

Aspecte ale agregării familiale și interpretarea riscului de recurență la descendenții aparent sănătoși ai probanzilor diagnosticați cu boli tiroidiene autoimune

Aspects of familial aggregation and interpretation of recurrence risk in apparently healthy offspring of probands diagnosed with autoimmune thyroid diseases

Dr. IOANA CRISTINA BUZOIANU¹, Prof. Dr. EDUARD CIRCO²

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență, Constanța

²Disciplina Endocrinologie, Facultatea de Medicină, Constanța

REZUMAT

Introducere. Bolile tiroidiene autoimune cuprind o serie de afecțiuni, dintre care cele mai frecvente sunt boala Graves și tiroidita Hashimoto. Bolile tiroidiene autoimune sunt afecțiuni complexe în etiopatogenia cărora factorii ambientali acționează pe un teren genetic susceptibil și inițiază răspunsul imun asupra glandei tiroide. Datele epidemiologice numeroase, precum și studiile familiale și pe gemeni, relevă o puternică influență a terenului genetic în dezvoltarea acestor afecțiuni. Foarte important de menționat, pentru subiecții diagnosticați cu boli tiroidiene autoimune, este faptul că frații, surorile, precum și descendenții acestora prezintă un risc de recurență de a dezvolta afecțiuni tiroidiene autoimune.

Obiective. Studiul nostru evaluează aspectele de agregare familială a bolilor tiroidiene autoimune, la un lot de pacienți din județul Constanța.

Material și metode. Studiul a fost realizat pe o perioadă de trei ani calendaristici (2008-2010), datele fiind colectate din foile de observație ale pacienților diagnosticați cu afecțiuni tiroidiene autoimune și internați în Secția de Endocrinologie a Spitalului Clinic Județean Constanța. Am inclus în studiu și membrii familiilor pacienților cu afecțiuni tiroidiene autoimune (cazurile cu boli tiroidiene autoimune au fost considerate cazuri-index). Am utilizat chestionare pentru a obține date referitoare la istoricul medical personal și familial.

Rezultate. Studiul nostru a relevat faptul că unele rude de gradul întâi sau doi ale pacienților diagnosticați cu boala Graves sau cu tiroidita Hashimoto au dezvoltat ele însele afecțiuni tiroidiene autoimune. Am inclus în studiu 68 de familii.

Concluzii. Rezultatele arată importanța efectuării screeningului pentru disfuncții tiroidiene în general și pentru boli tiroidiene autoimune în particular, la persoane aparent sănătoase, dar cu istoric familial de disfuncții tiroidiene autoimune.

Cuvinte cheie: agregare familială a bolilor tiroidiene autoimune

Adresă de corespondență:

Dr. Ioana Cristina Buzoianu, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Bd. Tomis Nr. 145, Constanța
e-mail: ialexe77@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction. The autoimmune thyroid diseases (AITD) encompass a number of conditions, the most classical of which include Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT). AITD are complex diseases in which susceptibility genes, in combination with environmental triggers, initiate the autoimmune response to the thyroid. Abundant epidemiological data, including family and twin studies, point to a strong genetic influence on the development of AITD. The familial occurrence of AITD has been reported by investigators for many years. An important message for subjects with autoimmune thyroid diseases is that their siblings and children have a risk of also being affected by autoimmune thyroiditis.

Aim. This study tries to estimate the familial occurrence of the autoimmune thyroid diseases, in an iodine-replete area (Constanta County).

Materials and methods. The study was realised during three years (2008-2010), the data being taken from the observational charts of patients diagnosed with autoimmune thyroid diseases (Endocrinology Department of County Clinical Hospital of Constanta). We studied the family members of the index-cases (index-cases were defined as individuals with previously diagnosed autoimmune thyroid diseases).

We used a comprehensive questionnaire to obtain complete personal and parental medical history for each subject.

Results. Our study showed that some of the siblings of Graves' disease (GD) or Hashimoto's thyroiditis (HT) patients developed AITD themselves, and some of the siblings of AITD patients produced thyroid autoantibodies (TAb). The subjects of the study group were identified by interviews using a questionnaire about personal and family medical history (we studied 68 families).

Conclusions. The results emphasize the importance of screening for autoimmune thyroid dysfunctions in patients apparently healthy with family history of thyroid diseases.

