

Tiroidite di Hashimoto: possibile causa o conseguenza del tumore tiroideo maligno



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 469-471

Mario Costanzo, Laura Antonella Maria Caruso, Rosalinda Testa, Alessia Marziani, Matteo Angelo Cannizzaro

Università degli Studi di Catania, Dipartimento Scienze chirurgiche, Trapianti d'Organo e Tecnologie avanzate, Unità Operativa Clinicizzata di Endocrinocirurgia P.O.U. "S. Luigi - Santi Currò" (Direttore: Prof. M.A. Cannizzaro).

Hashimoto thyroiditis. Possible cause or consequence of a malignant thyroid tumor

AIM OF THE STUDY: *The Authors performed a retrospective study on their case records in order to analyze the epidemiological aspects of association between Hashimoto thyroiditis and differentiated thyroid carcinoma.*

MATERIALS AND METHODS: *From January 2004 to December 2005 the Authors performed 282 total thyroidectomy for any thyroid pathology. All patients were studied preoperatively even dosing antithyroid antibodies. In the study are included patients who presented histological finding of both Hashimoto thyroiditis and carcinoma.*

RESULTS: *Eleven patients (23.9%) of 46 patients operated on for differentiated thyroid carcinoma also presented histological finding of thyroiditis.*

Association of thyroiditis and carcinoma was present in 39.2% of histologically detected thyroiditis (28 patients).

CONCLUSIONS: *Pathophysiological relationship between Hashimoto thyroiditis and DTC are still unclear, although a certain association of these two anatomo-clinic entity has been demonstrated. We can't yet say if Hashimoto thyroiditis advance and facilitate tumour arising or thyroiditis is a reaction to neoplasia or these two pathologies are independent each other, although both are present in the same patient.*

KEY WORDS: Hashimoto thyroiditis, Thyroid tumor.

Introduzione

La possibile correlazione tra la tiroidite di Hashimoto (TH) ed il carcinoma differenziato della tiroide (DTC) è un argomento di grande interesse non solo per i possibili risvolti clinico terapeutici, ma anche e soprattutto per la discordanza riportata in letteratura circa l'incidenza dell'associazione tra queste due malattie.

L'osservazione della coesistenza della TH e dei DTC risale al 1955¹; successivamente ulteriori studi hanno registrato una grande variabilità di dati: Crile e Hazard² hanno riportato un'incidenza estremamente bassa (0,5%), mentre per Hirabayashi e Lindsay³ è stata di oltre il 22%. Questa notevole discrepanza potrebbe dipendere dai criteri di studio utilizzati (selezione delle casistiche, fattori etnico geografici e interpretazione dei risultati di laboratorio e cito-istologici)⁴⁻⁸.

Il nostro vuole essere un'ulteriore contributo in merito all'argomento che vede contrapposti due gruppi di pensiero, da un lato coloro i quali ritengono che il proces-

so tiroiditico possa in qualche modo favorire la cancerogenesi tiroidea e dall'altro coloro che affermano che queste due entità cliniche decorrano indipendentemente l'una dall'altra e che il loro riscontro sincro o metacrono sia una variabile che fa parte della storia clinica delle due patologie.

Esperienza personale

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 282 pazienti operati per tireopatia dal Gennaio 2004 al Dicembre 2005 presso l'Unità Operativa clinicizzata di Endocrinocirurgia del P.O.U. San Luigi - S.Currò di Catania. L'incidenza di neoplasia maligna è stata del 16,3% (46 casi). In tale gruppo 11 casi (23,9%) erano pure portatori di tiroidite documentata all'esame istopatologico. L'età era compresa tra 23 e 71 anni e l'età media era di 60,1 anni. Il rapporto femmine/maschi era di 10:1. L'esame istopatologico ha evidenziato in 10 casi un carcinoma papillifero, di cui 7 microcarcinomi, ed in un caso un carcinoma oncocitario.

