

Gozzo endemico nel Lazio: fattori ambientali e fattori genetici

Anna PAGGI

II Clinica Medica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Riassunto. - Nella patogenesi del gozzo endemico la ricerca si è incentrata soprattutto sulla carenza di iodio. In aree in cui l'apporto di iodio non è carente (es. Nigeria), si deve ipotizzare il coinvolgimento di altri fattori, ambientali e non. Sono riportati i risultati di due ricerche svolte in tre paesi del Lazio: uno di essi (Cerveteri, RM) è risultato ad alta prevalenza di gozzo, e due (Roccasecca dei Volsci, LT e Castel San Pietro Romano, RM) sono da considerare vere e proprie aree di endemia. Viene discussa l'influenza di fattori ambientali, come la radioattività e le onde elettromagnetiche, l'alimentazione, l'analisi litologica e chimica delle acque potabili, e di fattori genetici (consanguineità da isolamento) nell'ipotesi di una patogenesi multifattoriale del gozzo endemico.

Parole chiave: gozzo endemico, fattori di rischio ambientale, fattori di rischio genetici.

Summary (*Endemic goiter in Latium: environmental and genetic risk factors*). - Most studies on the pathogenesis of endemic goiter focus above all on iodine deficiency. In some endemic goiter areas (i.e. Nigeria) there is no evidence of iodine deficiency; therefore, we suggest the taking into account of various factors, both environmental and non-environmental. We report the results of two studies carried out in three different areas in Latium: one of them (Cerveteri, RM) could be classified as high prevalence of goiter area, while the two others (Roccasecca dei Volsci, LT and Castel San Pietro Romano, RM) are true endemic goiter areas. The role of environmental factors, radioactivity and electromagnetism, foodstuff, the hydrogeological and chemical composition of natural water and the importance of genetics are here discussed, assuming that the endemic goiter could have a multifactorial pathogenesis.

Key words: endemic goiter, environmental risk factors, genetic risk factors.

Introduzione

La constatazione che, anche in aree con sufficiente contenuto di iodio nell'ambiente, come nel nord della Nigeria [1], il gozzo endemico sia presente in modo ancora consistente, ha aperto nuovi orientamenti nella ricerca sia di fattori eziologici alternativi o concomitanti con la carenza iodica, come sostanze gozzigene ambientali presenti nell'acqua, nel terreno o nei cibi, sia di altri meccanismi patogenetici regolati ad esempio da processi flogistici, da fattori immunologici e da fattori genetici [2].

In Europa il gozzo endemico ha una prevalenza pari al 50-80% e, secondo i dati riportati alcuni anni fa dalla European Thyroid Association, in Italia il 10% della popolazione ne sarebbe affetta [3, 4]. La presenza di gozzo endemico è stata documentata ampiamente in tutte le regioni dell'arco alpino, in vaste aree disseminate lungo la dorsale appenninica ed un po' ovunque al centro-sud [5, 6].

Se si utilizzano i dati dell'indagine svolta dall'ISTAT sui dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati nei primi 7 giorni di ciascun mese dell'anno con riferimento alle malattie della tiroide, nelle regioni italiane nel primo quinquennio degli anni novanta (1990-94), os-

serviamo che emerge con chiarezza l'aumento della frequenza assoluta dei casi registrati, comportanti il ricovero in ospedale, di malattia tiroidea nel complesso e di gozzo in particolare. L'aumento è sensibile soprattutto al centro-sud. Si verifica quasi un raddoppio dei casi nel Lazio ed in Umbria-Marche. I casi si triplicano in Basilicata-Calabria, mentre risultano sostanzialmente stabili le frequenze in Piemonte-Valle d'Aosta, in Toscana ed in Campania. I valori del rapporto tra stima annuale dei casi registrati ed ammontare medio della popolazione residente possono essere considerati misura attendibile del rischio di contrarre la malattia. Tale rischio passa, tra il 1990 ed il 1994, per l'Italia in complesso da 43 a 59 casi ogni 100 000 abitanti, mentre a livello territoriale degni di segnalazione sono soprattutto i casi del Piemonte e della Campania che, se nel 1990 si collocavano al secondo e terzo posto nella graduatoria di rischio in senso decrescente, a cinque anni di distanza presentano valori tra i più bassi in Italia (Fig.1).

