



FONDATA  
NEL 1977

# Aggiornamenti di radioprotezione

Organo ufficiale dell'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica

## ASPETTI SCIENTIFICI E PROFESSIONALI

| Commenti AIRM allo schema del nuovo decreto sulla radioprotezione.

R.Moccaldi |

| Telefoni cellulari e tumori tra scienza e giurisprudenza.

A.Polichetti |

| La tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto: un problema per la radioprotezione ?

M.Virgili  
R.Moccaldi |

| Aspetti di radioprotezione fisica e medica in medicina nucleare.

F.Bisi  
N.Canevarollo  
F.Claudiani |

## CONGRESSI, CONVEGNI E CORSI

| Convegno Nazionale AIRM – Ragusa - 29-30 OTTOBRE 2020.



*Personalizzare la radioprotezione*





# Aggiornamenti di radioprotezione

**57**  
GIUGNO 2020

Associazione Italiana di Radioprotezione Medica, Via Isidoro del Lungo 7, 00137 Roma (RM) - [www.airm.name](http://www.airm.name)

PERIODICO SEMESTRALE DESTINATO AI SOCI DELLA ASSOCIAZIONE ITALIANA  
DI RADIOPROTEZIONE MEDICA FONDATA DA ERNESTO STRAMBI  
ANNO XXVIII, N.1 (GIUGNO 2020)

**Direttore:**

Roberto Moccaldi

**Responsabile:**

Franco Claudiani

**Redazione:**

Alessandro Arru

Giulia Castellani

Valerio Ciuffa

Franco Claudiani

Giuseppe De Luca

Fabrizio Gobba

Vittorio Lodi

Roberto Moccaldi

Benedetta Persechino

Andrea Stanga

Giuseppe Taino

Massimo Virgili

**Realizzazione elettronica:**

Dario Marino - [d.marino@dmxlab.it](mailto:d.marino@dmxlab.it)

Il periodico è disponibile sul sito [www.airm.name](http://www.airm.name) per i Soci AIRM in regola con le quote sociali. I contenuti degli articoli sono di esclusiva responsabilità degli autori e non implicano necessariamente la posizione ufficiale dell'Associazione. Non è consentita la riproduzione, anche parziale, senza il consenso scritto dell'Associazione. Per esigenze editoriali la redazione può apportare modifiche ai testi, informandone gli autori. Manoscritti ed altro materiale, anche se non pubblicati, non si restituiscono.

I manoscritti devono essere inviati a [franco.claudiani@gmail.com](mailto:franco.claudiani@gmail.com).

I manoscritti devono indicare i nomi degli autori, la loro affiliazione, un recapito mail, essere in formato word; non ci sono limiti di pagine, le tabelle e le fotografie devono essere numerate e con didascalia, la bibliografia deve essere numerata secondo l'ordine di citazione nel testo.

## ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOPROTEZIONE MEDICA (AIRM)

Associazione culturale e professionale senza fini di lucro, istituita nel 1977, con Atto  
Notaio Nazzareno Dobici, serie 1313, vol.464 - Codice Fiscale 80457430587

**Consiglio Direttivo:**

Presidente: Roberto Moccaldi  
Vice Presidente: Fabriziomaria Gobba  
Segretario: Giulia Castellani  
Tesoriere: Andrea Stanga

**Presidenti Emeriti:**

Ernesto Strambi  
Giorgio Trenta

**Consiglieri:**

Arru Alessandro - Valerio Ciuffa  
Franco Claudiani - Giuseppe De Luca  
Vittorio Lodi - Benedetta Persechino  
Giuseppe Taino - Massimo Virgili

**Segreteria:**

[segreteriaairm@gmail.com](mailto:segreteriaairm@gmail.com)  
Tel: 3283299877

**Webmaster:**

Dario Marino - [d.marino@dmxlab.it](mailto:d.marino@dmxlab.it)

**Consiglio scientifico:**

Franco Bistolfi - Guido Galli  
Martino Grandolfo - Franco Ottenga  
Maurizio Pelliccioni - Mario Pulcinelli  
Ernesto Strambi - Giorgio Trenta

Versamenti: L'AIRM si autogestisce mediante le quote dei propri Soci. Tutti i versamenti in favore dell'AIRM devono essere effettuati esclusivamente mediante bonifico bancario intestato a:

**AIRM – IBAN: IT 56 L 03111 74950 00000010128**



## ASPETTI SCIENTIFICI E PROFESSIONALI

Commenti AIRM allo schema del nuovo decreto sulla radioprotezione	R.Moccaldi	4
Telefoni cellulari e tumori tra scienza e giurisprudenza	A.Polichetti	10
La tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto: un problema per la radioprotezione ?	M.Virgili R.Moccaldi	28
Aspetti di radioprotezione fisica e medica in medicina nucleare	F.Bisi N.Canevarollo F.Claudiani	41

## CONGRESSI, CONVEGNI E CORSI

Convegno Nazionale AIRM - Ragusa - 29-30 OTTOBRE 2020.		60
--	--	----



## La tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto: un problema per la radioprotezione ?

Massimo Virgili  
Roberto Moccaldi

### Radiazioni e Autoimmunità Tiroidea

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti (r.i.) sia da fall-out radioattivo che da trattamenti medici, rappresenta il fattore di rischio meglio definito sia per i tumori benigni che maligni della tiroide, come ormai ampiamente comprovato dalle evidenze radioepidemiologiche e dai risultati delle indagini radiobiologiche condotte sugli animali. Evidenze causali consolidate sono riportate anche in relazione all'aumentato intake di iodio, oltre che alla esposizione a diversi contaminanti ambientali.

La possibile influenza causale delle r.i. è stata studiata anche nel campo della patologia autoimmune della tiroide.

