

Decidere in Medicina

CLINICA, ETICA, GIURISPRUDENZA, SANITÀ



Editoriale

Quando l'algoritmo entra in corsia

Diario dei farmaci

Baxdrostat, un inibitore dell'aldosterone nell'ipertensione non controllata o resistente

Caso clinico

Quando l'eosinofilia conta: approccio pratico all'ipereosinofilia e alla sindrome ipereosinofila
Under the bridge

Case report

Un'insolita causa di alterazione dello stato di coscienza

Le diagnosi del radiologo

Una causa rara di occlusione intestinale

Giurisprudenza sanitaria

Questioni inerenti la responsabilità civile dell'anestesista e la tenuta della cartella clinica

Il punto su

La tiroidite di Hashimoto a *lenta* e *rapida combustione* ("slow burning" and "burned-out"): diverso rischio oncologico

Farmacologia clinica

Associazione di destrometorfano e bupropione per gli stati di agitazione nella demenza di tipo Alzheimer

Argomento dell'anno:

Il fine vita medicalmente assistito: la situazione italiana

La Corte costituzionale riconosce la parziale non punibilità della morte medicalmente assistita del dj Fabo

Immagini

Fitofotodermatite da contatto con lattice di fico

Sindrome di Ramsay Hunt (tipo II)

Imparare da una domanda



DM Decidere in Medicina

Editoriale

- 3** Quando l'algoritmo entra in corsia
Alessandro Rocco, Tiziana Ciarambino

Diario dei farmaci

- 7** Baxdrostat, un inibitore dell'aldosterone nell'ipertensione non controllata o resistente
Carlo Manfredi

Caso clinico

- 10** Quando l'eosinofilia conta: approccio pratico all'ipereosinofilia e alla sindrome ipereosinofila
Lucia Grosso, Giacomo Bartolucci, Elisabetta Greco
- 24** Under the bridge
Alberto Cavarra, Franco Aprà, Jacopo Pieroni

Case report

- 30** Un'insolita causa di alterazione dello stato di coscienza
Maria Sofia Cotelli, Filippo Manelli, Roberto Furloni, Paolo Bettini, Patrizia Lavezzi, Stefano Bonetti, Giacomina Tomasini, Marinella Turla

Le diagnosi del radiologo

- 33** Una causa rara di occlusione intestinale
Silvia Grazioli

Giurisprudenza sanitaria

- 36** Questioni inerenti la responsabilità civile dell'anestesista e la tenuta della cartella clinica
Sergio Fucci

Il punto su

- 43** La tiroidite di Hashimoto a *lenta* e *rapida combustione* ("slow burning" and "burned-out"): diverso rischio oncologico
Vincenzo Piazza, Lavinia Piazza

Farmacologia clinica

- 50** Associazione di destrometorfano e bupropione per gli stati di agitazione nella demenza di tipo Alzheimer
Carlo Manfredi

Argomento dell'anno: Il fine vita medicalmente assistito: la situazione italiana

- 57** La Corte costituzionale riconosce la parziale non punibilità della morte medicalmente assistita del dj Fabo
Fabio Cembrani

Immagini

- 69** Fitofotodermatite da contatto con lattice di fico
Andrea Drago, Edoardo Cammarata, Giuseppe Lauria, Moreno Dutto
- 72** Sindrome di Ramsay Hunt (tipo II)
Paolo Bettini, Roberto Furloni, Maria Sofia Cotelli, Filippo Manelli, Patrizia Lavezzi, Marinella Turla

Imparare da una domanda

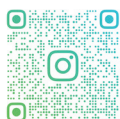
- 29-76** a cura di Irene Amadio, Giulia Balegno, Giulia Campus, Cristina Paolucci, Sossio Serra



Consulta la versione online su www.cgems.it
Sezione Web Reader



Diventa Fan di C.G. Edizioni Medico Scientifiche



C.G. Edizioni Medico Scientifiche



Iscriviti alla newsletter www.cgems.it



Scopri tutti i corsi ECM



Scopri gli speciali COVID-19 su www.cgems.it

La tiroidite di Hashimoto a *lenta e rapida combustione* (“slow burning” e “burned-out”): diverso rischio oncologico

Vincenzo Piazza¹, Lavinia Piazza²

1. Specialista Endocrinologo. Palermo, Sicilia

2. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera. Università degli Studi di Messina, Sicilia

ABSTRACT

Hashimoto's Thyroiditis in Its “Slow-Burning” and “Burned-Out” Forms: Differential Oncological Risk

Hashimoto's thyroiditis is not a single entity, but encompasses a spectrum of distinct clinical phenotypes, with different genotypes and a variable and heterogeneous disease course.