L'associazione tra tiroidite e carcinoma si è avuta nel 39,2% delle tiroiditi rilevate istologicamente (28 casi). Si trattava in 10 casi di tiroidite linfocitaria ed in un caso

Pervenuto in Redazione Agosto 2006. Accettato per la pubblicazione Ottobre 2006

Per la corrispondenza: Dr. Mario Costanzo, Via Nuovaluce 50, 95030 Tremestieri Etneo (Catania) (e mail: e.costanzo@tiscali.it).

di tiroidite granulomatosa, che è stato pertanto escluso dallo studio. I casi di tiroidite linfocitaria autoimmune (Hashimoto) diagnosticati all'esame istopatologico sono soltanto 7. In 3 casi si è avuta diagnosi di tiroidite linfocitaria aspecifica (infiltrato linfoplasmacellulare). Nel nostro studio sono state incluse solo le tiroiditi linfocitarie autoimmuni associate a carcinoma differenziato. Pertanto nella nostra esperienza la TH è stata riscontrata nel 15,2% dei DTC.

Discussione

Il processo autoimmune può essere determinante anche nell'insorgenza del tumore maligno, in quanto la tiroidite porta ad un'evoluzione finale sclero atrofica con conseguente spinta proliferativa compensatoria tireotropinica e slatentizzazione in senso oncologico.

Come, perché e se un tumore si sviluppa in corso di tiroidite rimane a tutt'oggi una domanda priva di una risposta univoca ed esauriente. Si potrebbe ipotizzare da un lato un difetto genetico localizzato dei meccanismi immunologici di regolazione della risposta immunitaria e controllo tra self e non self e dall'altro l'azione tireostimolante del TSH. Questi due fattori combinati tra loro potrebbero alterare la risposta ipertrofica iperplastica di compenso della tiroide ed indurre, invece, una crescita autonoma in senso neoplastico.

La mancata risposta tiroidea al trattamento ormonale evidenziata ecograficamente come continua crescita del o dei noduli tiroidei rappresenterebbe un indice di allarme per il probabile sviluppo di un tumore. Ovviamente non tutti i pazienti affetti da TH svilupperanno un cancro e non tutti i pazienti affetti da cancro presentano una TH. Possono essere considerati come indicatori di un rischio oncologico i seguenti parametri:

- 1 TH con nodulo singolo o con nodulo dominante nel contesto di un aspetto morfologico plurinodulare ⁹.
2. Crescita del nodulo indipendentemente dalla terapia soppressiva sul TSH.
3. Presenza di proteine (galectina-3, fibronectina 1, Mocheratina 19, CITED 1) espresse solo da tireociti alterati in senso flogistico ed anche neoplastico, ma assenti nei tireociti normali.
4. Presenza di anticorpi anti-tiroide nel siero: potrebbe essere predittiva di un aumentato rischio di lesione neoplastica potendo suggerire la presenza di una risposta immunitaria come meccanismo di controllo nei confronti del tumore ⁶ ed anche la presenza di alcune citokine (IL-1, etc.) secrete dai linfociti T ed esercitanti un'azione di contrasto nei confronti della crescita tumorale ⁷.

Di contro altri Autori ⁸ non trovano alcuna correlazione tra TH e cancro e sostengono che le due malattie potrebbero essere "casualmente" diagnosticate insieme.

Kini e al. ¹⁰ affermano che la presenza di linfociti spesso è erroneamente interpretata come TH autoimmune, mentre potrebbe essere una risposta locale contro il tumore. Di opinione opposta è invece Volpe ¹¹ il quale afferma che la risposta immunitaria può essere interpretata come un meccanismo indipendente (non quindi necessariamente causa o conseguenza del tumore), che ha lo scopo di mantenere l'integrità dei vari organi mediante l'interazione tra linfociti T e B. La TH sarebbe l'espressione di un clone proibito di linfociti T self reattivi ed organo specifici che agiscono contro gli Ag organo-specifici ed inducono l'insorgenza di malattia autoimmune.

