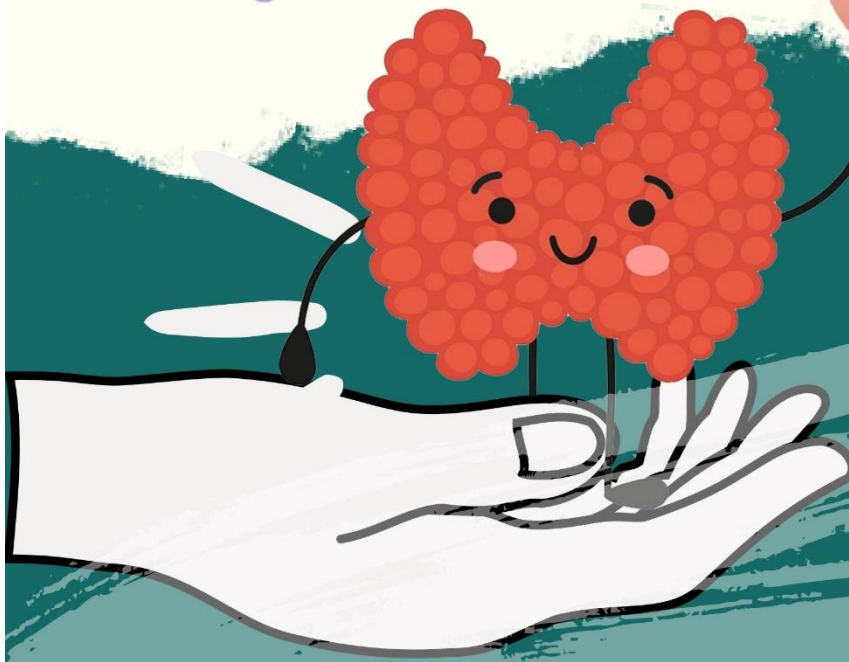


Settimana Mondiale della

TIROIDE

2023

22 - 28
MAGGIO



Familiarità, genetica e cronicità

IBSA
Caring Innovation

MERCK



GAPE
CENTRO ASSOCIAZIONI
PACIENTI ENDOCRINI

SETTIMANA MONDIALE DELLA TIROIDE 2023

“TIROIDE: GENETICA, FAMILIARITÀ E CRONICITÀ”

Questo documento, destinato ad informare i pazienti, è stato preparato e condiviso in collaborazione con le società che promuovono la “Settimana Mondiale della Tiroide”:

- **Associazione Italiana della Tiroide (AIT)**
- **Associazione Medici Endocrinologi (AME)**
- **Società Italiana di Endocrinologia (SIE)**
- **Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)**
- **Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG)**
- **Associazione Italiana Medici Nucleari (AIMN)**
- **Società Italiana Unitaria di Endocrino Chirurgia (SIUEC)**
- **Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)**
- **European Thyroid Association (ETA)**

E con la collaborazione del Comitato delle Associazioni dei Pazienti Endocrini (CAPE)

Il documento è stato condiviso con l’Istituto Superiore di Sanità (ISS)

SETTIMANA MONDIALE DELLA TIROIDE 2023

TIROIDE: GENETICA, FAMILIARITÀ E CRONICITÀ

Il tema della Settimana Mondiale della Tiroide 2023 vuole riflettere sul ruolo della **familiarità e della genetica** nelle malattie della tiroide.

Le malattie della tiroide sono per lo più croniche e assai frequenti soprattutto nel genere femminile, anche se per fortuna non gravi nella maggior parte dei casi, ma è nozione comune che esista una predisposizione genetica per molte di esse, e quindi un qualche grado di rischio di contrarre la malattia per i familiari di pazienti.

Dalle Associazioni dei Pazienti sono emersi questi temi:

- **tiroide: familiarità e genetica COINCIDONO?**
- **genetica della tiroide: tra geni e ambiente**
- **malattie della tiroide: familiarità e fattori ambientali**

che in sintesi ripropongono la stessa tematica.

