Oftalmopatia Basedowiana: cosa c'è di nuovo?

Silvia Caprioli

UOC Endocrinologia – Prof. V. Toscano

Ospedale S. Andrea ROMA

CONVEGNO MACROREGIONALE
AME DAY
20/21 MAGGIO 2016

2008

Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO

Luigi Bartalena[1], Lelio Baldeschi[1], Alison Dickinson[2], Anja Eckstein[3], Pat Kendall-Taylor[4], Claudio Marcocci[5], Maarten Mourits[6], Petros Perros[7], Kostas Boboridis[8], Antonella Boschi[9], Nicola Currò[10], Chantal Daumerie[11], George J Kahaly[12], Gerasimos E Krassas[13], Carol M Lane[14], John H Lazarus[15], Michele Marinò[5], Marco Nardi[16], Christopher Neoh[2], Jacques Orgiazzi[17], Simon Pearce[18], Aldo Pinchera[5], Susanne Pitz[19], Mario Salvi[20], Paolo Sivelli[21], Matthias Stahl[22], Georg von Arx[23] and Wilmar M Wiersinga[24]

2016

The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy

Luigi Bartalena[a] Lelio Baldeschi[b] Kostas Boboridis[c] Anja Eckstein[d] George J. Kahaly[e] Claudio Marcocci[f] Petros Perros[g] Mario Salvi[h] Wilmar M. Wiersinga[i]
on behalf of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)

DIAGNOSI

Recommendation

We recommend that primary-care physicians, general practitioners, general internists and specialists should refer patients with GO to combined thyroid-eye clinics or specialized centers providing endocrinological and ophthalmological expertise – except for the mildest cases improving with normalizing thyroid status and local lubricants.

(1, ØØOO)

INVIARE i pazienti con GO
IN CENTRI MULTIDISCIPLINARI O SPECIALIZZATI
(endocrinologi ed oculisti esperti)
AD ECCEZIONE DELLE FORME LIEVI….

ATTIVITÀ CLINICA

SEVERITÁ

- **UTILIZZARE CRITERI STANDARDIZZATI**
  - NOSPECS
  - CLASSIFICAZIONE EUGOGO

CLINICAL ACTIVITY SCORE (CAS)

CAS ≧3 GO ATTIVA

CAS<3 GO INATTIVA

GO LIEVE

GO MODERATA-SEVERA

GO CON ALTERAZIONE DEL VISUS

Clinical Activity Score

- ✓ DOLORE SPONTANEO RETROBULBARE
- ✓ DOLORE NELLO SGUARDO IN ALTO E IN BASSO

- ✓ IPEREMIA PALPEBRALE
- ✓ IPEREMIA CONGIUNTIVALE
- ✓ EDEMA PLICA/CARUNCOLA
- ✓ EDEMA PALPEBRALE
- ✓ EDEMA DELLA CONGIUNTIVA (CHEMOSI)

GO ATTIVA CAS≧3/7

Severità

No signs or syptoms

Only signs, no symptoms (apertura palpebrale)

Soft tissue involvment (edema/iperemia)

Proptosis (esoftalmo in mm.con esoftalmometro di Hertel)

Extraocular muscle involvment (duzioni in gradi, score soggettivo di diplopia intermittente, incostante, costante)

Corneal involvment (assente, cheratite puntata, ulcerazione)

Sight loss (DON) acuità visiva, visione dei colori, papilla ottica, campo visivo

Severità

CLASSIFICAZIONE EUGOGO

Lieve
Retrazione palpebrale < 2 mm
Coinvolgimento lieve dei tessuti molli
Esoftalmo < 3 mm
Diplopia assente o intermittente

Moderata-severa
Retrazione palpebrale ≧ 2 mm
Coinvolgimento moderato o severo dei tessuti molli
Esoftalmo ≧ 3 mm
Diplopia costante o incostante

Compromissione della funzione visiva
DON o ulcerazione corneale

TERAPIA

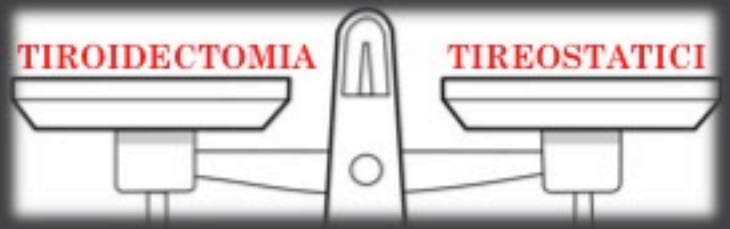
In TUTTI i pazienti con GO….

- EUTIROIDISMO
- TERAPIA TOPICA
- INTERRUZIONE FUMO

In TUTTI i pazienti con GO….

- **EUTIROIDISMO**
- TERAPIA TOPICA
- INTERRUZIONE FUMO

RIPRISTINO E MANTENIMENTO EUTIROIDISMO



RADIOIODIO → **RISCHIO AUMENTATO**
insorgenza o progressione GO (15-20% dei casi)

Finding	Type of study
No modification of natural history of GO with antithyroid drugs (possible indirect effect due to correction of hyperthyroidism)	Case-control prospective study
Risk of occurrence/progression of GO after radioiodine treatment in at-risk patients (preexisting GO, smoker, recent-onset GO)	Randomized clinical trial Randomized clinical trial Meta-analysis Retrospective study
Occurrence/progression of GO after radioiodine in at-risk patients is usually prevented by concomitant oral prednisone (steroid prophylaxis)	Randomized clinical trial Retrospective study Meta-analysis
No modification of natural history of GO after thyroidectomy	Case-control prospective study

LG 2016

Profilassi steroidea e Radioiodio: quale schema terapeutico?

