

INDICAZIONI A RADIOTERAPIA E CHIRURGIA ORBITARIA NELL'OFTALMOPATIA BASEDOWIANA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

INTRODUZIONE

L'oftalmopatia basedowiana (OB) è la più comune manifestazione extra-tiroidea del morbo di Basedow (MB). Può associarsi anche alla tiroidite cronica autoimmune o, più raramente, verificarsi in assenza di tireopatia. È clinicamente evidente in circa il 50% dei pazienti con MB.

Nella maggior parte dei casi le manifestazioni oculari sono di minima entità e possono beneficiare di terapie locali e della somministrazione di selenio. **Nel 3-5% dei pazienti il quadro clinico è più importante**, con manifestazioni infiammatorie e alterazioni della funzione visiva, che determinano una profonda alterazione della qualità della vita. In questi casi l'OB rappresenta un complesso problema clinico, la cui terapia spesso non determina risultati soddisfacenti.

I principali trattamenti dell'OB medio-grave oggi ritenuti efficaci sono:

1. la terapia medica con glucocorticoidi (GC) per via generale (preferibilmente ev);
2. la radioterapia orbitaria (RT);
3. la chirurgia oculare con tre diversi tipi di intervento (vedi oltre).

Scelta e tempistica di questi trattamenti dipendono dalle caratteristiche cliniche dell'OB, discusse in dettaglio nei successivi paragrafi, e da altre variabili, come l'esperienza clinica personale, l'accesso alla RT e la disponibilità di un chirurgo orbitario esperto.

Il trattamento dell'OB può essere o meno preceduto dalla terapia definitiva dell'ipertiroidismo, radio-metabolica con ¹³¹I o tiroidectomia.

RADIOTERAPIA ORBITARIA

Il **razionale** dell'utilizzo della RT nell'OB risiede nell'effetto immuno-soppressivo e anti-infiammatorio che consegue all'esposizione dei tessuti orbitari a radiazioni ionizzanti.

Lo **schema** attuale di trattamento prevede, nella maggior parte dei centri, la somministrazione mediante acceleratore lineare di 20 Gy in 10 frazioni giornaliere per un periodo di 2 settimane. L'utilizzo di basse dosi (10 Gy) di irradiazione si è dimostrato meno efficace, mentre l'uso di dosi maggiori (30 Gy) non ha fornito alcun ulteriore vantaggio.

Efficacia

Studi clinici randomizzati, in cui pazienti con OB di grado medio o medio-lieve venivano sottoposti a RT e confrontati con pazienti sottoposti a finta irradiazione della regione orbitaria, hanno dimostrato una **risposta favorevole della motilità oculare e della diplopia nei pazienti irradiati** rispetto a quelli non trattati (50-60% vs 27-31%). Analoghi risultati sono stati riportati in numerosi studi retrospettivi. Un solo studio clinico randomizzato non ha mostrato alcuna efficacia della RT nel trattamento dell'OB, probabilmente per l'inclusione nello studio di pazienti con OB di lunga durata (fino a 16 anni), molti dei quali già sottoposti a terapia corticosteroidea senza successo.

Gli **effetti della RT sull'infiammazione** dei tessuti fibro-adiposi e adiposi dell'orbita sono invece risultati **scarsi se paragonati alla terapia corticosteroidea ev o per os**.

Controverso rimane l'effetto della RT **sulla neuropatia ottica**.

L'**esoftalmo** invece **non risente** del trattamento radiante dell'orbita.

Vari studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'**associazione della RT con GC per os** è risultata chiaramente più efficace rispetto all'impegno di ciascun trattamento da solo, suggerendo un **effetto sinergico** dei due trattamenti. Sebbene non sia stata direttamente dimostrata una maggiore efficacia della RT associata ai GC ev rispetto ai soli GC, la terapia combinata (RT + GC ev) viene da molti considerata il trattamento medico più efficace. Questa associazione terapeutica determina una remissione stabile e duratura della malattia oculare in un'elevata percentuale di pazienti. Poiché gli effetti benefici della RT sui tessuti dell'orbita richiedono diverse settimane per manifestarsi, l'associazione con GC per via ev non soltanto potenzia l'effetto immuno-



soppressore della RT esterna, ma permette anche di sfruttare la loro più rapida azione anti-infiammatoria nelle prime fasi del trattamento, laddove la RT risulta meno efficace.

