

Gozzo con Ipotiroidismo dovuto a Difetto Familiare di Desiodazione delle Iodotirosine

U. Bigozzi, * M. Bigazzi, R. Guazzelli, F. Melani

Stanbury *et al.* (1950) per primi prospettarono la possibilità che errori congeniti del metabolismo tiroideo potessero essere la causa di alcune forme di gozzo. Studi ulteriori di Stanbury (1955, 1957, 1960) e Querido (1956), Mc Girr (1956), Moasier (1958), Lelong (1961) hanno messo in evidenza vari tipi di gozzo dovuti a difetti enzimatici che possono essere localizzati nelle diverse tappe della sintesi degli ormoni tiroidei.

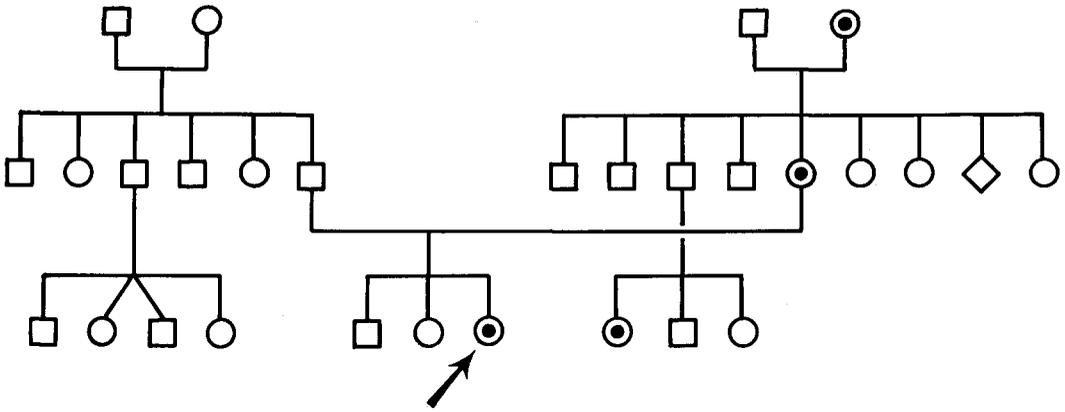
Purtroppo la diagnosi di molti di tali errori metabolici resta subordinata alla possibilità di applicare metodiche di non facile esecuzione anche in ambienti clinici (Stanbury, 1956; Querido, 1956; Mc Girr, 1956, 1959; Baschieri, 1961; Roche, 1952).

L'uso di una metodica cromatografica da noi elaborata atta a svelare le iodotirosine nel siero prescindendo dall'uso di prodotti radioattivi, ci ha permesso la identificazione di un caso di gozzo congenito da difetto di desiodasi, con tara familiare, che riteniamo utile presentare.

Caso clinico

Anna M., di anni 20. Anamnesi familiare: padre vivente e sano; madre portatrice di piccolo gozzo eutiroideo; un fratello normale; nonna materna affetta da gozzo; una cugina materna portatrice di gozzo. La nonna materna, che è la più remota antenata in cui è segnalata la presenza di gozzo, è originaria di S. Giuliano (Bologna).

* Professore incaricato di Genetica Medica presso l'Università di Firenze



● TIREOPATIA

Fig. 1

Anamnesi personale: primi atti fisiologici normali. Menarca a 14 anni. In seguito mestruazioni sempre regolari per ritmo, quantità e durata. A tre anni venne ricoverata in ospedale per sospetto di ipotiroidismo. Da allora venne curata regolarmente con tiroide secca fino all'età di 6 anni. In seguito tale terapia è stata praticata molto irregolarmente (circa due mesi all'anno) fino a 14 anni, età in cui comparve gozzo che rapidamente si accrebbe raggiungendo un discreto volume. Le riprese della terapia portavano a rapida regressione dello struma, che subitamente peggiorava con la sospensione.