In daily clinical practice, two main forms are encountered:

- *the rapidly atrophic form (“fast-burning”), also known as atrophic autoimmune thyroiditis, which leads within a short time to marked and symmetrical glandular atrophy and permanent hypothyroidism;*
- *the slowly progressive form (“slow-burning”), more common, in which thyroid function may remain normal or decline slowly over the years, with resistance to volumetric glandular regression and, sometimes, a tendency toward goiter formation.*

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroiditis, clinical phenotypes, atrophic autoimmune thyroiditis, thyroid cancer risk.

Introduzione

La tiroidite di Hashimoto non è un'entità unica, ma comprende uno spettro di diversi fenotipi clinici, con diversi genotipi e diversa e variabile evolutività^{1,2}.

Nella pratica clinica quotidiana si riscontrano due forme principali:

- la *forma rapidamente atrofica* (“a combustione rapida”), chiamata anche *atrophic autoimmune thyroiditis*, che porta in breve tempo ad atrofia marcata, simmetrica ghiandolare e ad ipotiroidismo permanente³;
- la *forma a lenta progressività* (“a combustione lenta”), più comune, in cui la funzione tiroidea può rimanere normale o declinare lentamente negli anni con resistenza alla regressione volumetrica ghiandolare e, a volte, con tendenza a formare il gozzo⁴.

Differenze genetiche principali

Associazione con HLA

La tiroidite di Hashimoto a lenta progressione (a volte gozzigena) è più spesso associata agli alleli HLA-DR5 e HLA-DR3, ma con una distribuzione variabile a seconda della popolazione⁵. La forma atrofica rapida mostra una più forte associazione con HLA-DR3 e HLA-DR15 (DR2). In alcuni studi, anche HLA-B8 risulta più frequente⁶.

Altri geni immunoregolatori

Nella tiroidite atrofica è stata osservata una maggiore frequenza di polimorfismi nei geni che regolano la risposta T-helper:

- CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*): varianti alleliche che riducono la tolleranza

immunitaria sono più rappresentate e aumentano la predisposizione alla forma atrofica⁷.

- PTPN22 (*Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*): polimorfismo 1858C>T associato a maggiore rischio di autoimmunità sistemica, compresa la tiroidite atrofica⁸.

Nella forma lenta queste varianti possono essere presenti, ma con un impatto meno marcato sull'aggressività immunologica.

Risposta autoimmune differente

Nella forma atrofica rapida prevale la risposta cellulo-mediata Th1 (linfociti T citotossici con

distruzione follicolare precoce ad evoluzione fibrotica). Nella forma a lenta progressività, invece, è più marcata la risposta autoanticorpale Th2 (anti-TPO, anti-Tg) e la risposta umorale, con a volte tendenza a formare gozzo³⁻⁵.

In sintesi, la differenza genetica tra le due forme non è data da un singolo gene, ma da combinazioni di alleli HLA e polimorfismi in geni regolatori dell'immunità (Tabella 1).

Nella forma atrofica rapida il peso genetico sembra orientare verso una risposta T-cellulare più aggressiva, mentre nella forma lenta domina la produzione anticorpale, con progressione più

Tabella 1. Sintesi delle differenze genetico-immunologiche.

Caratteristica	Hashimoto a lenta evoluzione	Hashimoto a rapida evoluzione atrofica
HLA più associati	DR5, DR3	DR3, DR15, B8
Autoanticorpi	Anti-TPO/Anti-Tg molto elevati	Possono essere più bassi o assenti
Geni regolatori	CTLA-4 (variabile)	CTLA-4, PTPN22 più frequentemente patologici
Risposta immunitaria	Prevalenza umorale (anticorpi) risposta Th2	Prevalenza cellulo-mediata (linfociti Th1)
Decorso	Lento, a volte con ipertrofia ghiandolare	Rapida atrofia, ipotiroidismo precoce

Tabella 2. Differenze genetiche e immunologiche.

