

LA TIROIDITE DI RIEDEL (E PATOLOGIE "IGG4 RELATED")

La **tiroidite sclerosante/fibrosa di Riedel** è una rara forma fibro-infiammatoria cronica e immunomediata della tiroide, che colpisce più spesso i maschi ed è caratterizzata da una massa tiroidea dura, spesso di cospicue dimensioni.

Spesso è la manifestazione "**IgG4 mediata**" di una malattia sistemica che interessa vari organi ed apparati: **la pancreatite cronica autoimmune, la fibrosi retroperitoneale, la colangite sclerosante primitiva, la tiroidite di Hashimoto, la malattia di Addison e la malattia di Biermer.**

Si caratterizza per deposizione di tessuto fibrotico e infiltrazione di plasmacellule IgG4 secernenti.

La malattia fu riconosciuta dal chirurgo tedesco Bernhard Riedel nel 1883 che ne pubblicò una descrizione dei sintomi nel 1896.

La **tiroidite di Riedel** è caratterizzata dalla sostituzione del normale parenchima tiroideo con tessuto fibrotico denso, che invade le adiacenti strutture del collo estendendosi oltre la capsula della tiroide. Questo rende la ghiandola tiroide di consistenza lignea, fissandola alle strutture circostanti. Se il processo infiammatorio infiltra la muscolatura può dare sintomi di compressione.

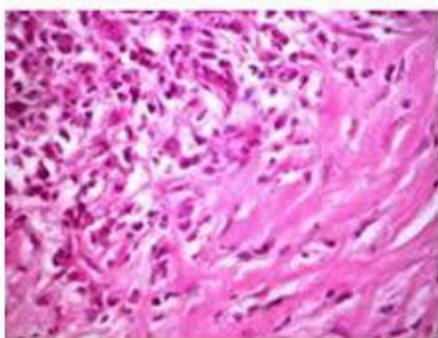


Fig. 2. Imagen histológica de la Tiroiditis de Riedel de la paciente operada.

La tiroide appare ingrandita e il **parenchima** e il tessuto circostante sono convertiti in **tessuto fibrotico**, determinando una compressione della **trachea** e dell'**esofago**. La **dispnea** è un sintomo comune. I sintomi derivati da questa patologia sono di difficile interpretazione medica poiché la presenza di fibrosi può essere facilmente confusa con noduli maligni.

Come detto, la tiroidite di Riedel fa parte di un gruppo di patologie IgG4 correlate che si caratterizzano appunto da un'elevazione delle IgG4 sieriche e tissutali con fibrosi d'organo .

Il prototipo di tali malattie IgG4-related è rappresentato dalla **pancreatite cronica autoimmune**.

Ad oggi sono state descritte una forma di tiroidite cronica autoimmune da IgG4, la tiroidite cronica variante fibrotica, la tiroidite di Riedel, Morbo di Basedow con elevazione delle IgG4 sieriche. Sebbene il ruolo patogenetico delle IgG4 è tutto da definire, le elevazioni di tali immunoglobuline può avere importanti risvolti clinici.

I primi ad intuire e proporre lo spettro delle patologie IgG4 related (IgG4-RD) furono:

Hamano e coll che nel 2001 descrissero per primi l'elevazione delle IgG4 nei soggetti affetti da pancreatite cronica autoimmune sclerosante di tipo I e Kamisawa e coll nel 2003 che proposero per la prima volta l'esistenza di patologie autoimmuni da IgG4, dimostrando il coinvolgimento extrapancreatico. Le IgG4-RD hanno un'incidenza di 6/100000 abitanti in Giappone.

Le **IgG4** rappresentano la classe meno numerosa delle immunoglobuline G (meno del 5 %) ed hanno la caratteristica peculiare di essere bispecifici, ossia incapaci di legare gli antigeni e di attivare il complemento. Ciò è dovuto alla **fab-arm exchange** (scambio di frammenti leganti gli antigeni). Pertanto, le IgG4 hanno un ruolo antinfiammatorio e pertanto si ritiene che non abbiano un ruolo diretto nella patogenesi delle patologie IgG4 related. Il loro rialzo rappresenta quindi un epifenomeno.

Dal punto di vista nosografico le **IgG4-RD** si presentano in forma subacuta con tumefazioni simil tumorali in un solo organo nel 40% dei casi, oppure con manifestazioni multiorgano sincrone o metacrone.

L'organo più colpito è il **pancreas** anche se, in teoria, nessun organo può esserne risparmiato.

I criteri per la diagnosi sono essenzialmente istologici evidenziando l'intenso infiltrato linfoplasmacellulare, la fibrosi "storiforme" (a forma di stuoia), la vasculite obliterante e l'infiltrato eosinofilo.

La conferma arriva dal riscontro di elevati valori di IgG4 sieriche maggiori di 135 mg%.

Il trattamento farmacologico si avvale generalmente di glucocorticoidi.

L'azatioprina il micofenolato mofetile e il metotrexato sono immunosoppressori che possono impiegarsi in alternativa alla terapia steroidea in caso di fallimento. Il rituximab è un'ulteriore arma terapeutica causando una deplezione dei linfociti B CD 20+. **È da sottolineare che quando è presente fibrosi avanzata la risposta alla terapia è praticamente scarsa o nulla.**

La prima descrizione di tiroidite da IgG4 è di Li e collab. nel 2009

Sec Zhang è più predittivo il dosaggio degli AbTPO e AbTg di tipo IgG4.

