

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DEL TRATTAMENTO PER L'IPERTIROIDISMO AUTOIMMUNE

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editors
Marco Caputo & Renato Cozzi

INTRODUZIONE

Le possibilità terapeutiche per il trattamento dell'ipertiroidismo di Graves (GD) comprendono ad oggi i farmaci anti-tiroidei (ATD), lo iodio radioattivo (I^{131}) o l'intervento chirurgico. Nel mondo, la scelta terapeutica differisce secondo le linee guida (1,2) e le tradizioni locali: i tiroidologi Europei e Asiatici scelgono più spesso ATD come terapia di prima linea, negli Stati Uniti è invece preferito l'uso dello I^{131} .

Ciascuna delle modalità di trattamento ha limitazioni specifiche in termini di efficacia e possibili effetti collaterali:

1. la terapia con ATD comporta un alto tasso di recidiva (40-60%), con potenziale esposizione prolungata a tireotossicosi e conseguenti esiti negativi per la salute (3,4). Tra gli effetti avversi sono comuni e lievi esantema e prurito, più rari e gravi agranulocitosi ed epatotossicità;
2. l'uso dello I^{131} causa più spesso ipotiroidismo permanente, aumenta il rischio di orbitopatia tiroide-relata (TAO) ed è riportata una possibile alterazione della qualità di vita (QoL) a lungo termine (5,7);
3. la chirurgia espone il paziente al rischio anestesilogico e alle complicanze tipiche della chirurgia tiroidea (in questo caso con maggior sanguinamento), come il danno dei nervi ricorrenti e l'ipoparatiroidismo acquisito.

È richiesta terapia sostitutiva a vita dopo chirurgia e I^{131} (se induce ipotiroidismo permanente).

Nell'approccio al paziente con GD, pertanto, si richiede al clinico di considerare attentamente sia l'efficacia a breve e lungo termine, sia i potenziali effetti collaterali dei trattamenti, anche al fine di orientare il paziente alla scelta terapeutica a lui più congeniale.

Nonostante sia ben descritta in letteratura l'efficacia delle tre opzioni terapeutiche (6), ad oggi pochi studi hanno comparato l'efficacia delle diverse modalità di trattamento, spesso con un *follow-up* breve e/o non riportando dati di particolare importanza per il clinico quali, ad esempio, la prevalenza di ipotiroidismo acquisito, la necessità di re-interventi o modifiche soggettive della QoL.

LO STUDIO IN ESAME

Uno studio svedese recentemente pubblicato (8) ha valutato l'efficacia e gli effetti avversi delle tre modalità terapeutiche in una coorte di **1186 pazienti con nuova diagnosi di GD**, posta tra il 2003 e il 2005, con un ***follow-up* di 8 ± 0.9 anni** (media ± DS).

La tabella 1 riporta i risultati a lungo termine del trattamento di prima linea con ATD, I^{131} , chirurgia o trattamento conservativo. La tabella 2 riporta la distribuzione fra i gruppi di trattamento e la necessità di sostituzione con L-tiroxina al *follow-up* dopo 6-10 anni.

Tabella 1
Risultati a lungo termine del trattamento di prima linea
in pazienti con diagnosi *de novo* di ipertiroidismo di Graves nel 2003-2005

Primo trattamento	N	In remissione	Trattati con L-T4 (tra quelli in remissione)	Cambio trattamento	In remissione dopo cambio	Totale in remissione
ATD	774 (65.3%)	351 (45.3%)	81 (23%)	178 (23%)	157 (20.3%)	508 (65.6%)
I^{131}	324 (27.3%)	264 (81.5%)	204 (77.3%)	0	0	264 (81.5%)
Chirurgia	54 (4.6%)	52 (96.3%)	50 (96.2%)	0	0	52 (96.3%)
Conservativo	34 (2.9%)	27 (79.4%)	5 (18.5%)	0	0	27 (79.4%)
Totale	1186 (100%)	694 (58.5%)	340 (49%)	178 (15%)	157 (13.2%)	851 (71.8%)



Trattamento	Trattati (%)	Trattati con L-T4 (%)
Solo ATD	396 (33.4%)	91 (23%)
Solo I ⁻¹³¹	485 (40.9%)	402 (82.9%)
Solo chirurgia	258 (21.8%)	247 (95.7%)
Chirurgia + I ⁻¹³¹	20 (1.7%)	18 (90%)
Conservativo (monitoraggio)	27 (2.3%)	5 (18.5%)
Totale	1186	763 (64.3%)