Tra i diversi studi condotti per la valutazione delle malattie tiroidee non maligne seguite alla esposizione ad un ampio range di radiazioni, merita attenzione quello di Ron et al.<sup>1</sup>, che ha preso in esame i risultati dei maggiori lavori su:

- a) pazienti con patologia tumorale trattati con alte dosi di radioterapia;
- b) pazienti con tireotossicosi trattati con terapia radiometabolica ad alte dosi di <sup>131</sup>I;
- c) pazienti trattati con radioterapia a dosi da moderate ad alte per patologie benigne;
- d) individui esposti a basse dosi da radiazioni ambientali;
- e) individui sopravvissuti alle esplosioni atomiche esposti ad un ampio range di dose.

Lo studio ha valutato gli effetti delle radiazioni sulla struttura ghiandolare della tiroide (tumori maligni, noduli), gli effetti sulla funzione (iper e ipotiroidismo) e sulle malattie tiroidee autoimmuni.

In una varietà di scenari e popolazioni è stato osservato un aumentato rischio, fino ad alcune decadi dopo l'esposizione, di adenomi tiroidei e di noduli, correlato ad un ampio range di dosi ricevute dalla tiroide, con curve dose-risposta di tipo lineare per dosi basse o moderate, ma non di malattie tiroidee funzionali (probabilmente in ragione di una maggiore difficoltà di studio) e di malattie tiroidee autoimmuni.

Ad analoghe conclusioni era pervenuto uno studio di Imaizumi I. et al.<sup>2</sup> teso a valutare le relazioni dose-risposta per i noduli tiroidei e le malattie tiroidee autoimmuni nei sopravvissuti alle bombe atomiche giapponesi di Hiroshima e Nagasaki, 55-58 anni dopo l'esposizione a radiazioni ionizzanti. Tale studio aveva confermato nei sopravvissuti alle bombe atomiche una significativa curva dose-risposta di tipo lineare per i noduli tiroidei in generale, includendo i tumori maligni e i noduli benigni, mentre la correlazione tra esposizione a radiazioni e malattie tiroidee autoimmuni non era risultata statisticamente significativa. L'esposizione a fall-out radioattivo dopo l'esplosione della bomba atomica (che libera isotopi radioattivi dello iodio) era stata invece

correlata alla comparsa di ipotiroidismo nella popolazione esposta <sup>(4)</sup>.

La frequenza di autoimmunità tiroidea è stata studiata da Pacini et al.<sup>3</sup> in soggetti esposti alle radiazioni ionizzanti in occasione dell'incidente nucleare di Chernobyl. I risultati dello studio hanno dimostrato in bambini esposti a fall-out radioattivo un'aumentata prevalenza di anticorpi anti-tiroide circolanti 6-8 anni dopo l'incidente, non associata però ad una alterazione clinica, poiché in nessun caso erano presenti ipotiroidismo (conclamato o subclinico) o ipertiroidismo autoimmune, presumibilmente in ragione del breve periodo di follow-up.

Un aumento transitorio dei titoli o la comparsa stabile di anticorpi anti-tiroide è stata osservata anche in pazienti con gozzo tossico diffuso trattati con terapia radiometabolica con <sup>131</sup>I <sup>11</sup>.

La letteratura a disposizione sinteticamente riportata appare quindi non evidenziare una chiara radioinducibilità della patologia tiroidea autoimmune <sup>5,7,8,9,10</sup>. Pur tuttavia, tenendo presente la rilevante incidenza di questa patologia nella popolazione generale ed essendo la tiroide un organo spesso studiato nell'ambito delle attività di radioprotezione medica <sup>6</sup>, ci è sembrato opportuno affrontare l'argomento della tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto con l'obiettivo di una aggiornata riflessione su una patologia che, come vedremo, sembra presentare aspetti interessanti non solo dal punto di vista clinico ma anche da quello radioprotezionistico.

### **La Tiroidite Cronica Autoimmune di Hashimoto (HT)**

La tiroidite autoimmune comprende uno spettro di malattie croniche o transitorie che si distinguono per il decorso, il tipo e la gravità della alterazione funzionale della tiroide, nonché per le modificazioni del volume della ghiandola. Tutte queste varianti hanno una comune patogenesi immunomediata, e solitamente si accompagnano alla presenza di un titolo più o meno elevato di anticorpi anti-tiroide.

E' riconosciuta una forma cronica, nelle varianti con gozzo (tiroidite di Hashimoto propriamente detta) e atrofica (mixedema idiopatico dell'adulto). Talora la variante atrofica rappresenta l'ultimo stadio evolutivo della variante con gozzo (HT). Nelle fasi iniziali della malattia in genere comunque non è possibile distinguere le due varianti sulla base delle loro caratteristiche.

Ci sono due ulteriori varianti cliniche della tiroidite di Hashimoto: la forma diffusa e la forma nodulare. La forma nodulare, caratterizzata più precisamente da pseudonoduli formati da infiltrati linfocitari e un parenchima tiroideo ipoecogeno e disomogeneo che presenta all'esame istologico fibrosi, sclerosi e calcificazioni, è tra le due quella principalmente associata a lesioni nodulari di carcinoma papillifero della tiroide <sup>14,15,16,17,18,24,25</sup>. La presenza di uno o più noduli, identificabili ecograficamente, può richiedere approfondimento citologico per la diagnosi differenziale.

Nella tiroidite di Hashimoto (HT) vi è un'importante infiltrazione linfocitaria con formazione di centri germinativi, atrofia dei follicoli accompagnata da metaplasia ossifila, assenza di colloide di grado lieve-moderato.

L' infiltrato linfocitario di norma è costituito da linfociti CD4+ e CD8+ attivati e linfociti B.

Nella variante atrofica la fibrosi è molto più estesa, l'infiltrazione linfocitaria meno marcata ed i follicoli tiroidei sono quasi completamente assenti.

Nel momento iniziale dell'aggressione linfocitaria alla tiroide è possibile che si verifichi una fase di ipertiroidismo, definita hashitossicosi. Questo termine indica un periodo nel quale gli ormoni tiroidei in circolo aumentano perché liberati in maniera massiccia dalla ghiandola durante la sua distruzione con conseguenti sintomi di ipertiroidismo.