Key words: familial occurrence of AITD

INTRODUCERE

Afecțiunile autoimune tiroidiene au un determinism multifactorial, fiind cauzate de diverși factori ambientali ce acționează pe susceptibilitatea genetică a individului, destabilizând sistemele de reglare a răspunsului imun. Studiile epidemiologice și investigațiile genetice sunt de foarte mare importanță pentru a demonstra contribuția factorului genetic la dezvoltarea bolilor tiroidiene autoimune. Susceptibilitatea genetică pentru afecțiunile tiroidiene autoimune implică gene diferite cu efecte variate. Unele gene implicate în etiopatogenia bolilor tiroidiene autoimune sunt gene care cresc susceptibilitatea la autoimunitate în general (genele pentru sistemul HLA – human leukocyte antigen, gena CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), în timp ce alte gene implicate sunt tiroid-specifice (gena pentru tiroglobulină). (1)

Contribuția factorilor genetici în producerea bolilor tiroidiene autoimune a fost demonstrată de agregarea familială, studiile efectuate pe gemeni, studiile de asociere cu anumiți markeri genetici. Mai mult, această contribuție a fost și cuantificată prin determinarea ereditabilității, ce exprimă proporția factorilor genetici în etiologia bolii. Se consideră că factorii genetici determină o predispoziție genetică la boala care va duce la îmbolnăvire numai dacă asupra individului vulnerabil acționează anumiți factori nocivi din

mediu. S-au elaborat diferite modele teoretice explicative, precum și reguli privind calcularea riscului empiric de recurență în familie. (2)

Numai aplicarea unor tehnici de analiză moleculară a polimorfismelor genice, combinată cu noi strategii de epidemiologie genetică vor permite, foarte probabil, identificarea genelor sau mai exact a variantelor alelice implicate în bolile tiroidiene autoimune și în bolile multifactoriale în general. Tehnicile de analiză moleculară vor permite și înțelegerea etiopatogeniei acestor afecțiuni, evaluarea corectă a riscului și mai ales stabilirea unor mijloace adecvate de prevenție. (3)

Importanța imunogeneticii se bazează în primul rând pe studiile de epidemiologie genetică efectuate pe gemenii monoziгоți și dizigoți, care arată o concordanță de 35-70% la monoziгоți, față de 3-25% la dizigoți. (2) Un studiu danez relativ recent, efectuat pe două cohorte de gemeni, arată că 79% din predispoziția către boala Basedow-Graves este consecința factorilor genetici și doar 21% a factorilor hormonal și de mediu. (4) De asemenea, în aceeași familie se pot întâlni, în diferite generații, tiroidită Hashimoto, boală Graves sau mixedem atrofice autoimun, sugerând mecanisme patogenice comune. Mai mult, coexistența în aceeași familie a mai multor boli diferite autoimune susține ipoteza că anumite gene pot induce

predispoziția către mai multe boli autoimune. (2)

În sprijinul afirmațiilor de mai sus, vin alte studii care au demonstrat faptul că prevalența bolii Graves este între 4 și 13% printre rudele de gradul întâi și doi ale pacienților diagnosticați deja cu boală Graves. O măsură a heritabilității o reprezintă calcularea riscului relativ (raportul dintre riscul rudelor unui bolnav cu boală autoimună tiroidiană de a dezvolta aceeași afecțiune și riscul de apariție a bolii tiroidiene autoimune în populația generală). (5)

Asocierea genetică între alelele HLA și o anumită afecțiune este reflectată în termenul de „risc relativ“, care reprezintă raportul statistic între riscul individual de boală la purtătorii unui marker genetic și riscul la indivizii aceleiași populații care nu au acest marker. (5,6) Un risc relativ de 1 înseamnă că alela HLA vizată este prezentă, la individul afectat, cu aceeași frecvență ca în populația generală. (6,7,8) Un risc relativ mai mare decât 1 indică o asociere pozitivă între antigenele leucocitare – HLA (human leukocyte antigen) sau o anumită constelație de alele HLA și boala respectivă și avertizează asupra potențialei susceptibilități a individului de a dezvolta acea afecțiune. (5) Astfel, o persoană care posedă alela HLA-DR3 prezintă o probabilitate de 4 ori mai mare să dezvolte boala Graves decât o persoană care nu are această alelă (vezi Tabelul 1).

