

**TERAPIA DELL'ORBITOPATIA DI GRAVES**

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

**INTRODUZIONE**

La terapia dell'orbitopatia di Graves (OG) si fonda sulla severità e sull'eventuale presenza di attività clinica della patologia.

<b>SEVERITÀ</b>	
<b>OG lieve</b>	Retrazione palpebrale < 2 mm Coinvolgimento lieve dei tessuti molli Esoftalmo < 3 mm Diplopia assente o intermittente Coinvolgimento della cornea responsivo ai farmaci
<b>OG moderata-severa</b>	Retrazione palpebrale ≥ 2 mm Coinvolgimento moderato o severo dei tessuti molli Esoftalmo ≥ 3mm Diplopia incostante o costante
<b>OG con compromissione della vista</b>	Neuropatia ottica distiroidea (DON) Rottura corneale

<b>CLINICAL ACTIVITY SCORE (CAS)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolore orbitario spontaneo</li> <li>2. Dolore nei movimenti oculari</li> <li>3. Iperemia delle palpebre</li> <li>4. Edema delle palpebre</li> <li>5. Iperemia della congiuntiva</li> <li>6. Edema della plica e/o della caruncola</li> <li>7. Chemosi</li> </ol> <p><b>Presenza di attività clinica se CAS ≥ 3/7</b></p>

**TERAPIA DELL'OG DI GRADO LIEVE**

<b>OG LIEVE</b>
<i>Wait and see</i> Lacrime artificiali Gel oftalmici Selenio

La maggior parte dei pazienti ha un coinvolgimento oculare lieve e l'atteggiamento più idoneo da adottare in questi casi è quello del "wait and see", poiché questa forma tende spesso a migliorare spontaneamente e l'impiego di un trattamento specifico, quale glucocorticoidi o radioterapia, non sarebbe giustificato poiché i rischi sarebbero maggiori dei benefici.

Si possono mettere in atto delle **misure di supporto locale** per alleviare la sintomatologia e migliorare la qualità di vita:

- sintomi di irritazione corneale: lacrime artificiali durante il giorno e gel oftalmici durante la notte;
- lagofalmo: il paziente deve essere istruito circa il posizionamento di bende che mantengano la palpebra chiusa e impediscano l'esposizione corneale durante il sonno;
- edema peri-orbitario: può essere utile il sollevamento della testata del letto;
- fotofobia: uso di occhiali con lenti scure;
- diplopia lieve: si può fare uso di prismi per la correzione;
- retrazione palpebrale: l'iniezione di tossina botulinica può favorirne la riduzione, anche se temporanea.

In presenza di importante compromissione della qualità della vita può essere presa in considerazione l'ipotesi di un trattamento più specifico e aggressivo.

**Nei pazienti con OG lieve che devono sottoporsi a terapia con radioiodio per il trattamento dell'ipertiroidismo è consigliata una profilassi con basse dosi di glucocorticoidi, in particolare in presenza di OG attiva e di altri fattori di rischio.**

Un recente trial randomizzato, placebo-controllato e in doppio cieco, condotto dall'EUGOGO ha dimostrato che nei pazienti con OG di grado lieve, la somministrazione di **selenio** selenite (100 µg x 2 volte/die) migliora significativamente la qualità di vita, riduce il coinvolgimento oculare e rallenta la progressione della malattia, in assenza di eventi avversi.

È comunque importante un **regolare follow-up** di questi pazienti, considerato che nel 25% dei pazienti si ha una progressione verso la forma moderato-severa.

#### TERAPIA DELL'OG DI GRADO MODERATO-SEVERO

I trattamenti indicati per i pazienti con OG di grado moderato-severo sono: glucocorticoidi, radioterapia orbitaria e chirurgia. **La scelta è guidata dalla presenza o meno di attività clinica di malattia.**

OG MODERATA-SEVERA	
<b>Attiva</b>	Glucocorticoidi ev ad alte dosi ± Radioterapia
<b>Non attiva</b>	Chirurgia orbitaria: decompressione, ch. strabologica, ch. palpebrale

#### Glucocorticoidi

Il **razionale** per il loro utilizzo risiede nell'azione anti-infiammatoria e immuno-soppressiva.