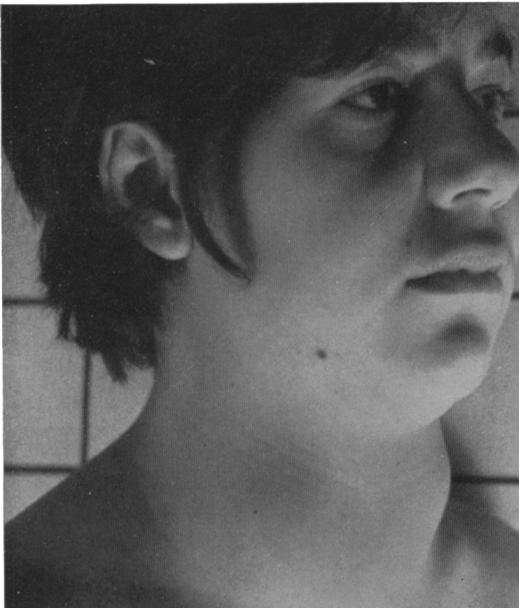


Fig. 2 Paziente al momento del ricovero

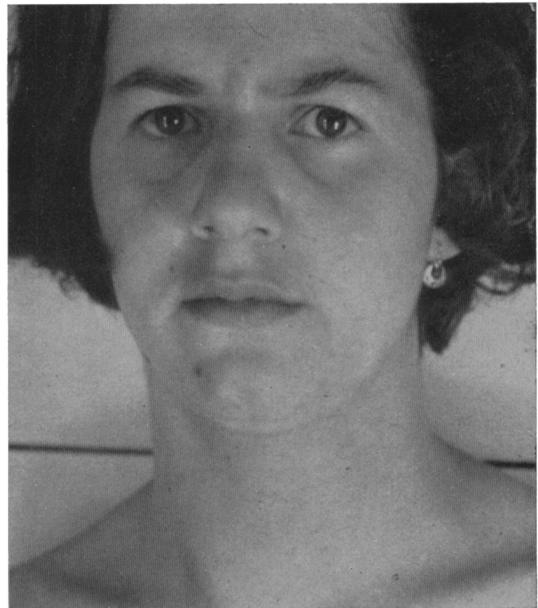


Fig. 3 Paziente dopo due mesi di terapia

Tale situazione si è ripetuta fino al settembre 1964. Da allora il gozzo non è più regredito nonostante cure mediche che in questo periodo venivano effettuate con preparati diversi che la paziente non sa precisare. Negli ultimi mesi si sono presentanti astenia, senso di freddo e stipsi ostinata. Nel gennaio 1965 viene ricoverata in questo Istituto.

Esame obiettivo: soggetto normotipo, ipostenico, peso kg 70, statura cm 162. Cute fredda e secca, facies amimica, non evidente mixedema. Capelli aridi, normalmente folti, sopracciglia diradate specialmente nella metà esterna, peli pubici ed ascellari radi.

Voluminoso gozzo, prevalentemente sporgente a destra, di superficie regolare, di consistenza duro elastica, non dolente. Circonferenza del collo cm 36, esoftalmometria mm 19.9. Pressione arteriosa 125/75 frequenza del polso 70. Riflessi profondi torpidi bilateralmente.

Esami di laboratorio: emocromo: Hb 85, V.G. 0.98, G.R. 4 300 000, G.B. 7200 (N 60, E 1, L 32, M 7); protidogramma: proteine totali 6.60, albumine 60%, alfa-1 4%, alfa-2 8.5%, beta 10.2%, gamma 17.3%; colesterolemia 270 mg%; tempo di circolo braccio-lingua 18 sec., altri esami clinici di routine: normali. All'esame radiologico del torace risultò uno slargamento dell'ombra mediana del collo, a contorni sfumati; una accentuazione della trama vasale polmonare, specie ilare e un leggero ingrandimento dell'ombra cardiaca, in toto. All'esame radiologico delle mani, del ginocchio, del gomito, dei polsi, del bacino e della spalla, non si misero in evidenza dismorfismi se si accettua una lieve curvatura dell'estremo distale del radio a concavità aperta verso l'ulna.

L'E.C.G. mostrava un basso voltaggio diffuso dei complessi ventricolari e appiattimento delle onde T su tutte le derivazioni.

Metabolismo basale - 32%; P.B.I. 1 gamma %. Prova di captazione con J131: massima captazione 63% alla 24h; periodo di dimezzamento giorni 4.2.

