

Il Dr. Hakaru Hashimoto 100 anni dopo

Romolo M. Dorizzi

Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, Ospedale di Forlì

I like the vacuum, this miracle, this great floating monument
of work that has no explanation at all
Barbara Tuchman, *Practicing history* 1982

Summary

Dr. Hakaru Hashimoto 100 years after

The timeline available on the American Thyroid Association Website contains the major milestones of the thyroid history from 2700 B.C. to today. One of the most relevant dates for the clinical laboratorian concerns Hakaru Hashimoto. Dr. Hakaru Hashimoto, was born in Mie Prefecture in 1881 and entered the Fukuoka Medical School of Kyoto Imperial University in 1903. The first report of "struma lymphomatosa" which investigated four middle aged female patients was published in 1912 in a German surgical journal by Dr. Hashimoto who was 31 years old. After his paper was published, Hashimoto left Japan to study in Germany but he returned home in 1916 without having been able to further investigate thyroid pathology because of the outbreak of World War I. In Japan he briefly worked at his Alma Mater and in 1916 he had to take over his family's private practice. His successful

activity came to an unexpected end in 1934 when he developed intestinal typhus and died. Hashimoto's disease was "re-discovered" in 1931 in the United States and full credit was given to the Japanese physician also if its real importance was understood only in 1956 when Witebsky and Rose and Roitt and Doniach independently described anti-thyroglobulin antibodies and their association to Hashimoto's thyroiditis. The life and the work of Hakaru Hashimoto reminds us several points true today as a century ago: 1) the importance of the acumen of a single researcher; 2) relevant work can be done also in peripheral centres; 3) it remains difficult to spread medical knowledge outside the Academic circles and the official science language. At the beginning of XX century Germany and Austria were the heart and the brain of medicine and German was its language but twenty years later Great Britain and United States and English assumed these roles. This impaired a timely diffusion of Hashimoto's discovery.

Il ruolo contrastante e contrastato della Storia della medicina è tornato alla ribalta grazie ad un contributo che *Lancet* ha pubblicato di recente¹. L'incipit dell'articolo fa riferimento ad un famoso aneddoto che descrive uno scambio di battute tra un chirurgo ed uno storico. Il primo si confida: "Quando andrò in pensione comincerò a scrivere di storia della Medicina". Di fronte a questa affermazione lo storico replica in modo sorprendente; confessa che anche lui aveva dei progetti per la pensione: "Quando andrò in pensione comin-

cerò a fare il chirurgo!" Questo commento esaspera un dualismo tra due approcci che interagendo di più potrebbero consentire un'visione più equilibrata di quello che rappresenta oggi la pratica della Medicina e della Medicina di Laboratorio e attraverso quali percorsi, quali tappe e quali personaggi siamo arrivati alla pratica professionale odierna.

Un riassunto molto suggestivo delle numerose intersezioni e dei numerosi personaggi che hanno portato alla pratica odierna della gestione delle tireopatie si



Figura 1. Il Dr. Hakaru Hashimoto negli anni della sua scoperta.

può ricavare dalla affascinante cronologia delle tappe memorabili della storia della tiroide dal 2700 a.C. presente sul portale della American Association of Thyroid²⁻⁶ (Tab. I).

La vicenda della prima descrizione della tiroidite di Hashimoto rappresenta una delle tappe più interessanti. Hakaru Hashimoto nacque il 5 maggio 1881 nel minuscolo villaggio del Midai a pochi chilometri da Iga Ueno, sede, come fanno tutti i bambini, della scuola per Ninja⁷. Entrò nel 1900 alla Facoltà di Medicina di Fukuoka che era stata fondata proprio quell'anno come sede staccata dell'Università di Kyoto e, guidata dal primo rettore Prof. Ohmori, aveva raccolto professori di valore e studenti promettenti con l'obiettivo di creare una autorevole Scuola di Medicina. Hashimoto fu il primo studente ad essere laureato in quella Università nel 1907; subito dopo entrò nel I Dipartimento di Chirurgia diretto dal Prof. Miyake che era stato allievo a Tokyo di Scriba ed aveva trascorso due periodi in Germania prima a Konigsberg e dopo a Breslavia al seguito del Prof. von Mikulicz⁷. L'influenza di Mikulicz e dei suoi maestri Billroth e von Langenbeck su Miyake e i suoi allievi è dimostrata dal fatto che 40 degli 88 articoli pubblicati dal Dipartimento nel quarto di secolo su cui fu Direttore furono pubblicati sull'Archiv fur Klinische Chirurgie. Tra il 1905 ed il 1909 Hashimoto studiò quattro pazienti che avevano subito una tiroidectomia parziale per gozzo (Fig. 1). Il giovane medico notò che non si trattava del consueto gozzo colloide ma era caratterizzato da cellule linfoidi: "lo studio istologico dimostra un gozzo linfomatoso ... caratterizzato dalla crescita massiva di elementi linfatici, soprattutto follicoli linfoidi, e da alterazioni parenchimali [ed] interstiziali" (Fig. 2). L'istologia era simile a quella della malattia di Graves, ma la clinica era del



