

## L'omeopatia delle tiroiditi

di Marco Mancini

*Da diversi anni le patologie tiroidee ad impronta autoimmune stanno diventando sempre più frequenti. È quindi necessario, alla luce delle nuove conoscenze nel campo dell'immunopatologia, far chiarezza su quelle che sono le cause etiopatogenetiche reali le quali, attraverso le teorie del mimetismo molecolare, stanno acquisendo sempre più credito per quanto concerne una loro probabile genesi su base infettiva*

**C**on il termine generico di tiroidite si tende a raggruppare una serie di patologie subacute o croniche, nelle quali il momento etiopatogenetico di base è a netta impronta immunitaria, più precisamente autoimmune. Quelle più conosciute sono: a) la tiroidite cronica fibrosa di Riedel (piuttosto rara), in cui la fibrosi residua della ghiandola e delle strutture circostanti, con conseguente indurimento del collo, può associarsi a fibrosi mediastinica e retroperitoneale; b) la tiroidite subacuta di De Quervain o a cellule giganti (più frequente), nella quale si ipotizza una sorta di innesco infettivo indotto, con molta probabilità, da un episodio infettivo di origine virale (spumavirus); c) la tiroidite cronica di Hashimoto (la più frequente, fra tutte), nella quale il quadro autoimmune sarebbe innescato da pregresse infezioni, sia di origine virale che batterica.

Generalmente, i sintomi della tiroidite di De Quervain seguono quelli di una infezione delle vie respiratorie superiori: astenia, malessere e sintomi riferibili allo stiramento della capsula tiroidea, ossia dolore alla deglutizione, principalmente riferito a livello della tiroide, con possibile irradiazione alla mascella inferiore, orecchio e regione occipitale. Il dolore irradiato può dominare il quadro da solo. Meno frequentemente l'insorgenza è brusca con dolorabilità tiroidea spiccata, febbre (talvolta elevata e, comunque, preceduta da brividi) e, occasionalmente, sintomi della tireotossicosi. Obiettivamente si rileva dolorabilità e nodularità della tiroide, che possono essere unilaterali, ma che generalmente sono diffuse. Si ha sempre un incremento della VES e riduzione della captazione del radioiodio. All'inizio della malattia si può rilevare un aumento della quota in circolo di T3 e T4, mentre il TSH è indosabile. In seguito, per l'esaurimento degli ormoni immagazzinati dalla

tiroide, il paziente può andare incontro ad una fase di ipotiroidismo, con riduzione dei livelli di T3 e T4, nonché aumento della quota di TSH [1].

La tiroidite di De Quervain può essere associata ad altre malattie d'organo, soprattutto a carico del pancreas, fegato e milza [2]. Più spesso, tuttavia, la sua etiologia è subdola, potendosi presentare come un semplice episodio febbrile persistente di origine sconosciuta, accompagnato solo da un dolore riferito al collo [3]. Talvolta la malattia è associata a una pregressa vaccinazione per l'epatite B [4], oppure a sinusiti batteriche [5], o ancora a infezione da cytomegalovirus, soprattutto in soggetti sottoposti a trapianto di midollo osseo, con conseguente aumento dell'aPt [6]. Da non sottovalutare, inoltre, la possibile associazione con il virus di Epstein-Barr [7], il parvovirus B19 [8], i coxsakie [9], la salmonella [10] e la Chlamydia psittaci [11]. Il meccanismo infiammatorio tiroideo, dunque, sembra innescato da un fattore infettivo il quale, nel tempo, stimolerebbe una risposta autoimmune, verso il recettore del TSH [12]. A conferma di ciò si è dimostrata la persistenza di anticorpi in circolo diretti contro alcuni determinanti antigenici della tiroide (non assimilabili solo alla TPO o alla tireoglobulina), i quali giustificherebbero la presenza di una autoimmunità latente dopo episodi ricorrenti di tiroidite subacuta [13].

Un dato molto interessante che ci fornisce la letteratura in merito è la presenza di un nodulo freddo dolente, transitorio o permanente, rilevabile come unico referto ad una ultrasuonografia, che può essere la prima e sola manifestazione di una tiroidite di De Quervain (specie nel sesso femminile) [14-16]. Altrettanto interessante è la possibile insorgenza del morbo di Graves dopo una tiroidite subacuta, legata alla produzione sopra citata di anticorpi anti-recettore del TSH [17]. Il fenomeno diventa ancora più probabile, se si associa

una suscettibilità genetica dei pazienti legata all'HLA, specie per quanto concerne il B35 ed il DR3 [18]. Un altro dato importante, è l'incremento della fosfatasi alcalina (proveniente nel 50% dei casi dal fegato), come mezzo di ausilio nel formulare diagnosi di tiroidite subacuta [19]. Degna di nota, infine, è la riduzione del volume tiroideo (misurato ecograficamente), dopo episodi ricorrenti di tiroidite subacuta, specie se associati a iniziale ipertiroidismo e ad aumento di volume della ghiandola [20]. Tale riduzione è correlata allo sviluppo di una fibrosi residua, che investe almeno il 50% della ghiandola, senza differenze di sesso [21].

