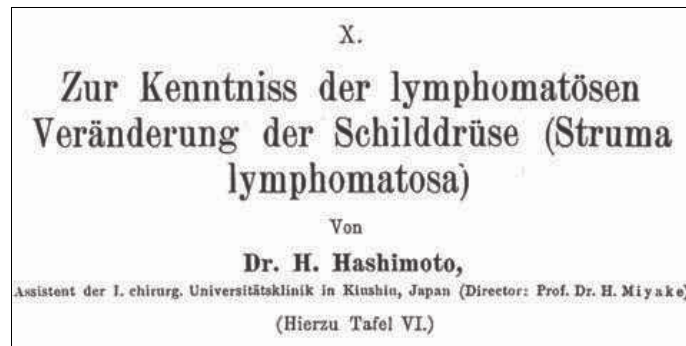


## BIOGRAFIA DI HASHIMOTO



*Frontespizio dell'articolo originale di Hashimoto  
pubblicato su Archiv fur Klinische Chirurgie*

La vicenda della prima descrizione della **Tiroidite di Hashimoto** rappresenta una delle tappe più interessanti nella storia della medicina e della patologia tiroidea.

Hakaru Hashimoto nacque il 5 maggio 1881 nel minuscolo villaggio del Midai a pochi chilometri da Iga Ueno, sede, come fanno tutti i bambini, della scuola per Ninja.

Entrò nel 1900 alla Facoltà di Medicina di Fukuoka che era stata fondata proprio quell'anno come sede staccata dell'Università di Kyoto e, guidata dal primo rettore Prof. Ohmori, che aveva raccolto professori di valore e studenti promettenti con l'obiettivo di creare una autorevole Scuola di Medicina.

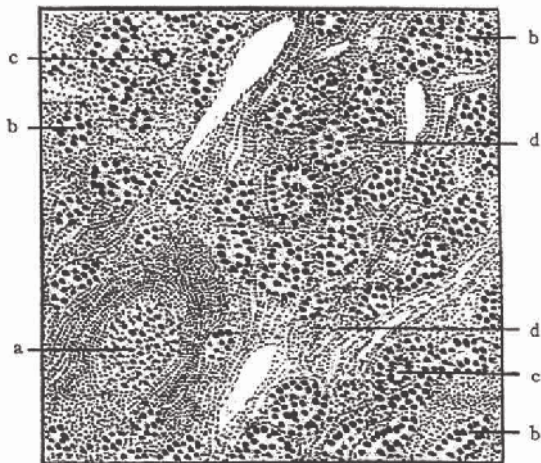
Hashimoto fu il primo studente ad essersi laureato in quella Università nel 1907; subito dopo entrò nel I Dipartimento di Chirurgia diretto dal Prof. Miyake che era stato allievo a Tokyo di Scriba ed aveva trascorso due periodi in Germania prima a Konigsberg e dopo a Breslavia al seguito del Prof.von Mikulicz.

L'influenza di Mikulicz e dei suoi maestri Billroth e von Langenbeck su Miyake e i suoi allievi è dimostrata dal fatto che 40 degli 88 articoli pubblicati dal Dipartimento nel quarto di secolo su cui fu Direttore furono pubblicati sull'Archiv fur Klinische Chirurgie.

**Tra il 1905 ed il 1909 Hashimoto studiò quattro pazienti che avevano subito una tiroidectomia parziale per gozzo.**

Il giovane medico notò che non si trattava del consueto gozzo colloide ma era caratterizzato da cellule linfoidi:

*“lo studio istologico dimostra un gozzo linfomatoso ... caratterizzato dalla crescita massiva di elementi linfatici, soprattutto follicoli linfoidi, e da alterazioni parenchimali [ed] interstiziali” (Fig. 1).*



**Figura 1.** La Fig. 5 dell'articolo originale di Hashimoto (a = follicolo linfoide, b = follicolo tiroideo degenerato; c = cellule giganti; d = interstizio iperplastico con infiltrazione cellulare massiva).

L'istologia era simile a quella della malattia di Graves, ma la clinica era del tutto diversa; tre pazienti avevano un ipotiroidismo ed una richiedeva una terapia.