Figura 2. La Fig. 5 dell'articolo originale di Hasimoto (a = follicolo linfoide, b = follicolo tiroideo degenerato; c = cellule giganti; d = interstizio iperplastico con infiltrazione cellulare massiva).

tutto diversa; tre pazienti avevano un ipotiroidismo ed una richiedeva una terapia. Hashimoto aggiungeva: "possiamo ritenere che ... gli elementi linfocitici siano stimolati da un fattore che non possiamo identificare". Il quadro fu pubblicato nel 1912 dal trentunenne Hashimoto sul giornale tedesco Archiv fur Klinische Chirurgie (Fig. 3). Si trattava di un articolo di 30 pagine diviso in 5 sezioni ed accompagnato da 5 figure. Poco dopo la pubblicazione partì per un viaggio di specializzazione in Germania con l'obiettivo di continuare e confermare le sue osservazioni ma fu sorpreso dallo scoppio della Prima Guerra Mondiale a Gottingen presso il Prof. Kaufman e tornò in Giappone senza aver potuto raggiungere i suoi obiettivi. Anche se ritornò alla sua Alma Mater, le difficoltà finanziarie della famiglia lo costrinsero nell'aprile 1916 a lasciare l'Accademia e a 35 anni cominciò a lavorare nel piccolo ospedale vicino al suo luogo di nascita. Divenne presto popolarissimo e molto richiesto anche per visite a domicilio che faceva usando il risho dell'ospedale. Proprio in una di queste visite

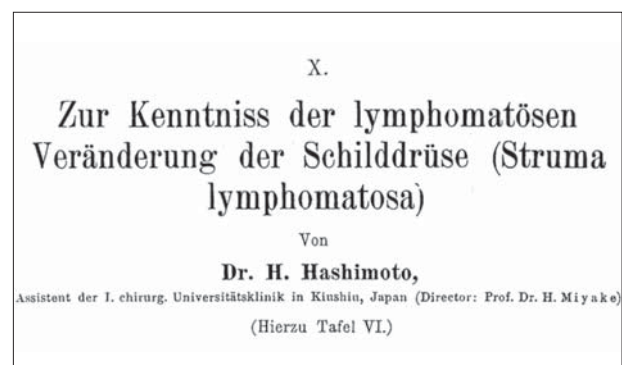


Figura 3. Frontespizio dell'articolo originale di Hashimoto pubblicato su Archiv fur Klinische Chirurgie.

Tabella I. Cronologia degli eventi memorabili nella storia delle tireopatie.