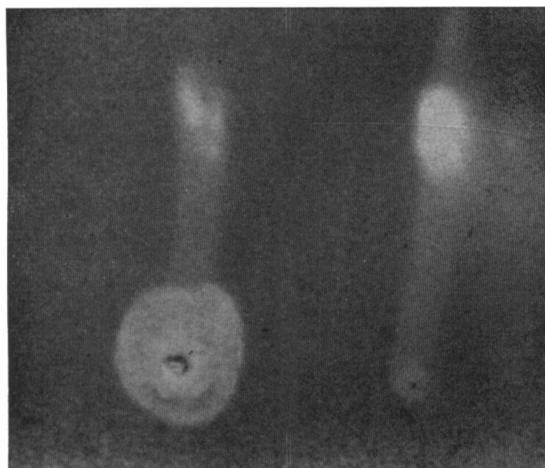
Prova del tiocianato di potassio (2 g per os) negativa.

La ricerca cromatografica su strato sottile delle iodotirosine e iodotironine del siero con la metodica da noi proposta (Melani, 1964; Bigozzi, 1966) metteva in evidenza una macchia di notevoli dimensioni a livello della diiodotirosina (DIT) ed una modesta quantità di Tiroxina.

Fu eseguita una biopsia di tessuto tiroideo prelevato a livello del lobo destro. L'esame istologico rivelò un aspetto iperplastico della ghiandola con follicoli di varia grandezza delimitati da cellule cuboidi e contenenti scarsa colloide.

L'esame cromatografico su strato sottile con il nostro metodo dopo omogenizzazione e digestione di un frammento di tessuto secondo le tecniche di Tong e Chai-koff (1958), mise in evidenza uno scarso contenuto di prodotti iodati, soprattutto in corrispondenza del livello di migrazione della Tiroxina e Triiodotironina.

Sottoposta a terapia con 50 mg di estratto secco tiroideo al giorno per due mesi, al controllo presentò notevole miglioramento soggettivo, una diminuzione di peso di circa 15 kg, netta riduzione del gozzo (circonferenza del collo cm 25.5), metabolismo basale +15%.



A B
Fig. 4. Cromatografia su strato sottile delle iodotirosine seriche
A = siero della paziente. B = standard di diiodotirosina

Successivi controlli effettuati ogni due mesi hanno dimostrato una stabilizzazione del miglioramento clinico, mantenuto attualmente con dosi terapeutiche ridotte (20 mg).

Madre: Maria M. di anni 53; presenta un modesto gozzo diffuso di consistenza parenchimatosa, non dolente. È clinicamente eutiroidea. È stata sottoposta ambulatoriamente ad alcuni esami clinici: metabolismo basale -2% ; colesterolemia 220 mg%; velocità di circolo 14 sec.; P.B.I. gamma 3.8% ; prova di captazione con J^{131} : massima captazione alla 24h del 75.2% , periodo di dimezzamento giorni 7.7. L'esame cromatografico del siero ha messo in evidenza una modesta ma netta macchia a livello del DIT, normali quantità di tiroxina.

Non è stato possibile sottoporre gli altri familiari ad accertamenti diagnostici.

Discussione

La presenza di una disfunzione tiroidea già nei primi anni di vita e la positività dell'anamnesi familiare, ci portano a sospettare che il gozzo della nostra paziente sia correlato a un difetto metabolico intratiroideo (Moisier, 1958; Stanbury, 1960; Lelong, 1956). Molto importante, per l'interpretazione patogenetica, è il dato della elevata captazione tiroidea di J^{131} (62.3%) con un rapido dimezzamento (4.2 giorni) in contrasto con un metabolismo basale di -32% ed un basso P.B.I. (1 gamma%). Ciò significa che l'iperfunzione tiroidea della nostra paziente non porta alla produzione di ormoni efficienti. Tale ipotesi è confermata dal dato cromatografico che ci dimostra la presenza in circolo di notevoli quantità di DIT.

La negatività della prova del tiocianato esclude che possa trattarsi di gozzo da difetto di ossidazione (Stanbury, 1950; 1951; Parker, 1961) nel quale d'altra parte non si trova DIT circolante.

I soli gozzi da difetto congenito dell'ormonogenesi tiroidei nei quali compare DIT nel sangue periferico sono quelli dovuti a difetto di desiodasi o a difetto di accoppiamento delle tirosine.

In questo ultimo caso la curva di dismissione dello J^{131} è più lenta del normale (mentre nel nostro caso è più rapida), nel tessuto tiroideo si trovano notevoli quantità di MIT e di DIT (che non si mettevano in evidenza nel nostro caso) e infine il DIT in circolo compare in piccole quantità solo nei rari casi che presentavano valori di P.B.I. molto elevati (contrariamente al caso da noi descritto) (Stanbury, 1955, 1956; Meijer *et al.*, 1956; Joseph, 1958).