- Dose iniziale di 0.3-0.5 mg/kg/die di prednisone per os
- Inizio dell'assunzione 1-3 giorni dopo la somministrazione dello iodio
- Riduzione graduale della dose nei 3 mesi successivi
- Durata del trattamento di 1-2 mesi ugualmente efficace

EUGOGO Consensus 2008

- Dosi di 0.2 mg/kg/die di prednisone per 6 settimane: ugualmente efficaci.

Bahn et al. ATA-AACE Guidelines. Thyroid 2011

LG 2016

ALTO RISCHIO

Fumo
Ipertiroidismo severo/recente insorgenza
TRAb elevati

- **PREDNISONE 0.3/0.5 mg/kg/die x 3 mesi**

BASSO RISCHIO
In assenza di fattori di rischio

- **PREDNISONE 0.2 mg/kg/die x 6 sett.**

GO inattiva?
No profilassi: se fattori di rischio assenti
no ipotiroidismo

In TUTTI i pazienti con GO….

- EUTIROIDISMO
- TERAPIA TOPICA
- INTERRUZIONE FUMO

Open Access Full Text Article

REVIEW

The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome

Cl Ophthalmology 2014

1 GHIANDOLA LACRIMALE (TSH-R) → iposecrezione lacrimale

2 RETRAZIONE PALPEBRALE → ESPOSIZIONE SUPERFICIE OCULARE ← PROPTOSI

ESPOSIZIONE SUPERFICIE OCULARE →

- INADEGUATA DISTRIBUZIONE LACRIMALE
- EVAPORAZIONE LACRIMALE → OSMOLARITÀ LACRIMALE →

ALTERAZIONE CELLULE EPILELIO CORNEALE

TERAPIA TOPICA

Lacrime artificiali:

SENZA CONSERVANTI
azione OSMOPROTETTIVA
più volte al giorno

Emolliente con tempo di ritenzione lungo SODIO IALURONATO

Gel ed unguenti:

protezione notturna

In TUTTI i pazienti con GO….

- EUTIROIDISMO
- TERAPIA TOPICA
- INTERRUZIONE FUMO

FUMO

Recommendation
We recommend that physicians urge all patients with Graves' hyperthyroidism, irrespective of the presence/absence of GO, to refrain from smoking, if necessary with the help of specialized smoking cessation programs or clinics.
(1, ØØØO)