Come per i GC, **la RT offre i migliori risultati nei pazienti che hanno malattia attiva di recente insorgenza**. Nel nostro Dipartimento abbiamo condotto numerosi studi randomizzati, che hanno confermato l'efficacia della terapia combinata con RT e GC (soprattutto per via ev) in circa il 70% dei soggetti con malattia attiva, di recente insorgenza e con compromissione muscolare. I fattori invece che possono influenzare negativamente l'efficacia della RT sono risultati sesso maschile, età avanzata, e assenza di storia di ipertiroidismo.

Tabella 1 Radioterapia nell'OB	
Indicazioni	Recente insorgenza Attività (<i>Clinical Activity Score</i> > 2) Compromissione motilità oculare Diplopia
Contro-indicazioni	Età < 35 anni Ipertensione arteriosa grave Retinopatia diabetica

Complicanze ed effetti collaterali

Con le attuali metodiche, la RT per OB è solitamente ben tollerata.

Nelle **fasi iniziali** del trattamento si può verificare la transitoria accentuazione della sintomatologia infiammatoria, che può, tuttavia, essere prevenuta dalla contemporanea somministrazione di GC.

Le possibili complicanze **a lungo termine** della RT sono rappresentate dalla comparsa di cataratta, di retinopatia da raggi e dal possibile rischio carcinogenico.

Il rischio di **cataratta**, in pazienti irradiati nell'area orbitaria, è ben noto. Tuttavia non esistono, in letteratura, dati recenti che documentino un chiaro rapporto causale tra irraggiamento dell'orbita per OB e comparsa di cataratta. Ciò è verosimilmente dovuto al fatto che le attuali tecniche di irradiazione, le basse dosi somministrate e il frazionamento in più giorni permettono una buona protezione della camera anteriore dell'occhio dal possibile danno radio-indotto.

Alcuni studi retrospettivi condotti in grandi coorti di pazienti con OB trattati con RT hanno dimostrato un'aumentata incidenza di **retinopatia** in pazienti con concomitante ipertensione arteriosa e/o diabete mellito o altre malattie che alterano il micro-circolo (es. uveite). Al contrario, in assenza di tali patologie, nei pazienti con OB trattati con RT sono stati riscontrati solo casi sporadici di retinopatia, generalmente senza conseguenze sull'acuità visiva. Tuttavia, in considerazione del possibile danno delle radiazioni sulla parete dei vasi retinici, la RT viene generalmente sconsigliata nei pazienti con diabete mellito e/o ipertensione arteriosa e nei soggetti sottoposti a precedente trattamento chemio-terapico per il danno che tale trattamento esercita a livello vascolare.

È ben noto il rischio di sviluppare neoplasie secondarie (astrocitomi, meningiomi e sarcomi meningei) all'irradiazione con alte dosi del massiccio cranio-facciale, per tumori intra-cranici, ipofisari e dell'orbita. Tuttavia, numerosi studi retrospettivi, con *follow-up* medio > 10 anni dall'esposizione alla RT per OB, non hanno documentato l'insorgenza di tumori nell'area irradiata. Inoltre, uno studio condotto in Germania, con *follow-up* di circa 31 anni, non ha rilevato variazione della durata di vita nei pazienti trattati con RT per OB rispetto alla popolazione normale. In letteratura è riportato un caso di carcinoma baso-cellulare pigmentato insorto nell'area irradiata circa 15 anni dopo RT (telecobalto-terapia) per OB. Questa tecnica è oggi praticamente abbandonata e sostituita dall'acceleratore lineare, che permette una migliore collimazione dei raggi. Tuttavia, in considerazione del potenziale rischio oncogenico delle radiazioni, si suggerisce di evitare tale trattamento in soggetti di età < 35 anni e si raccomanda in tutti i pazienti sottoposti a RT un *follow-up* prolungato.

CHIRURGIA ORBITARIA

La chirurgia orbitaria prevede tre tipologie di intervento nel paziente con OB: l'orbitotomia decompressiva (OTD), la chirurgia muscolare e la chirurgia palpebrale.

La chirurgia orbitaria è generalmente **utilizzata nei pazienti con OB non responsivi alla terapia medica e/o per correggere le manifestazioni residue della malattia** dopo terapia medica e risoluzione della fase acuta (chirurgia riabilitativa). L'OTD trova inoltre indicazione nei pazienti **con neurite ottica non responsiva** alla terapia medica (terapia radiante associata a terapia corticosteroidica ev) o **con proptosi marcata con sub-lussazione** del bulbo oculare.

