

LINEE GUIDA ETA/EUGOGO PER IL TRATTAMENTO DELL'ORBITOPATIA DI GRAVES

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Dopo 8 anni dalla pubblicazione del *Consensus Statement on the management of Graves' orbitopathy*, le società scientifiche ETA/EUGOGO pubblicano le Linee Guida per la gestione dell'Orbitopatia di Graves (GO), focalizzando, attraverso 17 raccomandazioni, i punti salienti del percorso diagnostico-terapeutico e introducendo alcune peculiarità alla luce dei risultati di numerosi studi clinici randomizzati pubblicati negli ultimi anni.

RACCOMANDAZIONE 1

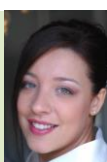
Si sottolinea la necessità di prediligere un **approccio terapeutico focalizzato** sul paziente, che tenga conto non solo degli aspetti clinici della patologia, ma anche dell'impatto che essa esercita sulla **qualità della vita (QoL)** e sulla sfera psico-sociale. È raccomandato, a tal fine, l'utilizzo routinario nella pratica clinica di un questionario per la valutazione della QoL, reperibile in varie lingue (ma non in Italiano) e liberamente scaricabile sul sito EUGOGO.

RACCOMANDAZIONE 2

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): è raccomandato l'utilizzo di criteri di valutazione standardizzati, invariati rispetto al *Consensus* del 2008 e riportati qui di seguito.

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
A ciascun elemento viene assegnato un punto sulla base della presenza o assenza dello stesso:
<ul style="list-style-type: none"> • CAS < 3 = GO inattiva • CAS ≥ 3 = GO attiva

Valutazione della SEVERITÀ (NOSPECS)		
Manifestazione		Classe
No	Non sintomi né segni	0
Only	Solo segni, no sintomi: apertura palpebrale	1
Soft	Coinvolgimento dei tessuti molli: edema/iperemia	2
Proptosis	Proptosi	3
Extraocular	Coinvolgimento dei muscoli extra-oculari: duzioni in gradi, punteggio soggettivo diplopia	4
Corneal	Coinvolgimento corneale: cheratite assente/puntata, ulcera	5
Sight	Perdita della vista dovuta a neuropatia ottica: acuità visiva, visione dei colori, papilla ottica, difetto pupillare afferente relativo, campo visivo	6



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 3

Negli ultimi anni, nei pazienti con nuova diagnosi di ipertiroidismo di Graves, la GO sembra essere meno frequente e meno grave rispetto a quanto osservato negli anni precedenti, e non sembra progredire verso forme più severe. Questo riflette gli effetti di una diagnosi precoce della GO e di una più efficace strategia di gestione della patologia da parte di endocrinologi e oculisti. Si raccomanda pertanto ai medici di base, agli internisti e agli specialisti di inviare i 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, associato alla normalizzazione della funzione tiroidea e all'utilizzo della terapia topica.

RACCOMANDAZIONE 4

L'**intervento sui fattori di rischio** si conferma un punto nodale nella gestione della GO. Poiché il **fumo di tabacco** è correlato a un maggior rischio di insorgenza e progressione della patologia oculare, 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.

RACCOMANDAZIONI 5,6

Di fondamentale importanza si conferma il **ripristino** e il **mantenimento** dell'**eutiroidismo** mediante farmaci tireostatici, tiroidectomia totale o radioiodio con adeguata profilassi steroidea. I tre approcci non hanno mostrato differenza sulla storia naturale della GO.

Qualora sia indicata la terapia radiometabolica 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 neo-diagnosticato, 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: prednisone 0.3-0.5 mg/kg/die per 3 mesi;
- pazienti a basso rischio: prednisone 0.2 mg/kg/die per 6 settimane.

Nei pazienti con GO inattiva non è necessaria la profilassi steroidea, in particolare se in assenza di fattori di rischio e con la cautela di ricompensare rapidamente l'ipotiroidismo iatrogeno.

RACCOMANDAZIONE 7

Per il controllo dei sintomi irritativo-infiammatori locali, **in tutti** i pazienti con GO è raccomandata la **terapia topica**, mediante l'utilizzo, più volte al giorno, di lacrime artificiali senza conservanti, ad azione osmo-protettiva, contenenti emollienti con tempo di ritenzione lungo (sodio ialuronato). L'utilizzo di gel e unguenti garantisce una protezione maggiore nei casi di esposizione della cornea, in particolare durante il riposo notturno.

RACCOMANDAZIONI 8,9

Per la **terapia della GO lieve** si raccomandano:

- intervento sui fattori di rischio;
- terapia topica;
- selenio (sodio selenite 100 µg x 2/die per 6 mesi).

In caso di considerevole compromissione della QoL, sono giustificate la terapia immuno-soppressiva (nelle forme attive) o la chirurgia riabilitativa (nelle forme inattive).

RACCOMANDAZIONI 10-15

Terapia della GO moderata-severa in forma ATTIVA

Prima linea: glucocorticoidi (GC) ev ad alte dosi. La somministrazione è controindicata in pazienti con recente epatite virale, significativa disfunzione epatica, gravi patologie cardio-vascolari e malattie psichiatriche. Prima di intraprendere il trattamento, si raccomanda un buon controllo dell'ipertensione arteriosa e del diabete mellito. Si raccomanda la somministrazione della terapia in centri di riferimento, in cui sia possibile gestire l'eventuale insorgenza dei gravi effetti collaterali correlati. La dose massima cumulativa raccomandata è di 8 g. 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;
 - 250 mg/settimana per 6 settimane;
- **schema** con dose cumulativa di **7.5 g** (per le forme più gravi di GO moderato-severe attive):
 - 750 mg/settimana per 6 settimane;
 - 500 mg/settimana per 6 settimane.

Si suggerisce di monitorare in ciascun paziente la risposta terapeutica e gli effetti avversi: qualora questi superino i benefici, considerare la possibilità di sospendere il trattamento in favore di un'altra opzione terapeutica o di un monitoraggio vigile.

Seconda linea: 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;
- **radioterapia orbitaria**, 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.

È possibile controllare la lieve e transitoria esacerbazione dei sintomi oculari, somministrando in associazione GC per os, mentre non vi sono ancora chiare evidenze sull'associazione della radioterapia con i GC ev;

- **ciclosporina**, in associazione ai GC per os, ha mostrato maggiore efficacia dei singoli trattamenti;
- **rituximab**, anticorpo monoclonale anti-CD20, è stato utilizzato *off-label* 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 premedicazione con anti-istaminico e idrocortisone;
- **monitoraggio vigile**, utilizzabile generalmente in pazienti con malattia di lunga durata, in cui i segni e sintomi oculari dipendono dalla congestione vascolare "mimano" un'attività di malattia; questo rende conto della scarsa risposta alla terapia con GC e, in tal caso, è giustificato il ricorso alla decompressione orbitaria per favorire il deflusso venoso.

In considerazione delle limitate evidenze al momento disponibili, è raccomandato un **approccio decisionale condiviso** con il paziente, per selezionare, tra quelle disponibili, la migliore opzione terapeutica di seconda linea.

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.

RACCOMANDAZIONI 16,17

Terapia della GO CON COMPROMISSIONE VISIVA

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.

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.

Le linee guida si **concludono**, infine, con l'auspicio di nuovi studi randomizzati controllati per ottimizzare i trattamenti già in uso e identificare nuove potenziali terapie, al passo con il miglioramento delle conoscenze sulla patogenesi della GO.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartalena L, et al. 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. Autori vari. Orbitopatia di Graves. [Endowiki](#).