

## RISCHIO FAMILIARE DI TIROIDITE DI HASHIMOTO

I meccanismi alla base della tiroidite di Hashimoto (HT) non sono del tutto chiari, ma oltre a stato ormonale, assunzione di iodio, fumo e infezioni, la familiarità è da sempre stata considerata un fattore di rischio, nonostante i dati derivino da pochi studi su piccola scala.

In uno studio recente (1) sono stati valutati incidenza e rischio di sviluppare HT nelle persone con un parente di primo grado (*first-degree relative*, FDR) affetto dalla malattia, in base al grado di parentela, al sesso e all'età.

È stato utilizzato il *database* dell'assicurazione sanitaria nazionale coreana (*National Health Insurance*, NHI), che presenta informazioni complete sull'intera popolazione e sui rapporti familiari ed è collegata alla banca dati del *National Health Screening Program*, che registra i risultati dei controlli sanitari semestrali standardizzati.

Per garantire un rapporto genetico tra NHSP e parenti di primo grado dei circa 50 milioni di coreani arruolati, sono state escluse le persone con genitori *single*, genitori acquisiti o fratellastri. La popolazione (21.940.795 soggetti, **12 milioni di famiglie**) è stata seguita dal 2002 fino alla diagnosi di HT, o alla morte o alla fine del *follow-up* (2017).

### Incidenza e rischio familiare di HT in base al grado di parentela

Tra gli individui con FDR affetti da HT, 2425/234.912 hanno sviluppato HT rispetto ai 29.429/21.705.883 senza FDR affetti. Ne risulta che tra le persone con FDR affetti l'incidenza di HT è risultata maggiore (7,12/10.000 vs 0,96/10.000) e il **rischio di sviluppare HT 6,5 volte maggiore** (*incidence risk ratio* [IRR] 6,5; IC95% 6,24–6,78).

Per quanto riguarda il **tipo di parentela**, il rischio familiare di HT è risultato aumentare in base al grado di parentela genetica (tabella 1). Nello studio non sono stati distinti i gemelli monozigoti dai dizigoti, ma è stato calcolato il rischio di sviluppare HT tra gemelli dello stesso sesso e di sesso differente (IRR 121,01 vs 21,46), a indicare un rischio maggiore nei gemelli monozigoti (che sono sempre dello stesso sesso).

Pertanto, sulla base della maggiore incidenza di HT e del maggiore rischio di sviluppare HT (6,5 volte maggiore) nelle persone con FDR affetti e dell'aumento del rischio in base al grado di parentela, si può presupporre un **ruolo predominante dei fattori genetici nella patogenesi della HT**.

Tabella 1		
Rischio familiare di HT nei parenti di primo grado (FDR)		
Parente affetto	Incidenza di HT (n/10.000)	IRR (IC 95%)
Padre	5,91	5,52 (4,80-6,35)
Madre	5,73	5,54 (5,26-5,85)
Fratello	10,66	7,80 (7,20-8,46)
Gemello	115,57	102,71 (78,24-134,81)
Gemello dello stesso sesso	140,06	121,03 (91,71–159,73)
Gemello dell'altro sesso	21,51	21,46 (5,37-85,81)
> 1 FDR	33,64	25,81 (22,22-29,98)
Nessun FDR	0,96	1

### Incidenza e rischio familiare di HT in base al sesso

L'incidenza di HT nelle persone con FDR affetti è risultata più alta nelle femmine (F) rispetto ai maschi (M) (13,75/10.000 vs 1,68/10.000), mentre il rischio familiare specifico per sesso è risultato invece più alto nei M rispetto alle F, con IRR di 7,20 (6,41–8,08) e di 6,12 (5,85– 6,40), rispettivamente.



Per quanto riguarda il grado di parentela:

- sebbene il rischio di HT nella prole sia simile in caso di madre o padre affetto (IRR 5,54 vs 5,52), il rischio di malattia nei fratelli è maggiore con un fratello affetto rispetto a una sorella affetta (IRR 10,37 vs 7,53);
- nelle coppie genitore/figlio considerando il sesso, il rischio di malattia è risultato maggiore in madre/figlio (IRR 5,85) rispetto a madre/figlia (IRR 5,29) e padre/figlio (IRR 8,05) rispetto a padre/figlia (IRR 5,01); una situazione simile è stata osservata nelle coppie di fratelli, dove il rischio di HT è risultato maggiore in sorella/fratello (IRR 8,23) rispetto a sorella/sorella (IRR 7,00) e fratello/fratello (IRR 11,26) rispetto a fratello/sorella (IRR 8,63).