Sul piano obiettivo, mentre nella variante atrofica la tiroide non è palpabile, nella maggior parte dei casi la tiroidite di Hashimoto è invece evidenziabile alla palpazione, in modo particolare quando il gozzo è di grado importante.

Il gozzo è generalmente di piccole-medie dimensioni, diffuso, di consistenza aumentata o francamente duro, con aree pseudo nodulari nella omonima variante. La crescita della ghiandola avviene in modo lento e subdolo, è indolente e non provoca alcun disturbo soggettivo.

La HT è tra le più comuni e frequenti patologie tiroidee, la prima causa di ipotiroidismo primario, specie nelle aree geografiche ad elevato apporto iodico, con una prevalenza del 5-20% nelle donne e del 1-5% negli uomini. La prevalenza aumenta nell'età avanzata<sup>12</sup>.

La HT è riconosciuta inoltre come il modello delle malattie autoimmuni organo specifiche, con alcune delle quali può associarsi. Le malattie autoimmuni più frequentemente associate alla HT

sono il diabete mellito tipo 1, la celiachia, la gastrite cronica autoimmune, la vitiligine, l'artrite reumatoide, la polimialgia reumatica, la malattia di Sjögren, la sclerosi multipla, il lupus eritematoso sistemico, la sarcoidosi.

### **Meccanismi etiopatogenetici**

Come nella maggior parte delle reazioni autoimmuni organo-specifiche, l'eziologia della tiroidite autoimmune è a tutt'oggi per lo più sconosciuta, nonostante sia stato individuato un suo legame con fattori genetici ed ambientali nonché con il genere e con l'età.

Tra i fattori ambientali coinvolti nella patogenesi della tiroidite autoimmune, è rilevante il ruolo dell'eccesso di iodio e della carenza di selenio nella dieta, sulla base di osservazioni che dimostrano una correlazione inversa fra livelli plasmatici di selenio e rischio di tiroidite autoimmune.

Per quanto riguarda lo iodio, dopo l'introduzione dei programmi di iodoprofilassi nelle regioni iodo-carenti, è stato segnalato un aumento della prevalenza degli anticorpi anti-tiroide e delle patologie autoimmuni della tiroide. Lo iodio viene incorporato nella tireoglobulina, modificandone le caratteristiche antigeniche. Inoltre l'assunzione di iodio ha un'azione diretta sulla funzione della tiroide.

Una eccessiva assunzione di iodio determina una transitoria riduzione della sintesi degli ormoni tiroidei. Tale fenomeno, conosciuto come effetto Wolff-Chaikoff, costituisce un importante meccanismo di regolazione della funzione tiroidea. In soggetti normali tale effetto è transitorio e,

grazie al fenomeno di sganciamento (escape), la sintesi di ormoni tiroidei ricompare malgrado il prolungarsi dell'assunzione di ioduro. Un mancato escape all'effetto Wolff-Chaikoff rappresenta quindi il meccanismo patogenetico più probabile per lo sviluppo di ipotiroidismo dopo un aumentato apporto iodico nei pazienti con HT.

Uno dei meccanismi attraverso i quali lo iodio può favorire la comparsa di HT è la liberazione di radicali liberi dell'ossigeno attraverso le reazioni della perossidasi tiroidea, un fenomeno contrastato dalle proteine selenio-dipendenti (Fig 1) <sup>13</sup>.

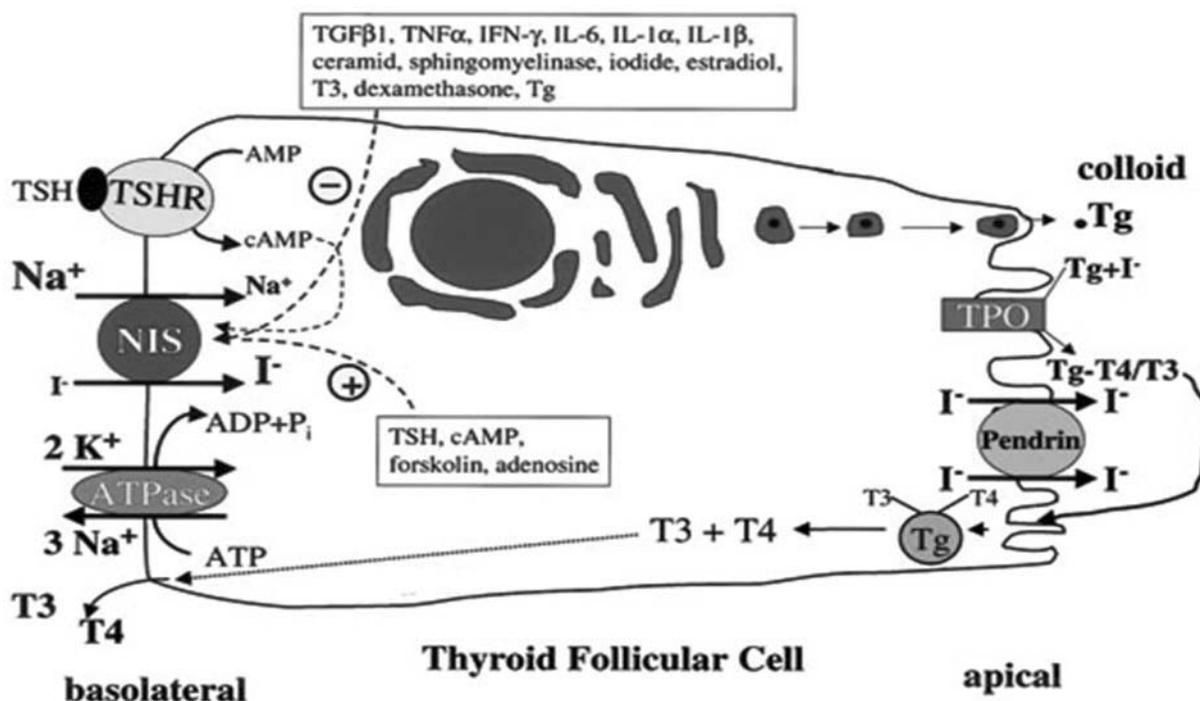


Fig. 1

La ghiandola tiroidea è caratterizzata da un'alta concentrazione tissutale di selenio, dell'ordine di 0.2-2 γ/g. Le selenoproteine svolgono un'azione cruciale per il mantenimento dell'integrità e della funzione tiroidea, proteggendola dal danno ossidativo a cui è esposta a causa dell'elevata produzione di perossido d'idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e catalizzando reazioni essenziali per la sintesi degli ormoni tiroidei. Anche la carenza di selenio nella