L'indagine sui dimessi ovviamente riguarda solo i casi che hanno richiesto l'ospedalizzazione, circostanza questa che nel caso di alcune patologie, come quella gozzigena, ne limita fortemente l'analisi alle manifestazioni più gravi.

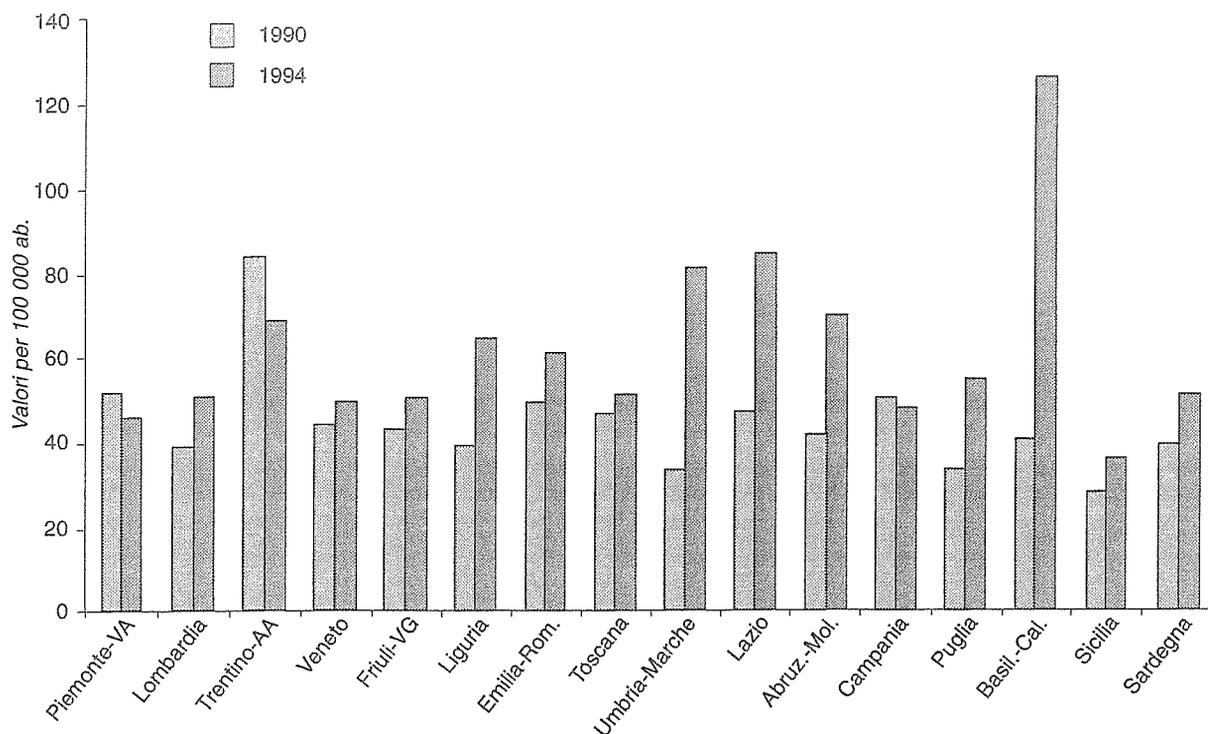


Fig. 1. - Dimessi dagli istituti di cura per gozzo. Dati regionali.

Nel Lazio in cui il rischio di gozzo passa dal 47,8 del 1990 all'85,1 del 1994 per 100 000 abitanti, i nostri studi si sono concretizzati essenzialmente nell'identificazione di tre nuove aree di cui una (Cerveteri, RM) si può definire ad alta prevalenza, mentre le altre due (Roccasecca dei Volsci, LT e Castel San Pietro Romano, RM) sono identificabili come vere e proprie aree di endemia gozzigena tenendo conto del rapporto tra casi di gozzo e popolazione (> 10% casi affetti).

