LAG-3 + IL-10 + Treg tipo 1. Concomitantemente, as citocinas derivadas do infiltrado linfocitário exercem uma função primordial, atuando na ativação das próprias células tireoidianas, secretando mediadores pró-inflamatórios, corroborando para o aumento e a manutenção da resposta autoimune (Vitales-Noyola *et al.*, 2018; Rodríguez-Muñoz *et al.*, 2016).

Adicionalmente, observa-se que as células Th17, presentes tanto no sangue quanto na tireoide, atuam na secreção das citocinas IL-17 e IL-22, estão ampliadas na TH. Contudo, foi

descoberto uma fonte adicional de IL-17 nas próprias células foliculares em HT (Zake *et al.*, Vitales-Noyola *et al.*, 2018). Além disso, outra relevante via pró-inflamatória foi reconhecida na patologia, observa-se, no tecido tireodiano, uma expressão elevada em componentes do inflamassoma, por exemplo, NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC e caspase-1; bem como as citocinas IL-18 e IL-1 $\beta$ . Todos esses aspectos corroboram para a secreção intensa de citocinas e indução da morte celular por piroptose, visto que células da tireoide, quando estimuladas *in vitro* com o IFN- $\gamma$  e o fator de necrose tumoral- $\alpha$ , secretaram tais componentes do inflamassoma (Guo *et al.*, 2018).

A precisão preditiva positiva dos anticorpos TPO para detectar a TH foi de apenas 75%. Além disso, vale salientar que durante o curso da doença, os autoanticorpos circulantes podem ser dispensados para o seu início. É crucial também ressaltar que a precisão diagnóstica dos autoanticorpos tireoidianos é mais influenciada pelo método de ensaio utilizado. O mecanismo autoimune provoca um efeito negativo significativo na saúde e no bem-estar, já que os autoanticorpos da tireoide estão relacionados à uma ampla sintomatologia, como redução da qualidade de vida e depressão, provavelmente indicando um efeito negativo do processo autoimune persistente na saúde e no bem-estar (Barić *et al.*, 2019).

O diagnóstico é fundamentado na avaliação clínica, juntamente com análises laboratoriais. Para tanto, devem ser realizadas a dosagens dos níveis de T3, T4, TSH, presença de TPOAb e TGAb, Tireoglobulina, concentração urinária de iodo, Hemoglobina glicosilada, vitamina D (Calcitriol) e lipidograma. Se necessário, utiliza-se de outras ferramentas para auxiliar o diagnóstico do quadro. Nesse contexto, a ultrassonografia (USG) é a principal técnica da imagenologia utilizada na investigação. Na TH, a infiltração por linfócitos e plasmócitos provoca a ocupação das células foliculares, promovendo significativa fibrose glandular e atrofia parenquimatosa. Logo, a USG capta as regiões de fibrose hiperecogênicas e as porções infiltradas hipoecogênicas (Li *et al.*, Zhang *et al.*, Feng *et al.*, 2022). Outra abordagem diagnóstica amplamente utilizada na investigação da TH são os exames anátomo-patológicos, conduzidos com amostras obtidas por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou biópsia incisional. Em TH, observa-se metaplasia de células de Hurthle, células linfóides polimórficas, centros germinativos, e escassa quantidade de colóides, hiperplasia folicular e lesão da membrana basal folicular (Danis *et al.*, Cappellacci *et al.*, 2022).

Observa-se implicações dietéticas na patologia. Nesse contexto, foi demonstrado uma

demanda por maiores doses de LT4 em indivíduos com intolerância à lactose. A intolerância à lactose é atribuída, dentre outros fatores, ao crescimento bacteriano, má absorção e lesões vilositárias intestinais, resultando em maior necessidade de LT4. Em situações de exigência de doses elevadas de levotiroxina, resistência ao tratamento e desafios na regulação do TSH, é recomendado considerar a avaliação dos pacientes quanto à intolerância à lactose (Asik *et al.*, Cellini *et al.*, 2014). Adicionalmente, é importante destacar a elevada prevalência de doença celíaca em pacientes com HT, o que compromete a capacidade absorptiva de LT4, uma vez que a ingestão de glúten está associada à permeabilidade intestinal e à suscetibilidade à produção de autoanticorpos pelo sistema imunológico. Tal fenômeno corrobora para o desencadeamento da ocorrência de Tireoidite de Hashimoto, assim como outras doenças autoimunes (Dore *et al.*, 2022; Ihnatowicz *et al.*, 2020). Bem como foi observado uma íntima relação entre anti-TPO e obesidade (Song *et al.*, 2019). O consumo maior que 1100 mcg/dia de iodo também pode induzir disfunção da glândula. A ingestão exacerbada é nocivo para as células tireoidianas, desencadeando inflamação que contribui para o desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto. Este excesso pode resultar no efeito Wolff-Chaikoff, caracterizado por redução permanente ou temporária na inibição indireta da enzima peroxidase e da formação dos hormônios tireoidianos (Ihnatowicz *et al.*, 2021; Leung *et al.*, 2014).