Caratteristica	Hashimoto a lenta evoluzione	Hashimoto rapidamente atrofica
HLA (Complesso Maggiore di Istocompatibilità - MHC II)	Associata soprattutto agli alleli HLA-DR5	Associata con HLA-DR3
Geni immuno-regolatori (non-MHC)	Presenza di polimorfismi, ma meno marcatamente distinti tra le forme	CTLA-4: polimorfismi frequenti, ridotta tolleranza immunologica; PTPN22: variante associata a risposta autoimmune aggressiva
Altri geni associati	Coinvolti: FCRL3, FOXE1, IL2RA, ZFAT, thyroglobulina (TG), microRNA (es. miR499A, miR125A)	Coinvolti anch'essi, ma meno differenziati tra i fenotipi
Impatto immunologico	Dominanza della risposta umorale (anticorpi anti-TPO, anti-Tg), possibile sviluppo progressivo del gozzo e/o resistenza alla regressione volumetrica ghiandolare nel tempo	Risposta prevalentemente cellulo-mediata (linfociti T citotossici) con distruzione follicolare e fibrosi rapida

graduale. La Tabella 2 riassume le principali differenze genetiche tra le due forme di tiroidite di Hashimoto: quella rapidamente atrofica e quella a lenta progressione.

Inoltre, la forma gozzigena è associata ad HLA-DR5, mentre la forma atrofica lo è ad HLA-DR3.

Nella tiroidite atrofica, i polimorfismi nel gene CTLA-4 (che hanno un ruolo centrale nell'immunotolleranza) e nel gene PTPN22 (noto fattore di suscettibilità per molte malattie autoimmuni) sono più frequentemente coinvolti e contribuiscono alla suscettibilità generale.

In entrambe le forme di Hashimoto, altri geni implicati includono FCRL3, FOXE1, IL2RA, TG, ZFAT e persino microRNA (come miR499A e miR125A), ma non sono specifici per l'una o l'altra forma.

La differente direzione della risposta immunitaria (anticorpale nella forma lenta e cellulomediata in quella atrofica) contribuisce al diverso decorso clinico.

Nella tiroidite di Hashimoto (TH), compresa la forma atrofica e quella a lenta progressività, il profilo citochinico è stato studiato soprattutto in

relazione allo shift immunitario verso Th1 e, in minor misura, verso Th17, con riduzione relativa della risposta Th2. Le interleuchine coinvolte possono variare a seconda della fase e del fenotipo clinico^{5,7,8}.

Tiroidite di Hashimoto variante atrofica

Prevalenza di citochine Th1 e Th17:

- IL-2 e IL-12: attivano e mantengono la risposta Th1.
- IFN- γ (non è un'interleuchina, ma è importante): amplifica il danno autoimmune e l'espressione di HLA-II sugli epitelii tiroidei.
- IL-17: promuove infiammazione cronica e fibrosi, più tipica delle forme atrofiche.
- IL-1 β e TNF- α (di derivazione macrofagica): sinergizzano nella distruzione follicolare.
- IL-10: può essere presente, ma spesso con attività insufficiente a controbilanciare l'infiammazione.

Questo quadro di dominanza Th1/Th17 (IL-2, IL-12, IL-17, IFN- γ , IL-1 β , TNF- α), favorisce la progressiva distruzione e fibrosi della tiroide, con riduzione del volume ghiandolare (Tabella 3)⁹⁻¹¹.

