

## Gli effetti delle modalità di trattamento per l'ipertiroidismo di Graves sull'orbitopatia di Graves: un documento di consenso della Società Italiana di Endocrinologia

Con la consulenza scientifica del **Professor Luigi Bartalena**  
*Ordinario di Endocrinologia, Università dell'Insubria a Varese*

L'orbitopatia di Graves (GO) è la più frequente manifestazione extratiroidea della malattia di Graves, la più comune forma di ipertiroidismo nei Paesi con un sufficiente apporto di iodio. La GO è presente in circa il 25% dei pazienti al momento della diagnosi di ipertiroidismo di Graves. La malattia è, in genere, lieve e autolimitante, ma, non frequentemente, può evolvere verso forme più gravi, invalidanti sia dal punto di vista estetico (per l'associato esoftalmo) che funzionale (per le manifestazioni infiammatorie dei tessuti molli e per la diplopia). La qualità della vita è frequentemente compromessa, anche nelle forme lievi.

La GO, malattia di origine autoimmune, ha una storia naturale caratterizzata da una fase iniziale di attività (infiammazione florida), durante la quale compaiono le manifestazioni cliniche della malattia (lacrimazione, rossore di palpebre e congiuntiva, sensazione di corpo estraneo, chemosi congiuntivale, dolore agli occhi spontaneo o esacerbato dai movimenti oculari, esoftalmo, diplopia); dopo una breve fase di stabilizzazione (*plateau*) segue la fase di inattivazione, con una *restitutio ad integrum* che è, quasi sempre, incompleta. Le forme moderatamente gravi e attive vengono trattate con terapia immunosoppressiva e antinfiammatoria: i glucocorticoidi per via endovenosa rappresentano, al momento attuale, la terapia di prima scelta. Nelle forme inattive, che non sono più responsive ai glucocorticoidi, molto spesso è necessario correggere chirurgicamente le manifestazioni residue (esoftalmo, strabismo, malposizione palpebrale). In casi molto rari la GO può costituire una condizione di rischio per la vista del paziente (*sight-threatening*), per una neurite ottica compressiva o per gravi alterazioni corneali.

Sebbene la GO, come detto in precedenza, sia generalmente lieve e raramente progressiva, il distiroidismo può influenzarne il decorso; infatti, se da una parte è stato dimostrato che la correzione dell'ipertiroidismo con i farmaci antitiroidei determina un miglioramento dell'orbitopatia, dall'altra parte anche un periodo di ipotiroidismo non controllato può determinare non solo il peggioramento della GO, ma anche la sua comparsa *de novo*. Per queste ragioni è di fondamentale importanza ripristinare prontamente e mantenere stabilmente l'eutiroidismo nei pazienti con malattia di Graves, indipendentemente dalla presenza o assenza della GO al momento della prima diagnosi. La scelta del trattamento ottimale nei pazienti orbitopatici è, invece, una questione ancora aperta, perché l'evidenza scientifica derivante da *trials* clinici randomizzati è limitata. Una *task force* di esperti internazionali della Società Italiana di Endocrinologia, analizzando i dati presenti nella letteratura e pesandone la qualità, ha cercato di dare una risposta "*evidence-based*" alle principali questioni, arrivando alla formulazione di 13 raccomandazioni.

Nel complesso, l'analisi evidenzia che quando la GO è lieve (attiva o inattiva), e quando è moderatamente grave ma stabilmente inattiva, il trattamento dell'ipertiroidismo (antitiroidei di sintesi, radioiodio, tiroidectomia) è indipendente dalla GO e basato su criteri standard di selezione, tra cui, non ultimo, la preferenza del paziente. Nelle rare forme *sight-threatening*, che costituiscono un'emergenza clinica, il trattamento della GO ha la priorità (glucocorticoidi ad alte dosi per via endovenosa e/o orbitotomia decompressiva) e deve

essere immediato, mentre l'ipertiroidismo deve essere controllato con gli antitiroidei. Anche nella GO moderatamente grave e attiva la malattia oculare deve essere prontamente trattata, tuttavia in questi casi l'utilizzo di un trattamento conservativo (antitiroidei di sintesi) o ablativo (radioiodio o tiroidectomia) per la gestione ottimale dell'ipertiroidismo resta una scelta controversa.