Tabella 2 Indicazioni alla chirurgia nell'OB	
Orbitotomia decompressiva	Neuropatia ottica non responsiva alla terapia medica Sub-lussazione del bulbo oculare Proptosi con lagoftalmo Estetica
Chirurgia muscolare	Diplopia nello sguardo primario e/o posizione di lettura Torcicollo Estetica
Chirurgia palpebrale	Lagoftalmo Estetica

Orbitotomia decompressiva

L'OTD consiste nella rimozione di una o più pareti dell'orbita e/o del grasso orbitario, per creare maggior spazio per il contenuto orbitario aumentato di dimensioni. La rimozione di una parete orbitaria determina un retro-posizionamento del bulbo oculare, con miglioramento della proptosi e scomparsa del lagoftalmo, quando presente. Tuttavia, alla dislocazione del bulbo oculare può conseguire un'alterazione funzionale del muscolo estrinseco contiguo alla regione decompressa, con conseguente diplopia post-operatoria.

Nella **scelta della tecnica** da utilizzare bisogna tenere presente il grado di proptosi, la presenza di segni di compressione sul nervo ottico e di un *deficit* funzionale di uno o più muscoli extra-oculari:

- nei pazienti che si sottopongono a intervento decompressivo per soli fini estetici, l'apertura di una sola parete ossea risulta sufficiente in molti casi;
- nei pazienti più gravi con neuropatia ottica, sarà necessario ampliare il più possibile l'orbita, rimuovendo più pareti, senza curarsi di una possibile diplopia post-operatoria;
- negli altri pazienti si dovrà modulare la rimozione delle varie pareti e del tessuto adiposo in relazione al quadro oculare pre-operatorio.

I **principali rischi** dell'intervento di OTD sono l'aggravamento della **diplopia** pre-esistente o la comparsa di diplopia post-operatoria. Nella pianificazione dell'intervento un chirurgo orbitario esperto dovrà tenere presente, oltre all'indicazione all'intervento (tabella 2), anche le caratteristiche del quadro, in modo da minimizzarne il rischio. Un recente studio retrospettivo, condotto in 247 pazienti sottoposti a OTD con rimozione delle pareti mediale e laterale o solo laterale, ha dimostrato che, in assenza di diplopia pre-operatoria, la rimozione di due pareti (mediale e laterale), ma non della sola parete laterale, era significativamente associata allo sviluppo di diplopia nello sguardo primario. La presenza di diplopia pre-operatoria nello sguardo laterale rappresenta invece un fattore di rischio per lo sviluppo di diplopia post-operatoria nello sguardo primario, indipendentemente dall'approccio chirurgico utilizzato. Questi dati indicano l'importanza di un'attenta valutazione pre-operatoria del paziente e la conseguente scelta di un approccio operatorio personalizzato, che dipenderà dalle caratteristiche della malattia, in modo da raggiungere risultati sufficientemente efficaci, minimizzando il rischio di diplopia post-operatoria.

Un'altra possibile complicanza dell'intervento di OTD è la comparsa di parestesie o ipoestesia nell'area di innervazione della seconda branca del trigemino su guancia e tempia.

Chirurgia muscolare

L'interessamento dei muscoli extra-oculari nei pazienti con OB è caratterizzato da una miosite, seguita da una fibrosi, che rende i muscoli stessi rigidi e inestensibili, che determina a sua volta una limitazione della motilità oculare nella direzione opposta a quella del muscolo interessato, simulando una paralisi del muscolo antagonista.

Nella fase pre-fibrotica, quando l'antagonista del muscolo colpito si contrae (ad esempio il retto superiore se il muscolo colpito è il retto inferiore), l'occhio non ruota verso l'alto ed è tirato entro l'orbita, con un aumento transitorio della tensione oculare. In caso di fibrosi marcata, il muscolo colpito si accorcia, trascinando il bulbo oculare nella sua direzione di azione (ad esempio verso il basso se il muscolo colpito è il retto inferiore), potendo causare una deviazione oculare anche in posizione primaria di sguardo. In questo caso, il paziente cerca di limitare la diplopia nello sguardo primario assumendo una posizione viziata del capo, estendendo il collo e ruotando il mento verso l'alto. Questo fenomeno di adattamento della posizione del capo può determinare il torcicollo.