dieta rappresenta quindi un fattore di rischio per la comparsa di tiroidite di Hashimoto.

Numerosi studi randomizzati hanno indagato gli effetti della supplementazione con selenio sui marker autoimmuni dei pazienti con HT, dimostrando una consistente riduzione dei titoli di anticorpi anti-tireoperossidasi (TPOAb), compresa fra l'11 e il 62% <sup>27,28,29</sup>.

### Diagnosi

Il sospetto clinico di tiroidite di Hashimoto viene posto generalmente sulla base della presenza di familiarità per tireopatie autoimmuni, di un quadro clinico di ipotiroidismo o in seguito al rilievo di gozzo<sup>5</sup>. In presenza del sospetto clinico di tiroidite autoimmune è indicato il dosaggio degli anticorpi anti-tireoperossidasi (TPOAb) e anti-tireoglobulina (TgAb).

Tuttavia il rilievo degli anticorpi circolanti a titolo medio-basso non è sufficiente per porre la diagnosi di HT, potendo essi essere presenti in una minoranza di pazienti con malattie tiroidee non autoimmuni e di soggetti normali<sup>35</sup>. In assenza di detti anticorpi non è altresì possibile escludere una HT, dal momento che in una bassa percentuale di pazienti con questa malattia tali anticorpi possono risultare entrambi negativi (tiroidite autoimmune sieronegativa).

E' quasi sempre necessaria pertanto l'esecuzione dell'esame ecografico che può essere d'aiuto nell'evidenziare un pattern ecografico ipoecogeno e disomogeneo, tipico delle tireopatie autoimmuni.

Il dosaggio del TSH e delle frazioni libere degli ormoni tiroidei è necessario per valutare la funzionalità ghiandolare. L'agoaspirato può rendersi necessario per la diagnosi di natura di lesioni nodulari sospette eventualmente presenti nel contesto di un parenchima pseudonodulare di una HT variante nodulare.

### Evoluzione

Molti dei pazienti con HT diagnosticata per il

rilievo di anticorpi antitiroidei e/o per l'aspetto ecografico sono eutiroidei e solo con il passare del tempo possono diventare ipotiroidei.

L'evoluzione in senso ipofunzionale è imprevedibile nel singolo soggetto, poiché può manifestarsi in qualsiasi fase della malattia: talora rappresenta la manifestazione di esordio, ma più frequentemente compare in modo lento e progressivo in pazienti con positività anticorpale nota da anni.

In molti casi, la comparsa di segni e sintomi conclamati di ipofunzione segue una fase di ipotiroidismo subclinico, che è definito dall'aumento isolato dell'ormone tireostimolante (TSH), con normalità degli ormoni tiroidei circolanti, in pazienti clinicamente pauci o asintomatici. L'ipotiroidismo comparso nel decorso della HT è di solito permanente.

Clinicamente la tiroide va incontro ad aumento di volume (gozzo) oppure tende a rimpicciolirsi ed a divenire atrofica.

In conclusione, le due problematiche che si riscontrano nella tiroidite di Hashimoto sono da un lato l'evoluzione verso l'ipotiroidismo, dall'altro la componente autoimmune. L'ipotiroidismo è di per sé dannoso in quanto l'ormone tiroideo ha la funzione di regolare il metabolismo dell'intero organismo. L'autoimmunità, pur essendo questa patologia organo-specifica (rivolta contro la sola tiroide), è un indice di suscettibilità per altre malattie autoimmuni anche più gravi e sistemiche. Perciò, considerato l'aumentato rischio, in caso di segni e sintomi sospetti di patologia autoimmune in un paziente con tiroidite di Hashimoto può

rendersi necessario uno screening anticorpale mirato.

### Tiroidite di Hashimoto e Cancro della Tiroide

In tema di carcinogenesi tiroidea, molti studi hanno indagato l'associazione tra la HT ed il cancro della tiroide, in particolare cercando di chiarire se la tiroidite di Hashimoto sia un evento patologico che precede il carcinoma papillare tiroideo (PTC) favorendone l'insorgenza, oppure sia un fenomeno reattivo al carcinoma papillifero, o se invece queste due entità anatomico-cliniche siano indipendenti l'una dall'altra <sup>19,20,21</sup>. E' stato anche ipotizzato un legame immunologico tra le due patologie, sulla base di analogie istologiche (infiltrazione linfocitica) ed umorali <sup>16</sup>.

Sebbene esista una ormai notevole mole di studi dedicati a questo tema, la questione della associazione tra HT e PTC rimane comunque ad oggi ancora controversa ed il dibattito medico ancora aperto <sup>22,23</sup>.

Non è possibile tuttavia ignorare l'elevata incidenza di PTC nei pazienti con HT, come confermato da un recente studio del 2019 di Graceffa G. et al , che ha dimostrato una associazione con il PTC nel 40,2% dei casi di HT variante (pseudo)nodulare e nel 8.1% dei casi di variante diffusa <sup>33</sup>.

Nel caso del carcinoma papillifero della tiroide l'associazione con la HT sembra conferire una prognosi migliore <sup>38</sup>.

