

LINEE GUIDA EUGOGO PER LA GESTIONE MEDICA DELL'ORBITOPATIA DI GRAVES

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Dopo 5 anni dalla pubblicazione da parte delle società scientifiche ETA/EUGOGO delle Linee Guida (LG) per la gestione dell'Orbitopatia di Graves (GO), nel 2021 sono state pubblicate le nuove LG dell'EUGOGO, focalizzando l'attenzione sulla gestione medica dell'orbitopatia, considerando i numerosi studi pubblicati in merito alle nuove terapie biologiche per il trattamento delle forme moderato-severe attive di GO.

CLASSIFICAZIONE DI GO

La decisione di trattare una GO si basa su attività clinica, severità e durata della malattia, considerando che i trattamenti anti-infiammatori/immuno-soppressivi sono meno efficaci dopo 18 mesi di malattia.

Raccomandazione 1

Ai fini di un'adeguata scelta terapeutica, è necessario classificare la GO, definendo la presenza di attività clinica (*Clinical Activity Score - CAS*) e il grado di severità (lieve, moderata-severa, con compromissione visiva) attraverso criteri di valutazione standardizzati. È raccomandato, come per le precedenti LG, l'utilizzo routinario nella pratica clinica di un questionario per la valutazione della qualità della vita (QoL), reperibile in varie lingue (anche in italiano) e facilmente scaricabile sul sito EUGOGO.

Attività

Si riporta la valutazione a 7 punti dell'attività clinica (tabella 1).

Tabella 1 Valutazione dell'attività (Clinical Activity Score - CAS)
<ul style="list-style-type: none"> • Dolore orbitario spontaneo • Dolore nei movimenti oculari • Iperemia delle palpebre • Edema delle palpebre • Iperemia della congiuntiva • Edema della plica e/o della caruncola • Chemosi
<p>A ciascun elemento viene assegnato un punto sulla base della presenza o assenza dello stesso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAS < 3 = GO inattiva • CAS ≥ 3 = GO attiva

Vi è anche la classificazione a 10 punti che include, oltre ai criteri presenti in tabella 1, altri tre criteri che vengono valutati nel *follow-up*:

- incremento dell'esoftalmo ≥ 2 mm;
- riduzione dei movimenti oculari in tutte le direzioni ≥ 8°;
- riduzione dell'acuità visiva negli ultimi 1-3 mesi.

La classificazione a 10 punti è utile a valutare una recente progressione della GO, e quindi la sua attività, dopo la prima valutazione che viene eseguita con CAS a 7 punti (tabella 1).

Severità

È raccomandato l'utilizzo della classificazione EUGOGO (tabella 2) per valutare il grado di severità (lieve, moderata-severa, con compromissione visiva). Altri sistemi di valutazione, quali NOSPECS o VISA, possono essere di ulteriore supporto.



Tabella 2 Valutazione della severità (EUGOGO)	
Lieve: 1 o + dei seguenti	Retrazione palpebrale < 2 mm Coinvolgimento lieve dei tessuti molli Esoftalmo < 3 mm Diplopia assente/intermittente Coinvolgimento corneale responsivo ai farmaci
Moderata-severa: 2 o + dei seguenti	Retrazione palpebrale ≥ 2 mm Coinvolgimento moderato/severo dei tessuti molli Esoftalmo ≥ 3 mm Diplopia incostante/costante
Compromissione della vista	Neuropatia ottica distiroidea (DON) Ulcerazione corneale

Raccomandazione 2

Si raccomanda l'invio dei pazienti con GO in centri specializzati, ove sia possibile una valutazione combinata da parte di endocrinologi e oculisti esperti, ad eccezione delle forme più lievi che mostrano un miglioramento nel tempo, soprattutto se associato al controllo dei fattori di rischio di progressione della GO e all'utilizzo della terapia topica.