Anno	Evento
2700 a.C.	Le prescrizioni dell'imperatore Shen Nung's (pubblicate la prima volta nella Famacopea delle erbe medicinali cinesi nel 1596) citano l'uso delle alghe nella terapia del gozzo
300 a.C.	Il testo sacro Hindu, Ayur Veda, nomina il gozzo
40 a.C.	Plinio, Vitruvio e Giovenale descrivono la prevalenza del gozzo nelle Alpi e l'uso di cenere di alghe in terapia
138	Il medico greco Sorano descrive l'ingrossamento del collo nel corso della gravidanza
340	L'alchimista cinese Ko-Hung raccomanda le alghe per la terapia del gozzo per chi vive nelle zone di montagna
650	Il medico cinese Sun Ssu-Mo usa polvere di gusci di molluschi e tiroide tritata nella terapia del gozzo
961	Abul Kasim, medico personale del califfo El-Hakin III di Cordova, descrive per primo la tiroidectomia ed esegue una agoaspirazione
1170	Ruggero di Salerno usa le alghe nella terapia del gozzo
1200	Arnaldo di Villanova riferisce che le spugne marine possono essere usate nella terapia del gozzo di recente insorgenza del giovane
1475	Il medico cinese Wang Hei raccomanda la terapia del gozzo con tiroide macinata
1500	Leonardo da Vinci riconosce per primo e disegna la tiroide
1543	Andrea Vesalio fornisce la prima descrizione ed illustrazione anatomica della ghiandola tiroidea
1563	Eustachio introduce il termine "istmo" per descrivere il tessuto che collega i due lobi della tiroide
1602	Felix Platter descrive per primo i cretini nella regione svizzera del Valais
1656	Thomas Wharton dà alla ghiandola il nome "tiroide" dalla forma di uno scudo dell'antica Grecia
1669	Albrecht van Haller descrive la stitichezza come complicanza del cretinismo
1754	Usato per la prima volta il termine "cretino" nella letteratura medica. Il termine deriva dal latino "christianus" poichè i soggetti affetti da questa malattia sono incapaci di commettere peccati
1789	F.E. Fodere suggerisce una associazione tra gozzo e cretinismo
1800	Giuseppe Frajani, medico personale del Papa, descrive l'associazione di palpitazioni, gozzo, protrusione oculare. A questa triade è dato il nome di Morbus Frajani
1811	Bernard Courtois scopre lo iodio ossidando cenere di alghe (fucus) con acido solforico
1813	Gay-Lussac chiama il vapore scoperto da Courtois iodio, da "iodes" porpora in greco
1818	Viene descritto il gozzo nella Columbia Britannica
1820	AJ-Ch. Coindet conclude che la carenza di iodio causa il gozzo e comincia a trattare il gozzo con lo iodio
1824	Alexander von Humboldt descrive il gozzo endemico sulle Ande. Osserva anche che le dimensioni del gozzo si riducono di un terzo se il soggetto si trasferisce in un'area in cui il gozzo non è endemico
1825	C. Parry descrive il gozzo esoftalmico
1825	J. Boussingault, dimostra che lo iodio nel sale naturale nelle miniere delle Ande settentrionali. Lavora come chimico a Bogotà e suggerisce l'impiego del sale iodato per prevenire e curare il gozzo endemico (non sarà introdotto prima del 1896)
1829	Jean Guillaume Auguste Lugol raccomanda l'uso di una soluzione acquosa di iodio derivata da ioduro di potassio per la terapia della scrofola (linfadenopatia tubercolare cervicale)
1831	Il medico brasiliano Francisco Freire-Allemao propone un programma governativo di profilassi con iodio nella prevenzione del gozzo
1834	Robert Graves descrive una sindrome caratterizzata da palpitazioni, gozzo ed esoftalmo in tre donne
1848	C. von Basedow descrive il gozzo con esoftalmo
1849	J.L. Prevost comincia ad aggiungere iodio ad alimenti ed acqua per prevenire il gozzo
1850	T.B. Curling descrive il cretinismo con atireosi