SOSPENSIONE DEL FUMO NEI PAZIENTI CON IPERTIROIDISMO DI GRAVES

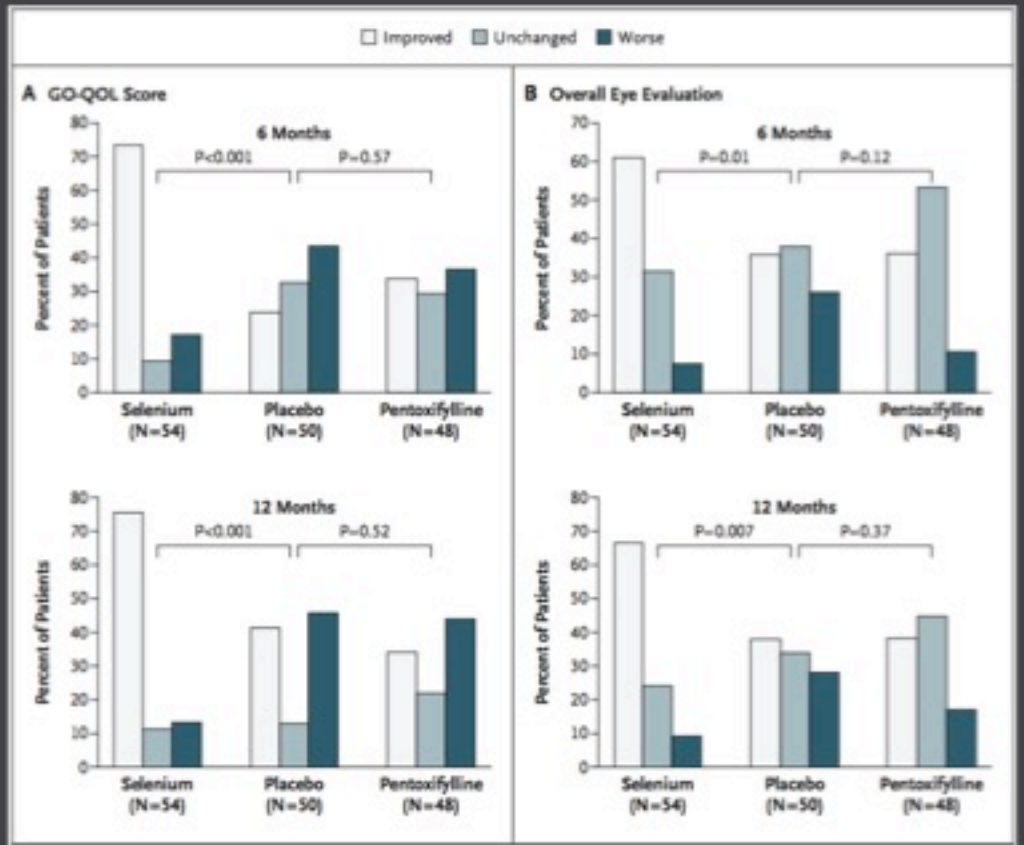
FORME LIEVI *ATTIVE*

- "Wait and see"
- Terapia topica
- Terapia specifica se ridotta QoL

- **Selenio**

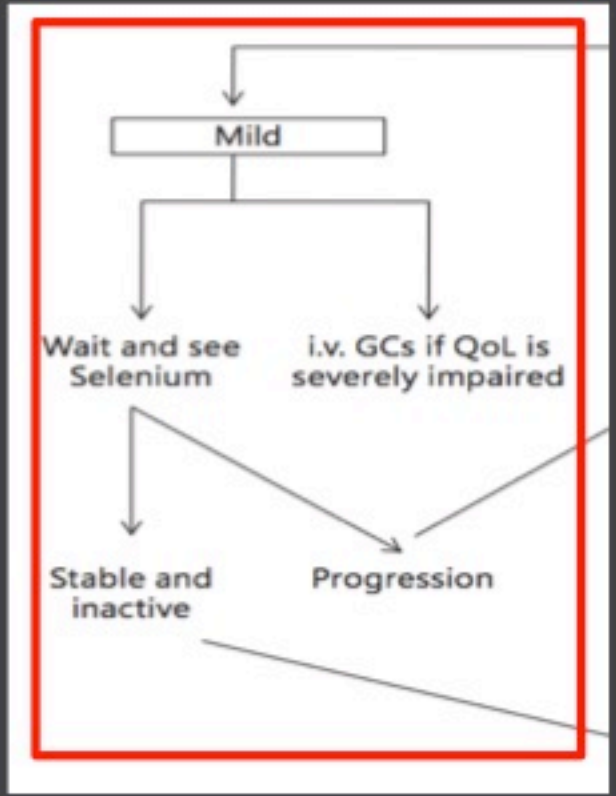
We recommend that a 6-month selenium supplementation be given to patients with mild GO of relatively short duration, because it improves eye manifestations and QoL and prevents GO progression to more severe forms.
(1, ØØØO)

Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy



Marcocci 2011

FORME LIEVI


Mild
Wait and see
Selenium
i.v. GCs if QoL is
severely impaired
Stable and
inactive
Progression

1. Ha riscontrato limitazioni nell'uso della bicicletta?

(non uso mai la bicicletta)

2. Ha riscontrato limitazioni nella guida dell'auto?

(non guido automobili)

3. Ha avuto difficoltà a camminare dentro casa?

4. Ha avuto difficoltà a camminare per strada?

5. Ha avuto difficoltà nella lettura?

6. Ha avuto difficoltà a guardare la televisione?

7. Ha riscontrato limitazioni per ciò che concerne hobby e tempo libero?

(esempi:.....)

8. Ha avuto difficoltà a soddisfare un Suo desiderio a causa dell' OTC?

9. Pensa che il Suo aspetto sia cambiato a causa dell'OTC?

10. Pensa di attirare l'attenzione della gente per strada a causa del suo aspetto?

11. Pensa che a causa dell'OTC il prossimo nutra verso di Lei sentimenti negativi?

12. Pensa che a causa dell'OTC sia diminuito il senso di fiducia in se stessa/o?

13. Si sente socialmente esclusa/o a causa dell'OTC?

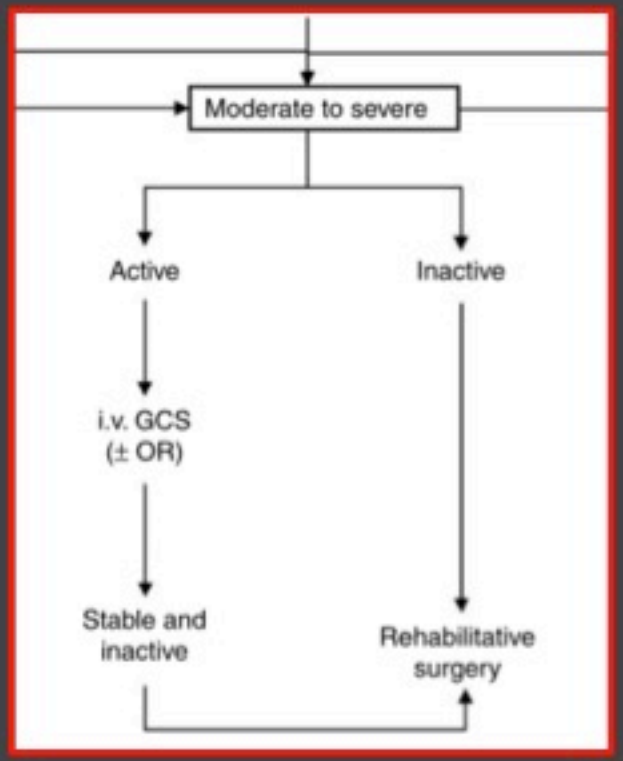
14. Pensa che l'OTC influenzi la Sua capacità a crearsi nuove amicizie?