Tabella 3. Confronto delle interleuchine più rilevanti nelle due varianti della tiroidite di Hashimoto

Interleuchina / Citochina	Variante atrofica	Variante a lenta progressività
IL-2	↑ Elevata, stimola linfociti T autoreattivi (Th1)	Presente ma meno marcata
IL-12	↑ Aumentata, promuove risposta Th1	Moderata
IL-17	↑↑ Forte presenza (risposta Th17, fibrosi e distruzione)	Bassa o moderata
IL-1β	↑ Contribuisce a infiammazione e apoptosi tireociti	Bassa
TNF-α	↑↑ Importante per il danno follicolare e la fibrosi	Meno rilevante
IFN-γ (non IL, ma cruciale)	↑↑ Rafforza risposta Th1 e espressione HLA-II	Presente ma meno dominante
IL-4	↓ Ridotta (debole risposta Th2)	↑ Maggiore, contribuisce a rallentare la distruzione
IL-6	Moderata, legata a infiammazione cronica	↑ Presente, associata a lenta progressione
IL-10	Bassa, insufficiente a bloccare l'autoimmunità	↑ Maggiore, con effetto regolatorio parziale

Tiroidite di Hashimoto a lenta progressività

La Tiroidite di Hashimoto a lenta progressività presenta un profilo simile, ma con meno marcata espressione Th1/Th17 e una maggiore influenza Th2/Treg (Figura 1):

- IL-4 e IL-10 sono più rappresentate rispetto alla forma atrofica, ma mantengono una risposta più regolata.
- IL-6 è presente come mediatore di infiammazione cronica, ma meno aggressiva.
- IL-2 e IL-12 ancora rilevanti, ma a livelli inferiori rispetto alla variante atrofica. Questo si traduce in una progressione più lenta verso l'ipotiroidismo clinico, con tessuto tiroideo che resiste più a lungo alla distruzione.
- Equilibrio citochinico più modulato con presenza di IL-4, IL-6, IL-10, con minore aggressività infiammatoria (Tabella 3)¹²⁻¹⁵.

Profilo istologico

La **tiroidite cronica atrofica** (Figura 2) (forma “fibrosa” o “burned-out”) presenta (Tabella 4):

- *Aspetto generale*: ghiandola ridotta di volume, con marcata fibrosi e sostituzione del parenchima^{3,4}.
- *Infiltrato linfocitario*: spesso meno intenso rispetto alla fase attiva di Hashimoto; prevale la fibrosi interstiziale³.

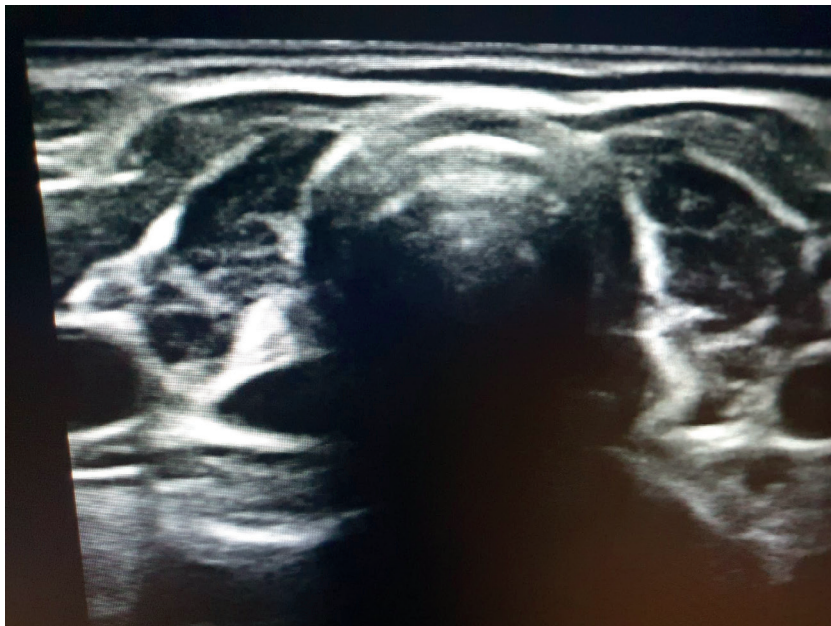


Figura 2. Tiroidite di Hashimoto variante atrofica a rapida progressività.