Si può quindi fondatamente ritenere che siamo di fronte ad un difetto di desiodazione, per quanto non sia stato possibile eseguire nella nostra paziente delle ricerche *in vivo* e *in vitro* sul metabolismo del DIT radioattivo a conferma di queste ipotesi.

Per quanto riguarda i familiari della paziente portatori di gozzo, abbiamo potuto eseguire indagini cliniche solo sulla madre e abbiamo tratto elementi sufficienti per ritenere che in questa sia presente, sia pure in forma molto più attenuata, lo stesso difetto enzimatico. Si tratta infatti di un lieve gozzo eutiroideo con P.B.I. ai limiti inferiori della norma e con presenza di modeste quantità di DIT in circolo.

Dal punto di vista genetico, il difetto di desiodazione delle iodotirosine viene comunemente attribuito ad un gene semidominante che negli omozigoti determina la comparsa di un ipotiroidismo congenito con grave difetto di accrescimento staturale e ritardo mentale; i soggetti eterozigoti mostrano in genere un discreto gozzo eutiroideo, con alterazioni del metabolismo dello iodio dello stesso tipo, ma più lievi (Kusakabe, 1963, 1964; Baschieri, 1961; Auchinson, 1956; Stanbury, 1960).

Il nostro caso presenta una sintomatologia intermedia: infatti ha attualmente un netto ipotiroidismo ed ha manifestato già nella prima infanzia dei sintomi di disfunzione tiroidea, ma d'altra parte è di alta statura (cm 162), non mostra alcun deficit psichico, e con l'esame radiografico dello scheletro non si mettono in evidenza le tipiche displasie epifisarie dell'ipotiroidismo congenito.

È vero che dall'età di tre anni la paziente è stata curata con tiroide, ma le cure sono state regolari fino all'età di 7 anni, ed in seguito molto discontinue; non riteniamo quindi che siano state insufficienti a compensare in maniera così completa un eventuale difetto totale di desiodasi quale si verifica in casi di omozigotismo.

La sintomatologia presentata dalla madre (modesto gozzo eutiroideo) è invece in pieno accordo con il quadro descritto nei soggetti eterozigoti.

Si può quindi prospettare che tanto la madre che la figlia siano eterozigoti rispetto al gene in questione, ma che nella figlia questo abbia avuto una maggiore espressività; tuttavia anche in questa il difetto enzimatico ha portato ad una situazione di netto ipotiroidismo solo tardivamente in occasione di maggiori richieste funzionali della tiroide, particolarmente nel periodo puberale e post puberale.

Riassunto

Gli Autori descrivono il caso di una paziente ipotiroidea con gozzo dovuto a difetto congenito dell'ormonogenesi. I dati della curva di captazione dell' J^{131} , il dosaggio del PBI, il quadro cromatografico degli ormoni tiroidei nel siero e nel tessuto tiroideo, portano ad un inquadramento del caso tra i difetti di desiodasi. Tale difetto è stato trovato, anche se molto attenuato, nella madre della paziente. Dal punto di vista genetico gli Autori prospettano che tanto la madre che la figlia siano eterozigoti rispetto al gene in questione, ma che nella figlia questo abbia avuto una maggiore espressività.