Anno	Evento
1851	A. Chatin rileva lo iodio nelle piante acquatiche e le raccomanda nella profilassi del gozzo endemico sulla base della teoria che il gozzo sia dovuto a iodio insufficiente nell'acqua potabile. Un gruppo di esperti dell'Accademia della Scienza francese respinge la proposta
1857	B. Niepce descrive in Svizzera un allargamento della sella turcica nei cretini con ipotiroidismo
1857	Maurice Schiff esegue con successo tiroidectomie totali negli animali
1860	R. Virchow suggerisce che cretinismo e gozzo siano correlati
1862	A. Trousseau introduce il termine "malattia di Graves"
1864	Baillarger descrive il gozzo in animali nelle aree in cui sono diffuse gozzo e cretinismo
1867	A. von Graefe descrive la retrazione della papebra nella malattia di Basedow
1873	Th. Billroth descrive la tetania dopo la tiroidectomia totale
1877	William Gull pubblica "On a Cretinoid State Supervening in Adult Life in Women" (la prima descrizione dell'ipotiroidismo)
1882	William Ord conia la parola mixedema per descrivere donne di mezza età con tratti cretinoidi
1883	J.L. Reverdin descrive il cretinismo successivo alla tiroidectomia
1883	Heinrich Bircher riconosce l'associazione tra gozzo endemico e glaciazione Quarternaria
1883	E.T. Kocher sottolinea l'importanza del mixedema successivo alla tiroidectomia. Riceve il premio Nobel nel 1909 per il suo lavoro sulla tiroide
1886	Pierre Marie descrive il caratteristico tremore dell'ipertiroidismo
1888	Rogowitsch osserva iperplasia dell'ipofisi nel coniglio dopo tiroidectomia
1891	F.D. von Recklinghausen descrive l'osteoporosi nell'ipertiroidismo
1891	Victor Horsley dimostra nelle scimmie che mixedema, cretinismo e cachessia post-tiroidectomia sono dovute a deficit della funzione tiroidea
1891	G.R. Murray introduce l'estratto tiroideo per la terapia del mixedema
1895	Aldolf Magnus Levy descrive l'influenza della tiroide sul metabolismo basale
1896	E. Drechsel scopre la prima proteina contenente iodio (gorgonia) nell'asse dello scheletro del corallo
1896	Eugen Baumann scopre che lo iodio è un costituente naturale della tiroide e la chiama "iodotirina"
1896	F. de Quervain descrive la tiroidite granulomatosa subacuta
1896	B. Riedel pubblica la prima descrizione di tiroidite fibrosa cronica
1897	Pendred descrive l'associazione di gozzo e sordo-mutismo
1898	W. Osler pubblica dei case report di cretinismo sporadico, alcuni dei quali con familiarità
1898	von Notthalt descrive la tireotossicosi factitia e suggerisce che l'eccesso di ormone tiroideo produce la malattia di Graves
1902	F. de Quervain descrive la tiroidite granulomatosa subacuta
1905	Robert Abbe tratta la malattia di Graves mediante l'impianto di radio nel gozzo del paziente
1907	H.L. Wheeler e G.S. Jamieson dimostrano che la gorgonia, derivata dal corallo, è la diiodotirosina
1907	David Marine dimostra che lo iodio è necessario per la funzione tiroidea.
1907	David Marine raccomanda di trattare la malattia di Graves con iodio
1910	Charles H. Mayo introduce il termine "ipertiroidismo" per descrivere le condizioni cliniche di gozzo primitivo con esoftalmo, adenoma tossico e gozzo adenomatoso associati ad ipertiroidismo.
1911	D. Marine e C.H. Lenhart descrivono l'ipertiroidismo dovuto alla malattia di Graves
1911	Henry Plummer della Mayo Clinic distingue gozzo con esoftalmo dal gozzo adenomatoso
1912	Kocher conia il termine Jod Basedow per il sovradosaggio di iodio
1912	J.F. Gudernatsch osserva che l'estratto tiroideo ha un effetto specifico sulla accelerazione della differenziazione (metamorfosi) dell'anfibio in larva

