

FUNZIONE TIROIDEA IN CORSO DI TERAPIE DI RICOSTITUZIONE IMMUNOLOGICA: LE NUOVE LINEE GUIDA EUROPEE

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

INTRODUZIONE

Il crescente impiego clinico di trattamenti che impattano a vario titolo sul sistema immunitario (interferone-alfa, amiodarone, inibitori di tirosin-chinasi e di *check-point* immunitari) è causa frequente di alterazioni della funzionalità tiroidea. Oltre a questi danni, la ghiandola tiroidea può essere esposta anche a un'aggressione auto-immunitaria nelle **terapie di ricostituzione immunologica** (*Immune Reconstitution Therapy*, IRT). Con tale termine si indicano i trattamenti che, diversamente dalla somministrazione cronica di agenti immunosoppressori, vengono somministrati in modo intermittente, in modo da consentire la ripresa del sistema immunitario (1). Questa **disfunzione tiroidea autoimmune** (DTA) è stata finora registrata in tre contesti specifici, con una presentazione tardiva e variabile:

1. **dopo il trattamento con alemtuzumab**, utilizzato nelle forme recidivanti della sclerosi multipla, con comparsa a distanza di 16-23 mesi dall'ultima somministrazione. A lungo termine, il farmaco provoca un esaurimento transitorio dei linfociti B e T, con conseguente fase di ricostituzione (rapido e completo recupero del numero delle cellule B, recupero più lento e parziale dei linfociti T CD4/CD8);
2. **dopo il trattamento** dei pazienti con infezione da HIV con terapia anti-retrovirale altamente attiva (**HAART**), con comparsa di DTA a 8-33 mesi dall'inizio della terapia;
3. **dopo trapianto allogenico di midollo osseo o trapianto di cellule staminali** con comparsa di DTA, dopo 30-48 mesi dal trapianto, sia per trasferimento di linfociti auto-reattivi dal donatore al ricevente, sia per perdita di regolazione dei linfociti T.

La DTA secondaria a IRT è prevalentemente di tipo umorale, inducendo un aumento sia degli anticorpi verso il recettore del TSH (TRAb), sia degli TPOAb. Ciò determina nel **30-50% dei casi** un **distiroidismo**, che si manifesta più comunemente come malattia di Graves (MG).

Sempre più spesso, gli endocrinologi saranno chiamati a gestire questa particolare categoria di pazienti. A tale proposito, la Società Europea di Endocrinologia, in collaborazione con l'Associazione Europea per le Patologie della Tiroide (ETA) ha recentemente aggiornato delle raccomandazioni specifiche per la diagnosi e la gestione della DTA indotta da IRT (2).

Metodo: attraverso la ricerca in PubMed sulla DTA post-IRT, è stata valutata l'evidenza di ogni indicazione secondo la metodologia GRADE (3), che separa la qualità dell'evidenza dalla forza della raccomandazione. In base a quest'ultima, si utilizza "si raccomanda/non si raccomanda" in caso di raccomandazione forte/moderata, e il termine "si suggerisce" in caso di raccomandazione "debole/molto debole".

Riportiamo un riassunto delle principali raccomandazioni.

RACCOMANDAZIONI PRE-TRATTAMENTO CON IRT

È sempre necessario valutare la funzionalità tiroidea prima di IRT? Esistono contro-indicazioni assolute all'IRT?

Si **raccomanda** la misura del TSH in tutti i soggetti da sottoporre a IRT (e di FT4 se le risorse lo consentono). Il verificarsi di una DTA non controindica l'avvio o la ripetizione di IRT; si **raccomanda** un monitoraggio particolarmente attento in caso di MG in remissione, ipotiroidismo autoimmune o tiroidite *post-partum*. Orbitopatia basedowiana attiva e patologia cardiaca ad elevato rischio di tireotossicosi sono invece **contro-indicazioni** alla IRT: si **raccomanda** di trattare tali condizioni prima dell'IRT.

Prima di una IRT ha senso richiedere il dosaggio di TPOAb e TRAb?

Il dosaggio degli anticorpi **non è suggerito** in tutti i pazienti candidati a IRT, anche se i pazienti con pregressa positività anticorpale hanno rischio aumentato di DTA.



Prima di IRT bisogna eseguire una diagnostica per immagini?