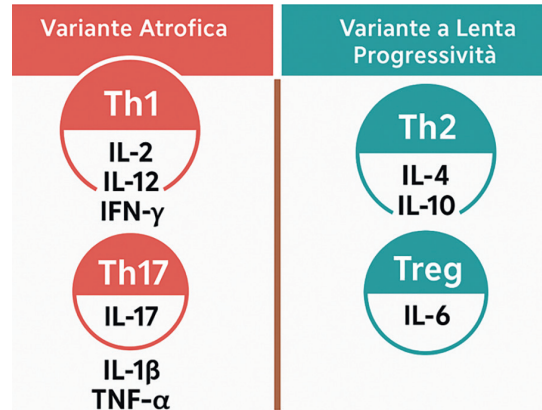


Figura 1. Interleuchine nella tiroidite di Hashimoto.

- *Follicoli tiroidei*: molto ridotti, talvolta assenti o sostituiti da tessuto fibroso^{4,16}.
- *Cellule ossifile* (Hürthle o Askanazy): poco rappresentate o assenti, perché il parenchima follicolare è ormai distrutto¹⁶.
- *Caratteristica chiave*: atrofia marcata dei follicoli con sclerosi diffusa e quadro di “ghiandola cicatriziale”^{3,4}.

La **tiroidite cronica a lenta progressività** (Figura 3) (“slow-burning”) presenta (Tabella 4):

- *Aspetto generale*: ghiandola di solito aumentata di volume (gozzo), consistenza dura ma non fibrotica in modo massivo^{3,4}.

Tabella 4. Confronto tra tiroidite atrofica e tiroidite cronica a lenta progressività (Hashimoto classica)

Caratteristica istologica	Tiroidite atrofica	Tiroidite a lenta progressività (Hashimoto classica)
Volume ghiandolare	Ridotto (ghiandola piccola, fibrotica)	Aumentato (gozzo duro, elastico)
Infiltrato linfocitario	Presente, ma meno intenso	Abbondante, con centri germinativi
Follicoli tiroidei	Atrofici o assenti, sostituiti da fibrosi	Presenti ma progressivamente distrutti
Cellule ossifile (Hürthle/Askanazy)	Rare o assenti	Numerose, metaplasia ossifila tipica
Fibrosi	Diffusa e marcata, sostituisce il parenchima	Presente ma moderata, non massiva
Aspetto finale	“Ghiandola cicatriziale”	“Aspetto linfonodo-like” (per infiltrato con centri germinativi)

- *Infiltrato linfocitario*: abbondante, con organizzazione in centri germinativi linfoidi (aspetto linfonodo-like)^{3,16}.
- *Follicoli tiroidei*: presenti ma progressivamente distrutti; si osserva metaplasia ossifila delle cellule follicolari (cellule di Hürthle)¹⁶.
- *Cellule ossifile*: abbondanti, tipiche della fase attiva della malattia.^{4,16}
- *Fibrosi*: di grado variabile ma meno marcata rispetto alla forma atrofica; non sostituisce completamente il parenchima^{3,4,17}.

Conclusione

La tiroidite di Hashimoto può seguire due principali evoluzioni con differenti implicazioni oncologiche. Nelle forme a lenta evoluzione (“slow-burning”), caratterizzate da voluminoso infiltrato linfocitario, formazione di centri germinativi, nodularità e persistenza dell’attività tireotropinica, si determina un microambiente pro-infiammatorio (aumentato stress ossidativo con incremento dei radicali liberi, frammenta-