## Raccomandazioni

### Valutazione delle evidenze:

**Forza:** 1 = raccomandazione forte; 2 = raccomandazione debole

**Qualità:** ØØØØ = molto bassa; ØØØØ = bassa;

ØØØØ = moderata; ØØØØ = alta

### Raccomandazioni 1-2: i farmaci antitiroidei

I farmaci antitiroidei sono, in Europa e in Giappone, la terapia di prima linea dell'ipertiroidismo di Graves. In base alle evidenze disponibili, i farmaci antitiroidei non sembrano avere un effetto diretto sulla storia naturale della GO; un loro potenziale beneficio è, dunque, probabilmente legato al ripristino dell'eutiroidismo e, forse, alla riduzione dei livelli circolanti degli anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb), causa ultima dell'ipertiroidismo e, con ogni probabilità, implicati nella patogenesi della GO. Poiché l'instabilità della funzione tiroidea nei primi mesi della terapia e l'ipotiroidismo possono influenzare negativamente la GO, il controllo della funzionalità stessa in corso di trattamento deve essere effettuato ogni 6-8 settimane nella prima fase di terapia e ogni 3-4 mesi successivamente.

1. *Nei pazienti con ipertiroidismo di Graves di nuova diagnosi, l'eutiroidismo deve essere prontamente ripristinato mediante farmaci antitiroidei, e quindi stabilmente mantenuto (1, ØØØØ).*
2. *La funzionalità tiroidea deve essere valutata frequentemente durante la fase iniziale del trattamento con farmaci antitiroidei, e regolarmente nelle fasi successive, per evitare fluttuazioni della funzionalità tiroidea potenzialmente dannose per la GO (1, ØØØØ).*

### Raccomandazioni 3-4: il radioiodio

La terapia con radioiodio è il trattamento di prima linea per l'ipertiroidismo di Graves negli Stati Uniti e in Canada. Studi randomizzati hanno dimostrato che il radioiodio comporta, rispetto alla tiroidectomia e agli antitiroidei, un maggiore rischio di causare lo sviluppo o il peggioramento della GO. Questo evento avverso si verifica in circa il 15% dei casi, soprattutto nei pazienti che fumano o che hanno già lievi manifestazioni oculari. Tuttavia, nei pazienti a rischio di sviluppare GO associata a radioiodio, una profilassi steroidea con basse dosi di prednisone per via orale somministrato per alcune settimane dopo la terapia radiometabolica si è dimostrata quasi sempre efficace nel prevenire l'esacerbazione delle manifestazioni oculari. È particolarmente importante sorvegliare lo stato tiroideo dopo la terapia con radioiodio, al fine di correggere tempestivamente l'ipotiroidismo.

3. *La profilassi con steroidi è raccomandata in pazienti in trattamento con radioiodio, in caso di GO lieve e attiva preesistente e se ci sono fattori di rischio per lo sviluppo o la progressione della GO dopo radioiodio (1, ØØØØ).*

4. *I pro e contro della profilassi steroidea dopo trattamento con radioiodio dovrebbero essere discussi anche con il paziente con GO assente o inattiva prima del trattamento stesso (1, ØØØØ).*

### Raccomandazione 5: la tiroidectomia

La tiroidectomia totale (o quasi totale), anche se raramente attuata come terapia di prima linea, è un'ottima forma di trattamento definitivo dell'ipertiroidismo di Graves, in quanto associata a un minimo tasso di recidive. La percentuale di insorgenza o progressione della GO in pazienti tiroidectomizzati è paragonabile a quella dei farmaci antitiroidei e inferiore a quella del radioiodio. Spesso l'intervento chirurgico è seguito da un miglioramento della GO, ma, in linea generale, l'effetto diretto della chirurgia sulla GO si può considerare neutro. Nessuna differenza in termini di influenza sulla GO è stata osservata confrontando tiroidectomia totale e subtotale.