La tiroidite di Hashimoto è una malattia autoimmune, che insorge di preferenza nelle donne di mezza età (rapporto 9:1 con i maschi) ed è la causa più frequente di gozzo sporadico nell'infanzia. L'etiologia autoimmune è dimostrata dall'infiltrato linfocitario e dalla presenza nel siero di concentrazioni elevate di anticorpi contro numerosi costituenti del tessuto tiroideo (anti-tireoglobulina, rilevati mediante agglutinazione degli eritrociti tannati e anti-perossidasi tiroidea, titolati mediante immunofluorescenza o immunoassorbimento).

E' stata notata un'associazione della forma atrofica con l'HLA-DR3 e della forma a gozzo con l'HLA-DR5 [22-23].

Un atteggiamento razionale per investigare sui fattori di innesco di un processo autoaggressivo richiede una conoscenza non approssimativa della strutture molecolari antigeniche implicate; in questo senso si può affermare che, nelle differenti patologie organo-specifiche, sono identificati numerosi autoantigeni potenziali (Barmeier, 1988), ma soltanto in pochi casi si è stabilita una correlazione con lo sviluppo di una malattia cronica evolutiva. L'analisi della struttura primaria di molte proteine ha subito una notevole accelerazione da quando le tecniche di biologia molecolare sono entrate, con forza, nella



ricerca scientifica applicata: ciò ha permesso di dimostrare, ad esempio, che gli antigeni microsomiali, presenti in molte tireopatie autoimmunitarie, sono molto simili (se non addirittura identici) alla perossidasi della tiroide [24]. Una volta ottenuta la sequenza aminoacidica di questo elemento proteico [25], la comparazione su calcolatore con diversi peptidi di origine virale, ha permesso di determinare le omologie, dimostrate successivamente con il procedimento delle reattività crociate (Dyrberg, 1989), così come mostrato in tabella 1.

Vediamo, in questi termini, che le potenziali cause scatenanti di un processo autoimmune sono molteplici e che il ruolo svolto dagli elementi virali non si limita all'innesco, poichè i determinanti antigenici in comune con l'ospite permettono al sistema immunitario di continuare indefinitamente nel tempo l'attività aggressiva nei confronti degli antigeni non riconosciuti nel contesto del se' biologico [26]. Si può facilmente intuire come il mimetismo molecolare sia, in biologia, un evento piuttosto comune. Perché si realizzi, non è necessaria una completa identità di sequenze, ma soprattutto una configurazione spaziale che ripeta, nella similitudine, la possibilità di risposte identiche (con la formazione di anticorpi) da parte del sistema immunitario. La generazione di cellule citotossiche, come anche la produzione di anticorpi, diretta contro i determinanti antigenici in comune tra agenti patogeni e organismo ospite, rappresenta l'elemento unificatore di quadri patologici, diversi nell'aspetto lesionale ma simili nel movimento patogenetico. Ciò implica una seconda ed interessante considerazione: non è necessaria una replicazione da parte del virus (talvolta anche dei batteri) omologhi alle strutture proteiche del se' biologico, ai fini di una evolutività, poichè questa si realizza attraverso un in-

nnesco infettivo che è solo iniziale nel processo morboso (*hit-and-run* degli autori anglosassoni) [27]. L'infezione non è presente, infatti, al momento in cui si stabilisce la manifestazione patologica, la quale rappresenta l'epifenomeno di un processo diluito nel tempo. In questo scenario si determina una sorta di circolo vizioso irrefrenabile, certamente innescato da una infezione, ma in seguito sostenuto dalla risposta autoimmune che promuove, nel tempo, l'ulteriore rilascio di autoantigeni [55].