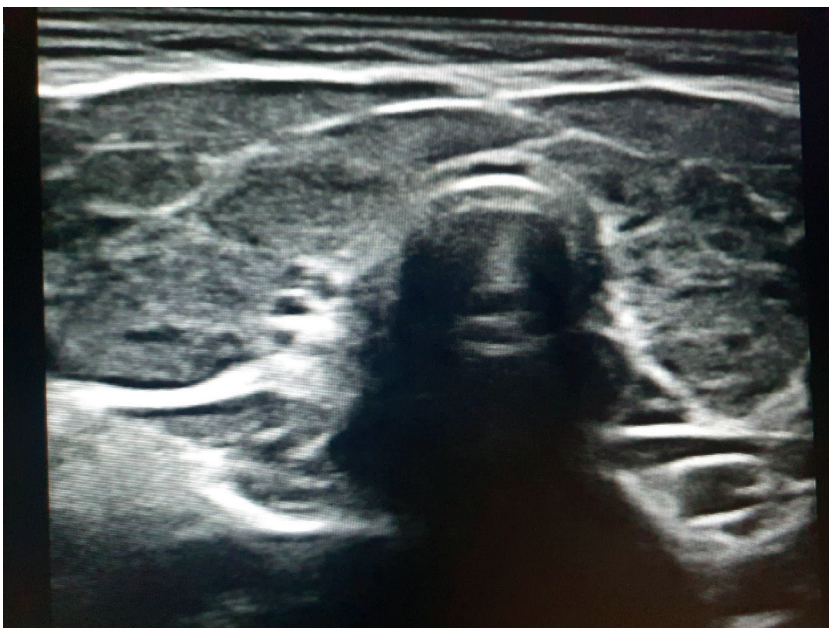
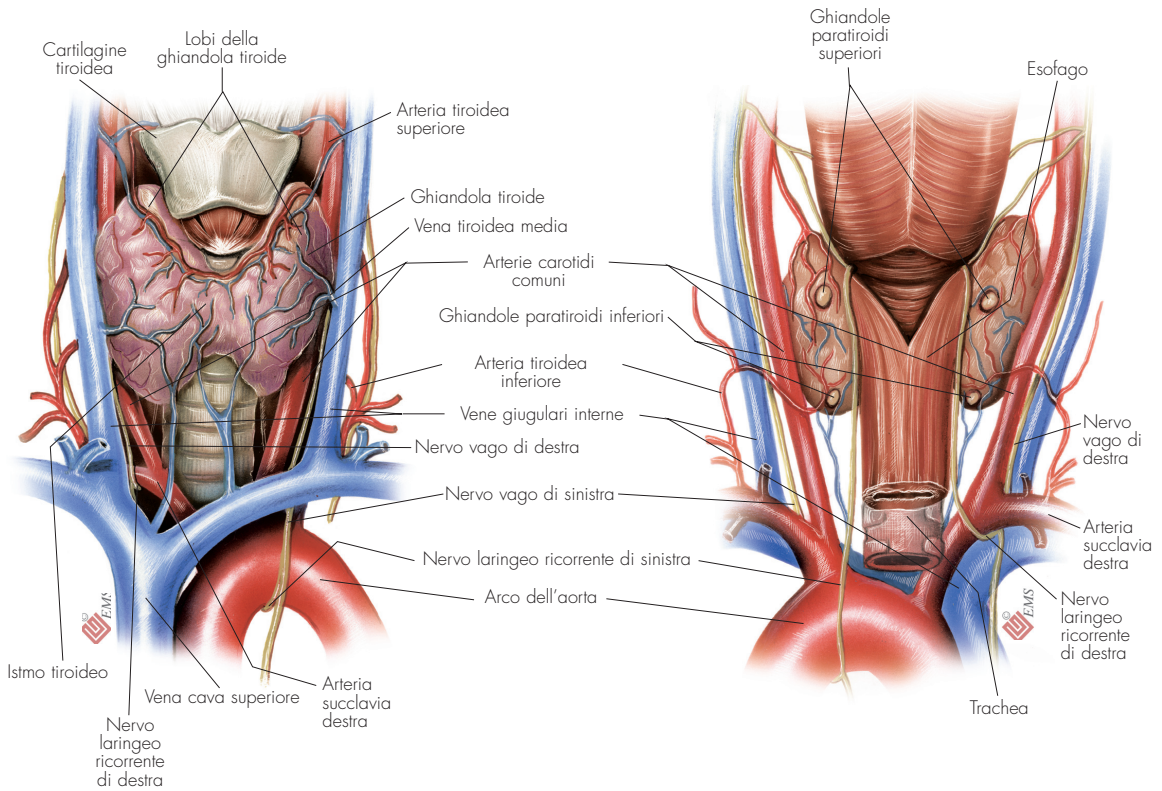


Figura 3. Tiroidite di Hashimoto a lenta progressività.