Ecografia e/o scintigrafia tiroidea prima dell'IRT **non sono raccomandate**, a meno che non si riscontri TSH soppresso con negatività anticorpale e/o nodularità palpabile.

RACCOMANDAZIONI PER LA SORVEGLIANZA POST-TRATTAMENTO**Dopo IRT vanno effettuati esami particolari per valutare la funzionalità tiroidea?**

No, anche in caso di IRT si **raccomanda** la misura del solo TSH per valutare una DTA (se risorse disponibili anche FT4).

Si **raccomanda** di ripetere il dosaggio del TSH:

- entro 4 settimane in presenza di valori tra 0.1 e 0.39 mU/L;
- entro 2 settimane se TSH > 4 mU/L o se < 0.1 mU/L, aggiungendo FT4 e, se indicato, FT3.

Successivamente, con che frequenza ripetere gli esami?

- Dopo terapia con alemtuzumab si **raccomanda** di effettuare la misura di TSH ogni 3 mesi. Al paziente devono essere illustrati i sintomi da DTA, affinché possa riconoscerli e rivolgersi tempestivamente al curante.
- Dopo HAART nei pazienti con HIV **non è raccomandato** il monitoraggio di *routine* del TSH. In assenza di sospetto clinico di DTA.
- Nei pazienti che hanno avuto un trapianto allogenico il *follow-up* a lungo termine andrebbe gestito da specialisti esperti.

Quanto deve durare il monitoraggio della funzionalità tiroidea dopo IRT?

Si **raccomanda** di controllare il TSH trimestralmente fino a 4 anni dall'ultimo trattamento con alemtuzumab. Successivamente, i controlli andrebbero eseguiti solo in caso di sospetto clinico di DTA.

In corso di monitoraggio della DTA post-IRT, nei pazienti eutiroidei vanno richiesti gli anticorpi?

Si **raccomanda** di non richiedere tale dosaggio di *routine*. Studi clinici hanno riportato la comparsa di anticorpi tiroidei dopo terapia con alemtuzumab in paziente asintomatici per DTA.

GESTIONE DEI PAZIENTI CON DTA DOPO IRT**È indispensabile la diagnostica tiroidea per immagini post-IRT?**

L'esecuzione di ecografia e/o scintigrafia tiroidea post-IRT **non è raccomandata**. In studi clinici di fase III non è stato riscontrato un incremento delle neoplasie tiroidee dopo IRT.

Quando è necessaria la consulenza endocrinologica per pazienti con DTA post-IRT?

Si **raccomanda** di inviare i pazienti a valutazione endocrinologica entro 2-4 settimane in caso di funzione tiroidea alterata, anche se asintomatici.

Al medici non specialisti si **suggerisce** di utilizzare l'algoritmo di gestione clinica basato sulla DTA indotta da alemtuzumab (figura 2 della ref 4, che può essere liberamente scaricata).

La DTA post-IRT potrebbe seguire un decorso fluttuante atipico, con comparsa di sintomi anche dopo 3 mesi da DTA bioumorale.

Quali sono le raccomandazioni per le pazienti in gravidanza o in cerca di gravidanza?

Si **suggerisce** la valutazione mensile della funzionalità tiroidea per i 4 anni successivi al completamento della terapia.

Si **suggerisce** inoltre una immediata valutazione specialistica endocrinologica in caso di comparsa di sintomatologia suggestiva di **DTA**.

Quali indagini dovrebbero essere eseguite nei pazienti con riscontro di tireotossicosi post-IRT?

Si **raccomanda** il dosaggio di TRAb e/o scintigrafia nel caso di biochimica suggestiva per tireotossicosi post-IRT, in modo da distinguere tra MG e tiroidite distruttiva.

L'85-100% dei pazienti in trattamento con alemtuzumab presenta positività per TRAb (5); nei casi di negatività anticorpale, la scintigrafia risulta l'esame strumentale di prima scelta per la distinzione tra MG e tiroidite distruttiva. L'ecocolor-Doppler della tiroide può essere considerata come metodica alternativa.

La terapia della DTA va iniziata sempre subito?

Si **raccomanda** di iniziare prontamente il trattamento se il paziente è sintomatico o ad alto rischio (gravidanza, malattie cardio-vascolari) o se la DTA persiste oltre i 3 mesi.