Le **vie di somministrazione** sono: orale ed endovena (ev). La somministrazione ev è più efficace e tollerata molto meglio per quanto riguarda gli effetti collaterali degli steroidi ad alte dosi. La somministrazione locale (sub-congiuntivale o retro-bulbare) di steroidi non viene più utilizzata (inefficace, rischio di danno al globo oculare).

Non c'è ancora consenso sul **regime** da adottare: uno schema terapeutico comunemente usato e proposto dall'EUGOGO Consensus prevede la somministrazione, in monoterapia, di 500 mg di metilprednisolone ev una volta/settimana per 6 settimane e poi 250 mg una volta/settimana per altre 6 settimane. Un altro schema prevede 15 mg/kg di metilprednisolone ev per 4 cicli e successivamente 7.5 mg/kg per 4 cicli: ogni ciclo consiste di due infusioni a giorni alterni a intervalli di due settimane.

Importante è la **dose totale** di steroidi per ciclo di terapia: si consiglia la dose di 4.5 grammi di metilprednisolone per ciclo; le dosi maggiori (8 grammi) vanno riservati ai casi più gravi, anche se va tenuto presente che dosi maggiori si accompagnano a una maggiore prevalenza di effetti collaterali. Infatti, sono stati riportati casi severi di tossicità epatica acuta usando dosi molto alte di steroidi (12-16 grammi) mentre una dose cumulativa < 8 grammi sembrerebbe essere relativamente sicura. La ragione di questa **epatotossicità** non è nota, ma vi sono diverse possibili spiegazioni: epatite virale conseguente all'immuno-

soppressione, effetto tossico diretto sugli epatociti o epatite autoimmune precipitata da un'improvvisa riattivazione del sistema immunitario dopo la sospensione degli steroidi. Per questo motivo prima di iniziare il trattamento, al fine di escludere i pazienti a rischio, è necessaria una valutazione della morfologia epatica, dei marcatori virali e degli autoanticorpi. La funzionalità epatica va monitorata ogni 15-30 giorni durante il trattamento e fino a 15-30 giorni dopo la sua fine. Il controllo della funzione tiroidea dipende dalla malattia di base; nei pazienti con m. di Graves **il mantenimento di eutiroidismo è fondamentale per ottenere il massimo effetto della terapia steroidea.**

I pazienti devono essere strettamente seguiti anche per gli altri potenziali effetti avversi del trattamento con glucocorticoidi, quali ipertensione, iperglicemia, effetti gastrici, infezioni e glaucoma.

I glucocorticoidi mostrano un **effetto** benefico su edema dei tessuti molli, acuità visiva e motilità oculare, mentre è piuttosto limitato l'effetto sulla proptosi. Una risposta entro le prime due settimane dall'inizio del trattamento può essere indicativa di una risposta favorevole alla cura.