I pazienti con diagnosi di HT devono pertanto essere sottoposti ad attento follow-up clinico, laboratoristico ed ecografico. In modo particolare i

pazienti con la variante nodulare della HT, considerato il maggior rischio di sviluppare un PTC <sup>30,31,32</sup>, dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza ancora più attenta.

Tali osservazioni appaiono di rilevante importanza anche nel campo della radioprotezione medica, poiché conducono a porre maggiore attenzione verso i lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti se portatori di HT.

### Aspetti di Radioprotezione

E' stata fin qui descritta la possibile correlazione tra HT e neoplasia tiroidea. Da un punto di vista funzionale è ipotizzabile che il legame tra HT e neoplasia, oltre che su meccanismi immunitari, si basi sul fatto che una condizione di ipotiroidismo (spesso associata alla HT) determina la stimolazione ghiandolare aumentata e prolungata da parte dell'ormone tireotropo (TSH), meccanismo questo dimostrato in grado di provocare ipertrofia e iperplasia delle cellule follicolari, condizioni note come predisponenti l'evoluzione verso la neoplasia maligna <sup>36</sup>. Anche lo sviluppo di un carcinoma franco dalle cellule epiteliali dipende dalla stimolazione ormonale <sup>37</sup>.

Tali aspetti rivestono notevole importanza nella pratica della radioprotezione medica, volta anche alla gestione (diagnosi e monitoraggio periodico) delle patologie di organi ed apparati "radiosensibili" all'induzione neoplastica, finalizzata all'espressione del giudizio di idoneità. Particolare rilevanza, in questo senso, rivestono le condizioni fisiopatologiche note come predisponenti o comunque correlate all'insorgenza

della malattia tumorale nei suddetti organi ed apparati, categoria all'interno della quale è possibile ricondurre la HT, in particolare nella sua variante nodulare e nelle sue manifestazioni di ipotiroidismo subclinico o addirittura manifesto.

La HT è una patologia che non di rado si presenta all'osservazione del Medico Autorizzato durante le attività di controllo dei lavoratori con rischio da esposizione professionale ad irradiazione esterna o interna della tiroide, e per tale motivo necessita di essere gestita, al pari di altre condizioni di interesse radioprotezionistico, con una corretta metodologia di approccio che preveda:

- un inquadramento diagnostico;
- una terapia farmacologica, laddove necessaria, a cura del MMG o dello specialista endocrinologo;
- un programma di monitoraggio clinico-strumentale bilanciato in termini di costi/efficacia.

Tale approccio medico radioprotezionistico, è sempre bene ricordare, non mira alla gestione clinica della patologia in sé, quanto alle sue ricadute in termini di giudizio di idoneità, obiettivo principe dell'operato del Medico Autorizzato.

E' evidente però che le conoscenze fisiopatologiche e clinico-terapeutiche fin qui descritte potranno essere di notevole ausilio al MA per "accompagnare" il lavoratore in un appropriato percorso che, gestito dallo specialista endocrinologo o dal MMG, miri al controllo ed alla

stabilizzazione funzionale della patologia diagnosticata e possa quindi consentire al MA di esprimere un corretto giudizio di idoneità al rischio specifico.

Entrando nel merito dei punti di pertinenza della radioprotezione medica, ricordiamo gli strumenti e le attività alle quali il MA deve far riferimento nella sua pratica professionale, tenendo sempre presente le diverse condizioni di esposizione (irradiazione esterna e/o contaminazione interna da radioiodio).

Rifacendoci anche al dettato normativo di cui al DM MS 488/2001, da quanto finora discusso, in caso di diagnosi di HT l'attenzione del MA deve essere focalizzata sulla presenza di lesioni (pseudo)nodulari e di condizioni di ipotiroidismo subclinico o manifesto che potrebbero:

- determinare una condizione di "maggiore suscettibilità" della tiroide alla induzione tumorale in caso di esposizione alle r.i (esterna o interna), in quanto la HT con lesioni (pseudo)nodulari è, come detto, più frequentemente correlata con lo sviluppo di neoplasia ghiandolare papillare (PTC).
- determinare una condizione di "maggiore suscettibilità" della tiroide alla induzione tumorale in caso di esposizione alle r.i (esterna o interna), poiché una stimolazione aumentata e prolungata da parte dell'ormone tireotropo è in grado, come già illustrato, di determinare l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule follicolari, possibili precursori della evoluzione neoplastica, affiancandosi e potenziando così la

nota azione cancerogena delle radiazioni ionizzanti.

- determinare una condizione di "maggiore dose" alla tiroide per riduzione dell'efficacia dei meccanismi fisiologici di depurazione, in particolare in caso di evento accidentale, singolo o ripetuto, con rilascio di radioiodio. Questo rischio potrebbe infatti realizzarsi, nel caso della ipofunzione tiroidea, per una più lenta eliminazione del radioiodio anche se la captazione è minore. In questo caso si potrebbe realizzare un minor grado di protezione rispetto agli standard radioprotezionistici previsti per l'individuo normale.

Pertanto, una volta effettuata diagnosi di HT attraverso le indagini cliniche e di laboratorio precedentemente elencate (ecografia tiroidea, dosaggi ormonali e degli Ab TG e TPO), sarà importante monitorare l'evoluzione del quadro clinico con l'utilizzo congiunto degli esami funzionali e di quelli morfologici. Per i primi, sarà sufficiente concentrare l'attenzione diagnostica sul TSH e, solo in caso di alterazioni di questo, sulle frazioni ormonali libere FT3 ed FT4. Il TSH è infatti un marker di disfunzione tiroidea sensibile e specifico ed ha pertanto un elevato valore predittivo sia per finalità diagnostiche che di monitoraggio periodico.