MISURE GENERALI PER TUTTI I PAZIENTI: raccomandazioni 3-6

Controllo dei fattori di rischio per ridurre il rischio di comparsa e/o progressione della GO

- in tutti i pazienti con ipertiroidismo di Graves, indipendentemente dalla presenza o meno di GO, deve essere raccomandata l'abolizione dell'abitudine tabagica, anche facendo ricorso a centri specializzati, considerando che il **fumo di tabacco** è correlato a un maggior rischio di insorgenza, progressione e severità della patologia oculare;
- adeguato controllo della funzione tiroidea, con **ripristino** e **mantenimento** dell'**eutiroidismo** (sia l'ipertiroidismo che l'ipotiroidismo sono fattori di rischio per la GO) mediante farmaci tireostatici, tiroidectomia totale o radioiodio con adeguata profilassi steroidea. I tre approcci non hanno mostrato differenza sulla storia naturale della GO (vedi oltre);
- nel caso vi sia l'indicazione ad eseguire terapia radio-metabolica per la gestione dell'ipertiroidismo, al fine di evitare il peggioramento o l'insorgenza della GO, in particolare nei fumatori e nei pazienti con ipertiroidismo severo (TRAb elevati) o con durata di malattia < 5 anni, è opportuno intraprendere la **profilassi steroidea** con schemi differenti secondo il rischio individuale di progressione o insorgenza *de novo* di GO:
 - pazienti ad alto rischio (fumatori, alto titolo di TRAb, ipertiroidismo severo, pre-esistente GO): prednisone 0.3-0.5 mg/kg/die per 3 mesi;
 - pazienti a basso rischio: prednisone 0.2 mg/kg/die per 6 settimane;
- alti livelli di colesterolo (totale e LDL) sembrano un fattore di rischio emergente e potenziale per la GO, e la terapia con statine sembra ridurre il rischio di sviluppo della GO; pertanto, è necessario considerare l'uso delle **statine** per ridurre i valori di colesterolo in soggetti con GO o a rischio di sviluppare GO.

Trattamento locale

- In tutti i pazienti con GO è raccomandata la **terapia topica**, mediante l'utilizzo, più volte al giorno, di lacrime artificiali, ad azione osmo-protettiva, contenenti emollienti con tempo di ritenzione lungo (sodio ialuronato). L'utilizzo di gel e unguenti di notte garantisce una protezione maggiore nel caso in cui vi sia lagofalmo.
- L'iniezione di tossina botulinica nel muscolo elevatore può ridurre l'apertura palpebrale.

GESTIONE DELLA GO LIEVE: raccomandazioni 7-8

Nessuna differenza con le precedenti LG. In particolare, nel caso di GO lieve, in cui si verifica risoluzione spontanea nella maggior parte dei pazienti, si raccomandano:

- intervento sui fattori di rischio;
- terapia topica;
- supplementazione di selenio per 6 mesi: selenio-metionina 100 µg/die.

In caso di considerevole compromissione della QoL, sono giustificate:

- nella forma attiva la terapia immuno- soppressiva a basse dosi;
- nella forma inattive la chirurgia riabilitativa.

GESTIONE DELLA GO MODERATA-SEVERA E ATTIVA

Raccomandazione 9: **Counseling**. È fondamentale discutere con il paziente in merito al tipo di strategia terapeutica (inclusa la necessità di eventuale chirurgia), spiegando adeguatamente rischi e benefici dei differenti trattamenti, ribadendo che la risposta iniziale al trattamento medico non è prevedibile.

Prima linea terapeutica (raccomandazioni 10-14)

Glucocorticoidi (GC) ev ad alte dosi

Si possono utilizzare due diversi schemi per la somministrazione di metilprednisolone:

- schema con **dose cumulativa di 4.5 g** (per la maggior parte delle forme di GO moderato-severe attive): 500 mg/settimana per 6 settimane, seguiti da 250 mg/settimana per 6 settimane;
- schema con **dose cumulativa di 7.5 g** (per le forme più gravi di GO moderato-severe attive con diplopia costante/incostante, severo coinvolgimento dei tessuti molli): 750 mg/settimana per 6 settimane, seguiti da 500 mg/settimana per 6 settimane.

La dose massima cumulativa raccomandata è di 8 g/ciclo. L'infusione va eseguita in 1-2 ore, in centri specializzati in grado di gestire eventuali complicanze. Necessario il monitoraggio degli enzimi epatici durante il trattamento. Utile la protezione dell'osso e l'assunzione di inibitori di pompa protonica durante il trattamento.

Controindicazioni assolute al trattamento: recente epatite virale, significativa disfunzione epatica, severe patologie cardio-vascolari e malattie psichiatriche.

Prima di intraprendere il trattamento, si raccomanda buon controllo dell'ipertensione arteriosa e del diabete mellito.

