

PUNTEGGIO PREDITTIVO DI SVILUPPO O PROGRESSIONE DELL'ORBITOPATIA DI GRAVES

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'orbitopatia (GO) è una complicanza dell'ipertiroidismo di Graves (GH), che comporta un notevole impatto sulla qualità di vita dei soggetti affetti, per disturbi di natura sia funzionale che estetica. La GO colpisce una minoranza dei pazienti con GH: non è presente al momento della diagnosi di ipertiroidismo in circa il 75% dei pazienti (1), ma può insorgere più tardivamente, anche dopo l'inizio del trattamento medico con anti-tiroidei. L'European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) ha recentemente presentato i risultati di uno **studio** (2) **prospettico osservazionale multi-centrico** (in 8 paesi europei, nel periodo 2009-2014, su **348 pazienti** con GH non trattato, senza GO, con previsione di iniziare un trattamento farmacologico per 18 mesi). Lo **scopo** era elaborare un punteggio predittivo dell'insorgenza o della progressione di GO nei pazienti con GH neo-diagnosticato, sottoposti a trattamento con farmaci tireostatici.

Sono stati considerati **criteri di esclusione**:

- tiroidectomia totale o radioiodio (pregressi o programmati);
- presenza di GO, definita sulla base di uno o più dei seguenti criteri: modifiche dell'aspetto oculare a carico dei tessuti molli, proptosi sopra i limiti di normalità, diplopia e riduzione dell'acuità visiva attribuibile alla GO. La presenza di edema palpebrale e iperemia congiuntivale, in forma lieve, non è stata considerata motivo di esclusione, perché, se presenti isolatamente, sono segni poco specifici per GO (o indicativi di una forma quasi subclinica);
- assunzione di farmaci interferenti con la storia naturale dell'orbitopatia o con la funzione tiroidea;
- abuso di alcool o droghe.

Sulla base dei dati disponibili in letteratura e dei fattori di rischio noti, sono stati valutati come potenziali determinanti di un aumento del rischio di sviluppo di GO: età, sesso, anamnesi personale o familiare di malattie autoimmuni, durata dei sintomi di ipertiroidismo fino al momento di inizio della terapia tireostatica, gravità biochimica dell'ipertiroidismo (basata sul dosaggio di TSH, FT3, FT4), titolo anticorpale (TPO-Ab, TBII), abitudine al fumo, *Clinical Activity Score* (CAS, in 7 punti) e *Vancouver Orbitopathy Rule* (un questionario auto-compilato con 5 quesiti riguardanti la presenza di sintomi oculari, quali iperemia, edema palpebrale, apertura palpebrale e visione sfocata, validato per il riconoscimento precoce della GO nei pazienti con GH).

Le valutazioni iniziali e nel corso delle visite di *follow-up* (a 6, 12 e 18 mesi) sono state eseguite principalmente da endocrinologi.

La **GO è insorta nel 15% dei pazienti dello studio**, in forma moderato-severa solo nel 2% del totale e nel 13% di quelli con GO, nella maggior parte dei casi entro i 12 mesi dall'inizio della terapia tireostatica.

Sono stati identificati quattro determinanti come **predittori indipendenti dello sviluppo di GO**: CAS, TBII, fumo di sigaretta attuale e durata dei sintomi dell'ipertiroidismo. Sulla base di queste quattro variabili indipendenti, è stato costruito un **punteggio quantitativo predittivo** (*Prediction of Graves' Orbitopathy - PREDIGO*), assegnando a ciascuna variabile dei punti, come riportato in tabella. La somma di tali punti ottiene un valore compreso tra 0 e 15. Un **punteggio > 6 ha mostrato** un valore predittivo per lo sviluppo di GO, con specificità 75% (IC95% 70-79%), sensibilità 56% (42-70%), VPP 28% (20-37%), VPN 91% (87-94%). PREDIGO dimostra quindi un **alto valore predittivo negativo** e un **basso valore predittivo positivo**, identificando quindi meglio i pazienti che non manifesteranno GO da quelli che la svilupperanno.

Variabili al basale	Cut-off	Punteggio
CAS	0	0
	≥ 1	5
TBII (U/L)	< 2	0
	2-10	2
	> 10	5
Durata dei sintomi di ipertiroidismo (mesi)	< 1	0
	1-4	1
	> 4	3
Fumatore	No	0
	Sì	2

Il CAS > 0 è risultato uno dei principali fattori predittivi dello sviluppo di GO, ma la sua determinazione potrebbe risultare dubbia, per cui nella pratica clinica occorre fare riferimento all'[atlante a colori EUGOGO](#).



Commento e conclusioni

Un **limite** dello studio potrebbe essere che la valutazione dei cambiamenti oculari, sia iniziale che successiva durante il *follow-up*, venisse fatta quasi sempre da endocrinologi. Tuttavia, considerato che la gestione dei pazienti con GH è quasi sempre esclusiva dell'endocrinologo, il valore del punteggio sta proprio nella sua potenziale applicabilità nella pratica clinica routinaria in un ambulatorio endocrinologico o internistico.

La **forza** dello studio è nel disegno prospettico, nella numerosità e nella qualità del protocollo di studio.

Considerato il basso valore predittivo positivo, tuttavia rimane da definire in quali condizioni questo punteggio potrebbe dimostrarsi utile nella gestione del GH: un punteggio predittivo fortemente positivo potrebbe essere utile, per esempio, nella scelta della strategia di trattamento dell'ipertiroidismo (chirurgia e radioiodio), nella prevenzione con integrazione di selenio.

Bibliografia

1. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 1443-9](#).
2. Wiersinga WM, Žarković M, Bartalena L, et al. 2018 Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* [2018, 178: 635-43](#).