Meier e Coll. ¹² affermano che l'infiltrato linfocitario può essere di entità variabile, non sempre correlabile ad un quadro di TH e comunque sempre limitrofo al tumore in quanto rappresenterebbe una risposta di contrasto alla crescita della neoplasia.

Mancini e Coll. ¹³ distinguono l'infiltrato linfocitario in quattro diversi gradi:

grado 0: assenza di infiltrato linfocitario grado

grado 1: scarso infiltrato linfocitario considerato risposta flogistica aspecifica

grado 2: infiltrato linfocitario moderato

grado 3: infiltrato linfocitario cospicuo

Mancini e Coll. ¹³ affermano che la correlazione tra cancro e TH non è ancora ben chiarita, ma ritengono che quando la TH è presente la prognosi oncologica sia nettamente migliore.

Dalla revisione dei dati della letteratura e dall'esperienza personale riteniamo che la TH possa non rappresentare di per sé una lesione preneoplastica, ma una condizione a rischio da correlare alla stirolazione cronica tireotropinica.

Per poter chiarire la problematica bisogna innanzitutto distinguere la TH dall'infiltrato linfocitario inteso come risposta immunitaria contro il tumore e che può essere localizzato lontano, vicino o adiacente al tumore stesso ^{7,8}. In entrambi i casi possiamo osservare un aumento degli Ab sierici antitiroide ed il coinvolgimento del parenchima tiroideo da parte della stessa popolazione cellulare (linfociti e plasmacellule con formazione di ampi centri germinativi). Ciò potrebbe portare a classificare erroneamente come TH quadri anatomo-clinici simili ad essa.

È opportuno pertanto distinguere la TH dai casi di infiltrato linfocitario. Nel primo caso la ghiandola tiroidea è interessata in toto, l'infiltrato è presente in tutta la ghiandola e per poter porre diagnosi certa di TH devono essere presenti sempre e contemporaneamente quattro criteri (Fig. 1). Nel secondo caso la popolazione linfocitaria può coinvolgere un solo lobo tiroideo e in modo non diffuso ma parcellare, manca la fibrosi interlobulare e soprattutto sono assenti le cellule di Hurtle.

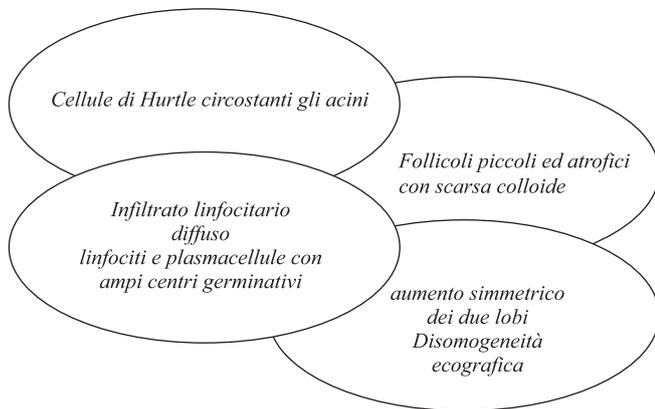


Fig. 1 Caratteristiche della tiroidite autoimmune

Conclusioni

I rapporti fisiopatologici tra tiroidite di Hashimoto e carcinoma differenziato della tiroide sono ancora da chiarire, anche se rimane dimostrata una associazione tra le due entità anatomico-cliniche. Non è ancora possibile affermare se la TH preceda l'insorgenza della neoplasia, favorendone l'insorgenza, o sia reattiva oppure queste due entità anatomico-cliniche, pur copresenti, siano indipendenti l'una dall'altra.

Quindi per poter porre "diagnosi" di TH bisogna, come in un puzzle trovare e far combaciare tutte le tessere, solo così è possibile distinguere la correlazione tra TH e DTC da quella tra infiltrato linfocitario e DTC, che nella nostra casistica non è stata significativa.