Come utilizzare i glucocorticoidi ev in pazienti con OG di grado moderato-severo	
<b>Dosi</b>	Metilprednisolone succinato (Solu-Medrol) 500 mg, 1 volta/settimana x 6 settimane, poi 250 mg 1 volta/settimana x 6 settimane
<b>Modalità</b>	infusione ev lenta in 250 mL di soluzione fisiologica + Inibitore di Pompa Protonica (40 gocce/minuto - circa due ore)
<b>Controlli prima di intraprendere il trattamento</b>	<p>Funzionalità epatica: autoimmunità e morfologia epatica, marcatori virali dell'epatite</p> <p>Glicemia: la presenza di diabete mellito non controindica l'inizio del trattamento cortisonico, tuttavia è importante ottenere e mantenere un discreto controllo glicemico</p> <p>Emocromo completo</p> <p>Esame urine con urinocoltura ed eventuale antibiogramma</p> <p>Sangue occulto nelle feci</p> <p>Intradermoreazione alla tubercolina (se occorre Quantiferon): se il risultato è positivo, viene consigliata terapia anti-micobatterica; su questo ultimo punto non vi è comunque consenso</p>
<b>Durante il trattamento</b>	<p>Rilevare la pressione arteriosa all'inizio e al termine dell'infusione</p> <p>Consigliare terapia orale quotidiana con Inibitori di pompa protonica</p> <p>Valutare almeno 1 volta al mese glicemia, funzionalità epatica (ogni 15-30 giorni), emocromo completo, esame urine con urinocoltura ed eventuale antibiogramma, sangue occulto nelle feci</p>

### Radioterapia

**Indicazioni:** pazienti con diplopia o alterazione della motilità oculare **in fase di attività clinica.**

**Controindicazioni:** diabete mellito e ipertensione arteriosa severa perché aumentano il rischio di retinopatia.

**Meccanismo d'azione:** effetto anti-infiammatorio aspecifico e alta radiosensibilità dei linfociti, che sono soppressi con dosi relativamente basse di radiazioni.

**Dose:** quella più comunemente utilizzata è 20 Gy per occhio, frazionata in 10 dosi giornaliere per un periodo di 2 settimane.

**Effetti:** può verificarsi un'esacerbazione transitoria dei segni e sintomi oculari, che può tuttavia essere evitata somministrando contemporaneamente glucocorticoidi. Il **trattamento combinato con radioterapia e glucocorticoidi** orali è più efficace rispetto al solo trattamento con steroidi orali; non è ancora noto se lo stesso vale per i glucocorticoidi per via ev.

Una possibile **complicanza** dell'irradiazione del cristallino è la cataratta. Anche se non è stato riportato nessun caso di tumore secondario alla radioterapia orbitaria, si preferisce evitare l'irradiazione nei pazienti giovani (< 35 anni).

Radioterapia orbitaria	
<b>Dose totale</b>	20 Gy
<b>Modalità</b>	2 Gy/die da lunedì a venerdì per 2 settimane + terapia steroidea

### Chirurgia

Può essere necessaria per proteggere la funzione visiva nella fase attiva della malattia con la decompressione orbitaria o utile per correggere le alterazioni estetiche e funzionali nella fase statica post-infiammatoria con la chirurgia muscolare o palpebrale. In tal caso richiede che la malattia oculare sia stabile da almeno 3-6 mesi.

Qualora siano richiesti più interventi questi devono seguire una **rigorosa sequenza** determinata dai potenziali effetti collaterali di ciascuno step: la decompressione orbitaria precede la chirurgia correttiva per lo strabismo, che a sua volta precede quella palpebrale.

### Decompressione orbitaria

- **Scopo:** ottenere uno spazio maggiore per accogliere l'aumentato contenuto orbitario e ridurre così la pressione al suo interno.
- **Indicazioni:** si rende necessaria e immediata in caso di DON con compromissione della vista, qualora i glucocorticoidi ad alte dosi non diano alcun miglioramento entro 1-2 settimane.
- **Modalità:** si può ottenere semplicemente attraverso la rimozione del grasso orbitario nei casi lievi o può essere necessario includere anche la rimozione di una o più pareti orbitarie nei casi moderati o severi. È in genere richiesta l'anestesia generale. Sono state descritte numerose tecniche e il grado di riduzione della proptosi dipende da quali e quante pareti vengono rimosse. Per la decompressione del nervo ottico si interviene sulla parete mediale nella regione dell'etmoide posteriore, che è la più vicina all'apice orbitario, per via trans-congiuntivale, trans-caruncolare o trans-nasale. A fini riabilitativi l'orientamento è tentare di ridurre il rischio di diplopia che è la complicanza maggiormente debilitante per il paziente. La decompressione del tetto dell'orbita aggiunge poco al volume orbitario e rischia complicanze aggiuntive come la proptosi pulsatile.
- **Efficacia:** molto alta sulla proptosi, nei casi di lussazione del bulbo oculare e sulle altre manifestazioni oculari dovute alla congestione venosa.
- **Complicanze:** sono comuni, oltre alla diplopia, parestesia peri-orbitaria, sinusite e dislocazione del globo oculare, mentre sono estremamente rari perdita di liquor ed eventi severi di natura vascolare, infettiva o cerebrale.

