

Gozzo endemico: quadro clinico ed evoluzione

Paolo E. MACCHIA e Gianfranco FENZI

*Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica,
Università degli Studi "Federico II", Napoli*

Riassunto. - Il gozzo rappresenta la più frequente manifestazione clinica della carenza nutrizionale di iodio, e viene definito endemico se si riscontra in più del 5% della popolazione totale o in più del 10% della popolazione in età scolare. Il gozzo endemico rappresenta una malattia di adattamento, conseguente alla stimolazione cronica della ghiandola tiroide da parte della tireotropina, tuttavia se la carenza iodica persiste si possono avere anche altre manifestazioni fino al cretinismo, che vanno sotto il nome di disordini da carenza iodica (IDD). Raramente le manifestazioni cliniche del gozzo sono di rilievo, e nelle fasi iniziali si osserva quasi esclusivamente un aumento di volume della ghiandola tiroide. Tuttavia i gozzi di lunga durata possono andare incontro ad evoluzione nodulare ed iperfunzione, che rappresentano le complicanze più frequenti del gozzo endemico.

Parole chiave: gozzo endemico, cretinismo, iodio carenza, tiroide.

Summary (*Endemic goiter: clinical picture and evolution*). - The goiter is the most frequent clinical manifestation of the nutritional deficiency of iodine. If present in more than 5% of the general population or more than 10% of the children in school of a defined geographic area, goiter is defined endemic. Endemic goiter is an adaptive disease produced by the persistent stimulation of the thyroid gland as consequence of the thyrotropin increased secretion due to the iodine deficiency. If iodine deficiency is severe or persistent, other manifestations can be observed in the clinical picture of the iodine deficiency disorders (IDD), such as cretinism. In general goiter is not associated to other manifestations during the initial state of the disease, but nodular and toxic evolution are frequent complication of long standing disease.

Key words: endemic goiter, cretinism, iodine deficiency, thyroid gland.

Introduzione

Il gozzo endemico rappresenta la più frequente manifestazione della carenza nutrizionale di iodio. Si definisce gozzo un qualunque aumento di volume della tiroide superiore alla falange terminale del pollice della persona esaminata.

Si parla di gozzo endemico quando l'aumento di volume della ghiandola tiroide si osserva in più del 5% della popolazione totale o in più del 10% della popolazione in età scolare di una determinata area geografica.

La World Health Organization (WHO) [1] ha proposto recentemente una classificazione del gozzo endemico che è riportata in Tab. 1.

In effetti, il grado di endemia gozzigena deve anche essere definito dall'entità della carenza iodica, oltre che dalle dimensioni della tiroide. In Tab. 2 è riportata la classificazione dei vari gradi di carenza iodica, ed il gozzo endemico è generalmente accompagnato da una normale funzionalità tiroidea.

La prevalenza del gozzo varia in base all'età ed al sesso. Nelle aree di endemia la comparsa della malattia è più precoce ed interessa soggetti più giovani, con picchi di incidenza nella pubertà e nella vita adulta. Le fem-

mine sono più colpite rispetto ai maschi, ma il rapporto tende ad abbassarsi nelle zone di severa carenza iodica [2, 3].

Eziopatogenesi

Il gozzo endemico rappresenta una malattia di adattamento che si sviluppa in seguito ad inadeguato apporto iodico con la dieta [4, 5]. Il normale fabbisogno di iodio è di circa 150 µg al giorno, sebbene in alcune situazioni particolari come la gravidanza, l'allattamento o la pubertà, l'organismo necessita di quantità maggiori di iodio [6, 7].