Hashimoto aggiungeva:

*“possiamo ritenere che ... gli elementi linfocitici siano stimolati da un fattore che non possiamo identificare”.*

Il quadro fu pubblicato nel 1912 dal trentunenne Hashimoto sul giornale tedesco Archiv für Klinische Chirurgie. Si trattava di un articolo di 30 pagine diviso in 5 sezioni ed accompagnato da 5 figure. Poco dopo la pubblicazione partì per un viaggio di specializzazione in Germania con l'obiettivo di continuare e confermare le sue osservazioni ma fu interrotto dallo scoppio della Prima Guerra Mondiale a Gottingen quando era presso il Prof. Kaufman e tornò in Giappone senza aver potuto raggiungere i suoi obiettivi. Anche se ritornò alla sua Alma Mater, le difficoltà finanziarie della famiglia lo costrinsero nell'aprile 1916 a lasciare l'Accademia e a 35 anni cominciò a lavorare nel piccolo ospedale vicino al suo luogo di nascita.

Divenne presto popolarissimo e molto richiesto anche per visite a domicilio che faceva usando il risho dell'ospedale.

Proprio in una di queste visite contrasse il tifo che ne causò la morte prematura il 9 gennaio 1934.

Anche se già nel 1913 il patologo tedesco Simmonds pubblica un articolo che dimostra di conoscere il lavoro di Hashimoto, come fanno Heineke nel 1914 e Reist nel 1922 in Germania non viene attribuita dignità nosologica al quadro descritto dal ricercatore giapponese perché la malattia era ritenuta una fase iniziale della tiroidite di Riedel.

Il resto del mondo e prima di tutti il Regno Unito seguiva poco la letteratura scientifica tedesca del primo dopoguerra e dobbiamo arrivare al 1931, quando il chirurgo Graham della Cleveland Clinic

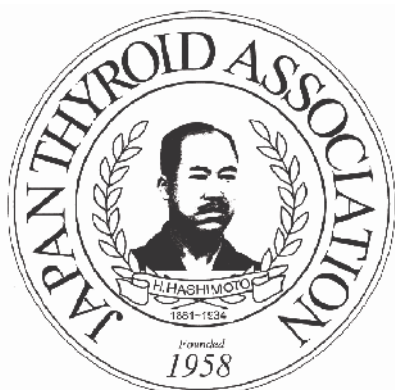
**DR. Vincenzo Piazza**  
*Specialista Endocrinologo*

conferma che lo struma linfomatoso segnalato da Hashimoto era una malattia indipendente diversa dalla tiroidite di Riedel.

Nel 1935 Hertzl nel suo trattato di patologia chirurgica conclude che “il quadro è stato descritto accuratamente la prima volta da Hashimoto e viene di solito indicato con il suo nome”.

Solo nel 1939, il nome di malattia di Hashimoto's (struma lymphomatosa) è usato da un autorevole chirurgo inglese, Joll, e da allora il termine è usato universalmente.

**Il ritratto di Hashimoto è stato ripreso nel logo della Japan Thyroid Association fondata nel 1958 (Fig. 2).**



**Figura 2.** Logo della Japan Thyroid Association.

La malattia continuava a restare una rarità e non era ancora stata associata all'ipotiroidismo.

La svolta nelle conoscenze della malattia avvenne nel 1956 quando Witebsky e Rose, immunologi di Buffalo, dimostrarono per primi che la tireoglobulina di coniglio iniettata insieme all'adiuvante di Freund non solo causava la produzione di anticorpi ma produceva anche una infiltrazione linfocitica della tiroide simile a quella della tiroidite di Hashimoto.

Tre anni dopo gli stessi autori erano riusciti a dimostrare la presenza di anticorpi in 12 pazienti con tiroidite di Hashimoto (il loro articolo contrastava talmente con le posizioni del tempo da essere respinto dal giornale a cui era stato inviato perché conteneva dati non possibili).

Nello stesso anno anche Roitt e Doniach descrissero anticorpi la presenza di anticorpi antitiroide nei pazienti con Hashimoto; l'autorevolezza dei due gruppi introdusse rapidamente “l'eresia” dell'autoimmunità in Medicina ed in Medicina di Laboratorio.

Ad Hashimoto resta il merito della prima descrizione e l'intuizione: riuscì giovanissimo a fare una osservazione così originale su solo quattro casi ed a descriverla con calligrafica precisione sia nella descrizione che nella iconografia.

Chissà se il Dr. Hakaru Hashimoto mentre raggiungeva i suoi pazienti sobbalzando sul risho ha mai avuto la percezione di avere descritto una patologia che colpiva ed avrebbe colpito milioni di persone?