Anno	Evento
1912	A. Seidell e F. Fenger descrivono la variazione stagionale nel contenuto di iodio della tiroide
1912	Hakaru Hashimoto descrive 4 casi di una patologia tiroidea caratterizzata da infiltrazione linfocitica diffusa e fibrosi della ghiandola
1913	Il Massachusetts General Hospital apre la prima Thyroid Unit e ne affida la direzione a J.H. Means
1915	E.A. Kendall isola la tiroxina, nome che deriva dalla contrazione di "thyroxindolo"
1916	Philip E. Smith e Bennet M. Allen segnalano indipendentemente che girini ipofisectomizzati presentano una involuzione della tiroide e non subiscono la metamorfosi
1916	H. Hunziker propone che il gozzo endemico sia dovuto a deficit di iodio che deriva dalle perdite dei sali di iodio solubili dovuti al clima piovoso delle regioni montuose ed alle alluvioni
1917	M. Seymour a Boston descrive l'impiego dei raggi-x nella terapia della malattia di Graves
1917	Commercializzazione negli Stati Uniti della tiroxina (al costo di 350 dollari al grammo)
1920	Marine e Kimball usano con successo la profilassi con iodio per prevenire l'atireosi ovina e porcina ed il gozzo nella trota
1923	P.E. Smith e I.P. Smith dimostrano che estratti ipofisari bovini potevano stimolare la tiroide di un girino ipopituitarico
1924	H.S. Plummer della Mayo Clinic propone l'uso pre-operatorio dello iodio per la terapia della malattia di Graves
1924	George Hevesy introduce il concetto di traccianti radioattivi per lo studio delle vie metaboliche. Nel 1943 riceve il premio Nobel per questo lavoro
1926	McClendon segnala che la concentrazione di iodio nell'acqua piovana e nell'acqua potabile è minore sulle coste dell'Atlantico rispetto alla regione dei Grandi Laghi
1927	Harington determina la struttura chimica della tiroxina
1928	Harington e Barger sintetizzano la tiroxina
1930	A. Chesney, T. Clawson, e B. Webster dimostrano che alcune verdure possono causare gozzo (il volume della tiroide dei conigli alimentati con cavoli aumenta)
1931	L. Loeb e R. Bassett estraggono e purificano il TSH derivata dall'ipofisi bovina
1932	Naffziger introduce la decompressione orbitaria per il trattamento dell'esoftalmo
1935	Roy O. Greep dimostra che il TSH ipofisario è diverso da LH e FSH.
1936	Marine descrive il gozzo da somministrazione sperimentale di cianuro
1936	Barker identifica il gozzo come complicanza della terapia dell'ipertensione da tiocianato
1941	J.H. Means e S. Hertz propongono di usare lo iodio radioattivo per studiare fisiologia e patologia tiroidea
1942	S. Herz di Boston propone lo iodio radioattivo per la terapia della malattia di Graves
1943	Kennedy osserva che la tiourea è gozzigena
1946	A. Astwood usa tiourea e tiouracile per la terapia medica della malattia di Graves
1947	Cope, Rawson, McArthur usano per la prima volta lo iodio radioattivo per dimostrare un nodulo tiroideo "caldo"
1948	T. Tempka, J. Alekserowicz, M. Till propongono l'uso della biopsia ad ago sottile della tiroide come metodo diagnostico
1949	R.G. Hoskins descrive il feedback negativo della tiroide sull'ipofisi
1949	J. Wolff e I. Chaikoff descrivono gli effetti regolatori dello iodio inorganico sulla tiroide
1949	Jones, Kornfeld, McLaughlin e Anderson sintetizzano il metimazolo
1950	J.B. Stanbury descrive il primo caso di anomalia genetica della sintesi dell'ormone tiroideo
1951	B. Duffy e P. Fitzgerald segnalano il rischio di cancro della tiroide nei bambini dopo irradiazione del testa e del collo
1952	Lawson, Rimington, Searle sintetizzano il carbimazolo
1954	J. Gross e R. Pitt-Rivers isolano e sintetizzano il T3
1954	J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden e A. Godley descrivono l'uso del perclorato nella terapia dell'ipertiroidismo
1956	Goldschmidt, geochimico norvegese, identifica la glaciazione del Quarternario come causa di deficit di iodio nel suolo

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

contrasse il tifo che ne causò la morte prematura il 9 gennaio 1934⁸.

Anche se già nel 1913 il patologo tedesco Simmonds pubblica un articolo che dimostra di conoscere il lavoro di Hashimoto, come fanno Heineke nel 1914 e Reist nel 1922 in Germania non viene attribuita dignità nosologica al quadro descritto dal ricercatore giapponese ed era ritenuta una fase iniziale della tiroidite di Riedel⁹.