Primo studio

Nel 1990 abbiamo avviato un nostro primo studio a seguito dell'osservazione che dati relativi alla presenza di autoanticorpi antitiroidei (ATAb) in soggetti affetti da gozzo endemico avevano dato risultati contrastanti. Tali anticorpi infatti erano presenti talvolta con una incidenza analoga a quella della popolazione normale [7, 8], mentre in altri casi erano aumentati in maniera statisticamente significativa [9]. Per esaminare meglio questi rapporti tra autoimmunità e gozzo endemico, abbiamo studiato il comportamento degli autoanticorpi in soggetti provenienti da tre diverse aree di endemia del nostro paese. Il criterio per la definizione di endemia soddisfaceva le condizioni poste dalla World Health Organization e dalla PAHO (Pan American Health

Organization) e descritte da Perez *et al.* nel 1960 [10, 11]. Furono presi in esame 174 soggetti, di età compresa tra 21 e 63 anni, 143 dei quali affetti da gozzo e 31 come soggetti sani di controllo. Di tali soggetti 42 provenivano da due paesi del Lazio, 23 (21 F e 2 M) da Roccasecca dei Volsci (Latina) e 19 (18 F e 1 M) da Cerveteri (Roma); e 91 (86 F e 5 M) provenivano da cinque paesi contigui all'area centrale della Sardegna, la Barbagia Mandrolisai.

Oltre allo studio morfofunzionale della tiroide, fu eseguito lo studio autoimmunologico, il dosaggio del TSH e il test al TRH.

Non è stato facile precisare il significato da attribuire alla presenza di ATAb circolanti in soggetti con gozzo semplice ed al fatto che tali autoanticorpi fossero presenti in pazienti appartenenti ad una ben definita area geografica (Sardegna) e viceversa del tutto assenti in altre due aree di endemia gozzigena (Lazio). Teoricamente la presenza di ATAb poteva rappresentare soltanto un epifenomeno o la "spia" sierologica di una lesione flogistica allo stato latente, cioè l'espressione dell'esistenza di una forma di tiroidite cronica linfocitaria (tiroidite asintomatica, latente, ipotiroidismo preclinico); ma questo non spiegava la presenza di questo fenomeno in una sola delle aree endemiche considerate.

Sulla base di tali dati fu prospettata l'esistenza, nei pazienti anticorpo-positivi provenienti dalla Barbagia, di una forma di tiroidite autoimmune asintomatica, con-

trassegnata essenzialmente dalle seguenti caratteristiche: eutiroidismo clinico; assenza di gozzo nella fase iniziale di malattia; normali livelli di T3 e di T4; costante presenza in circolo di ATAb; elevati livelli di TSH ed esagerata risposta del TSH al TRH.

Nei pazienti affetti da gozzo in cui non comparivano autoanticorpi, come nei due paesi del Lazio, il gozzo invece poteva riconoscere la patogenesi classica universalmente accettata (carenza di iodio) [12].

L'esistenza dei due tipi diversi di malattia endemica poteva essere condizionata anche dal particolare assetto genetico, che avrebbe consentito rispettivamente la trasmissione ereditaria della predisposizione alla tiroidite cronica linfocitaria o al gozzo semplice eutiroidico.

Secondo studio

Nel 1994, partendo dall'osservazione che molti nuovi pazienti del nostro ambulatorio provenivano dal Comune di Castel San Pietro Romano, abbiamo voluto intraprendere uno studio della popolazione residente in quest'area per valutare se questo paesino poteva essere considerato come area sede di gozzo endemico [13, 14].

Su 740 abitanti abbiamo studiato 180 volontari (139 F, 41 M, età media anni $45,1 \pm 16,3$).

Sono stati presi in esame dati anamnestici, età, sesso, statura, peso corporeo. E' stato eseguito prelievo di sangue venoso, su cui sono stati dosati T3, T4, FT3, FT4, TSH, autoanticorpi antitireoglobulina e anti microsomi tiroidei. Sono stati eseguiti esami strumentali quali l'ecografia tiroidea, la curva di captazione con ^{131}I , la scintigrafia con ^{99}Tc , e l'agoaspirato ecoguidato.