Accanto alla tematica della predisposizione genetica, è oggetto di grande attenzione da parte delle Società scientifiche, in particolare dell'ETA, European Thyroid Association, il tema della **cronicità**. La maggior parte delle malattie della tiroide, sia le relativamente rare malattie congenite che le più comuni malattie acquisite, hanno il carattere della cronicità, ovvero, anche se nella maggior parte dei casi consentono una vita in pieno benessere se trattate, hanno bisogno di cura e controllo per tutta la vita, e, specie con l'avanzare dell'età, le problematiche che comportano si sommano con quelle delle altre malattie croniche (ad esempio metaboliche e cardiovascolari) diffuse nella popolazione generale.

Vediamo di chiarire alcuni concetti.

Innanzitutto, i concetti di **alterazioni genetiche e di familiarità non coincidono**. Per familiarità si intende una maggiore incidenza di una determinata malattia nell'ambito della stessa famiglia, che può derivare da fattori genetici ma anche da **fattori ambientali**, alcuni dei quali ben conosciuti e modificabili con successo. Invece le alterazioni genetiche *germinali* (cioè presenti in tutte le cellule dell'individuo) sono causa di malattie ereditarie che quindi possono essere trasmesse alle generazioni successive della stessa famiglia.

Esistono poi alterazioni genetiche (mutazioni *somatiche*, presenti solo nelle cellule del tessuto patologico) che si riscontrano in singoli individui, ma sono sporadiche e non trasmissibili, e non comportano familiarità: questo fenomeno si riscontra, come vedremo più avanti, in alcuni casi di tumore della tiroide.

Inoltre, nella grande maggioranza dei casi la familiarità di molte malattie (incluse quelle della tiroide) è dovuta alla presenza nel singolo individuo di **più fattori genetici predisponenti** che si sommano (eredità multigenica), il che spiega come solo alcuni individui, spesso una minoranza, contraggono la malattia. Solo un numero esiguo di malattie della tiroide è dovuto ad alterazioni di un singolo gene o gruppo di geni: si tratta di malattie e sindromi ben identificabili, di stretta competenza specialistica, cui si applicano procedure di indagine sui familiari standardizzate e consolidate.

ESISTONO MALATTIE CONGENITE DELLA TIROIDE? CHE RUOLO HA LA FAMILIARITÀ?

La risposta alla prima domanda è affermativa: esistono infatti alterazioni congenite del funzionamento o dello sviluppo della tiroide che si manifestano alla nascita: la tiroide può anche mancare del tutto. La conseguenza è l'**ipotiroidismo congenito** che, se non riconosciuto e trattato nelle prime settimane di vita, porta a gravi deficit dello sviluppo somatico e neuropsichico. Data la gravità di questa patologia, dal 1992 in Italia, come in altri paesi sviluppati, è in essere uno **screening** eseguito indistintamente su tutti i neonati, che permette il precoce riconoscimento della malattia e la sua rapida correzione mediante la somministrazione di ormone tiroideo con il conseguente ripristino di un normale sviluppo. In Italia esiste anche un sistema di sorveglianza attiva della patologia realizzato dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti presso l'Istituto Superiore di Sanità. L'incidenza dell'ipotiroidismo congenito può variare in funzione delle procedure di screening attuate nei vari Paesi; tuttavia, le stime più recenti indicano la frequenza di 1 caso ogni 1500-2000 nati. Nella maggior parte dei casi tali condizioni **NON hanno carattere di familiarità**. Esistono peraltro deficit funzionali ereditari con aumento di volume della tiroide (gozzo), che però non è in grado di funzionare normalmente, ma si tratta di patologie molto rare che vengono diagnosticate e gestite a livello specialistico.

Anche nel caso dell'ipotiroidismo congenito, comunque, fattori ambientali giocano un ruolo rilevante: è riconosciuto infatti che la **carezza nutrizionale di iodio** ha un ruolo nella genesi e nel decorso dell'ipotiroidismo congenito.