O manejo baseia-se principalmente no quadro hipotireoidismo clínico do paciente, sendo essencial a reposição hormonal. A dose de levotiroxina necessária para equalizar os níveis séricos de TSH dependem da reserva tireoidiana endógena residual e pela composição corporal, notadamente a massa magra. Logo, indivíduos com uma funcionalidade preservada da funcionalidade da glândula iniciam com uma baixa dose de levotiroxina, cerca de 1,4 e 1,8 mcg/kg. A manutenção da terapia baseia-se nos ajustes das doses do fármaco associados aos níveis séricos de TSH, com o intuito de manter os patamares com base nas condições dos pacientes, como a idade e sexo (Jonklaas *et al.*, 2014).

O intervalo recomendado para ajustes da levotiroxina é entre 6 e 8 semanas após o início da terapia, permitindo um período adequado para a estabilização do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Após alcançar a dosagem sérica ideal, é indicado a validação do eutireoidismo no intervalo entre 3 a 6 meses, e posterior monitoramento anual desses pacientes (Jonklaas *et al.*, 2022).

Adicionalmente, a intervenção cirúrgica está limitada pacientes manifestando sintomatologia dolorosa ou compressiva decorrente de bólios ou neoplasias malignas da

glândula tireoide concomitantes. Entretanto, recentemente surgiu a conjectura de que a tireoidectomia poderia representar uma abordagem terapêutica para mitigar os níveis de TPOAb, dado que a presença desses autoanticorpos correlaciona-se com menor qualidade de vida, mesmo em indivíduos eutireoidianos (Gan *et al.*, Guldvog *et al.*, 2019).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A TH é uma condição complexa em que múltiplos mecanismos imunológicos desempenham papéis cruciais. Destacam-se as células T reguladoras (Treg), cuja disfunção, tanto em quantidade quanto em funcionalidade, é evidenciada no contexto patológico. Além disso, a presença e a atividade exacerbada das células Th17, juntamente com a expressão aumentada de componentes inflamassômicos e citocinas pró-inflamatórias, contribuem significativamente para a perpetuação da resposta autoimune e para a progressão da doença.

Os métodos diagnósticos utilizados na investigação do quadro concentram-se nos exames sorológicos de dosagem de TSH, T4 livre e Anti-TPO, assim como podem ser utilizadas outras ferramentas, a depender das condições dos pacientes, como a ultrassonografia e os exames anátomo-patológicos.

Há notórias implicações dietéticas que contribuem com o quadro, como o excesso de iodo, obesidade, intolerância à lactose e doença celíaca. O manejo da TH, a reposição hormonal com levotiroxina é a principal intervenção, bem como pode ser aplicada orientações dietéticas, sendo adaptada conforme a reserva tireoidiana endógena e as características individuais do paciente. A monitorização regular dos níveis séricos de TSH e o ajuste da terapia são essenciais para alcançar e manter o eutireoidismo, visando otimizar a qualidade de vida e prevenir complicações associadas. Além disso, a intervenção cirúrgica se limita para casos de sintomatologia grave ou presença de neoplasias malignas, com impacto significativo na qualidade de vida.

## **REFERÊNCIAS**

Asik, M.; Gunes, F.; Binnetoglu, E.; Eroglu, M.; Bozkurt, N.; Sen, H.; Akbal, E.; Bakar, C.; Beyazit, Y.; Ukinc, K. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine*, v. 46, p. 279–284, 2014. DOI: 10.1007/s12020-013-0065-1.

Barić, A., Brčić, L., Gračan, S., Škrabić, V., Brekalo, M., Šimunac, M., Lovrić, V. T., Anić, I.,



Barbalić, M., Zemunik, T., Punda, A., & Boraska Perica, V. (2019). Thyroglobulin antibodies are associated with symptom burden in patients with Hashimoto's thyroiditis: a cross-sectional study. *Immunol Invest*, 48, 198–209.

Cappellacci, F., Canu, G. L., Lai, M. L., Lori, E., Biancu, M., Boi, F., & Medas, F. (2022). Association between Hashimoto thyroiditis and differentiated thyroid cancer: A single-center experience. *Front Oncol*, 12, 959595. doi: 10.3389/fonc.2022.959595.