Questi dati indicano un **rischio familiare di HT maggiore nei M** rispetto alle F e differiscono da altre malattie auto-immuni (come la vitiligine) nelle quali il rischio di malattia è più alto nelle F. Gli autori dello studio pertanto ipotizzano una predisposizione genetica specifica nei M, che necessita di ulteriori indagini.

Tabella 2			
Rischio familiare di HT in rapporto al sesso nei FDR			
Parente affetto	Maschi n (IRR)	Femmine n (IRR)	Totale n (IRR)
Padre	35 (8,05)	163 (5,01)	198 (5,52)
Madre	173 (5,85)	1232 (5,29)	1405 (5,54)
Fratello	12 (11,26)	65 (8,63)	77 (10,37)
Sorella	65 (8,23)	456 (7,00)	521 (7,53)
Gemello	3 (122,45)	49 (61,03)	52 (102,71)
> 1 FDR	26 (35,26)	146 (23,01)	172 (25,81)
Nessun FDR	4023 (1)	25,397 (1)	29.429 (1)

#### Incidenza e rischio familiare di HT in base all'età

Per ciò che riguarda l'età, è stato osservato un IRR maggiore di sviluppare HT nelle fasce di età più giovani, con un graduale calo all'aumentare dell'età.

Per quanto concerne il grado di parentela, è stata osservata una tendenza di rischio legata all'età in tutti i gradi di parentela, ma più evidente tra fratelli.

L'evidenza di un rischio più elevato di sviluppare HT nelle fasce di età di più giovani è da considerare una caratteristica della predisposizione genetica. Pertanto, gli autori del lavoro **raccomandano di sottoporre a screening le persone con storia familiare, in particolare quelle < 30 anni**, vista la forte associazione tra età e rischio familiare di HT.

Tabella 3						
IRR di HT in rapporto all'età nei FDR						
Parente affetto	< 10 anni	10-19 anni	20-29 anni	30-39 anni	40-49 anni	≥ 50 anni
Padre	7 (6,83)	36 (7,81)	69 (5,87)	67 (4,36)	17 (6,42)	2 (4,6)
Madre	69 (8,06)	267 (8,05)	511 (5,97)	482 (4,49)	69 (4,26)	7 (2,88)
Fratello	35 (54,16)	95 (18,25)	204 (8,41)	239 (6,02)	25 (4,26)	0 (-)
Gemello	4 (347,18)	21 (378,02)	18 (91,90)	9 (39,66)	0 (-)	0 (-)
> 1 FDR	10 (124,18)	41 (79,62)	70 (31,94)	44 (12,91)	6 (14,19)	1 (21,97)
Nessun FDR	1244 (1)	4425 (1)	9140 (1)	11,315 (1)	2506 (1)	799 (1)

**In conclusione**, in questo lavoro il rischio di sviluppare HT è risultato 6,5 volte più alto negli individui con FDR affetto. Inoltre, il rischio familiare di HT è risultato legato al grado di parentela (più alto con fratello affetto), al sesso (più alto nei M) e all'età (più elevato nei giovani).

### Punti di forza e limite dello studio

1. Lo studio appena descritto, condotto sull'intera popolazione coreana (circa 50 milioni di persone), è il più ampio lavoro in termini di popolazione arruolata sul rischio di sviluppare HT in presenza di familiarità.
2. Rispetto agli studi precedenti, che mostravano un rischio anche 21-32 volte maggiore di sviluppare HT in caso di presenza di un FDR affetto, in questo lavoro il rischio è risultato nettamente minore (6,5 volte). Tale dato potrebbe essere spiegato dalla diversa metodologia utilizzata. Precedentemente, infatti, veniva individuato un paziente affetto da HT e successivamente seguiti nel tempo i suoi familiari. Questa modalità di reclutamento poteva portare a sovra-stimare il rischio di familiarità.
3. Un ulteriore punto di forza di questo studio è la modalità di diagnosi, che deriva da informazioni oggettive (dati NHI) provenienti da tutti i centri di cura coreani; gli studi precedenti erano invece stati condotti spesso in un unico centro, utilizzando interviste o questionari.
4. Il limite dello studio è che il periodo di *follow-up* (circa 15 anni) potrebbe non essere stato sufficiente allo sviluppo di tutti i casi correlati alla familiarità.

### Bibliografia

1. Kim HJ, Kazmi SZ, Kang T, et al. Familial risk of Hashimoto's thyroiditis among first-degree relatives: a population-based study in Korea. *Thyroid* [2021, 31: 1096-104](#).