15. Evita di farsi fotografare? (Ovvero il Suo desiderio di farsi fotografare è diminuito rispetto al periodo precedente l'OTC).

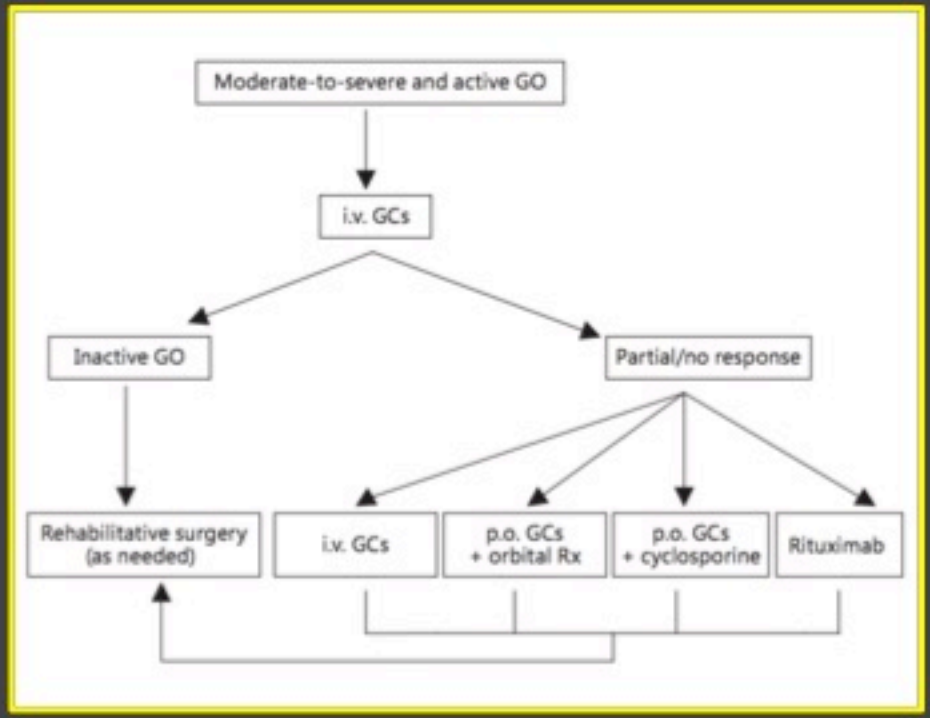
16. Tenta di camuffare il Suo aspetto da quando è insorta l'OTC?

Si, molto Si, poco No, per niente

FORME MODERATO-SEVERE *ATTIVE*



Consensus 2008



LG 2016

FORME MODERATO-SEVERE *attive*

Terapia di prima linea

Corticosteroidi e.v.

RISPOSTA ASSENTE O PARZIALE

Terapia di seconda linea

II ciclo corticosteroidi e.v.