Caturegli, P., De Remigis, A., & Rose, N. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 13, 391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.

Cellini, M.; Santaguida, M. G.; Gatto, I.; Virili, C.; Del Duca, S. C.; Brusca, N.; Capriello, S.; Gargano, L.; Centanni, M. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, p. E1454–E1458, 2014. DOI: 10.1210/jc.2014-1217.

Danis, N., Comlekci, A., Yener, S., et al. (2022). Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: A single center experience. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 18(1), 74–78. doi: 10.4183/aeb.2022.74

Dore, M. P.; Fanciulli, G.; Rouatbi, M.; Mereu, S.; Pes, G. M. Autoimmune Thyroid Disorders Are More Prevalent in Patients with Celiac Disease: A Retrospective Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, p. 6027, 2022. DOI: 10.3390/jcm11206027.

Espenbetova, M., Kuzmina, N., Zubkov, A., et al. (2022). Epitopes specificity of antibodies to thyroid peroxidase in patients with Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and overlap-syndrome. *J Clin Transl Endocrinol*, 27, 100293. doi: 10.1016/j.jcte.2022.100293.

Feng, N., Wei, P., Kong, X., et al. (2022). The value of ultrasound grayscale ratio in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinomas and benign micronodules in patients with Hashimoto's thyroiditis: A two-center controlled study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 949847. doi: 10.3389/fendo.2022.949847.



Gan, T., & Randle, R. W. (2019). The role of surgery in autoimmune conditions of the thyroid. *Surg Clin North Am*, 99, 633–648.

Guldvog, I., Reitsma, L. C., Johnsen, L., et al. (2019). Thyroidectomy versus medical management for euthyroid patients with Hashimoto disease and persisting symptoms: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 170, 453–464.

Guo, Q., Wu, Y., Hou, Y., et al. (2018). Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis. *Front Immunol*, 9, 1197.

Ihnatowicz, P.; Drywień, M.; Wątor, P.; Wojsiat, J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, v. 27, n. 2, p. 184-193, jun. 2020. DOI: 10.26444/aaem/112331.

Ihnatowicz, P.; Wątor, P.; Drywień, M. E. The importance of gluten exclusion in the management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, v. 28, p. 558–568, 2021. DOI: 10.26444/aaem/136523.

Jonklaas, J. (2022). Optimal thyroid hormone replacement. *Endocr Rev*, 43, 366–404.

Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., et al. (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, 24, 1670–1751.

Khatib, S., Jaber, F., Elsayed, M., et al. (2022). Hashimoto's Thyroiditis Presents as an Acute Encephalopathy: A Case Report of Unusual Presentation. *Cureus*, 14(1), e21130. doi: 10.7759/cureus.21130.

Leung, A. M.; Braverman, L. E. Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 10, n. 3, p. 136-142, mar. 2014. DOI: 10.1038/nrendo.2013.251.

Li, P., Liu, F., Zhao, M., et al. (2022). Prediction models constructed for Hashimoto's thyroiditis risk based on clinical and laboratory factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 886953. doi: 10.3389/fendo.2022.886953.

Nishida, I. (2020). Tireoidite de Hashimoto: Estudo dos aspectos genéticos e ambientais que podem influenciar sua epidemiologia, com destaque para o consumo excessivo de iodo. Universidade de São Paulo. São Paulo.

Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., et al. (2019). Hashimotos' Thyroiditis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic and Therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 33, 101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.

Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., et al. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*, 19, 102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649.

Rodríguez-Muñoz, A., Vitales-Noyola, M., Ramos-Levi, A., et al. (2016). Levels of regulatory T cells CD69(+)NKG2D(+)IL-10(+) are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine*, 51, 478–489.

Song, R. H.; Wang, B.; Yao, Q. M.; Li, Q.; Jia, X.; Zhang, J. A. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 2349, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02349.

Vitales-Noyola, M., Serrano-Somavilla, A., Martínez-Hernández, R., et al. (2018). Patients with autoimmune thyroiditis show diminished levels and defective suppressive function of Tr1 regulatory lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 103, 3359–3367.

Yalcin, M. M., Altinova, A. E., Cavnar, B., et al. (2017). Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *Endocr J*, 64, 425–429. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0418.



Zake, T., Skuja, S., Kalere, I., et al. (2018). Heterogeneity of tissue IL-17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases. *Medicine (Baltimore)*, 97, e11211.

Zhang, Q., Zhang, S., Pan, Y., et al. (2022). Deep learning to diagnose Hashimoto's thyroiditis from sonographic images. *Nat Commun*, 13(1), 3759.