Il riscontro di anticorpi IgG4 verso antigeni tiroidei, la presenza di plasmacellule IgG4 + nei centri germinativi e la diminuzione delle IgG4 sieriche dopo tiroidectomia suggeriscono che le IgG4 sono prodotte in loco nel contesto della flogosi tiroidea. Tuttavia, il dato non è certo dato il mancato riscontro delle altre caratteristiche istologiche tipiche delle IgG4 RD ossia la fibrosi storiforme e la vasculite trombizzante.

Tuttavia, sec. Li e Stone la tiroidite di Hashimoto, con riscontro di IgG4 sieriche elevate e di infiltrato plasmacellulare IgG4 + non è sufficiente per inquadrarla nelle patologie IgG4 related, e rappresenta pertanto un processo organo specifico.

Rispetto alla classica tiroidite di Hashimoto, quella IgG4 related ha delle caratteristiche specifiche ossia: è più frequente in età giovanile e nel sesso maschile, ha titoli autoanticorpali maggiori, una progressione più veloce e rapida verso l'ipotiroidismo e, all'ecografia presentano una più marcata ipoecogenicità ghiandolare con volumetria aumentata e sintomi compressivi più evidenti.

In tale forma di tiroidite IgG4 correlata è stato segnalato il riscontro di aumentati livelli di **TGF-beta** (Transforming growth factor beta) che aumenterebbe il rischio di malignità con aumentato rischio di K papilifero e maggiore tendenza all'interessamento linfonodale.

In letteratura è descritto anche qualche caso di tiroidite di Hashimoto cosiddetta "painful" (dolorosa).

La variante fibrotica della tiroidite autoimmune è rara, circa il 10%, ed è proprio quella descritta originariamente dal Dr. Hakaru Hashimoto nel 1912 con sintomi compressivi severi, durezza del parenchima similneoplastico, che spesso orienta verso il trattamento chirurgico.

Vichery e Katz descrissero per primi le caratteristiche della variante fibrosa della tiroidite di

Hashimoto: marcata fibrosi maggiore di 1/3 dell'intero parenchima ghiandolare senza invasione extracapsulare.

Esiste un unico studio che prende in esame questi pazienti con riscontro di plasmacellule IgG4 + e aumentato rapporto IgG4/IgG sieriche rispetto a quelli con tiroidite autoimmune di Hashimoto classica.

In questi pazienti era presente la fibrosi storiforme e la flebite oblitterante.

Questi studi dimostrerebbero che la variante fibrosa della tiroidite di Hashimoto, a differenza della tiroidite da IgG4 farebbe parte realmente delle patologie IgG4 RD ma con la particolarità di non avere coinvolgimento extra tiroideo.

La tiroidite di Riedel vera e propria, che ha un'incidenza di 1/100000 abitanti, ha invece caratteristiche istologiche simili alle patologie IgG4 related ossia: **interessamento fibroinfiammatorio tiroideo marcato totale o quasi totale, infiltrato infiammatorio, fibrosi con estensione extra tiroidea, flebite oblitterante, in assenza di neoplasia.**

La diagnosi è istologica e i pazienti vengono spesso avviati alla chirurgia se sintomi compressivi e non responsivi alla terapia steroidea convenzionale o immunosoppressiva.

La tiroidite di Riedel è stata considerata "storicamente" come parte della sclerosi multi-focale, cioè una sindrome con coinvolgimento fibrotico multiorgano ma, ad oggi, può e deve essere considerata a tutti gli effetti una malattia "IgG4 related" come dimostrato dall'istologia tipica di tali forme testè descritta.

In conclusione, si può affermare che la tiroidite di Riedel appartiene certamente allo spettro delle patologie "IgG4 related". L'appartenenza a tale categoria rimane dubbia per la variante fibrosa della tiroidite di Hashimoto. Per quanto riguarda infine il morbo di Basedow con elevazione delle IgG4 sieriche si può dire che non appartiene alle IgG4 RD.

È importante infine sottolineare, però, che il riscontro di IgG4 elevate sia sieriche che tissutali ha risvolti clinico terapeutici non indifferenti: nei pazienti con tiroidite di Hashimoto si associa a gozzi più voluminosi e ad un'evoluzione ipotiroidea più marcata e veloce e nel morbo di Basedow ad una migliore risposta clinica alla terapia tireostatica ma ad un'oftalmopatia più pronunciata.

BIBLIOGRAFIA:

1. Hamano H. e altri: **High serum IgG4 concentration in patients with sclerosing pancreatitis.** New England Journal Medicine 344:732-738
2. Kamisawa e altri. **Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis.** GUT 52:683-687
3. Li Y e altri: **Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis.** Pathol.Int. 56:636-641
4. Li Y e altri: **Distinct clinical, serological and sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4 positive plasma cells.** J. Clinical Endocrinol and Metab. 95: 1309-1317.
5. **L'Endocrinologo Numero 3 Giugno 2020 Vol 21 pag 197-200**