Sui secondi, l'**esame ecografico**, già necessario per la definizione diagnostica della HT, è lo strumento da affiancare periodicamente agli esami funzionali, per studiare la morfologia della ghiandola ed evidenziare la possibile comparsa o l'evoluzione di lesioni pseudo nodulari o

propriamente nodulari, che possono determinare, oltre alla necessità di approfondimenti diagnostico-terapeutici specialistici, ricadute sul giudizio di idoneità.

### **Sorveglianza Medica**

Alla luce ed a valle dell'inquadramento diagnostico di HT e dell'eventuale trattamento opoterapico sostitutivo effettuato, il MA dovrà intraprendere un percorso di controllo periodico del lavoratore che terrà conto, oltre che del quadro clinico, morfologico, funzionale e delle eventuali altre manifestazioni tireopatiche (ad esempio di natura nodulare), anche delle modalità espositive (esterna/interna, dosi di esposizione all'organo). Tale percorso dovrà, su queste basi, essere quindi opportunamente differenziato e personalizzato sul singolo lavoratore.

Sebbene sia difficile proporre, nella gestione della sorveglianza medica, schematismi operativi che, come noto, rischiano di peccare di eccessiva semplificazione, si vogliono comunque fornire delle indicazioni operative specifiche relative ai singoli quadri.

#### HT variante **diffusa** in eutiroidismo:

La diagnosi di HT diffusa con tiroide normofunzionante, in assenza quindi di un quadro ecografico (pseudo)nodulare, rappresenta di norma un quadro non evolutivo e quindi, in questi casi, si ritiene sufficientemente cautelativo un monitoraggio ecografico biennale e laboratoristico (TSH) annuale.

#### HT variante **diffusa** con ipotiroidismo subclinico o conclamato in trattamento opoterapico

### sostitutivo:

Monitoraggio ecografico ancora biennale ma laboratoristico (TSH) semestrale/annuale, per controllare l'adeguatezza della terapia.

### HT variante nodulare in eutiroidismo:

Monitoraggio ecografico annuale (quindi più ravvicinato per cogliere la possibile comparsa di noduli con caratteri ecografici di sospetto) e TSH annuale.

### HT variante nodulare con ipotiroidismo subclinico o conclamato in trattamento opoterapico sostitutivo:

Monitoraggio ecografico annuale (come il precedente), TSH semestrale/annuale, per controllare l'adeguatezza della terapia.

### HT con noduli tiroidei (veri)

Nei soggetti con diagnosi di HT (nelle due varianti) la comparsa di franche nodulazioni, specialmente se con caratteri ecografici predittivi di malignità all'esame ecografico determina la necessità di un'attenzione ancora maggiore, in particolare in caso di ipotiroidismo poiché, come precedentemente affermato, una stimolazione aumentata e prolungata da parte dell'ormone tireotropo è in grado di determinare l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule follicolari, e quindi di favorire lo sviluppo di lesioni evolutive di carattere neoplastico a carico di questo tipo istologico.

In relazione alle **caratteristiche ecografiche** di noduli tiroidei con evoluzione verso la malignità, non è possibile in questa sede darne una descrizione approfondita, per la quale si rimanda

alla letteratura di settore.

Vogliamo però qui ricordare che, recentemente, l'European Thyroid Association (ETA) ha emanato delle linee guida per la descrizione e la standardizzazione ecografica del rischio di malignità del nodulo tiroideo 34. Basandosi sul modello del TIRADS (Thyroid Imaging and Reporting Data System) già validato in letteratura, l'ETA ha proposto una propria stratificazione del rischio, denominata EU-TIRADS, utile per meglio definire il rischio di malignità e modulare le indicazioni ad eseguire l'agoaspirato. Tra queste ricordiamo:

- Presenza di *microcalcificazioni o spots iperecogeni*
- Presenza di *linfadenopatie sospette*
- Eventuale *estensione extratiroidea*
- *Vascolarizzazione*. I noduli maligni hanno tendenzialmente una vascolarizzazione di tipo intralesionale, mentre i noduli benigni tendono prevalentemente ad avere una vascolarizzazione perilesionale. Tuttavia, la presenza di spots vascolari intralesionali è frequente nei noduli di grosse dimensioni anche se benigni. Per questi motivi, l'uso del Doppler non è indicato per la stratificazione del rischio ecografico di malignità.
- *Durezza*. Al momento l'elastosonografia nonostante il suo elevato valore predittivo negativo (NPV), può essere considerato solo un esame complementare, ma non sostitutivo dell'ecografia tiroidea.

- *Incremento dimensionale.* Poiché molti noduli benigni crescono nel tempo e molti tumori maligni della tiroide possono rimanere stabili nel tempo per anni, la crescita di un nodulo non è in grado di discriminare tra lesioni benigne e maligne. Questo parametro, pertanto, non può essere impiegato per predire la presenza di tumore.

Emerge quindi l'importanza, nel follow-up ecografico della tiroidite di Hashimoto, di valutare attentamente la comparsa di anomalie ecografiche, soprattutto di quelle francamente nodulari, anche quando queste appaiono di minima entità. Tali quadri dovranno quindi essere seguiti nel tempo attraverso l'esecuzione dell'esame ecografico periodico e, a giudizio dello specialista, sottoposte ad esame citologico con FNAB.

Risulta in questi casi pertanto giustificata la previsione di un monitoraggio a cadenza annuale in caso di noduli senza caratteristiche sospette come prima elencate, e semestrale nei casi di noduli sospetti, comprendenti l'esame sia ecografico che laboratoristico (dosaggio sierico di TSH), indipendentemente dalla diagnosi di ipotiroidismo.

Nel caso (come probabile a questo punto dell'evoluzione clinica) il lavoratore sia seguito da uno specialista endocrinologo, il MA acquisirà la documentazione degli esami diagnostico-terapeutici effettuati (es. esame citologico, cartelle cliniche, monitoraggi ecografici e funzionali), utile per le specifiche valutazioni radioprotezionistiche.