**Tabella 1**

Perossidasi tiroidea	241-250
Prot. 100-K di Adenovirus 2 e 5	794-803
Perossidasi tiroidea	424-431
DNA-polimerasi di HBV	92-99
Perossidasi tiroidea	579-588
Proteina E2 di HPV tipo 33	11-20

Negli ultimi anni la letteratura scientifica si è arricchita di ulteriori dati, i quali testimoniano della importanza di un altro agente infettivo: l'*Helicobacter pylori*. Questo microrganismo spiraliforme, microaerofilo e Gram-negativo, è presente nello stomaco degli esseri umani da secoli, come testimoniano i reper-

ti di materiale fecale prelevati da mummie [28]. Al momento attuale sembra che più della metà della popolazione mondiale sia infettata da *H. pylori* [29]. L'infezione, spesso associata all'ulcera peptica, è generalmente accettata come un fattore di rischio sia per l'adenocarcinoma gastrico che per il linfoma associato alla mucosa del tessuto linfoide (MALT) [30]. L'*Helicobacter pylori* appartiene ad una delle specie batteriche in cui la diversità genetica è espressa a livello massimale [31]. Spesso, infatti, si verifica un'infezione simultanea con ceppi multipli di *H. pylori*, che possono scambiarsi le sequenze genetiche [32]. La virulenza di ceppi individuali di *H. pylori* può dipendere solo parzialmente dall'espressione dei fattori responsabili della virulenza, come la citotossina vacuolare (VacA) e la proteina CagA. Il gene *vacA* codifica per VacA, un peptide di 87 kDa che induce la formazione del vacuolo nelle cellule epiteliali [33]. Mentre la totalità dei ceppi di *H. pylori* presenta il gene *vacA*, è stato ripor-

tato che meno della metà dei ceppi finora conosciuti esprime la citotossina VacA [34]. Recentemente, alcuni ricercatori, hanno evidenziato che i ceppi di *H. pylori* che esprimono il gene *cagA* possono presentare una virulenza particolarmente evidente [35]. Gli esperimenti volti alla valutazione della presenza del gene *cagA* potrebbero così essere d'aiuto nella decisione del trattamento terapeutico dei pazienti infettati [36], anche se questa ipotesi è stata recentemente contestata da vari gruppi di ricerca [37-38]. Rischio maggiore di ulcera peptica si è evidenziato con l'associazione *cagA*-positiva, fra tutti i soggetti infettati. Similmente, la positività del gene *cagA* sembra essere associata ad un rischio elevato di adenocarcinoma gastrico [39-40]. Si è osservato inoltre che la positività al gene *cagA* aumenta il rischio di malattie acido-peptiche a livello gastrico e duodenale, ma potrebbe far diminuire il rischio di esofagite peptica [41]. Inoltre, le infezioni *cagA*-positive, stimolano la mucosa gastrica a produrre maggiori quantità di citochine pro-infiammatorie, tra cui l'interleuchina 1 e 8, le cui conseguenze si traducono in forme infiammatorie decisamente più severe [42].

Tutto questo è di fondamentale importanza per capire come è possibile collegare l'infezione da *H. pylori* a patologie tiroidee di tipo autoimmune, in quanto quest'ultime si sviluppano maggiormente nei soggetti che presentino una positività per il suddetto antigene (*cagA*). Infatti le donne che presentano una maggiore espressione per l'antigene *cagA* sviluppano maggiormente un quadro di tiroidite di Hashimoto [43] o comunque disordini della funzionalità tiroidea in senso autoimmune. In questi soggetti, tra l'altro, sembra essere più frequente l'evoluzione del quadro clinico verso forme di tiroidite atrofica [44] e di porpora trombocitopenica autoimmune [45]. Si è anche osservato che anticorpi monoclonali, diretti contro l'*H. pylori*, presentano una reazione crociata verso le cellule antrali della mucosa gastrica. Ciò suggerisce la possibilità di una risposta autoimmune verso cellule di mucosa gastrica in corso di infezione [46]. E ancora, è stato dimostrato che tale autoimmunità è associata a una eruzione orti-



carioide che, dopo trattamento specifico, tende a scomparire completamente almeno nel 67% dei pazienti trattati, mentre nel 24% si riduce solo parzialmente. Il fenomeno è maggiormente correlato alla presenza di anti-H. pylori di tipo IgG e IgA [47]. Di notevole interesse è l'associazione tra orticaria e tiroidite di Hashimoto, nei soggetti con risposta anti-helicobacter [48-50].