Nel caso in cui vi sia un deterioramento clinico/peggioramento dei segni oculari oppure una mancata risposta al trattamento di prima linea dopo le prime 6 settimane è necessario optare per la seconda linea terapeutica.

Micofenolato (raccomandazione 15)

Il micofenolato inibisce in maniera competitiva e reversibile l'inosina monofosfato deidrogenasi, causando riduzione nella produzione anticorpale da parte dei linfociti B e ha azione anti-proliferativa sia sulle cellule B che T; inibisce inoltre la proliferazione dei fibroblasti.

Basse dosi si sono dimostrate efficaci in monoterapia o in combinazione con GC ev, nel trattamento delle forme moderato-severe attive. Il frazionamento delle dosi permette di ridurre gli effetti collaterali gastro-intestinali.

La vera novità di queste LG è l'introduzione del micofenolato (sodico 0.72 g/die o mofetile 1 g/die), per 24 settimane, nello schema terapeutico con dose cumulativa di 4.5 g di metilprednisolone nel trattamento delle GO moderata-severa attiva. Il micofenolato va associato al metilprednisolone (nelle prime 12 settimane) e proseguito, in monoterapia, nelle successive 12 settimane. In Italia è disponibile il micofenolato mofetile in cp da 500 mg, da somministrare *bis in die*.

L'indicazione terapeutica del micofenolato è solo per la profilassi del rigetto acuto in pazienti trapiantati; pertanto, l'utilizzo del micofenolato nella GO è *off-label*, limitandone di fatto l'utilizzo nella pratica clinica. Il costo del trattamento è di circa 100 €/mese.

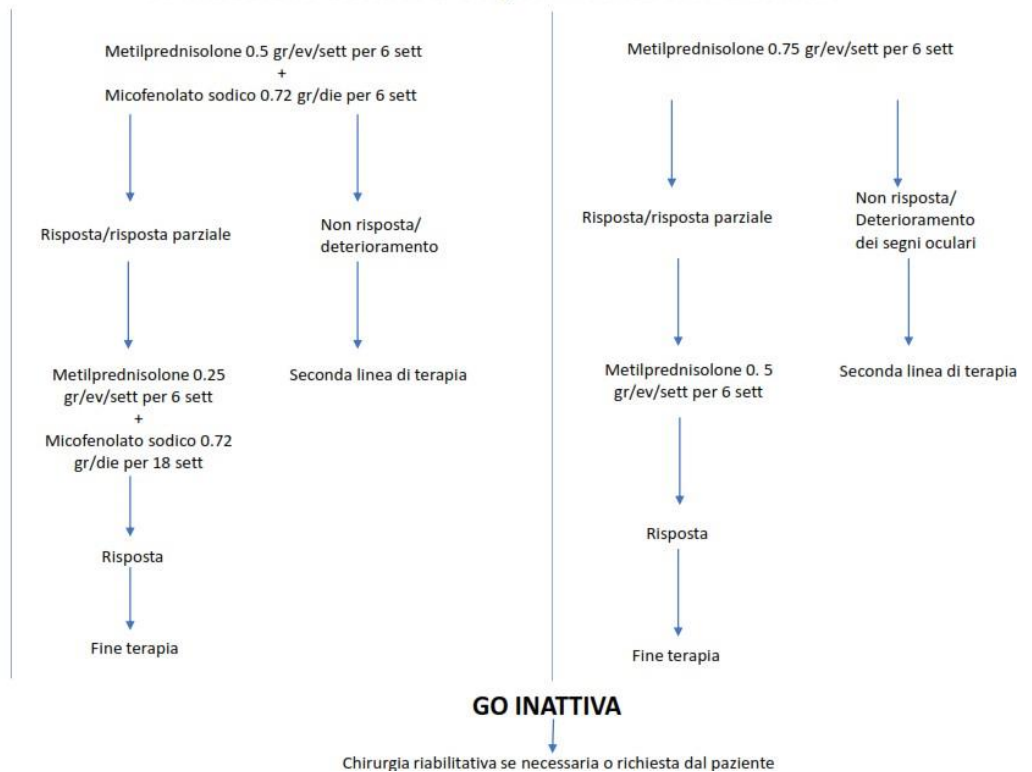
Glucocorticoidi locali

La somministrazione di GC locali (a livello para-bulbare o sotto-congiuntivale), a causa del rischio elevato di complicanze, può essere utilizzato solo in caso di controindicazioni al trattamento sistemico.