5. *Se viene scelta la chirurgia, dovrebbe essere preferita la tiroidectomia totale rispetto alla subtotale, perché la prima è associata a una percentuale maggiore di successo nel trattamento dell'ipertiroidismo, senza differenze nell'outcome della GO. La profilassi con steroidi non è necessaria (1, ØØØØ).*

### Raccomandazione 6: l'ablazione tiroidea totale

La tiroidectomia chirurgica e la terapia con radioiodio possono essere utilizzate in sequenza per ottenere l'ablazione tiroidea totale (*total thyroid ablation, TTA*). La TTA, probabilmente per la completa rimozione dei linfociti T auto-reattivi e degli antigeni tiroidei condivisi con il tessuto orbitale, è stata associata in alcuni studi a un migliore outcome della GO a breve termine e ha dimostrato di essere più efficace della sola chirurgia nel raggiungere un precoce e stabile miglioramento della GO. Tuttavia, l'impiego della TTA come approccio di prima linea nel trattamento dell'ipertiroidismo di Graves in presenza di GO deve essere ancora dimostrato in maniera convincente.

6. *Se viene scelta la chirurgia per l'ipertiroidismo di Graves in pazienti con GO, può essere considerata l'ablazione tiroidea post-operatoria, perché questo inattiva prima la malattia e permette una riabilitazione più veloce (2, ØØØØ).*

### Raccomandazioni 7-8: la GO di grado lieve-moderato (il selenio)

Nei pazienti con GO di grado lieve-moderato trattati con farmaci antitiroidei, un'integrazione di selenio ha dimostrato di migliorare la GO lieve e di prevenirne la progressione verso forme più gravi. Evidenze *in vitro* suggeriscono che un aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno possa avere un ruolo patogenetico nella GO. Il selenio è un sale-minerale che agisce all'interno di reazioni di ossido-riduzione e ha una funzione antiossidante. Inoltre, ha un effetto importante sul sistema immunitario e potrebbe essere quindi di beneficio nei pazienti con tiroidite di Hashimoto e malattia di Graves. Per dimostrare questo potenziale effetto benefico, uno studio randomizzato controllato ha valutato l'integrazione di selenio o pentossifillina, inibitore delle fosfodiesterasi con effetto antinfiammatorio e immunomodulante, in 159 pazienti con GO lieve.