Dei 180 casi studiati, 60 soggetti sono risultati esenti da patologia tiroidea e pertanto sono stati classificati come soggetti sani di controllo. I 120 pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi principali: a) pazienti con gozzo (100 casi); b) pazienti affetti da tiroiditi (14 casi); c) pazienti con altre patologie tiroidee di vario tipo (6 casi). I risultati sono riepilogati nella Tab. 1.

Non è stato incluso nella casistica il caso di una ragazza, segnalato dai familiari, di agenesia completa della tiroide, con ritardo mentale ed ipoevolutismo somatico, che non ha voluto sottoporsi allo studio.

E' da sottolineare che tra le donne affette da gozzo, 5 donne sono risultate provenienti da diverse zone di Italia e residenti a Castel San Pietro da oltre vent'anni.

Una disamina della popolazione scolare ha mostrato che, già nella infanzia e nell'adolescenza, è presente una iperplasia semplice della tiroide (i dati specifici, compresi quelli relativi alla ioduria, sono in via di elaborazione statistica e saranno pubblicati prossimamente).

L'analisi della possibile influenza di inquinamento da radioattività (è presente un ripetitore in zone limitrofe) non ha dimostrato presenza di radioattività, né di onde elettromagnetiche nel territorio.

L'analisi della tipologia litologica superficiale della zona ha evidenziato che il paese è localizzato tra due province geologiche: la prima costituita dal complesso delle piroclastiti e la seconda dal complesso marnoso-calcarenitico, formata da una successione di marne intercalate a calcari marnosi e calcareniti. Le intercalazioni calcaree, generalmente molto fessurate, sono interessate da un diffuso carsismo. L'acquedotto del Simbrivio, che serve il paese ed altri centri urbani limitrofi, è alimentato dalle sorgenti che si trovano nel bacino del torrente Simbrivio, sul quale affiorano terreni della serie calcareo-dolomitica del mesozoico [13]. E' stata ipotizzata una relazione tra la natura del serbatoio "litologico" di acque impiegate ad uso potabile ed il suo ruolo come fattore etiologico di gozzo endemico, in quanto le acque dell'acquedotto del Simbrivio, prevalentemente calcaree ed oligominerali sono presumibilmente povere di iodio e di elementi geochimici ad esso affini.

Dall'esame delle abitudini alimentari della popolazione di Castel San Pietro Romano emerge l'elevato consumo di rape, cavoli e di verdure della famiglia delle brassicacee, contenenti i tioglucosidi, gozzigeni naturali che riducono l'utilizzazione dello iodio da parte della tiroide (ad esempio le brassicacee e la manioca che contengono tiocianato, in grado di modificare il trasporto e l'organificazione dello iodio).

Dai nostri studi emerge l'importanza anche di un altro fattore non trascurabile: il fattore genetico (genetica da isolamento), mentre ancora da chiarire è il ruolo dei fattori immunologici.

L'isolamento del paese, la tendenza a matrimoni tra famiglie aventi talora lo stesso cognome che, se pur non consanguinee, sono certamente alla lontana imparentate tra loro, potrebbe slantizzare nelle nuove generazioni eventuali deficit funzionali della ghiandola. I fattori genetici potrebbero avere pertanto un ruolo importante, oltre che nei deficit congeniti di enzimi di sintesi della tireoglobulina e delle tironine, anche nella sensibilità recettoriale al TSH, con conseguente predisposizione alla formazione del gozzo. In futuro potrà essere interessante seguire i risultati delle ricerche sulla modalità di trasmissione di eventuali mutazioni dei geni che codificano per la sintesi della tireoglobulina.

Per quanto concerne il possibile ruolo dei fattori di crescita locali e dei mediatori immunologici (*epidermal growth factors*, citochine, immunoglobuline, *transforming growth factors $\beta 1$*) nella formazione del gozzo, le ricerche hanno dato fino ad ora risultati poco confortanti [14-17].