ATD come trattamento di prima linea

Tassi di remissione. ATD è stata utilizzata come trattamento di prima linea in 774 pazienti (65.3%). Di questi, 178 sono passati a trattamento ablativo durante il primo periodo di trattamento, mentre i restanti 596 (77%) hanno completato un ciclo di 12-18 mesi di terapia ATD. Di questi ultimi, 351/596 (58.9%) erano in remissione al follow-up (tabella 1). Il **tasso di remissione complessivo al follow-up** è stato del **45.3%** (351/774).

In 245 pazienti è stata osservata recidiva dopo il primo periodo di trattamento e in 119 è stato condotto un secondo trattamento con ATD, che ha determinato remissione a lungo termine in un numero significativamente inferiore di soggetti rispetto al primo ciclo ($p < 0.001$), determinando pertanto un incremento complessivo dei pazienti in remissione piuttosto marginale (dal 45.3% al 49.9%; 386/774).

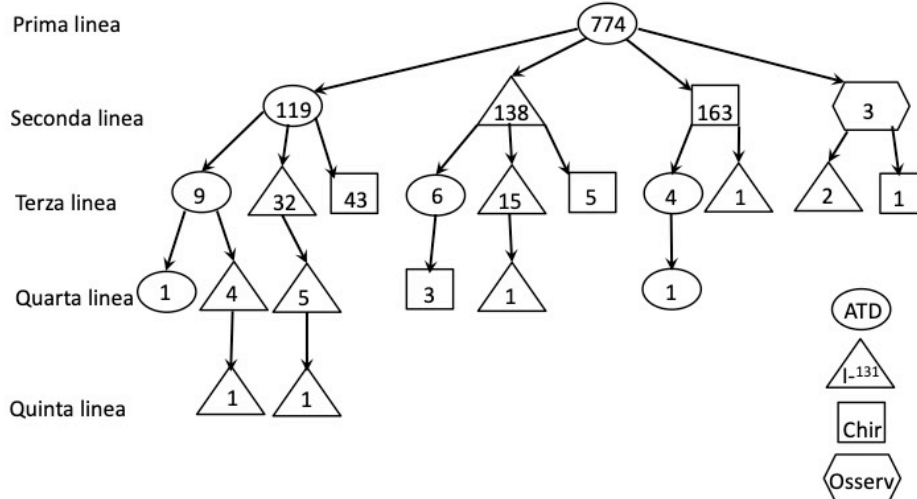
Preservata funzione tiroidea. Non era necessaria terapia con L-T4 nel 77% di quelli in remissione dopo il primo ciclo di ATD (270/351) e nel 71.4% di quelli in remissione dopo il secondo ciclo (25/35).

Tra la totalità dei pazienti rimasti in remissione dopo uno o più cicli di ATD ($n = 396$), la funzione tiroidea era normale dopo 6-10 anni in 305 (77%), mentre in 91/396 (23%) è stata necessaria terapia sostitutiva con L-T4.

Fra tutti i 774 pazienti trattati con ATD, in 325 (40.3%) è stata ripristinata una normale funzione tiroidea a 6-10 anni dopo la diagnosi di GD.

Passaggio a trattamento ablativo.

Di tutti i 774 pazienti che hanno iniziato ATD, 178 (23%) sono passati al trattamento ablativo per effetti avversi, sviluppo o peggioramento di una TAO, elevati valori di TRAb o desiderio di cambiare terapia. Dei 119 pazienti selezionati per un secondo ciclo di ATD dopo recidiva, il 36% (43/119) è stato poi sottoposto a terapia chirurgica e il 26.9% (32/119) a terapia ablativa con I⁻¹³¹.