zione del DNA, mutazioni somatiche) favorevole alla trasformazione neoplastica. In questo contesto risulta aumentato il rischio di carcinoma papillifero della tiroide (PTC), oltre che di linfoma tiroideo primitivo, soprattutto di tipo MALT, come confermato da studi epidemiologici. Al contrario, le forme atrofiche a rapida evoluzione (“burned-out”), contraddistinte da fibrosi diffusa, riduzione volumetrica e distruzione precoce del parenchima follicolare, presentano un rischio oncologico sensibilmente minore. La perdita del substrato linfoide e l’assenza di no-

dulezza rendono infatti molto meno probabile lo sviluppo di neoplasie, sia differenziate che linfoidi. Queste osservazioni, pur fondate su dati epidemiologici consistenti e su una plausibile interpretazione biologica, non derivano da confronti prospettici diretti fra i due fenotipi. È quindi auspicabile che studi futuri chiariscano e quantifichino con maggiore precisione il diverso profilo di rischio oncologico, così da integrare questa distinzione clinico-patologica nella pratica di stratificazione e follow-up dei pazienti con tiroidite di Hashimoto¹⁶⁻²⁰.



MATERIALE PROTETTO DA COPYRIGHT NON FOTOCOPIARE O DISTRIBUIRE ELETTRONICAMENTE SENZA L'AUTORIZZAZIONE SCRITTA DELL'EDITORE

Bibliografia

- 1) Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Endocr Rev* 2021; 42(6): 752-84.
- 2) Davies TF, Latif R. Hashimoto's thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000-2024. Available from: <https://www.endotext.org>
- 3) Foulfopoulos A, Kanakakis J, Tsolakis S, Linos D, Papapetrou PD. Genetic and immunological differences between atrophic and goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12): 4636-41.
- 4) Klubo-Gwiedziska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med* 2022; 132(3): 16222.
- 5) Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; 24(5): 694-717.
- 6) Ban Y, Taniyama M, Yanagawa T, Yamada H, Kasuga A, Ban Y, et al. Association of the CTLA-4 gene with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in the Japanese population. *Thyroid* 2003; 13(6): 609-13.
- 7) Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506-11.
- 8) Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, Owen CJ, Herington S, Donaldson PT, et al. The codon 620 polymorphism of the lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22) gene is associated with Hashimoto's thyroiditis in the United Kingdom. *Thyroid* 2004; 14(11): 923-6.
- 9) Zhang J, Xu S. High aggressiveness of papillary thyroid cancer: from clinical evidence to regulatory cellular networks. *Cell Death Discov* 2024; 10: 378.
- 10) Krzentowska A, Konturek A, Gołkowski F, Merklinger-Gruchała A, Barczyński M. Risk stratification for thyroid malignancies in chronic lymphocytic thyroiditis. *Cancers (Basel)* 2025; 17(12): 1964.
- 11) Al-Qahatani M. Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer: a review. *Herald Open Access* [Internet]. 2017. Available from: <https://www.heraldopenaccess.us/openaccess/hashimoto-s-thyroiditis-and-thyroid-cancer>.
- 12) Liu X, Sun H, Zhou S, Wang L, Zhao W, Wang M, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 991704.
- 13) Resende de Paiva C, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients. *Front Oncol* 2017; 7: 53.
- 14) Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(3): 343-9.
- 15) Franceschi S, Czernecki M, La Vecchia C. Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer: epidemiological evidence. *Acta Oncol* 1993; 32(1): 67-70.
- 16) Boi F, Pani F, Mariotti S. Hashimoto's thyroiditis and thyroid lymphoma: clinical and diagnostic aspects. *Thyroid* 2017; 27(6): 703-11.
- 17) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1-133.
- 18) Danis N, Comlekci A, Yener S, Durak M, Calan M, Solmaz D, et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: a single center experience. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2022; 18(1): 74-8.
- 19) Marongiu A, Nuvoli S, De Vito A, Vargiu S, Spanu A, Madeddu G, et al. Minimal extrathyroid extension as the only risk factor in patients with papillary thyroid carcinoma: clinical impact on recurrence and outcome during long-term follow-up. *Biomedicines* 2024; 12(2): 350.
- 20) Merck Manual Professional Version. Hashimoto thyroiditis. 2023. Available from: <https://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/hashimoto-thyroiditis>.