**BIBLIOGRAFIA:**

- Kushner HI. Medical historians and the history of medicine. *Lancet* 2008; 372:710-1.
- <http://www.thyroid.org/professionals/education/timeline.html> (data di consultazione: 10.12.2008).
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Shennong> (data di consultazione: 10.12.2008).
- Iodine. <http://www.discoveriesinmedicine.com/Hu-Mor/Iodine.html> (data di consultazione: 10.12.2008).
- <http://www.iccidd.org/pages/protecting-children/fortifying-salt/history-of-salt-iodization.php> (data di consultazione: 10.12.2008).  
[http://www.casebook.org/ripper\\_media/rps.gull.html](http://www.casebook.org/ripper_media/rps.gull.html) (data di consultazione: 10.12.2008).
- Hashimoto K. My father and his teachers. *Endocr J* 2002; 49:389-91.
- Amino N, Tada H, Hidaka Y, Hashimoto K. Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto. *Endocr J* 2002; 49:389-91.
- Sawin CT. The heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934). *Endocr J* 2002; 49:399-403.
- Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's Thyroiditis. *World J Surg* 2008; 32:688-92.
- Cosmacini G. *Rontgen*. Milano: Rizzoli; 1984.

**DATE MEMORABILI NELLA STORIA DELLE PATOLOGIE TIROIDEE**  
**CRONOLOGIA DELLE TAPPE MEMORABILI NELLA STORIA DELLA TIROIDE DAL 2700 A.C.**  
**PRESENTE SUL PORTALE DELLA AMERICAN ASSOCIATION OF THYROID**

<b>EPOCA</b>	<b>SCOPERTE</b>
<b>2700 a.C.</b>	Le prescrizioni dell'imperatore Shen Nung's (pubblicate la prima volta nella Famacopea delle erbe medicinali cinesi nel 1596) citano l'uso delle alghe nella terapia del gozzo
<b>300 a.C</b>	Il testo sacro Hindu, Ayur Veda, nomina il gozzo
<b>40 a.C</b>	Plinio, Vitruvio e Giovenale descrivono la prevalenza del gozzo nelle Alpi e l'uso di cenere di alghe in terapia
<b>138</b>	Il medico greco Sorano descrive l'ingrossamento del collo nel corso della gravidanza
<b>340</b>	L'alchimista cinese Ko-Hung raccomanda le alghe per la terapia del gozzo per chi vive nelle zone di montagna
<b>650</b>	Il medico cinese Sun Ssu-Mo usa polvere di gusci di molluschi e tiroide tritata nella terapia del gozzo
<b>961</b>	Abul Kasim, medico personale del califfo El-Hakin III di Cordova, descrive per primo la tiroidectomia ed esegue una agoaspirazione
<b>1170</b>	Ruggero di Salerno usa le alghe nella terapia del gozzo
<b>1200</b>	Arnaldo di Villanova riferisce che le spugne marine possono essere usate nella terapia del gozzo di recente insorgenza del giovane
<b>1475</b>	Il medico cinese Wang Hei raccomanda la terapia del gozzo con tiroide macinata
<b>1500</b>	Leonardo da Vinci riconosce per primo e disegna la tiroide
<b>1543</b>	Andrea Vesalio fornisce la prima descrizione ed illustrazione anatomica della ghiandola tiroidea
<b>1563</b>	Eustachio introduce il termine "istmo" per descrivere il tessuto che collega i due