Quando l'apporto iodico è insufficiente, si ha l'attivazione di una serie di meccanismi di compenso, il cui fine è la prevenzione della riduzione del contenuto intratiroideo di iodio al fine di mantenere costante la produzione di ormoni tiroidei. Tra questi si osservano un aumentato intrappolamento dello iodio nella tiroide, un aumento della produzione di tireoglobulina, ed una produzione preferenziale di triiodotironina (T3) rispetto alla tetraiodotironina (T4). Questi effetti sono essenzialmente determinati da una maggiore produzione

Tabella 1. - Classificazione del gozzo in base alle dimensioni (WHO)

Grado	Caratteristiche
0	Assenza di gozzo palpabile o visibile
1	Aumento di volume della tiroide palpabile, ma non visibile a collo in posizione normale
2	Tiroide aumentata di volume e visibile con collo in posizione normale

Tabella 2. - Classificazione dei gradi di carenza iodica (WHO)

Grado	Ioduria	Funzionalità tiroidea
1 (lieve)	50-100 µg/die	Eutiroidismo
2 (moderato)	25-100 µg/die	Ipotiroidismo subclinico
3 (grave)	< 25 g/die	Ipotiroidismo, cretinismo

di ormone tireostimolante (TSH) da parte della ghiandola pituitaria, tuttavia l'aumento del TSH è anche responsabile della stimolazione e della crescita delle cellule tiroidee, e l'effetto finale è un aumento di volume della ghiandola tiroide [8].

Se l'apporto di iodio con la dieta si riduce al disotto dei 50 µg/die i suddetti meccanismi di compenso non sono più sufficienti ed anche la funzionalità tiroidea ne risente, con la comparsa di ipotiroidismo [9].

Quadro clinico

Il quadro clinico e le manifestazioni del gozzo sono estremamente variabili [10]. La valutazione clinica del gozzo si basa su un'accurata storia clinica, su un preciso esame obiettivo, con particolare riguardo alla tiroide, al collo ed alle strutture adiacenti, ed infine su una valutazione dello stato metabolico del paziente.

E' importante stabilire da quanto tempo il gozzo è presente: patologie di lunga durata in genere indicano un carattere maggiormente benigno di quelle che compaiono rapidamente.

Di rilievo è la corretta valutazione dei farmaci utilizzati dal paziente, indagando in particolare quelli per i quali è nota un'azione gozzigena o che contengono iodio.

L'associazione con una ghiandola soffice può suggerire la presenza di una tiroidite subacuta, mentre la presenza di dolore e comparsa di una improvvisa tumefazione è suggestiva per una emorragia.

Raramente il gozzo è causa di sintomatologia locale e generalmente è ben tollerato, anche se di grosse dimensioni. Occasionalmente, in particolare in presenza di gozzi retrosternali, si possono avere difficoltà alla deglutizione e/o dispnea. Se il gozzo determina compressione o stiramento del nervo ricorrente è possibile osservare voce rauca.

La storia familiare è importante: la comparsa di gozzo in età adulta deve far propendere per la diagnosi di gozzo da carenza iodica o tiroidite, mentre se presente dall'infanzia è possibile che il quadro sia dovuto a grave deficienza iodica o difetti dell'ormonogenesi.

Lo stato metabolico del paziente deve essere valutato attraverso precise domande, sebbene va ricordato che nella maggior parte dei casi il gozzo si presenta con eutiroidismi. I sintomi di ipotiroidismo (sonnolenza, astenia, affaticabilità) sono spesso vaghi e possono essere confusi con la sintomatologia aspecifica dovuta all'età del paziente. Analogamente anche la presenza di ansia, nervosismo, tachicardia, palpitazioni, calo ponderale e sudorazione, che si possono osservare nell'ipertiroidismo, sono tutti sintomi aspecifici che possono anche essere causati da un concomitante disordine di tipo emotivo.

Per effettuare un corretto esame obiettivo del collo il paziente deve essere seduto in una stanza ben illuminata, meglio se di fronte ad una finestra. Il medico deve prestare attenzione, oltre che alle dimensioni della tiroide, alla sua consistenza, alla presenza di noduli, ed alle loro caratteristiche di consistenza e motilità, nonché alla presenza ed alle caratteristiche dei linfonodi latero-cervicali. In condizioni normali la tiroide non è visibile a collo iperesteso, mentre spesso appare in presenza di gozzo.

La motilità durante la deglutizione consente di distinguere la tiroide dagli altri tessuti del collo, tuttavia la motilità può essere persa in presenza di gozzi di notevoli dimensioni, o in caso di tiroidite di Riedel e di carcinomi.