Radioterapia + Corticosteroidi

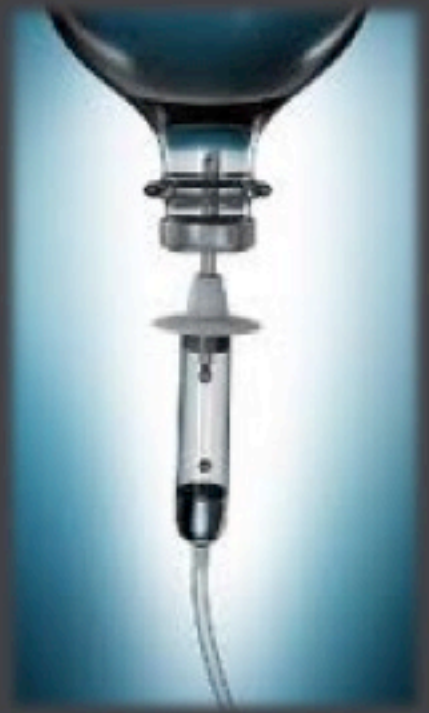
Ciclosporina + Corticosteroidi per os

Rituximab

FORME MODERATO-SEVERE
attive

Terapia di prima linea

CORTICOSTEROIDI EV



Intravenous Glucocorticoids for Graves' Orbitopathy: Efficacy and Morbidity

S. Zang, K. A. Ponto, and G. J. Kahaly

2011

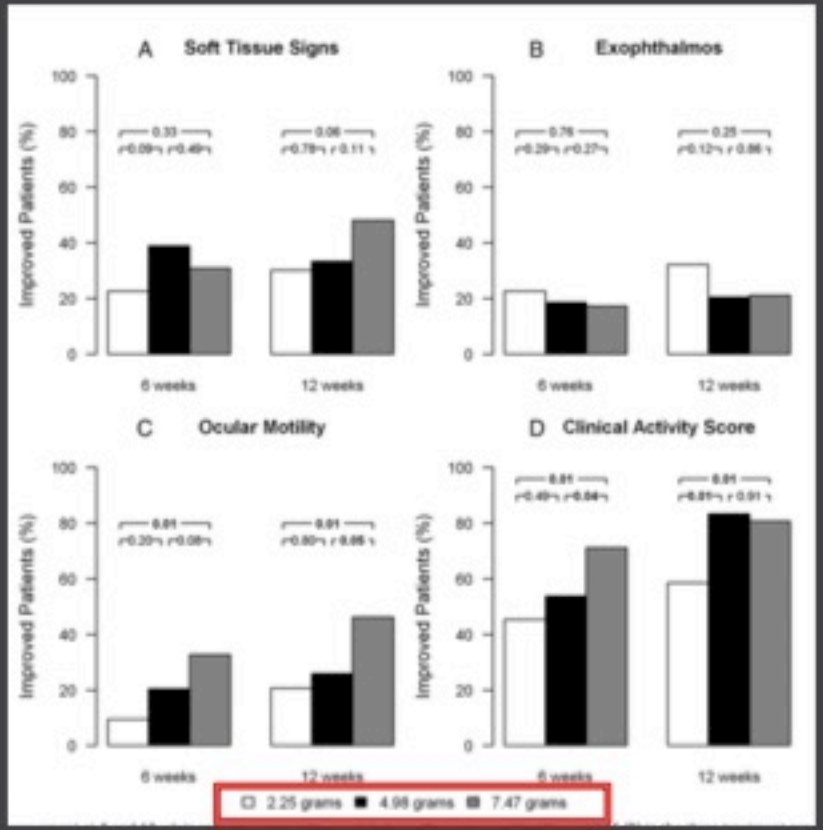
- Trials
- Meta-analyses
- Reviews

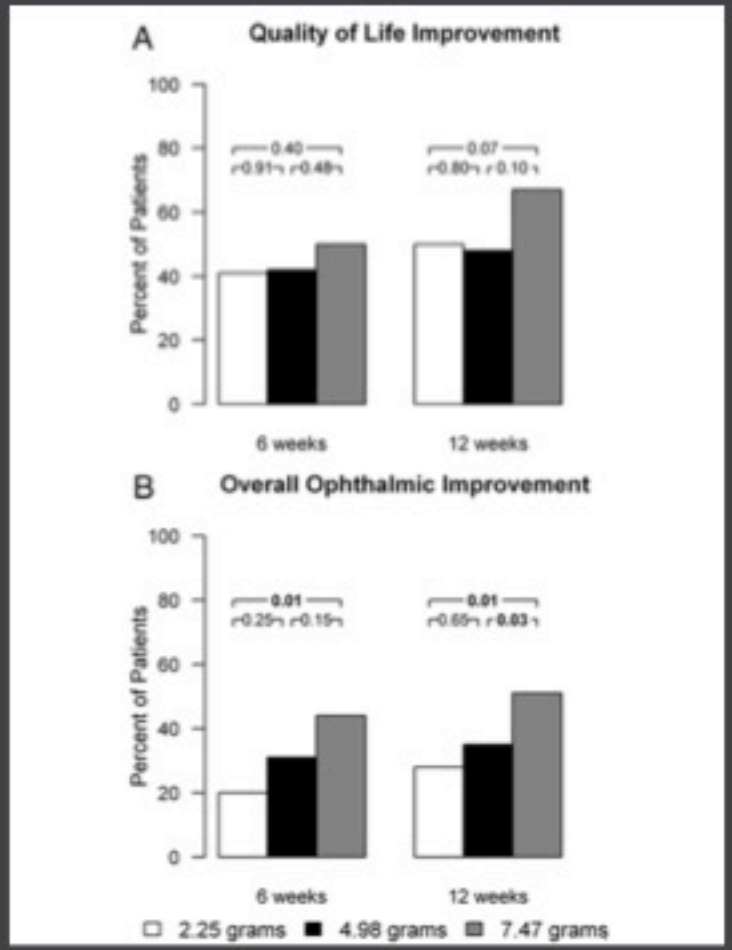
Percentuale di risposta: 80%

Maggiore efficacia e minori effetti avversi rispetto a CCS per os.

Numerous randomized trials and meta-analyses (9, 10, 21, 70, 79) have proven the beneficial effect of glucocorticoids in GO. Systemic glucocorticoids are strongly recommended based on evidence, primarily in the clinically active inflammatory stage of the disease, and are actually regarded worldwide as the first-line treatment. Oral glucocorticoids are effective and widely used, and they represent a valid, but probably less effective, alternative to iv glucocorticoids. Current evidence demonstrates the efficacy of iv pulses in decreasing disease activity in patients with active and severe GO. The response rate of this therapeutic regimen is approximately 80%. Intravenous glucocorticoids have a statistically significant advantage over oral treatment and cause significantly fewer adverse events. Intravenous glucocorticoids should preferably be administered in centers with appropriate expertise. The currently recommended treatment for patients with active and moderate to severe GO (9, 10, 17) is a course of 0.5 g of methylprednisolone iv once weekly for 6 wk, followed by 0.25 g/wk for 6 wk (cumulative dose, 4.5 g). If there is negative clinical response, iv glucocorticoid treatment may be stopped after 6 wk of 0.5 g/wk dosing. Although effective, this treatment may be accompanied with major side effects related to preexisting diseases, dose, and treatment schedule. Thus, careful patient selection and monthly monitoring during treatment are necessary. The total cumulative dose of iv glucocorticoids should not exceed 8 g, and single doses should preferably not be administered on consecutive days.

Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy





Bartalena et al. EUGOGO 2012

CORTICOSTEROIDI E.V.

DOSE TOT. < 8 g

Terapia di prima linea

Metilprednisolone DOSE tot. **4.5 g**
500 mg/settimana per 6 settimane
250 mg/settimana per 6 settimane

SCHEMA BASE

Metilprednisolone DOSE tot. **7.5 g**
750 mg/settimana per 6 settimane
500 mg/settimana per 6 settimane

SCHEMA DOSAGGIO ELEVATO

QUANDO SOSPENDERE I GLUCOCORTICOIDI?

- RISCHI /BENEFICI
- RISPOSTA PRECOCE AL TRATTAMENTO (2 SETTIMANE ???)

Recommendation

We suggest that clinicians should monitor each individual patient receiving GC therapy for response to treatment and adverse effects. When side effects outweigh benefits, clinicians should consider withdrawal of GC treatment in favor of another modality or watchful monitoring.
(2, ØØOO)

What Are the Indications for Withdrawing GCs?

Some patients respond early to intravenous GCs, while others take longer. Anecdotal experience suggests that early (within 2 weeks) response may be predictive of long-term response to GCs. Current evidence suggests that intravenous GC pulse should not continue for more than 12 weeks and the cumulative dose of methylprednisolone should not exceed 8 g (recommendations 11 and 12), thus defining broad boundaries for safe use of high-dose intravenous GC pulse therapy. However, adverse effects of GCs vary between individuals [73] and often occur with the recommended regimens. Maintaining a balance between benefit and harm is an important task for clinicians supervising GC therapy and may change during the course of treatment. When the balance tips against continuation of GCs, the options are to discontinue medical therapy or consider another form of treatment.

FORME MODERATO-SEVERE *attive*

Terapia di prima linea

Corticosteroidi e.v.

RISPOSTA ASSENTE O PARZIALE

Terapia di seconda linea

II ciclo corticosteroidi e.v.

Radioterapia + Corticosteroidi

Ciclosporina + Corticosteroidi per os

Rituximab

RADIOTERAPIA + CCS

Dose totale 20 Gray in 10 frazioni da 2 Gray

Efficacy and Safety of Orbital Radiotherapy for Graves' Orbitopathy

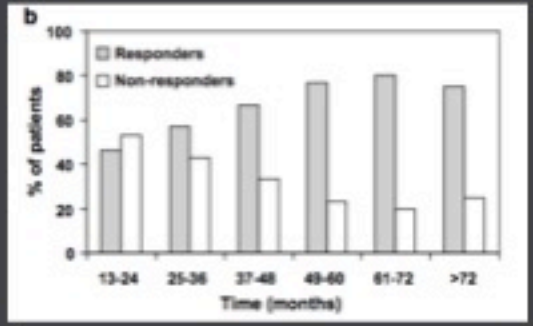
Maria Laura Tanda and Luigi Bartalena 2012

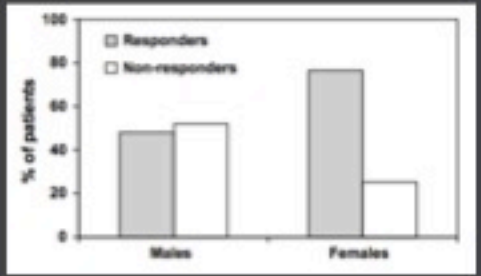
Long-term outcome of Graves' orbitopathy following high-dose intravenous glucocorticoids and orbital radiotherapy

E. Sisti · F. Menconi · M. Leo · M. A. Profilo · T. Mautone · B. Mazzi · R. Rocchi · F. Latrofa · M. Nardi · P. Vitti · C. Marcocci · M. Marinò 2015

TABLE 3. Key points of OR for GO

- OR cannot prevent progression of mild GO to more severe forms of GO.
- OR should not be employed in patients with inactive GO.
- Efficacy of OR is mainly on eye motility and, to a lesser extent, on soft tissue changes. Efficacy on dysthyroid optic neuropathy is uncertain. It is ineffective on exophthalmos.
- Combination of OR and oral GCs is more effective than either treatment alone.
- Evidence that the combination of OR and iv GCs is more effective than iv GCs alone is lacking. However, this combination might represent a valid option for patients with resistant or recurrent active GO after a first course of iv (or oral) GCs.
- OR is safe but should be avoided in patients with diabetic retinopathy or severe hypertension as well as in patients younger than 35 yr of age.





CICLOSPORINA

Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study.