Testarea HLA este utilă pentru evaluarea riscului de a dezvolta tiropatii autoimune la persoane cu istoric familial pozitiv. (6) În tabelul de mai jos (vezi Tabelul 1) sunt prezentate exemple de afecțiuni autoimune asociate cu anumite constelații HLA, împreună cu riscul relativ de boală. (5,9)

Rezultatul pozitiv la un antigen HLA asociat cu o anumită afecțiune arată o predispoziție genetică. Rezultă un risc relativ al purtătorului de a se îmbolnăvi, comparativ cu populația „normală“ (vezi Tabelul 1). În cazul suspiciunii unei anumite afecțiuni, evidențierea antigenului HLA reprezintă un criteriu de diagnostic. (5,10)

Participarea unor factori genetici în etiopatogenia tiropatiilor autoimune implică un risc de recurență care însă nu poate fi calculat decât pe baza unor date empirice, rezultate din studii populaționale pe un număr mare de familii în care există unul sau mai mulți bolnavi. (7)

Riscul de recurență în bolile tiroidiene autoimune depinde de: gradul de rudenie cu probandul (riscul de recurență la rudele de gradul întâi este mai mare decât la rudele de gradul doi sau trei), de prezența în familie a mai multor indivizi afectați, de sexul pacientului investigat

TABELUL 1. Riscul relativ de boală la persoanele cu anumite constelații HLA (după Winchester R.J.) (1)

Boala	Antigen HLA	Risc relativ*
Boala Graves	DR3	4
Tiroidita Hashimoto	DR3, DR5	3,2
Tiroidita postpartum	DR4, DR5	8
Tiroidita de Quervain (subacută)	B35	13,7
Diabetul zaharat tip 1	DQ2, DQ3	>50
Poliartrita reumatoidă	DR1, DR4	10,2
Lupusul eritematos sistemic	DR2, DR3	5,8
Boala Addison	DR3	6,3
Vitiligo	DR4, DR5, DR6, DQW3	17,3
Insuficiența ovariană primară	DR3, DR4, B27, B8	4-13
Spondilita ankilopoetică	B27	10-50
Anemia pernicioasă	DR5	5,4
Ciroza biliară primitivă	DR3, DRB1, DR8	3-6,8
Sindromul Sjogren	DW3	6
Sclerodermia	DR3, DR5	10-16,7
Enteropatia glutenică	DR3	12
Miastenia gravis	DR3	10
Purpura trombocitopenică autoimună	DR2	9,2
Psoriazis	B17, B37	6,7

*Riscul relativ reprezintă raportul statistic între riscul individual de boală la purtătorii unui marker genetic (antigenele HLA) și riscul la indivizii aceleiași populații care nu au acest marker (riscul relativ al purtătorului de a se îmbolnăvi, comparativ cu populația normală). (1)

(riscul crește dacă în familie există mai multe persoane afectate de sex masculin, la care boala este, în mod normal, mai puțin frecventă), de consangvinitatea în căsătorie. (7)

Pentru a înțelege valoarea riscului genetic de recurență, s-au apreciat următoarele categorii de risc:

- risc empiric (riscul din populația generală) = 1-3%;
- risc mic = 4-10%;
- risc mediu = 11-19%;
- risc mare = 20-24%;
- risc major – peste 25%. (7)

În studiile familiale realizate pentru bolile autoimune tiroidiene și pentru afecțiunile autoimune în general, se utilizează riscurile calculate în Tabelul 2, pe baza frecvenței în populație (aprox. 1-2 %) și a heritabilității (concordanța la gemenii monoziгоți – 40%) acestor afecțiuni, precum și a numărului de persoane afectate. (7,8,11) În tabel nu se iau în calcul rudele afectate de gradul doi sau trei. Se admite că două rude afectate de gradul doi sau mai multe rude afectate de gradul trei vor fi echivalente cu o rudă afectată de gradul unu. (8)

TABELUL 2. Riscuri de recurență în bolile tiroidiene autoimune – (după Smith) (7)

Părinți afectați								
0			1			2		
Frați afectați								
0	1	2	0	1	2	0	1	2
risc	risc	risc	risc	risc	risc	risc	risc	risc
1,0%	3,3%	6,5%	3,5%	7,0%	10,2%	9,7%	14,1%	18,7%

Conform datelor raportate în literatură (7,12), valorile procentuale ce exprimă riscul descendenților aparent sănătoși ai unei familii afectate de prezența unor boli cu etiopatogenie autoimună, de a dezvolta aceleași afecțiuni, atestă necesitatea dispensarizării acestor cazuri.

În practică acest lucru înseamnă, în primul rând, decelarea prezenței autoanticorpilor anti-tiroidieni și a nivelului seric de TSH (hormon tirostimulant) la indivizi chiar asimptomatici. Determinările de autoanticorpi antitiroidieni sunt recomandate în cazul pacienților cu nivel seric scăzut/crescut de TSH, cu simptomatologie sugestivă de disfuncție tiroidiană sau cu istoric familial de afecțiuni tiroidiene. (13,14) Prin acordarea sfatului genetic, bolnavul sau rudele cu risc sunt sfătuiți în ceea ce privește natura și prognosticul afecțiunilor autoimune în general și a tiropatiilor autoimune, în special, dar și în ceea ce privește riscul de recurență și căile prin care riscul poate fi redus.