Riassunto

SCOPO DELLO STUDIO: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo sulla nostra casistica finalizzato all'analisi degli aspetti epidemiologici della copresenza della tiroidite di Hashimoto e del carcinoma differenziato della tiroide.

MATERIALI E METODI: Dal Gennaio 2004 al Dicembre 2005 presso il nostro istituto sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale 282 pazienti per patologia tiroidea. Tutti i pazienti sono stati studiati preoperatoriamente anche con il dosaggio degli anticorpi anti tireoglobulina ed anti microsomiali. Sono stati sottoposti ad analisi valutativa i pazienti che all'esame istomorfopatologico dell'ablato tiroideo presentavano una coabitazione di tiroidite di Hashimoto e carcinoma differenziato della tiroide.

RISULTATI: Il 23,9% (11 casi) dei 46 pazienti operati per carcinoma differenziato della tiroide è pure portatore di tiroidite documentata da esame istopatologico.

L'associazione tra tiroidite e carcinoma si è avuta nel 39,2% delle tiroiditi rilevate istologicamente (28 casi).

CONCLUSIONI: I rapporti fisiopatologici tra tiroidite di Hashimoto e carcinoma differenziato della tiroide sono ancora da chiarire, anche se rimane dimostrata una certa associazione tra le due entità anatomico-cliniche. Non è ancora possibile affermare se la tiroidite di H. preceda l'insorgenza della neoplasia, favorendone l'insorgenza, o sia reattiva oppure queste due entità anatomico-cliniche, pur copresenti, siano indipendenti l'una dall'altra.

Bibliografia

- 1) Bailey ME, Lindsay S, Skahen R: *Relation of thyroid neoplasm relation to Hashimoto's disease of the thyroid gland. a clinical and-pathologic study of 8 patients.* Arch Surg, 1995; 70:291-97.
- 2) Crile G Jr, Hazard JB: *Incidence of cancer in struma lymphomatosa.* Surg Gynecol Obstet 1962; 115:101-3.
- 3) Hirabayashi RN, Lindsay S.: *The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis.* Surg Gynecol Obstet, 1965; 21:243-52.
- 4) Harach HK Williams ED: *Thyroid cancer and thyroiditis in the goiter region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis.* Am J Clin Pathol; 1996, 105:388.
- 5) Ott R et al. : *The incidence of thyroid carcinoma in patient with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules.* Surgery, 1985; 98:1202.
- 6) Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TP, Yeo PPB. *Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with-papillary thyroid carcinoma.* Journ Clin Endocrinol Metab, 1999, 84:2458-463.
- 7) Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Woch J: *Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review.* Endocr Relat Cancer; 2005; 12(4):773-803.
- 8) Modi J, Patel A, Terrell R, Tuttle RM, Francis GL: *Papillary thyroid carcinomas from young adults and chli5 en contain a mixture of lymphocytes.* J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88(9):4418-425.
- 9) Cannizzaro MA, Piazza L, Turrisi A, Fiorenza G, Garofalo L, Veroux PR: *Droiditi ed oncopatologia: coabitazione o correlazione?* Atti XVII Congresso SIEC, Firenze 18-20 Sett 1997. Napoli: Ed G. De Nicola, 1997: 551-58.
- 10) Kini SR, Miller JM, Hamburger JJ: *Cytopathology of thyroid nodules.* Henry Ford Hosp Med J, 1982; 30(1):17-24.
- 11) Volpe R: *The role of autoimmunity ion hyperendocrine and hyperendocrine function.* Ann Intern Med, 1977: 87:86.
- 12) Meier DW, et al.: *Parenchymal findings in thyroidal carcinoma. Pathologic study 256 cases.* J Clin Endocrinol Metab, 1959, 19:162.
- 13) Mancini A, Rabitti C, Conte G, Gullotta G, De Marinis L *L'infiltrato linfocitario nelle neoplasie tiroidee. Preliminari valutazioni prognostiche.* Min Chir, 1993: 48:1283.