Rifacendoci a quanto detto in precedenza in merito alla estrema variabilità antigenica, anche simultanea, durante le infezioni da H. pylori, possiamo dire che l'osservazione più eclatante

di questa variazione è la possibilità di una conversione dalla forma bacillare classica a quella coccoide. In vitro questa variazione di morfologia, della composizione intracellulare e delle proprietà di superficie, si presenta dopo soli 10 giorni di coltura. Gli studi mettono in evidenza la differenza sostanziale tra le due forme e ci permettono di capire la possibilità di trasmissione e la sopravvivenza dell'agente infettivo fuori dall'organismo ospite [51]. La cosa più sconcertante di questi lavori è che l'agente infettivo in questione manteneva la sua crescita prevalente in ambiente moderatamente alcalino (pH 8-8,5), mentre nel suo passaggio alla forma coccoide perdeva completamente la sua attività ureasica [52]. La presenza di queste forme coccoidi si è rivelata, nel tempo, sempre maggiore rispetto alle aspettative, in quanto in uno studio condotto su 111 frammenti di tessuto provenienti tutti da gastrectomie di soggetti affetti da ulcere benigne, adenocarcinomi e tumori linfoidi dello stomaco, si è notata la presenza di tale variante in almeno 53 casi dei 111 esaminati (82,8%); questo suggerisce che la forma bacillare dell'H. pylori coesiste

invariabilmente con la forma coccoide: quest'ultima si è rivelata la più frequente nel caso degli adenocarcinomi [53].

**Tabella 2**

EBV:	Silicea, Phosphorus
CMV:	Calcarea Carbonica
Chlamydia psittaci:	Acido Nitrico
Spumavirus:	Arsenicum Album
H. pylori:	Bismuthum Calcarea Carbonica, Phosphorus
Salmonella (tifo):	Phosphorus
HPV:	Thuja
Adenovirus:	Silicea
Vaccinazione:	Calcarea carbonica

Come corollario a questa lunga trattazione sulle patologie autoimmunitarie legate alla tiroide, nella quale si è cercato di mettere in luce quanto il movente etiopatogenetico sia legato prevalentemente ad un fattore di origine infettiva, è lecito far osservare come questi paradigmi di malattia cronica si rifanno esattamente al modello di Hahnemann.

Il criterio di valutazione delle malattie croniche adottato da Hahnemann trova una buona corrispondenza nella ricerca di base della moderna immunopatologia. Secondo l'originario modello omeopatico, infatti, le malattie croniche sono innescate da un processo infettivo che determina, nell'individuo, una graduale ed ingravescente alterazione della Forza Vitale.

Tale alterazione si manifesta con una sintomatologia evolutiva e può essere facilmente paragonata alla risposta immunitaria, mediante la quale l'individuo interagisce in maniera specifica con l'agente patogeno innescante. Il ruolo degli agenti infettivi, in base a questo modello, non è deterministico sulle conseguenze patogenetiche, bensì mediato dalla risposta immunitaria specifica, fornendo un ottimo esempio di modello patologico condivisibile dalla metodologia omeopatica. Il modello patogenetico delle tiroiditi presenta analogie molto interessanti con la metodologia di studio delle malattie croniche ereditata da S. Hahnemann. In base a questa analogia, il cui elemento caratterizzante è l'innescamento infettivo, è possibile individuare un farmaco che offra un buon criterio di similitudine sulla sintomatologia globale dei pazienti e sugli elementi

etiologici della malattia in questione. Alcuni agenti infettivi sopraindicati, infatti, intervengono nell'attivazione del processo specifico, inducendo una risposta immune (più precisamente autoimmune). Recuperando la nozione hahnemanniana di specifico anti-infettivo, lo studio della materia medica ci permetterà di individuare il o i farmaci in grado di agire sulla risposta immunitaria specifica [54]. Tra queste, le analogie tra agente infettivo e farmaco, che più frequentemente si presentano in corso di tireopatie autoimmuni, sono quelle rappresentate in tabella 2.

Ad esempio, l'interesse omeopatico della tiroidite di De Quervain risiede nella specificità della sintomatologia, la quale richiama fortemente gli effetti sperimentali di Arsenicum album, come facilmente verificabile nella Materia Medica Pura di Hahnemann, ai sintomi numerati 232 (dolore alla deglutizione); 169 (irradiazione all'orecchio); 198 e 201 (irradiazione al mascellare); 28, 746 e 831 (astenìa); 912, 936 e 951 (brividi intensi, cui segue febbre).

L'applicazione di questa metodica terapeutica sul processo morboso cronico permette di ottenere dei risultati quanto mai entusiasmanti ed incoraggianti per il prossimo futuro. ♦

Per la Biografia  
si rimanda  
al sito Internet  
[www.omeonet.com](http://www.omeonet.com)