OBIECTIVE

Studiul nostru evaluează aspectele de agregare familială a bolilor tiroidiene autoimune, la un lot de pacienți din județul Constanța. Riscurile de recurență analizate în cazuistica noastră au fost prezentate sub formă de procente, reprezentând probabilitatea ca un individ aparent sănătos (cu rude de gradul întâi sau doi diagnosticate cu tiropatii autoimune), să dezvolte o afecțiune tiroidiană autoimună. O atenție deosebită am acordat anamnezei personale și mai ales anamnezei familiale, prin care se obțin informații pentru diagnosticul și managementul pacientului și familiei sale.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost realizat pe o perioadă de trei ani calendaristici (2008-2010), datele fiind colectate din foile de observație ale pacienților diagnosticați cu afecțiuni tiroidiene autoimune și internați în Secția de Endocrinologie a Spitalului Clinic Județean Constanța. Am inclus în studiu și membrii familiilor pacienților cu afecțiuni tiroi-

dene autoimune (cazurile cu boli tiroidiene autoimune au fost considerate cazuri-index).

Pentru studiul istoricului familial am constituit arbori genealogici (pentru fiecare familie în parte), respectând principiul confidențialității. Pentru prima persoană bolnavă, care a adus familia în atenția medicală, am folosit termenul de **proband** (denumit și caz index sau propositus). Un individ neafectat care solicită o consultație genetică se numește consultant.

Prin anchetele familiale am stabilit riscul de recurență (utilizând datele din Tabelul 2) pentru bolile tiroidiene autoimune în cazul unor subiecți aparent sănătoși având rude apropiate diagnosticate cu tiropatii autoimune.

REZULTATE

Riscurile de recurență analizate în cazuistica noastră au fost prezentate sub formă de procente. Pentru descendenții familiilor luate în studiu, riscurile de recurență au avut valori cuprinse între 3,3% și 14,1%.

Următoarele două exemple (cazuri diagnosticate în Clinica Endocrinologie Constanța) ilustrează aspectul de agregare familială pentru afecțiuni autoimune.

DISCUȚII

Cazul 1

Prezentăm cazul probandei I.V. de sex feminin, în vârstă de 54 de ani, aparținând etniei tătăre, diagnosticată cu tiroidită cronică autoimună (forma gușogenă, cu hipotiroidie) și diabet zaharat tip 2 insulinonecesitant, retinopatie diabetică și dislipidemie mixtă. Mama probandei are 80 de ani și este diagnosticată, de asemenea, cu tiroidită cronică autoimună (forma atrofică – mixedem autoimun) și diabet zaharat tip 2 insulinonecesitant, cu complicații microvasculare. Tatăl probandei este decedat, dar a suferit de diabet zaharat tip 2.

Sora probandei are 56 de ani și prezintă, de asemenea, tiroidită cronică autoimună (forma gușogenă, cu hipotiroidie). În familie se remarcă și două surori ale mamei probandei, dintre care

una prezintă mixedem autoimun, iar cealaltă prezintă diabet zaharat tip 2.

Probanda are un singur fiu, care este aparent sănătos. Soțul probandei este aparent sănătos. Riscul genetic de recurență pentru fiul probandei de a dezvolta tiroidită cronică autoimună este de 9,7% (riscul a fost apreciat conform Tabelului 2).

Cazul 2

Probanda I.M., de sex feminin, de etnie aromână, în vârstă de 50 de ani, a fost diagnosticată cu boală Graves și lupus eritematos sistemic (afecțiuni ce implică în mecanismele etiopatogenice prezența alelelor HLA-DR3). Probanda are o soră în vârstă de 52 de ani diagnosticată cu tiroidită cronică autoimună (formă gușogenă, cu hipotiroidism subclinic) și un frate în vârstă de 45 de ani, aparent sănătos. Mama probandei a fost diagnosticată cu tiroidită cronică autoimună (a decedat la vârsta de 72 ani prin afecțiune cardiovasculară). Tatăl probandei nu a fost diagnosticat cu afecțiuni autoimune. Soțul probandei și soțul surorii acesteia sunt aparent sănătoși, iar în familiile acestora nu s-au decelat afecțiuni autoimune.