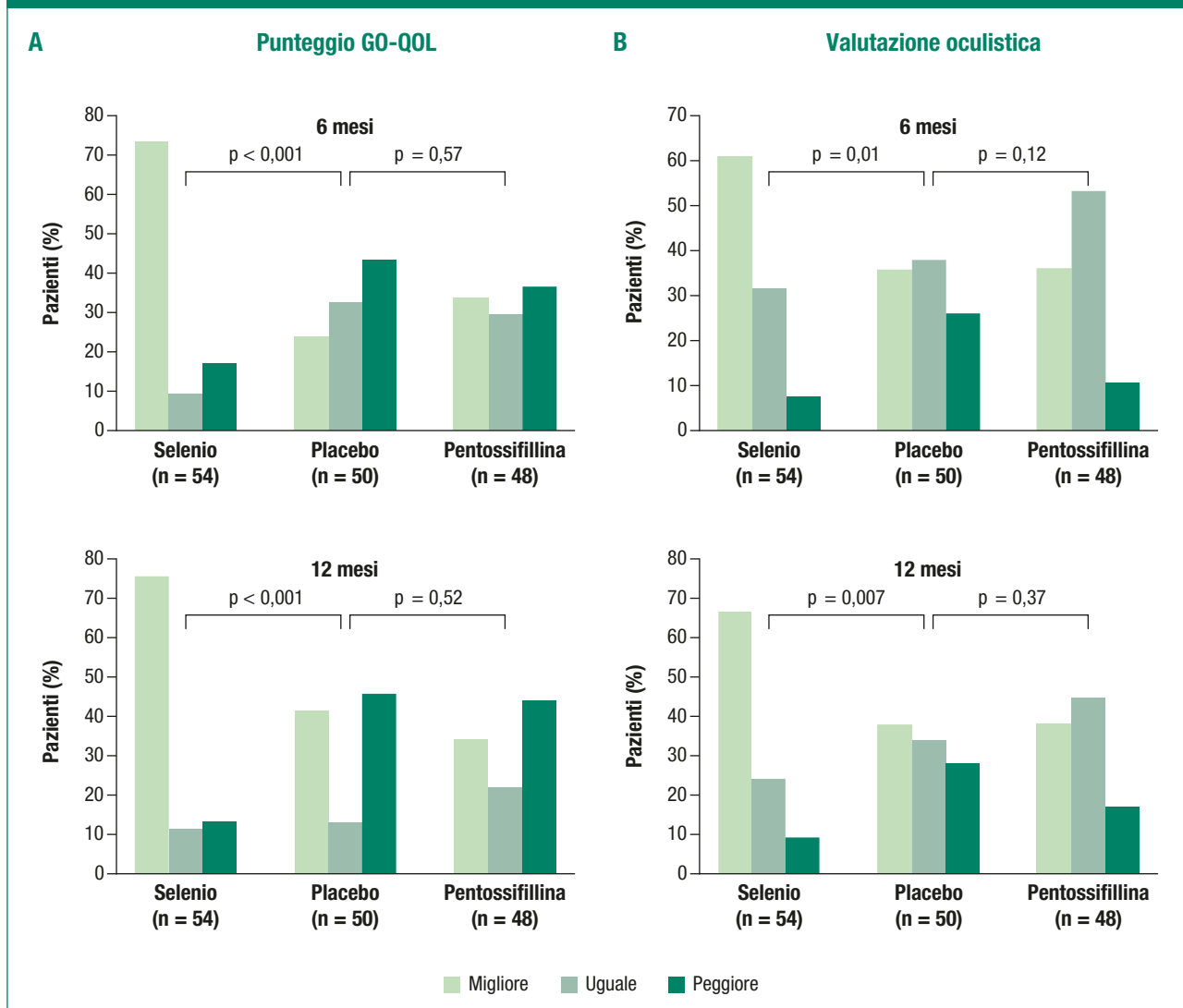
I ricercatori hanno valutato una serie di parametri: la qualità della vita, mediante il questionario autosomministrato specifico per l'orbitopatia di Graves (GO-QOL), e la funzionalità visiva globale, inclusiva di una serie di parametri (apertura della rima palpebrale, coinvolgimento dei tessuti molli o dei muscoli, esoftalmo e acuità visiva). Inoltre, sono stati valutati il *Clinical Activity Score* (un punteggio numerico da 0 a 7 che valuta il grado di attività della malattia, con 0 = assenza di attività e 7 = massima attività) e il *Gorman Diplopia Score* (che valuta il grado di diplopia, suddividendola in assente, intermittente, incostante e costante). La valutazione effettuata dopo 6 mesi di trattamento ha dimostrato che, rispetto al placebo, la somministrazione di selenio, e non quella di pentosifillina, è associata a un miglioramento della qualità della vita ( $p < 0,001$ ), a un minore coinvolgimento oculare ( $p = 0,01$ ) e

a un rallentamento della progressione della GO ( $p = 0,01$ ). Dallo studio si evince infine che gli effetti dimostrati persistono anche dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia. Il selenio svolge, dunque, una funzione preventiva sulla progressione della GO, senza al contempo evidenziare alcun effetto collaterale (Figura 1).

Sebbene non sia stato ancora dimostrato, l'integrazione con il selenio potrebbe essere utile anche nei pazienti che hanno una GO lieve e attiva e sono trattati con radioiodio o sottoposti a tiroidectomia.

In generale, nei pazienti con GO lieve-moderata, il trattamento dell'ipertiroidismo è indipendente dalla presenza o assenza della GO e gli steroidi, a basse dosi, per via orale e per breve periodo devono essere somministrati a scopo profilattico solo nei pazienti trattati con radioiodio.