### Giudizio di Idoneità

In generale la formulazione del giudizio di idoneità deve sempre essere fondata su due ordini di parametri: clinico e di rischio lavorativo. Essa richiede un approccio complesso che mal si presta a qualsiasi forma di tabellazione, ma necessita di una valutazione caso per caso, tenendo anche presenti i criteri tecnico-professionali, socio-economici e psicologici che sono caratteristici di ciascun individuo nel suo contesto lavorativo <sup>7</sup>.

E' quindi opportuno prevedere una diversificazione dell'approccio all'idoneità in funzione sia del tipo (e del livello) di esposizione, sia del quadro clinico-funzionale della tiroide dello specifico lavoratore/lavoratrice, sia infine degli altri parametri sinteticamente elencati, per la trattazione dei quali si rimanda al capitolo dedicato a questo tema all'interno delle LG AIRM <sup>26</sup>. E' superfluo qui sottolineare l'importanza che una esposizione a radioiodio assume nella gestione del lavoratore con patologia tiroidea, specialmente laddove esistano distiroidismi funzionali che, come prima accennato, possono determinare maggiore permanenza di radionuclide nell'organo e quindi dosi maggiori. Nella maggioranza dei casi, come successivamente dettagliato, si ritiene sufficientemente cautelativa la formulazione di giudizi di idoneità piena con indicazioni al monitoraggio clinico e strumentale periodico, evitando decisioni eccessivamente cautelative di carattere "autoprotettivo" non commisurate alle reali esigenze di radioprotezione del soggetto. Solo di rado, in presenza di HT con ipotiroidismo subclinico o manifesto non corretto

farmacologicamente, a maggior ragione qualora associato alla variante (pseudo)nodulare o in caso di lesioni francamente nodulari con caratteri ecografici predittivi di malignità si potrà, sempre in funzione del tipo e dei livelli di esposizione a radiazioni, formulare giudizi di idoneità diversi.

Vediamo quindi nel dettaglio, sulla base di quanto illustrato fin qui, e con le cautele indicate in premessa, quali suggerimenti è possibile esprimere in relazione al sempre complesso compito della espressione del giudizio di idoneità, in funzione del rischio.

### Esposizione ad irradiazione esterna o esposizione a radionuclidi non tireotropi.

Nei casi di HT **diffusa o nodulare e tiroide normofunzionante** appare appropriato un giudizio medico di idoneità piena, con la indicazione al monitoraggio come prima indicato. Nei casi invece di HT **diffusa o nodulare** con **ipotiroidismo** subclinico o conclamato è indicato un giudizio medico di idoneità piena con la indicazione al monitoraggio come prima indicato .

Come detto, in **presenza di HT e di noduli** (veri) con caratteri ecografici predittivi di malignità, a maggior ragione qualora associati a quadri di **ipotiroidismo** subclinico o manifesto, si potranno, sempre in funzione dei previsti livelli di esposizione a radiazioni per la specifica mansione, formulare giudizi di idoneità che prevedano limitazioni alla esposizione e/o uso obbligatorio di DPI d'organo (collare).

### Esposizione a radionuclidi tireotropi

Nei casi di HT **diffusa e tiroide normofunzionante**

appare appropriato un giudizio medico di idoneità piena, con la indicazione però al monitoraggio annuale. Nei casi di HT **nodulare e tiroide normofunzionante** appare appropriato un giudizio medico di idoneità piena, con la indicazione in questo caso al monitoraggio semestrale. In entrambi i casi prospettati, qualora dovessero comparire **lesioni nodulari (vere)** sospette di viraggio verso una condizione di malignità, o già caratterizzate citologicamente in senso premaligno o maligno, sarà necessario formulare giudizi di idoneità che prevedano, anche in relazione ai livelli di esposizione, opportune limitazioni alla esposizione, o addirittura giudizi di non idoneità all'esposizione. Un giudizio medico di idoneità con **esclusione alla esposizione a radionuclidi tireotropi** dovrà invece essere espresso in lavoratori che presentino un quadro di **HT diffusa o nodulare associato ad ipotiroidismo** subclinico o conclamato e non corretto farmacologicamente.