Durante la palpazione del collo l'esaminatore deve valutare il profilo della ghiandola tiroidea e stabilire i limiti dei lobi laterali.

La tiroide normale, alla palpazione, appare soffice e gommosa, e le dimensioni dei lobi non devono superare quelle della falange terminale del paziente.

In presenza di un nodulo è necessario innanzitutto stabilire se si tratta di una formazione isolata o associata ad altri noduli.

La consistenza della ghiandola varia a seconda della patologia. In presenza di tiroidite subacuta o di recenti emorragie la ghiandola è soffice, nella tiroidite di Hashimoto è ferma e nodulare, mentre una consistenza notevolmente aumentata si osserva in caso di carcinoma o tiroidite di Riedel. La presenza del lobo piramidale è tipica degli aumenti diffusi di volume della ghiandola, e va distinto dai linfonodi pretracheali.

Un soffio vascolare si può apprezzare in caso di ipertiroidismo.

Nei pazienti con voluminosi gozzi retrosternali, la compressione del fascio vascolo-nervoso del collo può essere causa di fenomeni di stasi venosa, facilmente evidenziabili con il segno di Pemberton.

Spesso la palpazione evidenzia la presenza di noduli, che tuttavia richiedono un approfondimento diagnostico, in quanto la palpazione non permette di distinguere tra noduli solidi e noduli cistici. La presenza di noduli di consistenza aumentata, aderenti alle strutture circostanti ed in associazione con linfadenopatia deve far sospettare un carcinoma [11].

Altre strutture del collo possono essere coinvolte nella patologia tiroidea. In presenza di gozzo, soprattutto se di grosse dimensioni ed esteso al mediastino si possono avere compressione e deviazione della trachea, con comparsa di dispnea e stridore inspiratorio [12]. Voce rauca si osserva in caso di stiramento del nervo ricorrente, e va confermata con la laringoscopia.

La presenza di noduli richiede l'accertamento della natura degli stessi. Elevati valori di calcitonina circolante devono far pensare alla presenza di un carcinoma midollare della tiroide. L'esame citologico di materiale ottenuto tramite aspirazione con ago sottile del nodulo consente di emettere diagnosi di carcinoma papillifero o anaplastico, mentre in caso di neoplasie follicolari non è possibile distinguere tra forme benigne o maligne.

Spesso è necessario valutare se l'aumento di volume della tiroide ed in particolare del nodulo causa coinvolgimento delle strutture adiacenti. A tal fine è utile praticare una radiografia diretta del collo per trachea per valutarne la compressione o la dislocazione, mentre immagini meno penetranti possono indicare la presenza di calcificazioni intratiroidiche.

Evoluzione nodulare

Come già detto, il gozzo diffuso rappresenta la fase iniziale della crescita tiroidea prodotta dalla presenza di fattori gozzigeni. Tuttavia, se gli stimoli responsabili dell'aumento di volume della ghiandola permangono, alcune cellule o follicoli possono essere selettivamente avvantaggiati nella crescita rispetto alle cellule circostanti non predisposte per la crescita [13, 14]. Come conseguenza parte della ghiandola tiroidea andrà incontro a crescita nodulare e la comparsa dei noduli rappresenta il quadro conseguente a questo processo.

Evoluzione verso l'iperfunzione

Nella pratica clinica è frequente l'osservazione di scintigrafie tiroidee nel cui contesto si apprezzano aree di differente captazione, per cui alcuni noduli concen-

trano il tracciante con maggiore avidità di altri (noduli caldi, noduli freddi) [15]. Questo sembrerebbe indicare che alcune cellule e follicoli non solo sono favoriti in termini di crescita rispetto al tessuto circostante, ma anche la loro funzione è maggiore. In alcuni casi è stato possibile identificare la presenza di mutazioni nel recettore del TSH in noduli caldi nel contesto di gozzi multinodulari, in particolare in caso di pazienti provenienti da aree a carenza iodica [16]. Molto meno frequente è il riscontro di mutazioni a carico delle proteine Gs associate all'adenilato ciclasi. Si può quindi ipotizzare che vari fattori ambientali possano favorire la comparsa di mutazioni con perdita o acquisto di funzione, responsabili della alterata funzione di alcuni noduli tiroidei.

