

TIROIDITE CRONICA E CARCINOMA TIROIDEO: EFFETTO PROTETTIVO?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Due lavori pubblicati nel primo semestre di quest'anno (1,2) hanno riproposto la correlazione fra tiroidite di Hashimoto (TH) e carcinoma papillare della tiroide (CPT), argomento noto e dibattuto da anni. Già nel 1955, infatti, Dailey et al (3) ne ipotizzarono la correlazione.

La TH è la più comune malattia autoimmune della tiroide e la più comune causa di ipotiroidismo. Il quadro anatomo-patologico è caratterizzato da diffuso infiltrato linfocitario, fibrosi e atrofia o ipertrofia parenchimale, rispettivamente associate all'aplotipo HLA-DR3 o DR5. Nel 90% dei pazienti sono aumentati gli anticorpi anti-perossidasi (AbTPO) e anti-tireoglobulina. L'aspetto ecografico è caratterizzato da diffusa disomogeneità, prevalentemente ipoecogena, ipervascolarizzazione, micronoduli e pseudo-noduli ipoecogeni con rima isoecogena. Il criterio diagnostico in senso stretto è istologico, ma la diagnosi può essere fatta anche in base al quadro clinico, alla presenza di auto-anticorpi e all'*ecopattern*. La malattia è diffusa, ha un'incidenza di 0.3-1.5/1000 pazienti/anno, con netta prevalenza per il sesso femminile (F:M = 5-20:1).

Il CPT è il tumore tiroideo più frequente (oltre il 90% di tutte le neoplasie tiroidee). La sua incidenza è di circa 1 ogni 10.000 pazienti/anno ed è in progressivo aumento. AbTPO sono presenti in circa il 13% dei pazienti affetti da PTC, con una prevalenza doppia nelle donne rispetto agli uomini.

Esiste un'associazione fra TH e CPT?

Il presupposto teorico di una correlazione fra TH e CPT è che un processo infiammatorio cronico possa indurre una neoplasia, come è noto avvenire in altri tessuti.

I dati della letteratura sono controversi. Mentre le casistiche chirurgico-istopatologiche evidenziano un chiaro incremento di frequenza di PTC nei pazienti affetti da TH (prevalenza media 27.6%, valore che potrebbe essere conseguente ad un *bias* di selezione), le casistiche citopatologiche non lo confermano (prevalenza media 1.2%). In contrasto con il dato chirurgico, studi clinici prospettici su pazienti affetti da TH, seguiti per oltre 10 anni, non hanno evidenziato un significativo incremento di incidenza di CPT. Un ulteriore elemento di confusione è rappresentato dall'eterogeneità dei criteri usati per definire la TH. In senso stretto la TH è un quadro istologico caratterizzato da estesa infiltrazione linfocitaria della tiroide; tuttavia, il PTC è spesso associato a una significativa infiltrazione linfocitaria, in assenza dei segni tipici di tiroidite autoimmune, che può rappresentare una reazione del sistema immunitario alla liberazione di antigeni tumorali causata dalla distruzione neoplastica di follicoli tiroidei.

Studi di biologia molecolare hanno cercato di verificare la presenza di comuni profili biomolecolari fra TH e CPT e un eventuale nesso di causalità. Nei pazienti con CPT e TH sono stati evidenziati aumento di attivazione di RET/PTC1 e delle proteine della via PI3K, così come iperespressione di p63 e perdita di eterozigotà del gene *hOGG1*, ma i dati emersi, per quanto suggestivi, risultano tutt'altro che definitivi.

In conclusione, non è ancora chiaro se la TH predisponga i pazienti allo sviluppo di CPT, se sia un riscontro incidentale concomitante con il CPT o se sia parte della più complessa risposta dell'organismo alla carcinogenesi tiroidea.

La presenza di TH cambia la storia naturale dei tumori tiroidei?

Alcuni dati osservazionali suggeriscono che i tumori differenziati della tiroide (CDT) sono meno aggressivi nei pazienti con TH. I CDT riscontrati in pazienti affetti da TH, oltre ad essere più frequenti in donne giovani, all'esordio si presentano con dimensioni più piccole, minor frequenza di invasione capsulare e metastasi linfonodali, minor frequenza di recidive, sopravvivenza più alta e in definitiva prognosi migliore.

Esiste quindi un effetto "protettivo" della TH in pazienti con CDT? È possibile che i pazienti con CDT e TH abbiano prognosi migliore perché sottoposti a sorveglianza più intensiva, da cui può derivare una diagnosi più precoce.

D'altra parte, alcuni meccanismi coinvolti nella TH potrebbero essere al tempo stesso **condizioni favorenti e attenuanti il CDT**:

- **favorenti**, in quanto il processo infiammatorio stimolerebbe la crescita di cellule trasformate o perchè i livelli di TSH nei pazienti con TH sono più alti;
- **protettivi**, in quanto l'infiltrazione di linfociti T agirebbe con effetto citotossico verso le cellule neoplastiche, per attivazione di sistemi pro-apoptotici e minor prevalenza di mutazione V600E di *BRAF*.

In **conclusione**, i dati della letteratura non permettono ancora di stabilire un nesso di causalità fra TH e CPT. Evidenze di biologia molecolare e dati osservazionali farebbero supporre una possibile correlazione, insieme favorente e attenuante, con un **riflesso clinico-terapeutico**: i pazienti affetti da TH richiederebbero un *follow-up* ecografico finalizzato a una diagnosi più precoce di CPT, mentre la terapia ed il *follow-up* dei pazienti affetti da CPT concomitante a TH dovrebbero essere reconsiderati e probabilmente resi meno aggressivi.

Bibliografia

1. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? J Clin Endocrinol Metab [2013, 98: 474-82](#).
2. Dvorkin S, Robenshtok E, et al. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab [2013, 98: 2409-14](#).
3. Dailey ME, Lindsay S, Skaen R. Relation of thyroid neoplasm to Hashimoto disease of the thyroid gland. AMA Arch Surg [1955, 70: 291-7](#).
4. Akamizu T, Amino N, De Groot LJ. Hashimoto's Thyroiditis. In: Thyroid Disease Manager. [Last Updated: January 1, 2012](#).
5. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid [2009, 19: 1167-214](#).
6. Betterle C, Presotto F. Tiroiditi autoimmuni. [Endowiki](#).
7. Tumori differenziati della tiroide. [Endowiki](#).