### Chirurgia muscolare (o dello strabismo)

- Segue la decompressione orbitaria.
- **Indicazione:** diplopia nella posizione primaria di sguardo, particolarmente invalidante per il paziente che tende ad assumere una posizione compensatoria della testa per correggere la visione.
- **Modalità:** prevede la recessione di uno o più muscoli, con suture non regolabili o con suture che possono essere regolate peri- o post-operatoriamente. Il retto inferiore è il muscolo che più frequentemente necessita di chirurgia correttiva, seguito dal retto mediale, retto superiore e più raramente il retto laterale.
- **Complicanze:** ipercorrezione verticale e alterazione della posizione palpebrale per intervento sui muscoli retti verticali.

### **Chirurgia Palpebrale**

- È l'ultimo step della chirurgia riabilitativa, attraverso il quale si può ripristinare la posizione delle palpebre, rimuovere il grasso orbitario e la cute palpebrale in eccesso e riposizionare la ghiandola lacrimale.
- **Modalità:** la palpebra superiore può essere allungata tramite approccio anteriore o posteriore. Viene preferita di norma l'anestesia locale in modo tale da mantenere il paziente sveglio e permettere correzioni intra-operatorie. L'approccio posteriore permette l'arretramento o l'estirpamento del muscolo di Muller.
- **Complicanze:** le principali sono l'ipo- o ipercorrezione e l'anomalia dei contorni, oltre ad un rischio minimo di occhio secco per il danno ai duttuli lacrimali.

### **TERAPIA DELL'OG CON COMPROMISSIONE DELLA VISTA**

#### **Neuropatia ottica distiroidea**

Si utilizza metilprednisolone ev con due possibili approcci consigliati:

- 1 g/die x 3 giorni consecutivi (dose totale: 3 g);
- 1 g/die a giorni alterni fino a una dose totale di 6 g.

Se la funzionalità visiva del paziente non migliora entro 1-2 settimane, si interviene con la decompressione orbitaria d'urgenza (vedi sopra).

#### **Ulcerazione corneale (cheratite da esposizione)**

Il suo trattamento prevede innanzitutto misure locali, con l'utilizzo di lubrificanti per via topica, tossina botulinica o l'esecuzione di una tarsorrafia, che può temporaneamente proteggere la cornea e permetterne la guarigione. Qualora queste misure siano inefficaci, devono essere considerati gli steroidi per via sistemica e la chirurgia decompressiva.

### **IL CONTROLLO DELLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA NELLA GESTIONE TERAPEUTICA DEL PAZIENTE CON OG**

**L'eutiroidismo è l'obiettivo da perseguire** nei pazienti con OG, considerata l'influenza che sia l'iper- che l'ipotiroidismo hanno sul decorso naturale della malattia.

I farmaci anti-tiroidei e la tiroidectomia (totale e subtotale) hanno un effetto neutrale sul corso dell'OG. Al contrario, **la terapia radiometabolica, somministrata durante la fase attiva di malattia, presenta un rischio di esacerbazione del quadro oculare:** tale evenienza può essere evitata offrendo ai pazienti una copertura con farmaci steroidei per via orale della durata di circa tre mesi.