GO MODERATO-SEVERA ATTIVA, PRIMA LINEA TERAPEUTICA

Raccomandazioni generali

Indirizzare a centro di riferimento
Sospendere fumo
Trattare l'ipertiroidismo con farmaci anti tiroidei
Evitare l'ipotiroidismo iatrogeno



Seconda linea terapeutica

In caso di fallimento terapeutico dei GC (risposta parziale o inadeguata o recidiva alla sospensione), vengono riportate diverse opzioni.

- **Secondo ciclo di GC ev, rispettando** la dose cumulativa massima di 8 g/ciclo.
- **Radioterapia orbitaria (RT)** (raccomandazione 16), alla dose cumulativa di 20 Gy per orbita, con due schemi di frazionamento:
 - 10 dosi giornaliere da 2 Gy nell'arco di due settimane (più comunemente usato);
 - 1 Gy/settimana per 20 settimane.

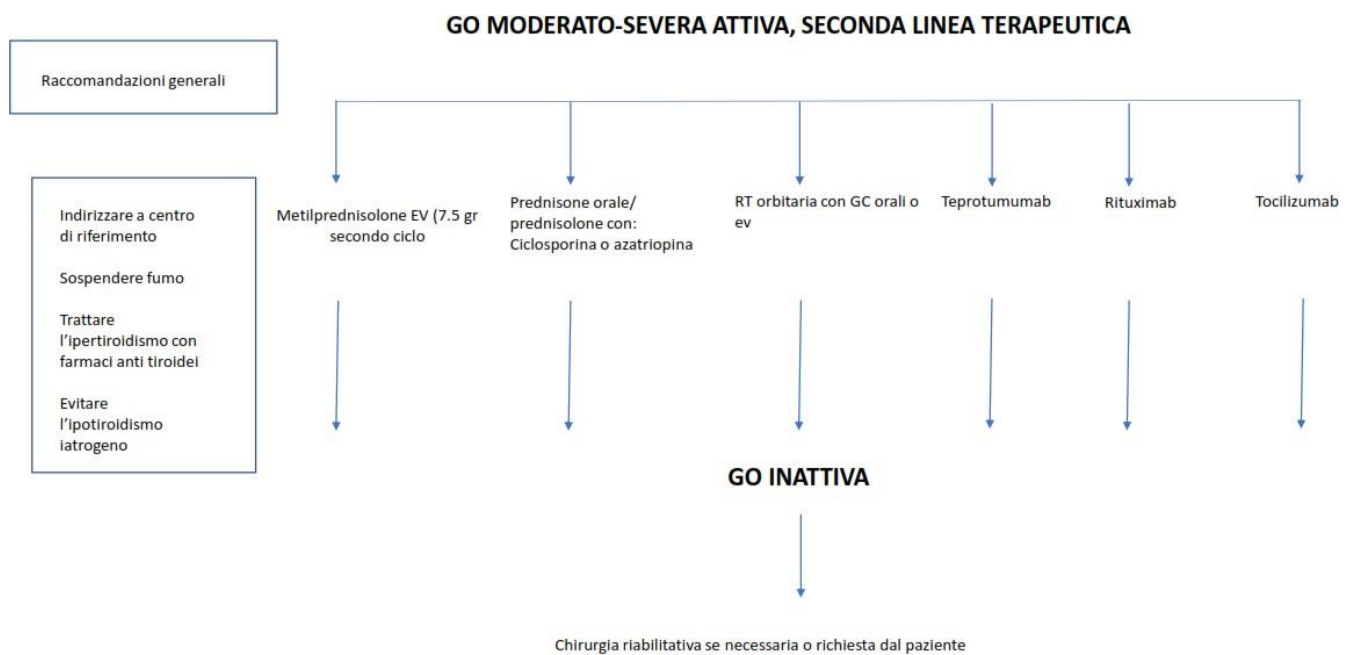
In associazione alla RT, è necessario somministrare la terapia con GC per prevenire la lieve e transitoria esacerbazione dei sintomi oculari. In tal senso, esistono dati consolidati sull'utilizzo di GC per *os*, mentre non vi sono ancora chiare evidenze sull'utilizzo dei GC ev. Comunque, è opinione degli esperti di questa LG, che la RT combinata con GC ev possa essere considerata nel trattamento di seconda linea, soprattutto in presenza di compromissione della muscolatura oculare e/o diplopia.