Il trattamento tempestivo dell'ipotiroidismo congenito è determinante per la prevenzione del deficit neuropsichico e per assicurare al bambino un futuro di vita normale: il bisogno di terapia e follow-up specialistico sarà nella maggioranza dei casi per tutta la vita, quindi con la caratteristica paradigmatica della **cronicità**.

ESISTE UNA PREDISPOSIZIONE FAMILIARE AL GOZZO E AI NODULI DELLA TIROIDE? SONO NECESSARIE PROCEDURE DI SCREENING PER FAMILIARI DI PERSONE CON NODULI ALLA TIROIDE?

Soprattutto fino al secolo scorso era frequente l'osservazione di molteplici casi di gozzo, ovvero di aumento di volume, anche visibile, della tiroide, spesso con noduli, in persone specie donne delle stesse famiglie, in particolare in zone relativamente isolate, in montagna o collina. Anche se l'intervento di fattori genetici multipli nella predisposizione al gozzo è probabile, è ormai accertato che **le cause più importanti del gozzo sono legate all'ambiente**, e in particolare alla carenza nutrizionale di **iodio**, che da pochi anni in Italia è stata in generale risolta dall'uso del sale iodato. In pochi e rari casi il gozzo è sostenuto quasi esclusivamente da specifici difetti genetici ereditari (come si diceva sopra per l'ipotiroidismo congenito). Pertanto, la perseveranza nella profilassi iodica attraverso il consumo di sale iodato e il suo monitoraggio, eseguito dal 2009 dall'Osservatorio Nazionale-OSNAMI presso l'Istituto Superiore di Sanità, sono cardini per limitare la diffusione del gozzo. Ricordiamo infatti, che l'uso costante di sale arricchito di iodio nell'alimentazione, nella giusta quantità raccomandata dal WHO di non più di 5 grammi al giorno, assicura il GIUSTO apporto di iodio e non determina eccesso. L'affermazione "poco sale ma iodato" rimane sempre attuale ad ogni età.

Qualora non vi siano sintomi o fastidi locali e non si osservino alterazioni del benessere e dello stato di salute, non sono indicate procedure di screening mediante ecografia ai familiari di persone portatrici di gozzo/noduli tiroidei. Quindi alla domanda:

"Dottore, ho noduli tiroidei, devo sottoporre figli/figlie a ecografie?" la risposta è in linea di principio **NO**.

QUALE È IL RUOLO DELLA GENETICA E DELL'EREDITARIETÀ NELL'IPOTIROIDISMO E NELL'IPERTIROIDISMO?

Al giorno d'oggi nel nostro paese la causa principale sia dell'ipotiroidismo che dell'ipertiroidismo sono le **malattie autoimmuni della tiroide**: la tiroidite autoimmune (tiroidite di Hashimoto) nel caso dell'ipotiroidismo e la malattia di Basedow-Graves nel caso dell'ipertiroidismo. La patologia autoimmune tiroidea si può presentare in tutte le fasce di età, anche con quadri clinici peculiari in età evolutiva. La **genetica e l'ereditarietà** hanno un ruolo nelle malattie autoimmuni della tiroide? La risposta è **sì**, nel senso che esiste una predisposizione a sviluppare la malattia su base multigenica, ma occorre l'intervento aggiuntivo di molteplici **fattori ambientali**, non tutti conosciuti. Quindi esistono famiglie in cui più membri hanno l'una o l'altra delle due malattie, e casi invece del tutto sporadici. Dei fattori ambientali che favoriscono l'insorgere di disfunzioni tiroidee sono conosciuti il fumo

di sigaretta, gli eventi stressanti importanti, l'esposizione a inquinanti ("endocrine disruptors"), un apporto di iodio non appropriato (soprattutto eccessivo, ad esempio attraverso integratori contenenti elevate concentrazioni di iodio venduti liberamente su Internet).