---

	lobi della tiroide
<b>1602</b>	Felix Platter descrive per primo i cretini nella regione svizzera del Valais
<b>1656</b>	Thomas Wharton dà alla ghiandola il nome "tiroide" dalla forma di uno scudo dell'antica Grecia
<b>1669</b>	Albrecht van Haller descrive la stitichezza come complicanza del cretinismo
<b>1754</b>	Usato per la prima volta il termine "cretino" nella letteratura medica. Il termine deriva dal latino "christianus" poichè i soggetti affetti da questa malattia sono incapaci di commettere peccati
<b>1789</b>	F.E. Fodere suggerisce una associazione tra gozzo e cretinismo
<b>1800</b>	Guiseppe Frajani, medico persone del Papa, descrive l'associazione di palpitazioni, gozzo, protrusione oculare. A questa triade è dato il nome di Morbus Frajani
<b>1811</b>	Bernard Courtois scopre lo iodio ossidando cenere di alghe (fucus) con acido solforico
<b>1813</b>	Gay-Lussac chiama il vapore scoperto da Courtois iodio, da "iodes" porpora in greco
<b>1818</b>	Viene descritto il gozzo nella Columbia Britannica
<b>1820</b>	AJ-Ch. Coindet conclude che la carenza di iodio causa il gozzo e comincia a trattare il gozzo con lo iodio
<b>1824</b>	Alexander von Humboldt descrive il gozzo endemico sulle Ande. Osserva anche che le dimensioni del gozzo si riducono di un terzo se il soggetto si trasferisce in un'area in cui il gozzo non è endemico
<b>1825</b>	C. Parry descrive il gozzo esoftalmico
<b>1825</b>	J. Boussingault, dimostra che lo iodio nel sale naturale nelle miniere delle Ande settentrionali. Lavora come chimico a Bogotà e suggerisce l'impiego del sale iodato per prevenire e curare il gozzo endemico (non sarà introdotto prima del 1896)

---

---

<b>1829</b>	Jean Guillaume Auguste Lugol raccomanda l'uso di una soluzione acquosa di iodio derivata da ioduro di potassio per la terapia della scrofola (linfadenopatia tubercolare cervicale)
<b>1831</b>	Il medico brasiliano Francisco Freire-Allemao propone un programma governativo di profilassi con iodio nella prevenzione del gozzo
<b>1834</b>	Robert Graves descrive una sindrome caratterizzata da palpitazioni, gozzo ed esoftalmo in tre donne
<b>1848</b>	C. von Basedow descrive il gozzo con esoftalmo
<b>1849</b>	J.L. Prevost comincia ad aggiungere iodio ad alimenti ed acqua per prevenire il gozzo
<b>1850</b>	T.B. Curling descrive il cretinismo con atireosi
<b>1851</b>	A. Chatin rileva lo iodio nelle piante acquatiche e le raccomanda nella profilassi del gozzo endemico sulla base della teoria che il gozzo sia dovuto a iodio insufficiente nell'acqua potabile. Un gruppo di esperti dell'Accademia della Scienza francese respinge la proposta
<b>1857</b>	B. Niepce descrive in Svizzera un allargamento della sella turcica nei cretini con ipotiroidismo
<b>1857</b>	Maurice Schiff esegue con successo tiroidectomie totali negli animali
<b>1860</b>	R. Virchow suggerisce che cretinismo e gozzo siano correlati
<b>1862</b>	A. Trousseau introduce il termine "malattia di Graves"
<b>1864</b>	Baillarger descrive il gozzo in animali nelle aree in cui sono diffuse gozzo e cretinismo
<b>1867</b>	A. von Graefe descrive la retrazione della palpebra nella malattia di Basedow
<b>1873</b>	Th. Billroth descrive la tetania dopo la tiroidectomia totale
<b>1877</b>	William Gull pubblica "On a Cretinoid State Supervening in Adult Life in Women" (la prima descrizione dell'ipotiroidismo)

---

---

<b>1882</b>	William Ord conia la parola mixedema per descrivere donne di mezza età con tratti cretinoidi
<b>1883</b>	J.L. Reverdin descrive il cretinismo successivo alla tiroidectomia
<b>1883</b>	Heinrich Bircher riconosce l'associazione tra gozzo endemico e glaciazione Quarternaria
<b>1883</b>	E.T. Kocher sottolinea l'importanza del mixedema successivo alla tiroidectomia. Riceve il premio Nobel nel 1909 per il suo lavoro sulla tiroide
<b>1886</b>	Pierre Marie descrive il caratteristico tremore dell'ipertiroidismo
<b>1888</b>	Rogowitsch osserva iperplasia dell'ipofisi nel coniglio dopo tiroidectomia
<b>1891</b>	F.D. von Recklinghausen descrive l'osteoporosi nell'ipertiroidismo
<b>1891</b>	Victor Horsley dimostra nelle scimmie che mixedema, cretinismo e cachessia post-tiroidectomia sono dovute a deficit della funzione tiroidea
<b>1891</b>	G.R. Murray introduce l'estratto tiroideo per la terapia del mixedema
<b>1895</b>	Aldolf Magnus Levy descrive l'influenza della tiroide sul metabolismo basale
<b>1896</b>	E. Drechsel scopre la prima proteina contenente iodio (gorgonia) nell'asse dello scheletro del corallo
<b>1896</b>	Eugen Baumann scopre che lo iodio è un costituente naturale della tiroide e la chiama "iodotirina"
<b>1896</b>	F. de Quervain descrive la tiroidite granulomatosa subacuta
<b>1896</b>	B. Riedel pubblica la prima descrizione of tiroidite fibrosa cronica
<b>1897</b>	Pendred descrive l'associazione di gozzo e sordo-mutismo
<b>1898</b>	W. Osler pubblica dei case report di cretinismo sporadico, alcuni de quali con familiarità
<b>1898</b>	von Notthalt descrive la tireotossicosi factitia e suggerisce che l'eccesso di ormone tiroideo produce la malattia di Graves