Controindicazioni:

- retinopatia diabetica o ipertensiva;
- età < 35 anni per il rischio cancerogeno (sebbene questo rischio sia remoto).
- **Ciclosporina** (raccomandazione 17): agente immuno-soppressivo che riduce la proliferazione delle cellule T e la secrezione di interleuchina-2. La combinazione di ciclosporina (dose iniziale 5-7.5 mg/kg/die) con GC per *os* (prednisolone 50-100 mg/die), ha mostrato maggiore efficacia e minor recidiva rispetto al solo trattamento con GC orale. Non ci sono però studi che confrontino la terapia con ciclosporina vs i GC ev. L'utilizzo nella GO è *off-label*.
- **Azatioprina** (raccomandazione 18): azione anti-proliferativa simile a quella del micofenolato, inefficace come singolo trattamento per la GO ma che sembra mostrare beneficio in combinazione con basse dosi di GC. Il principale beneficio sembra relativo al minor rischio di recidiva dopo sospensione del GC. L'utilizzo nella GO è *off-label*.

- **Teprotumumab** (raccomandazione 19), non presente nelle precedenti LG: nei fibroblasti e linfociti dell'orbita nei pazienti con GO è espresso il recettore per IGF-1, che forma un complesso con il TSH-R e ne media il segnale. Il teprotumumab è un anticorpo monoclonale che si lega alla porzione extra-cellulare del recettore di IGF-1 bloccandone l'azione, internalizzandolo e degradandolo, riducendone quindi l'espressione sulla superficie. Il teprotumumab è il primo farmaco approvato negli Stati Uniti per la GO, e sembra essere soprattutto efficace sulla proptosi. Non è disponibile in Italia. Il suo utilizzo è limitato dai pochi studi di confronto, dalla mancanza di dati di efficacia e sicurezza a lungo termine, dalla scarsa disponibilità e dal costo.
- **Rituximab** (raccomandazione 20): anticorpo monoclonale anti-CD20, è stato utilizzato alla dose di 1000 e 500 mg, ma si è osservata una completa deplezione delle cellule B già alla dose di 100 mg. Gli effetti collaterali più comuni a breve termine sono le reazioni correlate all'infusione, che possono essere mitigate utilizzando una pre-medicazione con anti-istaminico e idrocortisone. L'utilizzo nella GO è *off-label*.
- **Tocilizumab** (raccomandazione 21), non presente nelle precedenti LG: anticorpo monoclonale anti IL-6. L'IL6 agisce direttamente sugli adipociti orbitari, aumentandone il volume. Il beneficio della terapia con tocilizumab si ottiene soprattutto a carico dei segni infiammatori dei tessuti molli. L'utilizzo nella GO è *off-label*.

Va precisato che **non esistono dati in letteratura che dimostrino l'efficacia di questi trattamenti come seconda linea terapeutica**. L'efficacia, spesso non così evidente, di ogni singolo trattamento (ciclosporina, azatioprina, RT, teprotumumab, rituximab, tocilizumab) è stata valutata nella terapia di prima linea della GO moderata-severa attiva.



TERAPIA DELLA GO MODERATA-SEVERA IN FORMA INATTIVA

Nei pazienti in cui la GO determina un significativo impatto sulla funzione visiva e sulla QoL, deve essere proposta la **chirurgia riabilitativa**. In tal caso è prudente **attendere almeno sei mesi** durante i quali la malattia sia stabilmente inattiva.

Qualora sia necessario più di uno *step* chirurgico, è necessario rispettare una precisa sequenza:

1. decompressione orbitaria;
2. chirurgia muscolare;
3. chirurgia palpebrale.