Negli altri casi, si **suggerisce** di ritardare il trattamento di almeno 3 mesi, poiché la DTA potrebbe risolversi spontaneamente o mostrare un andamento oscillante.

Quanto deve durare la terapia del MG post-IRT?

Si **raccomanda** di trattare i pazienti con ipertiroidismo persistente e/o MG sintomatico per 12-18 mesi consecutivi.

Per un migliore controllo di MG con funzionalità tiroidea fluttuante, si **suggerisce** di considerare la terapia con farmaci anti-tiroidei ad alte dosi.

Si **suggerisce** di considerare l'ablazione con radioiodio o la tiroidectomia in caso di malattia recidivante, intolleranza farmacologica, scarsa *compliance* del paziente o decorso fluttuante della patologia tiroidea (variabilità non spiegata da cambiamenti della terapia anti-tiroidea).

Come valutare l'ipotiroidismo post-IRT?

Si **raccomanda** il dosaggio degli anticorpi TPOAb e TRAb, utilizzando metodiche non influenzabili da alti livelli di TSH, che potrebbero determinare falsi positivi.

Come gestire l'ipotiroidismo post-IRT?

Si **raccomanda** di iniziare la terapia con levo-tiroxina (LT4) nei pazienti con ipotiroidismo sintomatico, anche se subclinico, persistente (> 3 mesi).

Si **raccomanda** di richiedere TSH e fT4 ogni 3 mesi per il primo anno dopo l'inizio di LT4 in caso di TRAb negativi, poi secondo le linee guida per l'ipotiroidismo.

In caso di TRAb positivi, si **suggerisce** di monitorare TSH e fT4 ogni mese per 6 mesi dopo l'inizio del trattamento; in seguito, se stabilizzazione, ogni 3 mesi secondo le linee guida per l'ipotiroidismo.

Si **suggerisce** di gestire l'ipotiroidismo con TRAb positivo in ambiente specialistico o fare riferimento a specialista endocrinologo se si sviluppa tireotossicosi.

Si **suggerisce** una rivalutazione dopo 12 mesi dalla sospensione di LT4 per evidenziare eventuali recidive, in particolare nei casi di ipotiroidismo con TRAb positivi, ipotiroidismo preceduto da tireotossicosi o quando si siano impiegate dosi di LT4 ≤ 50 $\mu\text{g}/\text{die}$.

In caso di donne con ipotiroidismo post-IRT in cerca di gravidanza, si **raccomanda** di continuare la terapia con LT4 e mantenere il TSH nell'intervallo di riferimento secondo le linee guida ETA e ATA, rinviando l'eventuale sospensione di LT4 dopo il parto e l'allattamento.

Come vanno gestite le tiroiditi post-IRT?

Si **raccomanda** un approccio conservativo, con sola terapia di supporto (β -bloccanti) nei pazienti con tiroidite confermata, ma in *follow-up* per probabilità elevata di sviluppo di altre forme di DTA. Considerare il trattamento con steroidi in caso di forte dolenzia del collo o grave tireotossicosi.

Come gestire l'orbitopatia basedowiana?

Si **raccomanda** di sensibilizzare i pazienti in terapia con IRT sulla comparsa di segni e sintomi di orbitopatia basedowiana, affinché afferiscano tempestivamente al curante.

Si **suggerisce** di gestire l'orbitopatia basedowiana post-IRT come la patologia di base. Va rivolta particolare attenzione alla storia farmacologica dei pazienti con sclerosi multipla, che potrebbero essere già in trattamento steroideo.

BIBLIOGRAFIA

1. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2009, 23: 693–702](#).
2. Muller I, Moran C, Lecumberri B, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *Eur Thyroid J* [2019, 8: 173–85](#).
3. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* [2008, 133 \(6 Suppl\): 123S–31S](#).
4. Decallonne B, Bartholomei E, Delvaux V, et al. Thyroid disorders in alemtuzumab-treated multiple sclerosis patients: a Belgian consensus on diagnosis and management. *Acta Neurol Belg* [2018, 118: 153–9](#).
5. Pariani N, Willis M, Muller I, et al. Alemtuzumab-induced thyroid dysfunction exhibits distinctive clinical and immunological features. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 3010–8](#).