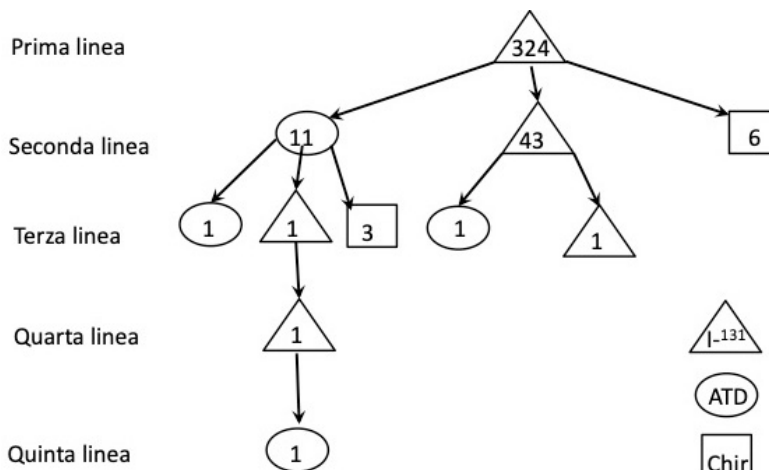


Alla fine del periodo di studio, il 27.8% (215/774) dei pazienti inizialmente trattati con ATD aveva subito un intervento chirurgico e il 21.9% (170/774) era stato trattato con I⁻¹³¹.

I¹³¹ come trattamento di prima linea

Lo I¹³¹ è stato usato come trattamento iniziale in 324 pazienti (27.3%). Di questi, 264 (81.5%) erano ancora in remissione al *follow-up* dopo un solo ciclo di trattamento. Come riportato in tabella 2, il trattamento con I¹³¹ ha provocato ipotiroidismo nell'83.2% (420/505) dei pazienti.

Anche se il trattamento con I¹³¹ era stato la prima opzione solo nel 27.3% dei pazienti, alla fine di periodo di studio quasi il 45% è stato trattato con I¹³¹.

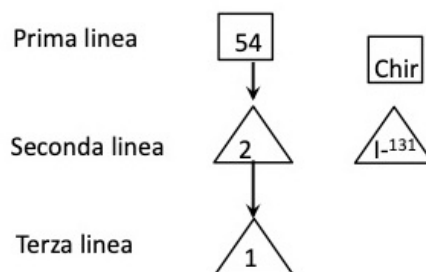


Chirurgia come trattamento di prima linea

L'intervento è stato scelto come trattamento di prima linea in 54 pazienti (4.6%), 52 dei quali (96.3%) erano ancora in remissione al termine del periodo di studio (tabella 1). È stata osservata recidiva in due pazienti, sottoposti poi a trattamento con I¹³¹ con successiva remissione.

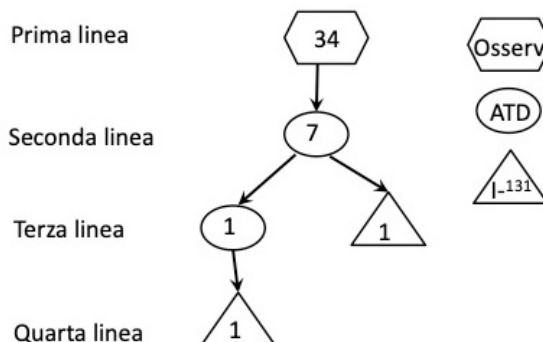
Tra tutti i pazienti con GD inclusi nello studio, il 23.4% (278/1186) è stato trattato chirurgicamente durante l'intero periodo di studio.

La supplementazione con L-T4 è stata necessaria in 265/278 (95.3%).



Trattamento conservativo

Il trattamento conservativo (con solo monitoraggio dei livelli degli ormoni tiroidei) è stato scelto per 34 pazienti (2.9%): in 27 (79.4%) si è ripristinato spontaneamente l'eutiroidismo, mentre 7 sono stati poi trattati con ATD e due di essi sono stati successivamente sottoposti a I¹³¹. Al *follow-up*, solo 5/27 (18.5%) avevano bisogno di terapia sostitutiva con L-T4.



La valutazione del paziente riguardo al trattamento ricevuto

Al termine del *follow-up*, il 25.3% dei pazienti ha riferito di non sentirsi pienamente guarito. Tra le motivazioni riportate, le più comuni erano astenia (25.3%), problemi oculari (13.5%), difficoltà legate alla terapia sostitutiva con L-T4 (12.5%). Circa il 10.4% ha segnalato preoccupazioni relative alla cronicità della patologia e al rischio di recidiva.