**Figura 1.** Il pannello A mostra i cambiamenti nei punteggi specifici per l'orbitopatia di Graves (GO) all'interno del questionario sulla qualità della vita (GO-QOL) a 6 mesi e a 12 mesi. Il questionario misura le limitazioni della funzione visiva (come conseguenza di diplopia, riduzione dell'acuità visiva o entrambe) e del funzionamento psicosociale (come conseguenza di un cambiamento nell'aspetto). Il pannello B mostra i cambiamenti a 6 e a 12 mesi nei risultati globali relativi alla valutazione oculistica effettuata da un oftalmologo non a conoscenza del trattamento assegnato. La qualità della vita e le valutazioni oculistiche sono state considerate migliorate, immutate o peggiorate in accordo a criteri predefiniti. Le differenze in percentuale sono state valutate utilizzando il test del  $\chi^2$  (tabelle di contingenza 3X2).



7. *I pazienti che hanno GO lieve e attiva e sono trattati con farmaci antitiroidei dovrebbero ricevere un'integrazione con selenio per 6 mesi (1, 0000).*
8. *La modalità di trattamento dell'ipertiroidismo in pazienti con GO lieve e attiva deve essere scelta indipendentemente dalla GO (1, 0000).*

#### **Raccomandazione 9: GO lieve e inattiva**

È improbabile che il trattamento per l'ipertiroidismo in questi pazienti abbia effetti sulla GO e dovrebbe essere quindi scelto indipendentemente. In caso di terapia con radioiodio, la profilassi steroidea è indicata quando vi siano ulteriori fattori di rischio di progressione della GO associata a radioiodio (soprattutto l'abitudine tabagica).

9. *La modalità di trattamento dell'ipertiroidismo in pazienti con GO lieve e inattiva deve essere scelta indipendentemente dalla GO (1, 0000).*

#### **Raccomandazioni 10-11: la GO moderatamente grave e attiva**

È condiviso che i pazienti con GO moderatamente grave e attiva debbano essere tempestivamente trattati con glucocorticoidi ad alte dosi per via endovenosa, perché la prognosi è inversamente correlata alla durata di malattia. Per quanto riguarda la scelta della terapia per l'ipertiroidismo vengono proposti due approcci: uno, conservativo, è basato sulla terapia con farmaci antitiroidei; l'altro propone l'ablazione tiroidea (tiroidectomia totale, radioiodio o TTA). Non sono però disponibili evidenze che dimostrino la superiorità dell'uno sull'altro.

10. *In pazienti con GO moderatamente grave e attiva, il trattamento della GO stessa dovrebbe essere prioritario e l'eutiroidismo dovrebbe essere prontamente ripristinato e mantenuto stabilmente (1, 0000).*
11. *In pazienti con GO moderatamente grave e attiva, dovrebbero essere disegnati studi clinici randomizzati per stabilire se sia più favorevole l'approccio conservativo o ablativo per l'outcome a lungo termine della GO (1, 0000).*

#### **Raccomandazione 12: la GO moderatamente grave e inattiva**

In questi pazienti il trattamento dell'ipertiroidismo deve essere indipendente dalla GO. In caso di trattamento con radioiodio, la profilassi steroidea può essere evitata a meno che non siano presenti altri fattori di rischio. È comunque raccomandato un attento follow-up in questi pazienti.

12. *In pazienti con GO moderatamente grave e inattiva, il trattamento dell'ipertiroidismo deve essere indipendente dalle manifestazioni residuali della GO (1, 0000).*

#### **Raccomandazione 13: la GO a rischio perdita della visione (sight-threatening)**

La GO che pone a rischio di perdita della visione è un'emergenza endocrinologica. I pazienti dovrebbero essere immediatamente trattati con glucocorticoidi per via endovenosa e, se inefficaci, con orbitotomia decompressiva. L'ipertiroidismo deve essere ripristinato con farmaci antitiroidei ed eventuali terapie ablative devono essere prese in considerazione una volta risolta la GO.

13. *Pazienti ipertiroidei con GO sight-threatening dovrebbero essere trattati con farmaci antitiroidei finché la neuropatia ottica distiroidea o l'ulcerazione della cornea non sia curata e la GO sia inattiva (1, 0000).*

#### **Per approfondire**

Bartalena L, Macchia PE, Marcocci C, et al. Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 481-7

Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al.; European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the Course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920-31