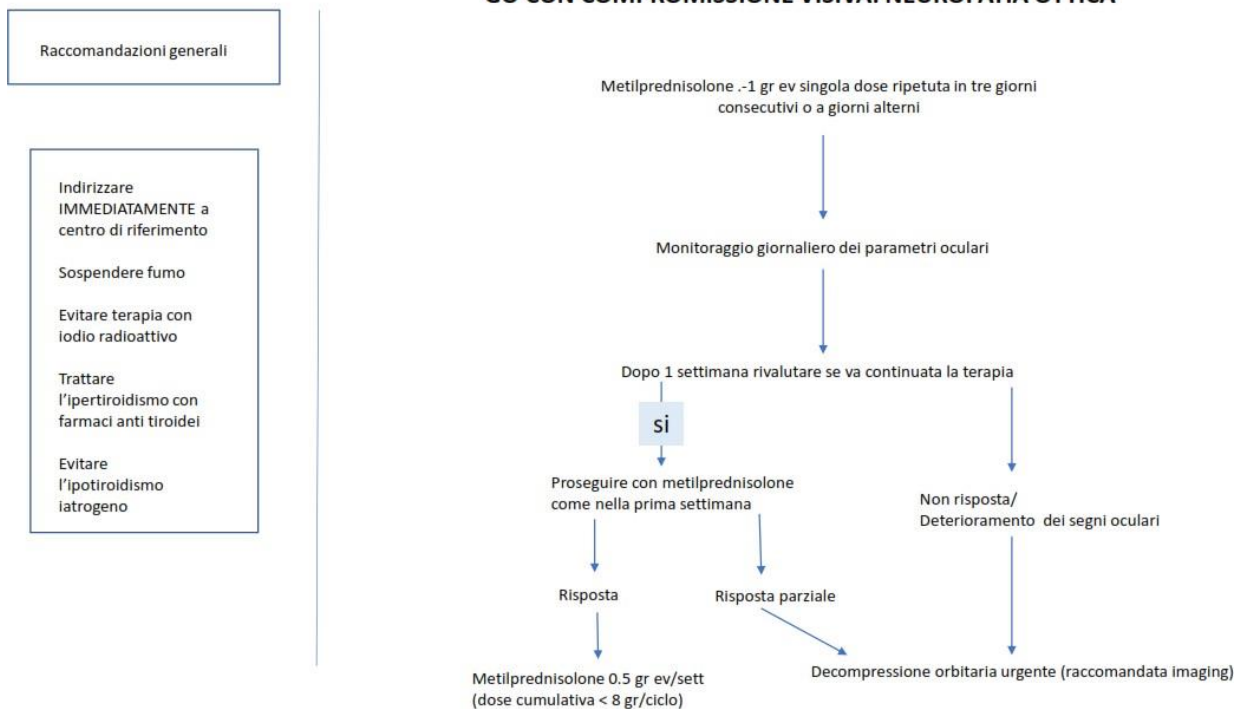
Viene inoltre ribadita l'importanza dell'invio del paziente in centri specializzati e il ricorso a chirurghi esperti.

TERAPIA DELLA GO CON COMPROMISSIONE VISIVA

La compromissione visiva è un'emergenza e può essere legata a severa esposizione della cornea, neuropatia ottica distiroidea (DON), sublussazione del globo oculare che stirando il nervo ottico causa neurite ottica acuta. In presenza di **DON**, la terapia di prima scelta è rappresentata dai **GC ev ad alte dosi** (500 o 1000 mg di metilprednisolone per 3 giorni consecutivi o a giorni alterni durante la prima settimana, con possibilità di ripetere tale schema nella seconda settimana). Se vi è scarsa risposta dopo 2 settimane, è raccomandato il ricorso alla chirurgia urgente (decompressione orbitaria), così come in presenza di pieghe coroideali o di sublussazione del globo oculare.

In caso di severa **esposizione corneale**, è necessario iniziare immediatamente una terapia medica e, se non sufficiente, intraprendere adeguate misure chirurgiche (blefarorrafia, tarsorrafia, recessione muscolare, ecc) per evitare l'ulcerazione corneale. Se questa compare, è raccomandato un trattamento chirurgico urgente.

GO CON COMPROMISSIONE VISIVA: NEUROPATIA OTTICA



TRATTAMENTO DELL'IPERTIROIDISMO NEI PAZIENTI CON GO (raccomandazioni 28-32)

L'ipertiroidismo può essere gestito con farmaci anti-tiroidei (tionamidi, ATD), iodio radioattivo o chirurgia. Quale sia il trattamento ottimale dell'ipertiroidismo nella GO resta un dilemma e non vi sono evidenze circa la superiorità di un trattamento rispetto ad un altro. L'uso degli ATD e la chirurgia non modificano la storia naturale della malattia. Il trattamento prolungato con ATD permette la normalizzazione della funzione tiroidea e il declino del titolo dei TRAb. È fondamentale **evitare di indurre l'ipotiroidismo** durante il trattamento.