Kahaly 1989

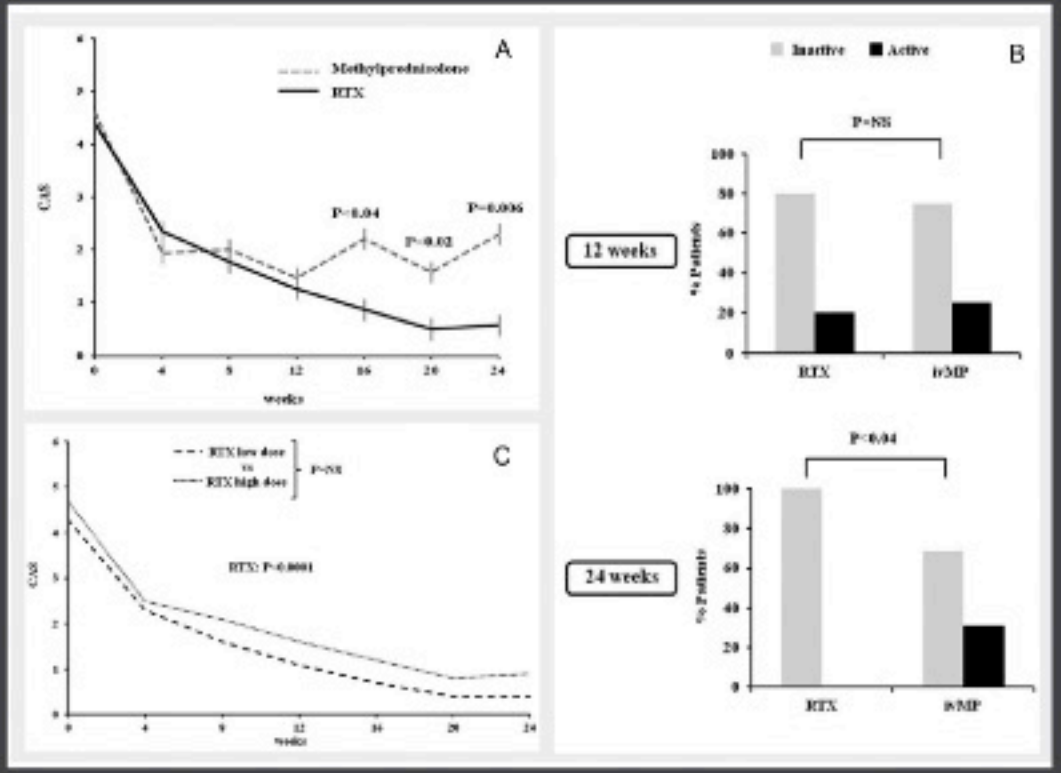
Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy.

Prummel 1989

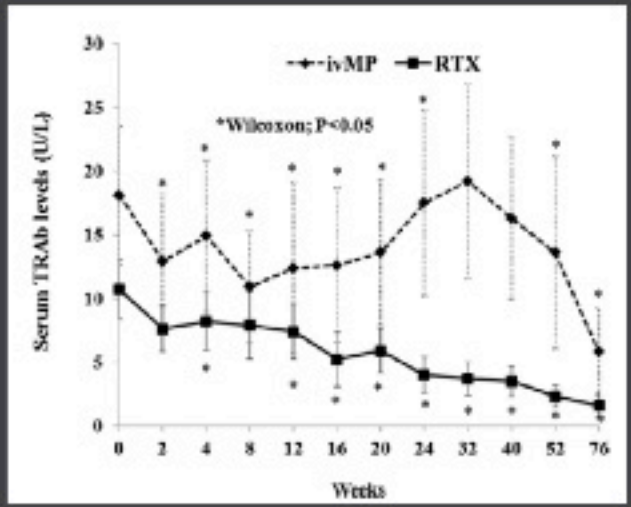
CICLOSPORINA	+	PREDNISONE
5 mg/kg/die 2-3 mg/kg/die (mantenimento)		20 mg/die

RITUXIMAB

Anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene CD20 dei linfociti B



- Trial clinico randomizzato controllato in doppio cieco
- Pazienti con GO moderato-severa attiva



Salvi et al., JCEM 2015

FORME MODERATO-SEVERE *attive*

Terapia di prima linea

Corticosteroidi e.v.

DOSE TOT. < 8 G

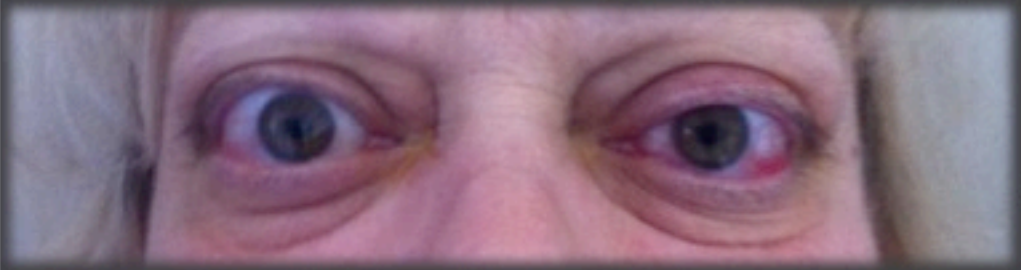
RISPOSTA ASSENTE O PARZIALE

Terapia di seconda linea

- II ciclo corticosteroidi e.v.
- Radioterapia + Corticosteroidi
- Ciclosporina + Corticosteroidi per os
- Rituximab
- Monitoraggio vigile

Terapia di seconda linea

Edema palpebrale
Iperemia congiuntivale
Iperemia palpebrale
Chemosi



ATTIVITÀ CLINICA
O
CONGESTIONE VASCOLARE?