DOTTORE, DEVO SOTTOPORRE I MIEI FIGLI A DEGLI ESAMI SPECIFICI VISTO CHE HO LA TIROIDITE DI HASHIMOTO?

In generale se i figli sono sani e non hanno alcun tipo di disturbo **NON è indicato uno screening di funzione tiroidea** se i genitori hanno una malattia autoimmune della tiroide. Maggiore attenzione dovrà essere fatta (e si dovrà consultare il medico) se compaiono sintomi, anche modesti, quali agitazione, irrequietezza, stanchezza, ansia, palpitazioni, modifiche del rendimento scolastico, rallentamento della crescita staturale, ritardo o irregolarità del ciclo mestruale in qualche modo attribuibili a disfunzioni della tiroide. Invece, anche in assenza di sintomi la funzione tiroidea andrà sicuramente valutata in caso di **pianificazione di gravidanza**, vista l'importanza di una diagnosi precoce di disfunzione tiroidea in questo caso specifico anche ai fini della salute del prodotto del concepimento.

Quindi, in una donna all'inizio di una gravidanza o nel periodo in cui la stessa si sta programmando, alla domanda "**Dottore devo controllare la mia tiroide?**" la risposta sarà **SÌ** (i pochi esami necessari saranno indicati dal medico).

Bisogna infine ricordare che le malattie autoimmuni tiroidee sono di gran lunga le malattie autoimmuni più frequenti. Si definisce malattia autoimmune uno stato morboso dovuto a una reazione immunitaria del nostro organismo "erroneamente" diretta contro componenti dell'organismo stesso: esistono casi in cui più malattie autoimmuni possono essere presenti nello stesso soggetto e nella stessa famiglia: in queste situazioni, che devono in ogni caso essere valutate dal medico, può essere legittimo fare indagini volte alla ricerca di malattie autoimmuni della tiroide anche in parenti senza segni/sintomi di disfunzioni tiroidee.

Anche nel caso delle disfunzioni tiroidee acquisite, nella maggioranza dei casi ricorre il carattere della **cronicità**: infatti nella grande maggioranza dei casi l'ipotiroidismo conseguente alla tiroidite autoimmune è irreversibile e la terapia con ormone tiroideo va proseguita (e controllata) a vita, anche se è agevole e consente una vita del tutto normale: d'altra parte in un numero non trascurabile di pazienti con ipertiroidismo, che non guariscono dopo trattamento farmacologico, la terapia consiste nell'ablazione della tiroide (con la chirurgia o con la terapia con iodio radioattivo), e con la conseguente necessità di somministrare cronicamente ormone tiroideo.

Il riconoscimento della cronicità di queste patologie tiroidee è quindi necessario, anche per ovviare a incongruenze che si registrano in alcune Regioni italiane, dove è

richiesto il rinnovo periodico di esenzione ticket per patologie come la tiroidite cronica autoimmune.

La cronicità delle patologie tiroidee (associate o meno a disfunzione) acquista un significato particolare nella **popolazione anziana**. In Italia gli ultrasessantacinquenni sono oltre 14 milioni (24% della popolazione generale, di cui circa 4 milioni e 500 mila ultraottantenni, poco meno dell'8% della popolazione generale). Le patologie croniche sono particolarmente frequenti nella popolazione geriatrica ed il loro numero aumenta con l'aumentare dell'età. In questo contesto, spesso, la patologia tiroidea si associa ad altre importanti patologie croniche (cardiovascolari, metaboliche, neurologiche, osteoarticolari), delle quali è ben chiaro l'impatto, e il possibile danno correlato alla patologia tiroidea (che spesso si somma a quello delle altre patologie croniche), può essere sottovalutato. Non è raro, infatti, trovare pazienti con tireopatia nota che non effettuano più i necessari controlli, con il rischio di sviluppare una condizione di iper- o ipotiroidismo, che può passare inosservato per la contemporanea presenza di altre patologie alle quali vengono generalmente ascritti gli eventuali sintomi (palpitazioni, astenia, deficit funzionale ecc.).