Non ci sono state differenze significative nella proporzione di pazienti che si sentivano guariti tra i diversi gruppi di trattamento, ma questa è risultata significativamente minore tra coloro che erano in terapia sostitutiva con L-T4 rispetto ai restanti ($p < 0.001$).

Conclusione

Al termine del *follow-up*, il **tasso di remissione dopo trattamento di prima linea** è risultato:

- **ATD: 45.3%;**
- **I¹³¹: 81.5%;**
- **chirurgia: 96.3%.**

Tra i pazienti trattati in seconda istanza con ATD, solo il 29.4% ha raggiunto la remissione completa.

I pazienti che hanno ricevuto un trattamento di prima e seconda linea con ATD hanno avuto un rischio del 49.7% di essere sottoposti a un successivo trattamento ablativo.

La **terapia sostitutiva con L-T4** si è resa necessaria nel:

- 23% dei pazienti inizialmente trattati con ATD;
- 77.3% dei pazienti trattati con I⁻¹³¹;
- 96.2% dei pazienti sottoposti a chirurgia.

Globalmente, dopo 6-10 anni l'eutiroidismo (senza necessità di trattamento sostitutivo) è stato raggiunto solo nel 35.7% (423/1186) e solo nel 40.3% di quelli trattati inizialmente con ATD. La percentuale di pazienti che non si sentiva pienamente recuperato al *follow-up* è stata del 25.3%.

COMMENTO

In considerazione dei dati di questo studio, i pazienti con GD candidati a terapia di prima linea con ATD dovrebbero essere informati del fatto che metà richiederà un trattamento ablativo e che solo il 40% potrà fare a meno di terapia sostitutiva. Il rischio di ipotiroidismo in pazienti con GD molti anni dopo la terapia con ATD è altamente significativo e deve essere menzionato tra i possibili effetti collaterali del trattamento. Le ragioni che sottendono alla necessità di ricorrere alla terapia sostitutiva con L-T4 dopo ATD possono essere diverse:

- l'avanzare del processo autoimmune nel GD, che porta al progressivo fallimento della funzione tiroidea;
- l'atteggiamento del clinico, più incline a prescrivere L-T4 per prevenire i sintomi dell'ipotiroidismo o lo sviluppo o peggioramento di TAO;
- lo sviluppo in alcuni pazienti di TRAb bloccanti.

È degno di nota il fatto che circa il 25% dei pazienti non si sentisse pienamente guarito al *follow-up* nonostante il ripristino dell'eutiroidismo.

La presenza di TAO può contribuire al peggioramento della QoL, poiché aumenta significativamente il rischio di incapacità lavorativa. Tuttavia, in questo studio i pazienti hanno più frequentemente lamentato come sintomo invalidante la stanchezza rispetto ai sintomi oculari; inoltre, la sensazione di mancato recupero è stata più frequentemente riportata nei pazienti in terapia sostitutiva rispetto ai restanti, per la necessità di assumere terapia ormonale sostitutiva a vita.

In **conclusione**, il trattamento per GD ha conseguenze a lungo termine per molti pazienti. I medici spesso credono che GD sia una malattia transitoria e che, una volta raggiunto l'eutiroidismo, vengano ripristinate la QoL pre-morbosa e la salute; al contrario, i risultati di questo studio dimostrano che GD può essere una malattia cronica, con effetti a breve e lungo termine sul benessere generale del paziente e che, indipendentemente dalla scelta terapeutica, vi è un elevato rischio di ipotiroidismo permanente.

BIBLIOGRAFIA

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* [2018, 7: 167-86](#).
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* [2016, 26: 1343-421](#).
3. Smith TJ, Hegedus L. Graves' disease. *New Engl J Med* [2016, 375: 1552-65](#).
4. Berglund J, Christensen SB, Dymling JF, Hallengren B. The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmo during the period 1970- 1974. *J Intern Med* [1991, 229: 435-42](#).
5. Abraham-Nordling M, Torring O, Hamberger B, et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* [2005, 15: 1279-86](#).
6. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2016, 84: 115-20](#).
7. Elberling TV, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, et al. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *Eur J Endocrinol* [2004, 151: 549-55](#).
8. Sjölin G, Holmberg M, Törring O, et al. The long-term outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* [2019, DOI: 10.1089/thy.2019.0085](#).