Tabella 1. - Comune di Castel San Pietro Romano (RM). Caratteristiche bio-demografiche della popolazione studiata per tipo di diagnosi

Diagnosi	MF	M	F	Statura (cm)	Peso (kg)	Freq. cardiaca (bat/min)	Età (anni)
				Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS
Gozzo	100	20	80	162,1 \pm 7,8	69,7 \pm 15,5	78,3 \pm 13,6	46,3 \pm 15,9
Gozzo semplice eutiroideo	43	8	35	162,3 \pm 6,6	71,4 \pm 17,2	76,7 \pm 12,6	46,3 \pm 15,8
Recidiva di gozzo post-operatoria	10	1	9	161,3 \pm 9,1	71,8 \pm 10,1	75,4 \pm 9,7	55,4 \pm 7,6
Iperplasia semplice	36	8	28	162,4 \pm 9,1	67,6 \pm 14,5	81,3 \pm 15,9	41,7 \pm 16,6
Gozzo associato a tiroidite Ab ⁺	7	3	4	161,6 \pm 8,4	64,9 \pm 15,8	74 \pm 11,6	53,1 \pm 13,8
Gozzo tossico multinodulare	2	0	2	154,5 \pm 3,5	56 \pm 8,5	84 \pm 5,7	46,5 \pm 29
Iperplasia post-operatoria	1	0	1	165	84	100	59
Pregresso gozzo oper. in terapia	1	0	1	165	90	72	61
Tiroiditi	14	2	12	162,8 \pm 10,1	76,1 \pm 20,9	75 \pm 10,4	45,2 \pm 14,7
Tiroidite di Hashimoto	5	1	4	168,6 \pm 12,4	93,8 \pm 27,6	76,4 \pm 10,2	36,4 \pm 13,6
Tiroidite cronica linfocitaria	6	1	5	160,3 \pm 8,1	65,7 \pm 11,4	70,7 \pm 10,9	45,7 \pm 14,9
Pregressa tiroidite acuta virale	1	0	1	150	73	88	62
Tiroidite autoimmune <i>post partum</i>	1	0	1	164	108	84	57
Tiroidite di De Quervain	1	0	1	160	72	72	58
Altre malattie tiroidee	6	3	3	160,2 \pm 7	67,5 \pm 8,8	71 \pm 8,9	47,5 \pm 13,2
Adenoma di Plummer eumetabolico	1	0	1	150	65	62	40
Iperplasia semplice in paziente operato di adenoma di Plummer	1	0	1	155	61	72	47
Morbo di Basedow	1	1	0	164	73	60	58
Pregresso morbo di Basedow	1	0	1	160	79	72	60
Carcinoma follicolare operato in terapia soppressiva	1	1	0	162	55	84	59
Carcinoma di natura da determinare, operato in terapia soppressiva	1	1	0	170	72	76	27
Pazienti sani di controllo	60	16	44	162,5 \pm 8,6	67,7 \pm 13	77,1 \pm 13,6	42,8 \pm 17,8
Tot.	180	41	139	162,2 \pm 8,2	69,4 \pm 15,1	77,4 \pm 13,3	45,1 \pm 16,3

Un dato epidemiologico che pure rimane da chiarire è il fatto che, nelle aree caratterizzate da moderata carenza iodica, l'incidenza del gozzo ha il suo picco nel periodo della pubertà in maniera uguale tra i sessi; dopo tale periodo il volume della ghiandola rimane frequentemente invariato nei maschi mentre nelle donne c'è una

diversa evoluzione. Da alcuni dati forniti dall'ISTAT sull'analisi del rischio di malattia per sesso e per età, si evidenzia l'esistenza di un rischio di malattia molto più elevato per le donne che non per gli uomini. Il rapporto è di 4:1 nel complesso e sfiora il valore di 5:1 nella classe di età 45-64 anni. Infatti tale rapporto non è uniforme

