

LA TERAPIA STEROIDEA PER L'ORBITOPATIA RIDUCE LE RECIDIVE DI IPERTIROIDISMO

Premessa

Il morbo di Basedow (MB) è una malattia autoimmune caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb), che stimolano la funzione tiroidea causando ipertiroidismo.

In circa il 30% dei soggetti affetti da MB è presente orbitopatia basedowiana (OB), per la presenza di antigeni comuni tra tessuto tiroideo e tessuti orbitari. L'OB è una malattia infiammatoria dei tessuti molli dell'orbita, caratterizzata da esoftalmo e, nei casi più gravi, diplopia e alterazioni del *visus*. **La cura dell'OB non può prescindere dalla cura dell'ipertiroidismo**, che si avvale di due diverse strategie:

1. terapia tireostatica (conservativa) con farmaci anti-tiroidei di sintesi (ATD);
2. terapia definitiva (tiroidectomia o ^{131}I).

La terapia cronica con ATD comporta il rischio di tossicità e presenta incidenza non trascurabile (30-70%) di recidiva dell'ipertiroidismo dopo la sospensione. Ciononostante, la terapia con ATD per un periodo relativamente prolungato (almeno 18 mesi) rappresenta il trattamento di prima scelta per l'ipertiroidismo nel MB. Il trattamento anti-infiammatorio/immuno-soppressivo dell'OB, in fase clinicamente attiva, è rappresentato dagli steroidi, che possono influire positivamente sul rischio di recidiva dell'ipertiroidismo dopo l'interruzione degli ATD.

Lo studio

Si tratta di uno studio monocentrico **retrospettivo** su una casistica di **162 pazienti consecutivi** con nuova diagnosi di MB, tutti andati in remissione di malattia con ATD (proseguito per 26.4 ± 9.3 mesi) e poi seguiti fino a recidiva di ipertiroidismo o per almeno 4 anni dopo sospensione (**follow-up 55.1 ± 27.1 mesi, range 19-124**). OB era presente in 89/162 pazienti (54.9%) e 43 di questi (**26.5%** del totale) avevano **OB attiva** di grado moderato-severo e sono stati pertanto sottoposti a trattamento con metil-prednisolone (MPDS) ev in boli, secondo le linee guida EUGOGO (dose totale 4.5 g).

Dopo la sospensione degli ATD, si è osservata **recidiva di ipertiroidismo** in 97/162 pazienti (**59.9%**), con un intervallo mediano libero da malattia di 24 mesi (*range* 3-103). La recidiva si è verificata nel 66.4% dei non trattati con MPDS (mettendo insieme quelli senza OB e quelli con OB lieve) vs 41.9% di quelli trattati ($p < 0.005$), con un intervallo libero da malattia decisamente maggiore in questo secondo gruppo ($p = 0.005$).

L'efficacia di **MPDS**, in termini di **prevenzione della recidiva dell'ipertiroidismo**, era alta **nei pazienti di età < 40 anni** (diminuzione delle recidive del 42.1%, $p < 0.01$), ma non era significativa nei pazienti più anziani.

All'analisi multivariata, nella riduzione del rischio di recidiva di ipertiroidismo il fattore più significativo è risultato il trattamento con MPDS (HR 0.53, IC95% 0.31-0.89), ma si sono dimostrati fattori protettivi indipendenti anche livelli minori di ft3 (HR 1.03, $p = 0.02$) e sesso femminile (HR 1.58 per il sesso maschile, $p = 0.038$), come già evidenziato in letteratura. A differenza di quanto riportato da altri studi, non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda i livelli di TRAb e le dimensioni del gozzo.

In conclusione, questo studio mostra che la frequenza di recidiva di ipertiroidismo dopo sospensione degli ATD è minore nei pazienti con OB trattati con MPDS rispetto a quelli non trattati. Questo effetto, al limite della significatività statistica a 1 anno dalla sospensione, è maggiormente evidente dopo 4 anni dal termine della terapia con ATD ($p = 0.01$), soprattutto nei soggetti giovani e di sesso femminile.

Commento

In quanto malattia autoimmune, il MB presenta un rischio elevato di recidiva alla sospensione della terapia con ATD.

In molti centri, anche allo scopo di eliminare l'antigene comune tra tiroide e tessuti orbitari, che alimenta il processo autoimmunitario sottostante, si preferisce eliminare il tessuto tiroideo in concomitanza con la cura dell'OB, strategia che ha come prezzo l'ipotiroidismo permanente.

La terapia con ATD, pur se non scevra da limiti, è utile sia per ottenere un rapido ritorno all'eutiroidismo, sia quale valida alternativa alla terapia ablativa.



Questo interessante studio dimostra che la terapia steroidea in boli per la cura dell'OB può ridurre, in maniera statisticamente significativa, il rischio di recidiva dell'ipertiroidismo, soprattutto nei soggetti di età < 40 anni e di sesso femminile (il genere maggiormente colpito), e quindi influenzare positivamente l'andamento della malattia, aprendo nuove prospettive nella strategia terapeutica del MB.

Il limite principale di questo studio è rappresentato dalla natura retrospettiva e pertanto, sebbene il razionale sia condivisibile, occorrerà confermare questi risultati. Dal momento che il gruppo di studio mostrava un volume ecografico tiroideo relativamente contenuto, ciò può rappresentare un ulteriore dato da tenere in considerazione nel momento della scelta terapeutica dell'ipertiroidismo.

Bibliografia

1. Le Moli R, Malandrino P, Russo M, et al. Corticosteroid pulse therapy for Graves' ophthalmopathy reduces the relapse rate of Graves' hyperthyroidism. *Front Endocrinol* [2020, 11: 367](#).
2. 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](#).
3. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, et al. Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. *Thyroid* [2011, 21: 951–6](#).
4. Vos G, Endert E, Zwinderman K, et al. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 1381–9](#).
5. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, 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](#).
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* [2018, 7: 167–86](#).
7. Bano A, Gan E, Addison C, et al. Age may influence the impact of TRAbs on thyroid function and relapse-risk in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 1378–85](#).
8. García-Mayor RV, Álvarez-Vázquez P, Fluiters E, et al. Long-term remission following antithyroid drug withdrawal in patients with Graves' hyperthyroidism: parameters with prognostic value. *Endocrine* [2019, 63: 316–22](#).