---



---

<b>1902</b>	F. de Quervain descrive la tiroidite granulomatosa subacuta
<b>1905</b>	Robert Abbe tratta la malattia di Graves mediante l'impianto di radio nel gozzo del paziente
<b>1907</b>	H.L. Wheeler e G.S. Jamieson dimostrano che la gorgonia, derivata dal corallo, è la diiodotirosina
<b>1907</b>	David Marine dimostra che lo iodio è necessario per la funzione tiroidea.
<b>1907</b>	David Marine raccomanda di trattare la malattia di Graves con iodio
<b>1910</b>	Charles H. Mayo introduce il termine "ipertiroidismo" per descrivere le condizioni cliniche di gozzo primitivo con esoftalmo, adenoma tossico e gozzo adenomatoso associati ad ipertiroidismo.
<b>1911</b>	D. Marine e C.H. Lenhart descrivono l'ipertiroidismo dovuto alla malattia di Graves
<b>1911</b>	Henry Plummer della Mayo Clinic distingue gozzo con esoftalmo dal gozzo adenomatoso
<b>1912</b>	Kocher conia il termine Jod Basedow per il sovradosaggio di iodio
<b>1912</b>	J.F. Gudernatsch osserva che l'estratto tiroideo ha un effetto specifico sulla accelerazione della differenziazione (metamorfosi) dell'anfibio in larva
<b>1912</b>	A. Seidell e F. Fenger descrivono la variazione stagionale nel contenuto di iodio della tiroide
<b>1912</b>	Hakaru Hashimoto descrive 4 casi di una patologia tiroidea caratterizzata da infiltrazione linfocitica diffusa e fibrosi della ghiandola
<b>1913</b>	Il Massachusetts General Hospital apre la prima Thyroid Unit e ne affida la direzione a J.H. Means
<b>1915</b>	E.A. Kendall isola la tiroxina, nome che deriva dalla contrazione di "thyroxindolo"
<b>1916</b>	Philip E. Smith e Bennet M. Allen segnalano indipendentemente che girini ipofisectomizzati presentano una involuzione della tiroide e non subiscono la

---

---

	metamorfosi
<b>1916</b>	H. Hunziker propone che il gozzo endemico sia dovuto a deficit di iodio che deriva dalle perdite dei sali di iodio solubili dovuti al clima piovoso delle regioni montuose ed alle alluvioni
<b>1917</b>	M. Seymour a Boston descrive l'impiego dei raggi-x nella terapia della malattia di Graves
<b>1917</b>	Commercializzazione negli Stati Uniti della tiroxina (al costo di 350 dollari al grammo)
<b>1920</b>	Marine e Kimball usano con successo la profilassi con iodio per prevenire l'atirosi ovina e porcina ed il gozzo nella trota
<b>1923</b>	P.E. Smith e I.P. Smith dimostrano che estratti ipofisari bovini potevano stimolare la tiroide di un girino ipopituitario
<b>1924</b>	H.S. Plummer della Mayo Clinic propone l'uso pre-operatorio dello iodio per la terapia della malattia di Graves
<b>1924</b>	George Hevesy introduce il concetto di traccianti radioattivi per lo studio delle vie metaboliche. Nel 1943 riceve il premio Nobel per questo lavoro
<b>1926</b>	McClendon segnala che la concentrazione di iodio nell'acqua piovana e nell'acqua potabile è minore sulle coste dell'Atlantico rispetto alla regione dei Grandi Laghi
<b>1927</b>	Harington determina la struttura chimica della tiroxina
<b>1928</b>	Harington e Barger sintetizzano la tiroxina
<b>1930</b>	A. Chesney, T. Clawson, e B. Webster dimostrano che alcune verdure possono causare gozzo (il volume della tiroide dei conigli alimentati con cavoli aumenta)
<b>1931</b>	L. Loeb e R. Bassett estraggono e purificano il TSH derivata dall'ipofisi bovina
<b>1932</b>	Naffziger introduce la decompressione orbitaria per il trattamento dell'esoftalmo
<b>1935</b>	Roy O. Greep dimostra che il TSH ipofisario è diverso da LH e FSH.