Nella decisione di intervenire bisogna considerare l'invalidità determinata dal grado di diplopia o dal torcicollo nel singolo paziente e, più raramente, il problema estetico (tabella 2). La principale indicazione all'intervento chirurgico è generalmente l'invalidità dovuta alla diplopia, ma anche il torcicollo può costituire un'indicazione.

Per la riuscita dell'intervento è fondamentale la tempistica, che deve tenere in considerazione:

- andamento dell'OB: si può intervenire su pazienti con OB inattiva e stabilità della motilità oculare (da almeno 6 mesi) e con normale funzione tiroidea;
- il processo riabilitativo programmato per il singolo paziente, in quanto **la chirurgia muscolare deve seguire**, se indicata, **l'OTD e precedere la chirurgia palpebrale**.

Gli **obiettivi** dell'intervento variano in accordo alla forma di strabismo nel singolo paziente. Nella maggior parte dei casi si può considerare un buon risultato il conseguimento di un utile campo di visione binoculare singola, comprendente la posizione primaria di sguardo e la posizione di lettura, con la persistenza della diplopia in alcune posizioni periferiche di sguardo. In mani esperte si può ottenere un risultato soddisfacente con un solo intervento nell'80-85% dei casi; tale percentuale sale al 92-93% con più di un intervento.

Le **complicanze** nella chirurgia dello strabismo nei pazienti con OB sono piuttosto rare e includono:

- alterazioni della posizione delle palpebre, con possibile necessità di ulteriori interventi sulle palpebre;
- ipercorrezione tardiva, che può richiedere la prescrizione di prismi nei casi lievi o, più spesso, il re-intervento;
- perdita del muscolo durante l'intervento, complicanza grave ed estremamente difficile da trattare.

Chirurgia palpebrale

Il MB rappresenta la più comune causa di aumento di ampiezza della rima palpebrale, definita come lo spostamento in alto o in basso del margine palpebrale, rispettivamente superiore o inferiore, rispetto al *limbus* sclero-corneale. Nell'OB può essere unilaterale o bilaterale.

La chirurgia palpebrale rappresenta l'ultimo passo nel percorso terapeutico dell'OB. Prevede diverse **tipologie di intervento** (escissione o recessione del muscolo di Muller, recessione dei retrattori, chirurgia del canto laterale, blefaro-plastica), da concordare con il paziente in base al quadro oculare, all'obiettivo da raggiungere e all'indicazione all'intervento stesso.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

RT e chirurgia orbitaria costituiscono importanti presidi nel trattamento dell'OB.

La RT appare particolarmente efficace sui disturbi della motilità oculare e la sua associazione ai GC ne potenzia l'efficacia. **Nella pratica clinica, tuttavia, l'impiego della RT in una patologia benigna come l'OB può talora essere limitato dal suo uso prioritario nella patologia neoplastica.** Altre limitazioni sono la presenza di retinopatia, diabete mellito, ipertensione arteriosa e alterazioni del micro-circolo.

La chirurgia orbitaria è molto importante nella gestione terapeutica del paziente affetto da OB. Il ricorso al trattamento chirurgico deve essere sempre menzionato nella pianificazione terapeutica, anche quando non ritenuto un'opzione iniziale (neurite ottica, grave proptosi). Il trattamento medico, infatti, non risulta adeguatamente efficace in una proporzione significativa dei pazienti e, anche quando lo è, non determina quasi mai il ritorno a una condizione oculare simile a quella pre-esistente la malattia. Interviene a questo punto la chirurgia riabilitativa, che potrà trovare indicazioni sia sotto il profilo medico (ad esempio persistente proptosi con lagofalmo e lesioni corneali), che come misura per migliorare l'aspetto puramente estetico. Il suo successo consentirà di correggere quelle alterazioni funzionali/estetiche particolarmente fastidiose e invalidanti, soprattutto nei pazienti di giovane età, che determinano una significativa riduzione della qualità di vita soprattutto di relazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* [2016, 5: 9-26](#).
2. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2012, 26: 325-37](#).
3. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* [2003, 88: 3561-6](#).
4. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 3857-65](#).
5. Rocchi R, Lenzi R, Marinò M, et al. Rehabilitative orbital decompression for Graves' orbitopathy: risk factors influencing the new onset of diplopia in primary gaze, outcome, and patients' satisfaction. *Thyroid* [2012, 22: 1170-5](#).