Il resto del mondo e primo di tutto il Regno Unito seguiva poco la letteratura scientifica tedesca del primo dopoguerra e dobbiamo arrivare al 1931 quando il chirurgo Graham della Cleveland Clinic conferma che lo struma linfomatoso segnalato da Hashimoto era una malattia indipendente diversa dalla tiroidite di Riedel. Nel 1935 Hertzler nel suo trattato di patologia chirurgica conclude che “il quadro è stato descritto accuratamente la prima volta da Hashimoto e viene di solito indicato con il suo nome”. Solo nel 1939, il nome di malattia di Hashimoto’s (struma lymphomatosa) è usato da un autorevole chirurgo inglese, Joll, e da allora il termine è usato universalmente. Il ritratto di Hashimoto è stato ripreso nel logo della Japan Thyroid Association fondata nel 1958 (Fig. 4). La malattia continuava a restare una rarità e non era ancora stata associata all’ipotiroidismo. La svolta nelle conoscenze della malattia avvenne nel 1956 quando Witebsky e Rose, immunologi di Buffalo, dimostrarono per primi che la tireoglobulina di coniglio iniettata insieme all’adiuvante di Freund non solo causava la produzione di anticorpi ma produceva anche una infiltrazione linfocitica della tiroide simile a quella della tiroidite di Hashimoto. Tre anni dopo gli stessi autori erano riusciti a dimostrare la

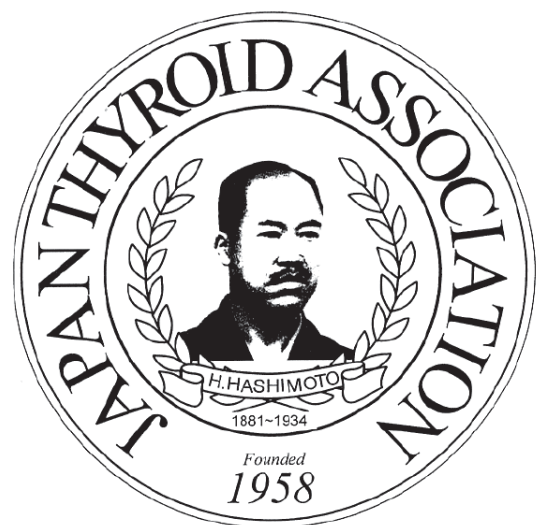


Figura 4. Logo della Japan Thyroid Association.

presenza di anticorpi in 12 pazienti con tiroidite di Hashimoto (il loro articolo contrastava talmente con le posizioni del tempo da essere respinto dal giornale a cui era stato inviato perché conteneva dati non possibili⁹). Nello stesso anno anche Roitt e Doniach descrissero anticorpi la presenza di anticorpi antitiroidei nei pazienti con Hashimoto; l’autorevolezza dei due gruppi introdusse rapidamente l’“eresia” dell’autoimmunità in Medicina ed in Medicina di Laboratorio.

Perché questa vicenda è rilevante per la medicina a cento anni di distanza? I punti di interesse sono molti.

1) Hashimoto riuscì giovanissimo a fare una osserva-

zione così originale su solo quattro casi ed a descriverla con calligrafica precisione sia nella descrizione che nella iconografia.

- 2) L'informazione scientifica circola difficilmente al di fuori dai circoli dell'Accademia soprattutto se viene dall'esterno di essa. L'epoca centra poco. Rontgen presentò la sua scoperta dell'8 novembre 1895, *Über eine neue Art von Strahlen*, il 28 dicembre 1895 e la pubblicò in un giornale di Würzburg. Il 5 gennaio la notizia venne pubblicata in Austria, il 12 gennaio 1896 il Corriere della sera informò i lettori della scoperta che "sembra destinata ad apportare una rivoluzione nei dati della scienza e ... avrà anche una pratica applicazione come grande aiuto della chirurgia". Il 13 gennaio 1896 Rontgen illustrò la sua scoperta all'Imperatore di Germania e nelle settimane successive la scoperta è confermata in tutto il mondo, Italia compresa¹⁰.
- 3) Era difficile ed è sempre più difficile far circolare informazioni scientifiche in lingue diverse da quella ufficiale. A questo riguardo è interessante notare che tra la scoperta di Rontgen e quella di Hashimoto sono passati solo 20 anni; in solo venti anni il tedesco aveva cominciata una precipitosa perdita del ruolo di lingua della scienza.

Chissà se il Dr. Hakaru Hashimoto mentre raggiun-

geva i suoi pazienti sobbalzando sul risho ha mai avuto la percezione di avere descritto una patologia che colpiva ed avrebbe colpito milioni di persone?

Bibliografia

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