Quindi alla domanda **"E' necessario monitorare la funzione tiroidea nel paziente anziano?"** La risposta è certamente **sì** in caso di sospetto clinico di disfunzione, e soprattutto se è in corso una terapia per patologia tiroidea nota.

TUMORI DELLA TIROIDE

Negli ultimi decenni il numero di diagnosi di tumore tiroideo è notevolmente aumentato, ma la mortalità per tumore tiroideo non è cresciuta: quindi, la maggior parte delle nuove diagnosi si riferisce a forme per fortuna poco aggressive e facilmente curabili.

Ciò premesso, è chiaramente riconosciuto che **la maggior parte dei tumori tiroidei** (con particolare riferimento alle forme più comuni, chiamate tumori *papillari*) **sono sporadici e non hanno un andamento familiare**. Esistono peraltro forme rare di tumore tiroideo che **possono essere familiari ed ereditabili**. Si tratta in questo caso del tumore *midollare* di cui esiste, accanto alla forma sporadica (del singolo soggetto, 75% dei casi) quella ereditaria (familiare, 25% dei casi).

Quindi

- 1) una diagnosi di tumore tiroideo non midollare **NON implica di principio l'esecuzione di ecografia ai figli** per cercare noduli tiroidei, né di altre procedure.
- 2) **Nel caso del tumore midollare, o altre forme ancora più rare, è indispensabile l'analisi genetica del soggetto affetto per stabilire se è una forma ereditaria o**

meno e, qualora lo fosse, sarà indicato fare lo screening con esami appropriati dei familiari, seguendo strettamente le indicazioni in merito date dallo specialista.

La maggioranza dei tumori tiroidei ha decorso ben controllabile e non costituisce un' causa di morte o di invalidazione. Esistono peraltro casi più impegnativi, che risultano resistenti alla terapia chirurgica e alla terapia con iodio radioattivo (che di regola portano a guarigione), e tipi di tumore molto rari ma estremamente aggressivi, quali i tumori anaplastici. In questi casi di tumore più impegnativi si possono riscontrare **alterazioni genetiche (mutazioni somatiche) presenti solo nel tessuto tumorale e quindi non trasmissibili**: conoscerle è fondamentale per orientare le terapie in maniera **“personalizzata”**, con sensibile aumento della probabilità di successo. Lo studio di queste mutazioni a livello del singolo tumore, sebbene necessario in una minoranza di casi (minoranza assolutamente non trascurabile), è molto costoso e, come specificato nel “Piano Oncologico Nazionale: documento di pianificazione e indirizzo per la prevenzione e il contrasto del cancro 2023-2027” del Ministero della Salute, deve essere rivolto a individuare almeno le alterazioni per le quali sono disponibili farmaci attivi rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale; quindi questo studio **deve essere completamente a carico del Servizio Sanitario nazionale** in tutte le realtà regionali.

Anche i tumori della tiroide rientrano nell'ambito della **cronicità**:

- Per i pazienti guariti (la grande maggioranza) in quanto sono necessari periodici controlli per monitorare sia il mantenimento della guarigione, sia l'adeguatezza della terapia con ormone tiroideo;
- Per i pazienti non guariti poiché i controlli sono rivolti a verificare la stabilità o la progressione di malattia. Inoltre, oggi, nei tumori avanzati, le terapie mediche specifiche, pur non permettendo la guarigione, consentono di stabilizzare la malattia, controllandola anche per tempi lunghi con mantenimento di una qualità di vita accettabile. Ovviamente è necessario un monitoraggio costante del paziente sia per la valutazione dell'efficacia della terapia sia per i suoi effetti collaterali.

Si ringraziano IBSA Farmaceutici e Merck Serono per il contributo non condizionato