Una questione aperta è rappresentata dall'influenza che l'OG esercita o meno sulla scelta del trattamento per la malattia di Graves. **In presenza di OG attiva** vi sono due diverse linee di pensiero:

- una sostiene l'uso dei farmaci anti-tiroidei e l'associazione di questi alla terapia steroidea o alla decompressione orbitaria se necessaria;
- la seconda privilegia un trattamento definitivo dell'ipertiroidismo tramite chirurgia e successiva terapia radiometabolica, per l'attesa azione benefica sull'OG dell'ablazione tiroidea completa, ottenibile mediante la rimozione degli antigeni tiroidei e la conseguente attenuazione della reazione autoimmune verso gli stessi e i loro corrispondenti antigeni orbitari.

Un recente studio olandese sostiene l'utilizzo della terapia a lungo termine con tireostatici associati a L-tiroxina, protratta finché l'orbitopatia non sia divenuta inattiva e non richieda ulteriori trattamenti (fatta eccezione per la terapia topica oculare), poiché non pregiudica il miglioramento dell'OG.

Attualmente la miglior scelta per il trattamento dell'ipertiroidismo nei pazienti con OG si fonda esclusivamente sull'esperienza clinica.

#### LA SOSPENSIONE DELL'ABITUDINE DEL FUMO COME FATTORE DI PREVENZIONE DELL'OG

Il fumo di sigaretta influenza l'incidenza, la severità e la risposta al trattamento e sembra farlo in maniera dose e tempo-dipendente:

- i fumatori con malattia di Graves hanno un rischio cinque volte superiore di sviluppare OG rispetto ai non fumatori;
- esiste una relazione dose-risposta tra numero di sigarette/die e la severità della malattia;
- gli ex-fumatori hanno un rischio più basso rispetto ai fumatori attivi;
- il fumo influenza negativamente il decorso dell'OG e aumenta il rischio di progressione dell'OG dopo terapia con radioiodio.

Come raccomandato dall'EUGOGO, **tutti i pazienti con malattia di Graves**, indipendentemente dalla presenza o assenza di OG e dalla sua severità, **devono essere informati sugli effetti del fumo e sollecitati a interrompere** questa abitudine.

#### NUOVE TERAPIE

Per il trattamento delle forme resistenti alle terapie tradizionali, **nessuno dei numerosi farmaci proposti**, sia nelle forme responsive alle terapie tradizionali sia nelle forme resistenti, **ha dimostrato un'efficacia superiore o almeno pari** ai corticosteroidi, alla radioterapia e alla chirurgia.

Tra i farmaci immuno-soppressori solo la *ciclosporina*, in associazione con il prednisolone, si è mostrata efficace nei casi di OG moderata-severa, non controllata dalla terapia corticosteroidica. Le *immunoglobuline* per via endovenosa, proposte molti anni fa, sono state abbandonate per il costo eccessivo e il rischio di trasmissione di malattie infettive.

L'uso degli *analoghi della somatostatina* ha dimostrato effetti benefici marginali.

Gli anticorpi monoclonali anti-TNF- $\alpha$  (*Etanercept*) e i farmaci immuno-modulatori (*Rituximab*) hanno mostrato risultati incoraggianti, simili a quelli ottenuti con i glucocorticoidi ev, tuttavia il loro potenziale effetto benefico deve essere confermato in studi più ampi e controllati e valutato in base ai rischi che tali trattamenti possono comportare.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* [2008, 158: 273-85](#).
2. Rocchi R, Marinò M, Marcocci C, Pinchera A. L'oftalmopatia basedowiana. *Ed Mediserve* [2010](#).
3. Wiersinga WM. Graves' Ophthalmopathy and Dermopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2012, 26: 227-390](#).
4. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach. Karger 2007.
5. Autori vari. Orbitopatia di Graves. Endowiki.  
([http://www.endowiki.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=158&Itemid=270&lang=it](http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=158&Itemid=270&lang=it))