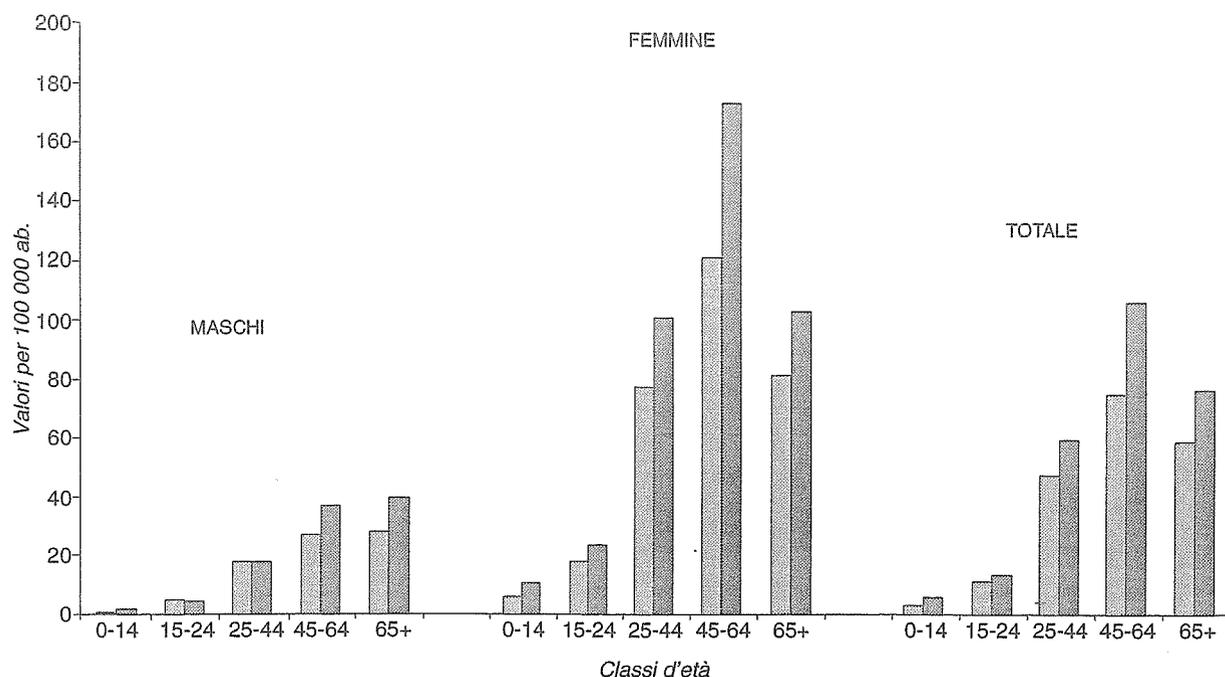


Fig. 2. - Dimessi dagli istituti di cura per gozzo. Dati per sesso e classi di età: Italia.

nelle varie fasi della vita. La fase critica si colloca, senza dubbio, per le donne, intorno al periodo menopausale, mentre per gli uomini i valori del rischio crescono col crescere dell'età (Fig. 2).

Il motivo per cui esista una differente evoluzione della malattia correlata al sesso non è ancora chiaro, anche se vengono chiamati in causa fattori ormonali specifici in grado di contrastare l'aumento del TSH, o in grado di agire sul legame tra tironine circolanti e proteine vettrici.

Le nostre osservazioni ci consentono pertanto di confermare l'ipotesi di una patogenesi multifattoriale del gozzo endemico. Allo stato attuale delle indagini tuttavia non ci resta che proseguire con i programmi di iodoprofilassi (e di terapia specifica per le varie forme patologiche), cercando per quanto compete a ciascuno di noi, che essi siano realizzati in maniera efficace e tempestiva, al fine di eliminare almeno il fattore carenza iodica nella patogenesi del gozzo.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 24 marzo 1998.