Terapia di seconda linea

Recommendation

We recommend shared decision-making as an appropriate approach to select a second-line therapy in patients with moderate-to-severe and active GO.
(1, ØØOO)

FORME MODERATO-SEVERE *inattive*

CHIRURGIA RIABILITATIVA

1. Chirurgia decompressiva
2. Chirurgia muscolare
3. Chirurgia palpebrale

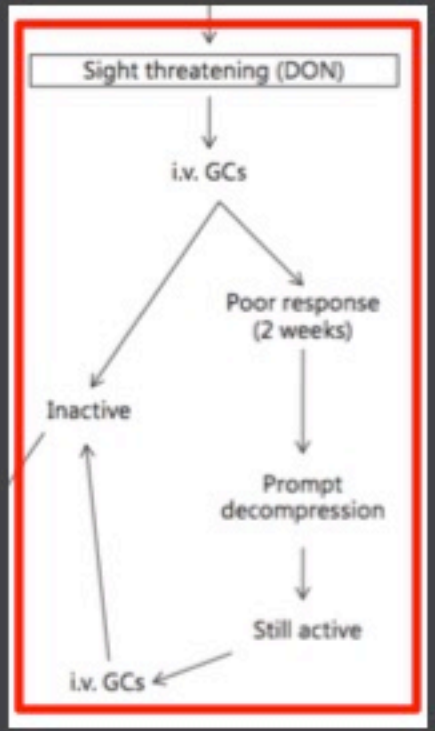
FORME con COMPROMISSIONE della FUNZIONE VISIVA

NEURITE OTTICA DISTIROIDEA (DON)

GRAVE COMPROMISSIONE DELLA CORNEA:

ALTERAZIONI EPITELIALI O STROMALI
DESCEMETOCELE
FRANCA PERFORAZIONE

FORME con COMPROMISSIONE della FUNZIONE VISIVA



FORME con COMPROMISSIONE della FUNZIONE VISIVA

NEURITE OTTICA

METILPREDNISOLONE 1000 o 500 mg/die in 3 giorni consecutivi o a giorni alterni nella prima settimana

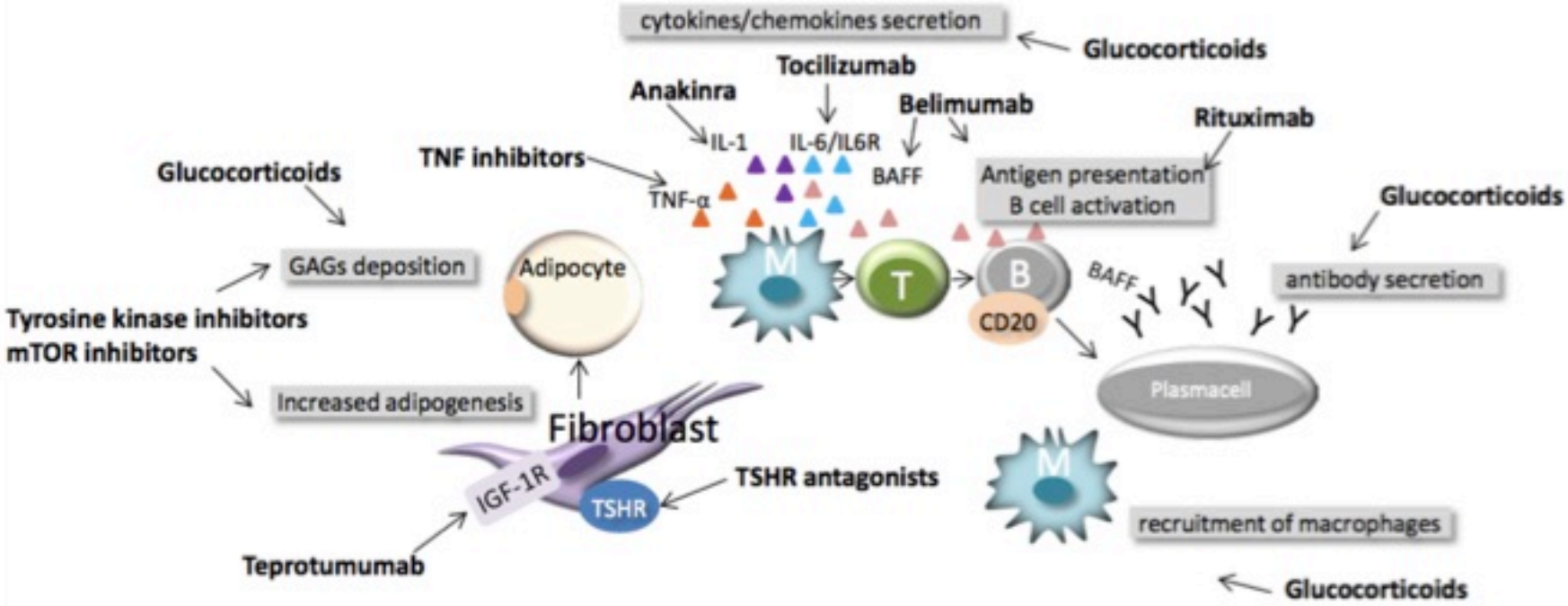
→ 

Prosecuzione CCS

↓  entro 2 settimane

DECOMPRESSIONE IN URGENZA

NUOVE PROSPETTIVE.....



Salvi, EJE 2016

GRAZIE

Special Thanks

Dott. Salvatore Monti

Dott.ssa Alfonsina Chiefari

Dott.ssa Sara Morgante