## Riferimenti Bibliografici

1. Ron E, Brenner A. "Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures" published in Radiation research DOI:10.1667/RR1953.1,2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21128812>.
2. Imaizumi M et al. "Radiation Dose-Response Relationships For Thyroid Nodules and Autoimmune Thyroid Diseases in Hiroshima And Nagasaki Atomic Bomb Survivors 55-58 Years After Radiation Exposure", in JAMA, -Vol 295, No 9, 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507802>.
3. Pacini F, Molinaro E, Agate L, Capezzone M, Pinchera A. " Il Carcinoma della Tiroide nei Bambini Esposti all'Incidente Nucleare di Chernobyl" in Atti XV Congresso Nazionale AIRM Pubblicazione n. 26/1997.
4. Gregory A Brent. "Environmental Exposures and Autoimmune Thyroid Disease", in Thyroid, 20(7), 755-762 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578899>.
5. Santini F, Pinchera A. "Causes and laboratory investigation of hypothyroidism". In: Wass JA, Shalet SM. Oxford textbook of endocrinology and diabetes. Oxford University Press Inc, New York, 2002, pgg. 502-10. [https://www.researchgate.net/publication/258762773\\_Autoimmune\\_Diseases\\_in\\_Endocrinology](https://www.researchgate.net/publication/258762773_Autoimmune_Diseases_in_Endocrinology).
6. ICRP Publication 103: The recommendation Commission on Radiological Protection Annals of the ICRP, Vol 37:2-4, 2008. [https://www.icrp.org/docs/ICRP\\_Publication\\_103-Annals\\_of\\_the\\_ICRP\\_37\(2-4\)-Free\\_extract.pdf](https://www.icrp.org/docs/ICRP_Publication_103-Annals_of_the_ICRP_37(2-4)-Free_extract.pdf).
7. Virgili M, Strambi E, Trenta G, Moccaldi R. "La sorveglianza della tiroide nel lavoro con radiazioni", in Atti IV Congresso de Proteccion Radiologica de Paisas Europeos del Mediterraneo Occidental, Barcelona, 1998. <http://www.irpa.net/irpa10/cdrom/00045.pdf>.
8. Davis S, Kopechy KJ, Hamilton TE, Onstad L, Hanford. "Thyroid Disease Study Team 2004. "Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis and Hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site". JAMA. 292:2600 -2613 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572718>].
9. Boice JD. "Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl". JAMA. 29:1060-1063 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507808>.
10. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. "Non cancer disease incidence in atomic bomb survivors", 161:622-632, 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161358>.
11. Chiovato L, Santini F, Vitti P, Bendinelli G, Pinchera A. "Appearance of Thyroid Stimulating Antibody and Graves' Disease After Radioiodine Therapy for Toxic Nodular Goiter". PMID: 8033373 DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02516.x 1999.. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033373>.
12. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. "Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records". Thyroid. 2013;23:142-50. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151083>].
13. Van Hoek I, Peremans K, Daminet S. "Recombinant Human Thyrotropin in Veterinary Medicine. Current Use and Future Perspectives" M. Campos. J Vet Intern Med 2012;26:853-862.
14. Konturek A, Barczynski M, Wierchowski W, Stopa M, Nowak W. "Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis". Langenbecks Arch Surg. 2013;398:389-94. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597286/>].
15. Dailey ME, Lindsay S, Skahan R. "Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland". Arch Surg. 1955;70:291-7. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13227748>].
16. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:474-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293329>.
17. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanabe S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 1998;8:197-202. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9545105>].
18. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PPB. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:458-63. <https://academic.oup.com/jcem/article/84/2/458/2864165>
19. Schaffler A, Palitzsch KD, Seiffarth C, Höhne HM, Riedhammer FJ, Hofstädter F, et al. Coexistent thyroiditis is associated with lower tumour stage in thyroid carcinoma. Eur J Clin Invest. 1998;28:838-44. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9792998>]
20. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. Surgery. 1999;126:1070-6].
21. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. "Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid

- cancer revisited". *World J Surg.* 2001;25:632-7. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10598190>].
22. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, Arcuri MF, Sianesi M. "The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer?". *Minerva Endocrinol.* 2008;33:1-5. [<https://www.karger.com/Article/FullText/486367>].
23. Mizukami Y, Michigishi T, Kawato M, Sato T, Nonomura A, Hashimoto T, et al. "Chronic thyroiditis: thyroid function and histologic correlations in 601 cases". *Hum Pathol.* 1992; 23:980-8. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1516932>].
24. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Variants of papillary thyroid carcinoma: association with histopathological prognostic factors. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79:738-44. [[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1808-86942013000600738&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1808-86942013000600738&script=sci_arttext&tlng=en)].
25. Yoon YH, Kim HJ, Lee JW, Kim JM, Koo BS. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without coexisting chronic lymphocytic thyroiditis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269:1013-7. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822854>].
26. G. Trenta ed al: Linee Guida AIRM per la Sorveglianza medica dei lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti.
27. Krysiak R, Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2206-15.
28. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. "Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis" - *Thyroid.* 2016 Dec;26(12):1681-1692. Epub 2016 Nov 2.
29. Ferrari SM, Fallahi P, Di Bari F, Vita R, Benvenega S, Antonelli A. "Myoinositol and selenium reduce the risk of developing overt hypothyroidism in patients with autoimmune thyroiditis". *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Jun;21(2 Suppl):36-
30. Asanuma K, Sugeno A, Kasuga Y, Itoh N, Kobayashi S, Amano J. The relationship between multiple intra-thyroidal involvement in papillary thyroid carcinoma and chronic non-specific thyroiditis. *Cancer Lett.* 1998;122:177-80. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(97\)00398-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(97)00398-4).
31. Eisenberg BL, Hensley SD. Thyroid cancer with coexistent Hashimoto's thyroiditis. *Arch Surg.* 1989; 124:1045-7. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1989.01410090055012>.
32. Mazakopakis E, Tzortzinis A, Dalieraki-Ott E, Tsartsalis AN, Syros PK, Karefilakis CM, Papadomanolaki MG, Starakis IK. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones (Athens).* 2010;9(4):312-7.
33. Graceffa G, Patrone R, Vieni S, Campanella S, Calamia S, Laise I, Conzo G, Latteri M, Cipolla C " Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients", 2019. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12902-019-0351-x#article-info>.
34. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS Russ G.a · Bonnema S.J.b · Erdogan M.F.c · Durante C.d · Ngu R.e · Leenhardt L. [http://scholar.google.it/scholar\\_url?url=https://www.karger.com/article/fulltext/478927&hl=it&sa=X&scisig=AAGBfm3Sf-ORYCKohg1UedlJddnEY6bFHQ&nossl=1&oi=scholar](http://scholar.google.it/scholar_url?url=https://www.karger.com/article/fulltext/478927&hl=it&sa=X&scisig=AAGBfm3Sf-ORYCKohg1UedlJddnEY6bFHQ&nossl=1&oi=scholar).
35. Pinchera A, Latrofa F, Vitti P. "Ipotiroidismo", *MEDISERVE* 2016: <http://www.mediserve.it/ipotiroidismo>.
36. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, Rotondi M, Lombardi D, Casella C, Marini F, Saullo M, Agosti, Di Lodovico E, Chiovato L, Ferlin ZA, Castellano M "Could Serum TSH Levels Predict Malignancy in Euthyroid Patients Affected by Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology?" <https://doi.org/10.1155/2020/7543930>.
37. <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/tools-della-salute/tumore-della-tiroide>
38. Mazzaferri E L, Kloos R.T" Clinical Review 128: Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer " *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 4, 1 April 2001, Pages 1447-1463, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7407>.



**FONDATA  
NEL 1977**



*Personalizzare la radioprotezione*