BIBLIOGRAFIA

- ISICHEI, U.P., MORIMOTO, I., DAS, S.C., EGBUTA, J.O., BANWO, A.I. & NAGATAKI, S. 1995. Endemic goitre in the Jos Plateau region of northern Nigeria. *Endocr. J.* 42(1): 23-29.
- GARTNER, R. 1995. Etiopathogenesis and therapy of iodine deficiency goiter. *Z. Arztl. Fortbild. Jena* 89(1): 27-31.
- GUTEKUNST, R. & SCRIBA, P. 1989. Goiter and iodine deficiency in Europe. The European Thyroid Association report as updated in 1988. *J. Endocrinol. Invest.* 12: 209-220.
- GUTEKUNST, R. & DELANGE, F. 1994. Assessment techniques and the epidemiology of iodine deficiency in Europe. *Eur. J. Int. Med.* 2: 45-49.
- ANDÒ, S., MAGGIOLINI, M., DI CARLO, A., DIODATO, A., BLOISE, A., DE LUCA, G.P., PEZZI, V., SISCI, D., MARIANO, A. & MACCHIA, V. 1994. Endemic goiter in Calabria: etiopathogenesis and thyroid function. *J. Endocrinol. Invest.* 17: 329-333.
- IODICE, M., ARNESE, A., COLAPIETRO, M., DE RIU, S., PROSPERO, E., SAGLIOCCO, G., ULLUCCI, R. & GRASSO, G.M. 1992. Study of an endemic goiter area in northern Campania. *J. Endocrinol. Invest.* 15:103-108.
- MASALA, C., LOPES, R., QUARANTA, G., BONINI, S., AMENDOLEA, M.A., VALESINI, G., CELESTINO, D. & BRUNO, G. 1976. Livelli plasmatici del TSH, del T3 e del T4 in soggetti eutiroidei con e senza autoanticorpi antitireoglobulina circolanti. *Folia Allergol. Immunol. Clin.* 23: 331-336.
- MARCOCCI, C., VITTI, P. & PINCHERA, A. 1978. Autoimmunità e gozzo. In: *Il gozzo*. L. Baschieri, A. Costa & A. Basile (Eds). Atti del 79. Congresso della Società Italiana di Medicina Interna. Roma, 14 ottobre 1978. Pozzi Ed., Roma. p. 80-94.
- VITTI, P., CHIOVATO, L., TONACCHERA, M., BENDINELLI, G., MAMMOLI, C., CAPACCIOLI, A., GIACHETTI, M. & PINCHERA, A. 1992. Study of FRTL-5 for the study of thyroid antibodies involved in goitrogenesis. *Thyr. Clin. Exp.* 4(1): 49-51.
- QUERIDO, A., DELANGE, F., DUNN, J.T., FIERRO-BENITEZ, R., IBBERTSON, H.K., KOUTRAS, D.A. & PARINETTI, H.

1974. Definition of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias and surveys techniques. In: *Endemic goiter and cretinism. Continuing threats to world health*. J.T. Dunn & G.A. Medeiros-Neto (Eds). Pan American Health Organization, Washington, DC. (PAHO Sci. Publ., 292). p. 267.
11. PEREZ, C., SCRIMSHAW, N.S. & MUNOZ, J.A. 1960. Technique of endemic goiter surveys. In: *Endemic goiter*. WHO, Geneva. (Monograph series, n. 44). p. 369.
 12. PAGGI, A., PAU, L.M., AMENDOLEA, M.A., CURRELI, A. & FOIS, M. 1990. Autoanticorpi antitiroidei e gozzo endemico. *Medicina* **10**: 134-136.
 13. VENTRIGLIA, U. 1990. *Idrogeologia della Provincia di Roma. Regione orientale*. vol. 4. Ed. Amministrazione Provinciale di Roma, Assessorato LLPP Viabilità e Trasporti, Roma.
 14. EGGO, M.C., BACHRACH, L.K., FAYER, G., ERRICK, J., KUDLOW, J.E., COHEN, M.F. & BURROW, G.N. 1984. The effects of growth factors and serum on DNA synthesis and differentiation in thyroid cells culture. *Mol. Cell. Endocrinol.* **38**: 141-142.
 15. WESTMARK, K., KARLSSON, F.A. & WESTMARK, B. 1983. Epidermal growth factor modulates thyroid growth and function in culture. *Endocrinology* **112**: 1680.
 16. DAVIES, R., LAWRY, J., BHATIA, V. & WEETMAN, A.P. 1995. Growth stimulating antibodies in endemic goitre: a reappraisal. *Clin. Endocrinol. (Oxford)* **43**(2):189-195.
 17. MOROSINI, P., TACCALITI, A., DI LORETO, C., ARNALDI, G., FALLOIA, E., GIACCHETTI, G. & MANTERO, F. 1994. Transforming growth factor- β 1 is more expressed in thyroid follicular adenoma than in normal tissue. *J. Endocrinol. Invest.* **17**: 335-340.