---

---

<b>1936</b>	Marine descrive il gozzo da somministrazione sperimentale di cianuro
<b>1936</b>	Barker identifica il gozzo come complicanza della terapia dell'ipertensione da tiocianato
<b>1941</b>	J.H. Means e S. Hertz propongono di usare lo iodio radioattivo per studiare fisiologia e patologia tiroidea
<b>1942</b>	S. Herz di Boston propone lo iodio radioattivo per la terapia della malattia di Graves
<b>1943</b>	Kennedy osserva che la tiourea è gozzigena
<b>1946</b>	A. Astwood usa tiourea e tiouracile per la terapia medica della malattia di Graves
<b>1947</b>	Cope, Rawson, McArthur usano per la prima volta lo iodio radioattivo per dimostrare un nodulo tiroideo "caldo"
<b>1948</b>	T. Tempka, J. Alekserowicz, M. Till propongono l'uso della biospsia ad ago sottile della tiroide come metodo diagnostico
<b>1949</b>	R.G. Hoskins descrive il feedback negativo della tiroide sull'ipofisi
<b>1949</b>	J. Wolff e I. Chaikoff descrivono gli effetti regolatori dello iodio inorganico sulla tiroide
<b>1949</b>	Jones, Kornfeld, McLaughlin e Anderson sintetizzano il metimazolo
<b>1950</b>	J.B. Stanbury descrive il primo caso di anomalia genetica della sintesi dell'ormone tiroideo
<b>1951</b>	B. Duffy e P. Fitzgerald segnalano il rischio di cancro della tiroide nei bambini dopo irradiazione del testa e del collo
<b>1952</b>	Lawson, Rimington, Searle sintetizzano il carbimazolo
<b>1954</b>	J. Gross e R. Pitt-Rivers isolano e sintetizzano il T3
<b>1954</b>	J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden e A. Godley descrivono l'uso del perclorato nella terapia dell'ipertiroidismo

---

---

<b>1956</b>	Goldschmidt, geochimico norvegese, identifica la glaciazione del Quarternario come causa di deficit di iodio nel suolo
<b>1956</b>	Roitt e Doniach dimostrano gli autoanticorpi nella malattia di Hashimoto
<b>1959</b>	J.B. Hazard, W.A. Hawk e G. Crile identificano il cancro midollare della tiroide come entità nosologica distinta
<b>1960</b>	Adams, Purves e McKenzie scoprono il LATS nel siero dei pazienti con malattia di Graves
<b>1963</b>	D.H. Copp, A.G.F. Davidson e B. A. Cheney descrivono per primi la calcitonina
<b>1965</b>	S. Berson e R. Yalow sviluppano la tecnica radioimmunologica e R. Yalow riceve nel 1977 il premio Nobel per questo lavoro
<b>1965</b>	E.D. Williams descrive 17 casi di cancro della tiroide e feocromocitoma
<b>1966</b>	R.F. Rohner, J.T. Prior e J.H. Sipple descrivono i primi casi di neoplasia endocrina multipla tipo 2
<b>1969</b>	Lo screening neonatale per le malattie metaboliche congenite è introdotto in Svizzera
<b>1970</b>	A. Schally identifica il TRH e riceve premio Nobel per questo lavoro nel 1977
<b>1970</b>	L. Braverman, S. Ingbar e K. Sterling scoprono la conversione del T4 in T3
<b>1972</b>	S. Berens, J. Wolff e D. Murphy dimostrano che la tiroide concentra il litio
<b>1974</b>	S. Refetoff e L. De Groot identificano la resistenza agli ormoni tiroidei
<b>1979</b>	T.H. Liao e J. Pierce ottengono la prima preparazione ultrapura di TSH e dimostrano che la subunità alfa del TSH è comune a LH e FSH
<b>1998</b>	Il TSH umano ricombinante è approvato per uso clinico Stati Uniti

---