La terapia con iodio radioattivo può causare comparsa e progressione di GO; questa possibilità può essere ridotta nei pazienti ad alto rischio attraverso la profilassi con basse dosi orali di prednisone, da iniziare in concomitanza con lo iodio, e attraverso la correzione rapida dell'ipotiroidismo iatrogeno.

- Nella **GO lieve o moderata-severa, inattiva da tempo e stabile** si può scegliere qualsiasi trattamento anche sulla base della preferenza del paziente, dopo adeguato *counseling*. Nei pazienti con GO moderato-severa, inattiva, va considerato l'utilizzo di GC per *os* in caso si opti per la terapia con iodio, in presenza di fattori di rischio di progressione della GO (vedi sopra: misure generali per tutti i pazienti).
- Se la **GO è lieve e attiva** è preferibile la terapia con ATD o chirurgia, sebbene la terapia radio-metabolica possa essere utilizzata in associazione con GC per *os*.
- Se la **GO è moderata-severa ea attiva** la gestione della GO è prioritaria e, pertanto, l'ipertiroidismo può essere controllato con gli ATD. In presenza di un gozzo voluminoso (> 50 mL), multi-nodulare, sintomatico o nel sospetto di una neoplasia tiroidea l'opzione terapeutica è chirurgica.

- Nel caso di **GO con compromissione della vista**, è prioritaria la gestione medica o chirurgica della GO e l'ipertiroidismo va controllato attraverso la terapia con ATD.

CONCLUSIONI

Le LG si concludono raccomandando la combinazione di GC ev con micofenolato nelle forme moderato-severe attive. Il vantaggio è rappresentato soprattutto dall'effetto immuno-soppressivo, che viene garantito anche nelle 12 settimane successive alla sospensione dei GC. In realtà, come già precisato, l'utilizzo del micofenolato nella pratica clinica, indicato per la prima volta in queste LG, è limitato perché il suo impiego è *off-label*. Va anche notato che, per mancanza di evidenze, l'uso del micofenolato è raccomandato, dalle attuali LG, solo nello schema di GC con dose cumulativa di 4.5 g e non in quello con dose cumulativa di 7.5 g, indicato nelle forme più gravi di GO moderato-severe attive (diplopia costante/incostante, severo coinvolgimento dei tessuti molli), dove l'effetto immuno-soppressivo del micofenolato dovrebbe, ipoteticamente, dare maggiori risultati.

Per quanto riguarda gli altri trattamenti, va precisato che nonostante in queste LG vengano ancora considerati ciclosporina e azatioprina, questi farmaci nella pratica clinica vengono oramai poco utilizzati, soprattutto nei centri di riferimento per la GO.

I nuovi farmaci biologici, teprotumumab, tocilizumab e rituximab, sembrano promettenti, ma non sono stati testati in ampi RCT rispetto ai GC ev, *standard* di cura per la GO moderata-severa attiva. Inoltre, le LG consigliano l'utilizzo di questi farmaci come seconda linea di trattamento, dopo il fallimento dei GC ev, ma non vi sono evidenze della loro efficacia in questo contesto. Va anche ribadito che il loro uso nella GO è *off-label*, limitandone di fatto l'utilizzo nella pratica clinica.

La RT è un trattamento eseguito da molti anni nella GO e sono presenti evidenze sicuramente maggiori dei farmaci biologici, sebbene non vi siano dati specifici sul suo utilizzo nel trattamento di seconda linea. In Italia la RT per la GO è eseguita in pochi centri, anche perché vi è poca disponibilità essendo comunemente ed ampiamente utilizzata in campo oncologico.

Infine, è auspicabile che, nonostante questa patologia sia relativamente rara, con il miglioramento delle conoscenze sulla patogenesi della GO, vengano promossi nuovi RCT per valutare l'efficacia e la sicurezza sia di farmaci già in uso che di nuove potenziali terapie, nel trattamento di prima e seconda linea della GO.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* [2021, 185: G43-67.](#)