Bibliografia

- BASCHIERI L. et al. (1961). Patologia tiroidea dei difetti enzimatici. *Folia Endocr.*, 5: 601.
- BIGOZZI U. et al. (1966). Separazione cromatografica delle iodotirosine e delle iodotironine ematiche. *Settimana Medica*, 54: 551.
- HUTCHINSON J. H., MC GIRR E. M. (1956). Sporadic nonendemic goitrous cretinism; hereditary transmission. *Lancet*, 1: 1035.
- JOSEPH R., JOB J. C. (1958). L'hypothyroïdie congénitale avec anomalie de la condensation des iodotyrosines. *Arch. Franc. Pédiat.*, 10: 1.
- KUSAKABA T., MIYAKE T. (1963). Defective deiodination of I^{131} labeled L-diiodotyrosine in patients with simple goitre. *J. Clin. Endocr.*, 23: 132.
- (1964). Thyroidal deiodination defect in three sisters with simple goitre. *J. Clin. Endocr.*, 24: 456.
- LELONG M. et al. (1956). L'hypothyroïdie par anomalie congénitale de l'hormogénèse (cinq observations). *Arch. Franc. Pédiat.*, 3: 232.
- MC GIRR E. M. et al. (1956). Sporadic nonendemic goitrous cretinism. Identification and significance of monoiodotyrosine and diiodotyrosine in serum and urine. *Lancet*, 2: 906.
- et al. (1959). Sporadic goitrous cretinism. Dehalogenase deficiency in the thyroid gland of goitrous cretin and in the heterozygous carriers. *Lancet*, 2: 823.
- MELANI F. et al. (1964). Separazione e dosaggio delle iodotironine e delle iodotirosine mediante cromatografia su strato sottile. *G. Biochim.*, 6: 376.
- MOISIER H. D. et al. (1958). Congenital defects in the biosynthesis of thyroid hormone. Report of two cases. *Pediatrics*, 21: 248.
- PARKER R. H., BEIERWELTES W. H. (1961). Inheritance of defective organification of iodine in familial goitrous cretinism. *J. Clin. Endocr.*, 21: 21.
- QUERIDO A. et al. (1956). The metabolism of iodotyrosines. Diiodotyrosine deshalogenating activity of human thyroid tissue. *J. Clin. Endocr.*, 16: 106.
- ROCHE J. et al. (1952). Sur la dehalogénéation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique. *Biochem. Biophys. Acta*, 9: 161.
- STANBURY J. B. (1951). Cretinism with goitre: a case report. *J. Clin. Endocr.*, 11: 740.
- (1960). The constitutional factor in thyroid disease. *Proceed. Roy. Soc. Med.*, 53: 11, 904.
- HEDGE A. N. (1950). A study of a family of a goitrous cretin. *J. Clin. Endocr.*, 10: 1471.
- MC GIRR E. M. (1957). Sporadic or nonendemic familial cretinism with goitre. *Amer. J. Med.*, 22: 712.
- et al. (1955). The occurrence of mono- and diiodotyrosine in the blood of the patient with congenital goitre. *J. Clin. Endocr.*, 10: 1216.
- et al. (1956). The metabolism of iodotyrosines. I - The fate of mono - and diiodotyrosine in normal subjects and in patients with various diseases. *J. Clin. Endocr.*, 16: 735.
-

- *et al.* (1956). The metabolism of iodotyrosine. II – The metabolism of mono - and diiodotyrosine in certain patients with familial goitre. *J. Clin. Endocr.*, **16**: 848.
- (1960). Familial Goitre. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill Book Co., New-York.
- TONG W., CHAIKOFF I. L. (1958). Hydrolysis of I^{131} tyroproteine by pancreatic enzymes. *J. Biol. Chem.*, **232**: 939.

SUMMARY

The Authors describe the case of juvenile hypothyroidism with goiter caused by a congenital defect in the synthesis of the thyroid hormones. The picture of thyroid uptake curve, chromatographic separation of thyroid hormones in serum and of thyroid gland tissue, and the PBI concentration, suggest to include the case among the iodothyrosine dehalogenase defects. Such a defect, though very attenuate, has been found in the patient's mother too. From a genetic point of view, Authors suggest to consider both cases heterozygous expression of the defect; though in the daughter this defect is more accentuate.

RÉSUMÉ

Les Auteurs présentent le cas d'une jeune fille hypothyroïdienne avec un gros goitre causé par une anomalie congénitale de l'hormonogénèse. Les résultats de la fixation thyroïdienne de J^{131} , du P.B.I., de la chromatographie des produits jodés dans le sérum et dans la glande conduisent à affirmer un défaut de désiodation. On a pu révéler le même défaut dans la mère, mais sans manifestation clinique. Du point de vue génétique ils pourraient être tous les deux à l'état hétérozygote, mais avec différents degrés de l'expressivité du gène en question.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser berichten über ein Krankheitsbild in einer Patientin mit Kropf und Hypothyroidismus, infolge einer angeborenen Anomalie der Schilddrüsenhormonsynthese. Die Resultate der Einnahme des I^{131} , der Dosierung des PBI, der Chromatographie in Blutplasma als im Schilddrüsengewebe weisen auf eine Anomalie des Jodabbaues hin. Das gleiche Krankheitsbild, allerdings schwächer, trat auch bei der Mutter der Patientin auf. In der Hinsicht der Vererbung halten die Verfasser beide Fälle für heterozygote, aber mit einer verschiedenen, stärkeren im Tochter, Expressivität des Gens.