Conclusioni

La rilevanza del gozzo endemico come problema di salute pubblica è notevole, tanto che la WHO, in occasione della quarantatreesima assemblea mondiale sulla salute, e tutte le principali associazioni mondiali della tiroide [17] si sono riproposte di eliminare completamente a livello mondiale il problema del gozzo endemico e delle altre malattie da carenza iodica [18], tramite un adeguato programma di iodoprofilassi [19]. Tuttavia siamo purtroppo ancora lontani dal raggiungimento degli obiettivi proposti e da un'adeguata iodoprofilassi a livello mondiale.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 22 giugno 1998.

BIBLIOGRAFIA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1995. *Micronutrient deficiency information system. Global prevalence of iodine deficiency disorders*. WHO, Nutrition Unit Publishers, Geneva. (MDIS working paper, 1).
2. IBBERTSON, H.K. 1979. Endemic goitre and cretinism. *Clin. Endocrinol. Metab.* 8(1): 97-128.
3. HORNABROOK, R.W. 1975. Endemic cretinism. *Contemp. Neurol. Serv.* 12: 91-108.
4. STANBURY, J.B. 1984. The pathogenesis of endemic cretinism. *J. Endocrinol. Invest.* 7(4): 409-419.
5. TRIMARCHI, F., BENVENGA, S., LO PRESTI, V.P. & VERMIGLIO, F. 1997. Endemic goiter. *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.* 6: 101-107.
6. BECKERS, C. 1981. Endemic and sporadic nontoxic goiter. *Progr. Clin. Biol. Res.* 74: 153-159.
7. EASTMAN, C.J. & PHILLIPS, D.I. 1988. Endemic goitre and iodine deficiency disorders-aetiology, epidemiology and treatment. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 2(3): 719-735.

8. ANDO, S., MAGGIOLINI, M., DI CARLO, A., DIODATO, A., BLOISE, A., DE LUCA, G., PEZZI, V., SISI, D., MARIANO, A. & MACCHIA, V. 1994. Endemic goiter in Calabria: etiopathogenesis and thyroid function. *J. Endocrinol. Invest.* **17**(5): 329-333.
9. *Endemic cretinism*. 1971. B.S. Hetzel & P.O.D. Pharoah (Eds). Surrey Beatty and Sons, Chipping Norton, NSW.
10. GREENSPAN, F.S. 1991. The problem of the nodular goiter. *Med. Clin. N. Am.* **75**(1): 195-209.
11. FRANCESCHI, S., TALAMINI, R., FASSINA, A. & BIDOLI, E. 1990. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori* **76**(4): 331-338.
12. ZORRILLA, L., TSAI, J. & FREEDMAN, M. 1989. Airway obstruction due to goiter in older patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* **37**(12): 1153-1156.
13. STUDER, H. & RAMELLI, F. 1982. Simple goiter and its variant: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. *Endocr. Rev.* **3**(1): 40-61.
14. STUDER, H. & DERWAHAL, M. 1995. Mechanism of non-neoplastic endocrine hyperplasia - a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr. Rev.* **16**(4): 411-426.
15. FENZI, G., MARCOCCI, C., AGHINI-LOMBARDI, F. & PINCHERA, A. 1988. Clinical approach to goitre. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metabol.* **2**: 671-684.
16. CORVILAIN, B., VAN SANDE, J., DUMONT, J.E., BOURDOUX, P. & ERMANS, A.M. 1998. Autonomy in endemic goiter. *Thyroid* **8**(1): 107-113.
17. GUTEKUNST, R. & SCRIBA, P.C. 1989. Goiter and iodine deficiency in Europe. The European Thyroid Association report as updated in 1988. *J. Endocrinol. Invest.* **12**(3): 209-220.
18. DELANGE, F. & BURGI, H. 1989. Iodine deficiency disorders in Europe. *Bull. WHO* **67**(3): 317-325.
19. GAITAN, E. 1990. Intervention policy in endemic goitre areas. *Thyroidology* **2**(3): 113-119.