Riscul de recurență (pentru a dezvolta o afecțiune tiroidiană autoimună) pentru fiicele, aparent sănătoase, ale probandei este egal cu 9,7%. Același risc a fost estimat și pentru copiii aparent sănătoși ai surorii probandei. Fratele probandei are un risc de a dezvolta o tiropatie autoimună egal cu 10,2% (conform Tabelului 2).

Din cele 68 de familii cu istoric familial pozitiv pentru boli tiroidiene autoimune, am selectat rudele de gradul întâi (părinți, copii, frați, surori), cu vârsta peste 18 ani, aparent sănătoase, ale pacienților diagnosticați cu afecțiuni tiroidiene autoimune.

Am obținut astfel un lot de 127 de subiecți la care am dozat valorile serice ale TSH (hormon

tirostimulant) și am cercetat prezența anticorpilor antitiroidperoxidază (ATPO).

În acest lot am decelat:

- 101 subiecți (rude de gradul întâi ale pacienților cu boli tiroidiene autoimune) cu status normotiroidian și fără titruri pozitive de ATPO (procent = 79,52%);
- 15 subiecți (rude de gradul întâi ale pacienților cu boli tiroidiene autoimune) cu status normotiroidian și titruri serice pozitive de ATPO (procent = 11,81%);
- 11 subiecți (rude de gradul întâi ale pacienților cu boli tiroidiene autoimune) cu status hipotiroidian și titruri serice pozitive de ATPO (procent = 8,66%).

CONCLUZII

Testarea HLA este utilă pentru evaluarea riscului de a dezvolta tiropatii autoimune la persoane cu istoric familial pozitiv.

Studiul genelor implicate în răspunsul tiroidian la atacul imun, în prezentarea de antigene, în formarea de autoanticorpi, reprezintă direcții de urmărit în viitor. Aceste gene vor explica noi mecanisme patogenice în bolile tiroidiene autoimune, vor explica susceptibilitatea pentru tiropatiile autoimune și vor ajuta la elaborarea unor strategii de prevenție a acestor afecțiuni. Studiile de genetică își vor găsi utilitatea și în întocmirea anchetelor familiale și în studiile populaționale asupra bolilor tiroidiene autoimune și a afecțiunilor autoimune în general.

Aplicabilitatea practică a studiului aspectelor de agregare familială în cazul bolilor tiroidiene autoimune constă în posibilitatea selectării prin anchete familiale a subiecților cu risc crescut de a dezvolta tiropatii autoimune și includerea acestora în programe de screening.

BIBLIOGRAFIE

1. **Heward J., Gough S.C.L.** – Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease, In *Clin Sci* (Lond), 1997, 93: 479-491.
2. **Tait K.F., Gough S.C.L.** – The genetics of autoimmune endocrine disease, In *Clin Endo*, 2003, 59: 1-11.
3. **Gough S.** – „Genetics of human AITD”, în *Thyroid International*, 2006, 6: 14.
4. **Brix T.H., Kyvik K.O., Christensen K., Hegedus L.** – Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts, In *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 930-934.
5. **Davis H., McPherson R.A.** – Human Leukocyte Antigen: The Major Histocompatibility Complex of Man, In Henry's *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, Saunders-Elsevier, 21st Edition, 8, 876-886.
6. **Winchester R.J.** – The Major Histocompatibility Complex, In *Clinical Immunology. Principles and Practice*, Mosby, Elsevier, Third Edition, 2008, 79-89.
7. **Covic M., Ștefănescu D., Sandovici I.** – Sfatul genetic, în *Genetică Medicală*, Ed. Polirom, 2004, 316-326.

8. **Steiman-Shimony A., et al.** – Immunoglobulin variable-region gene mutational lineage tree analysis: application to autoimmune diseases, In *Autoimmun Rev.*, 2006, (5): 242-251.
9. **Delgado J.C., Yunis E.J.** – The Major Histocompatibility Complex and Disease, In *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, Saunders-Elsevier, 21st Edition, 8, 894-902.
10. **Petersen J.S.** – Antigen-based Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes, In *Danish Medical Bulletin*, 2006 (4): 418-437.
11. **Davidson A., Diamond B.** – Autoimmune diseases, In *New England Journal of Medicine* 2001 (345): 340-350.
12. **Shomon M.** – Risk Factors for Thyroid Diseases, în *Clinical Endocrinology*, 2003, 59(3), 218-220.
13. **Boelaert K., Newby P.R., Simmonds M.J., et al.** – Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease, In *Am J Med*, 2010 (123): 183-189.
14. **Weetman A.P., McGregor A.M.** – Autoimmunity thyroid disease: further developments in our understanding, In *Endocrine Reviews*, 1994 (15): 788-830.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro