

GESTIONE DELLA MALATTIA DI GRAVES DOPO RADIOIODIO: LO STUDIO PRAGMA

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

INTRODUZIONE

Lo scopo principale del trattamento con radioiodio (RI) nella malattia di Graves è curare l'ipertiroidismo (1). I tentativi di calcolare una dose efficace di RI capace di trattare l'ipertiroidismo senza indurre ipotiroidismo non hanno prodotto nel corso degli anni risultati affidabili e pertanto **oggi si utilizzano dosi fisse elevate** di RI (1). La maggior parte dei pazienti sviluppa ipotiroidismo entro il primo anno dal trattamento con RI (2). Le **strategie** utilizzate dai medici **per passare dall'ipertiroidismo all'ipotiroidismo iatrogeno trattato** con una terapia stabile con L-T4 includono un breve ciclo di soli farmaci anti-tiroidei (ATD), la combinazione di ATD con L-T4 (nota come "block and replace" — B&R) o il monitoraggio degli indici di funzionalità tiroidea con l'introduzione di L-T4 quando necessario (1).

LO STUDIO (3)

Disegno: studio retrospettivo britannico, osservazionale, multicentrico.

Popolazione: pazienti adulti con malattia di Graves (con evidenza biochimica di tireotossicosi — bassi livelli sierici di TSH con livelli elevati di FT3 e/o FT4), trattati con RI e con *follow-up* di 12 mesi suddiviso in 4 periodi di 3 mesi ognuno.

Obiettivi:

- primari: documentare la frequenza di distiroidismo nei primi 12 mesi dopo terapia con RI e confrontare l'impatto delle diverse strategie di gestione post-RI sullo stato tiroideo;
- secondari: identificare potenziali fattori scatenanti il distiroidismo post-RI, le relazioni tra il distiroidismo post-RI, gli esiti clinici e le differenze tra i centri partecipanti.

Definizioni:

- ipotiroidismo: TSH maggiore e FT4 minore del *range* di riferimento, o TSH > 10 mU/L associato a FT4 normale o non disponibile, o FT4 inferiore al *range* di riferimento indipendentemente della concentrazione di TSH;
- ipotiroidismo subclinico: TSH maggiore dell'intervallo di riferimento ma < 10 mU/L e FT4 all'interno dell'intervallo di riferimento;
- ipertiroidismo: TSH minore e FT4 maggiore degli intervalli di riferimento;
- ipertiroidismo subclinico: TSH minore e FT4 all'interno dell'intervallo di riferimento;
- eutiroidismo: TSH e FT4 entro il *range* di riferimento.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio **812 pazienti** provenienti da 31 centri del Regno Unito; relativamente alla valutazione dei test di funzione tiroidea sono stati esclusi 27 pazienti per mancanza di dati nel *follow-up*.

Efficacia del trattamento con RI: i test di funzionalità tiroidea effettuati nel IV trimestre hanno dimostrato il fallimento della terapia in 69/516 pazienti (13.4%).

Test di funzionalità tiroidea:

- solo il 9.2% dei pazienti non ha manifestato distiroidismo durante i 12 mesi post-RI;
- l'ipertiroidismo è stato diagnosticato maggiormente nel I trimestre (26.3%) e ha raggiunto il minimo nel IV trimestre (13.4%);
- l'ipotiroidismo è stato riscontrato più frequentemente nel II trimestre (60.2%), risultando meno frequente nel quarto trimestre (18.6%);
- l'eutiroidismo è stato meno frequente nel II trimestre (11.3%) e più frequente nel IV trimestre (33.0%);
- l'iper- e ipotiroidismo subclinici variavano, rispettivamente tra il 9.1-23% e il 3.9-11.4%.

Il rischio complessivo di manifestare almeno un episodio di ipo- o ipertiroidismo nei 12 mesi successivi a RI era, rispettivamente, dell'80.7% e del 48.6%. Il 26.8% dei pazienti ha manifestato più di un episodio di ipotiroidismo e il 54.8% più di un episodio di ipertiroidismo nel I trimestre post-RI.



Strategie di gestione post-RI ed esiti tiroidei: tra i pazienti che hanno effettuato test di funzionalità tiroidea in corso di *follow-up* dopo RI, 255/719 (35.5%) hanno ricevuto solo ATD, 109/719 (15.2%) B&R e 355/719 (49.4%) L-T4. Confrontando i tre sotto-gruppi, il rischio di ipertiroidismo era minore con l'uso della sola L-T4 rispetto ad altre strategie di trattamento ($p < 0.02$).

Cambiamenti ponderali: i relativi dati, disponibili in 601/812 pazienti (74.0%), hanno dimostrato nella maggior parte dei pazienti (73.9%) un modesto aumento (media 3.0 ± 4.3 kg) entro un anno dal trattamento con RI.

Orbitopatia di Graves (GO): la regressione logistica ha mostrato che lo stato di fumatore e una dose minore di RI erano gli unici due fattori predittivi di insorgenza *ex-novo* di GO ($p = 0.029$ e 0.027 , rispettivamente). In 23/172 pazienti (13.4%) sono stati somministrati trattamenti specifici per GO dopo RI.

Eventi cardio-vascolari: il dato dopo RI era disponibile per 788/812 pazienti (97%) e ha evidenziato in 10/788 casi (1.2%) fibrillazione atriale isolata (1.0%) o associata a sindrome coronarica acuta (0.1%) oppure *ictus* (0.1%). La regressione logistica non ha mostrato associazioni con età, sesso, fumo, dose di RI, stato tiroideo post-RI o strategia di trattamento post-RI.

Aderenza alle linee guida (LG) britanniche del 2007 (4): è stata elevata per quanto riguarda dose di RI (93.1%), tempi di inizio di ATD dopo RI quando indicato (93.8%), misurazione sia di FT4 che di TSH (91.7%), esecuzione di test di funzionalità tiroidea a 7-9 mesi (75.0%) e 9-12 mesi (84%). L'aderenza è stata invece bassa rispetto alle raccomandazioni secondo cui dopo RI dovrebbero essere effettuati test di funzionalità tiroidea a circa 6 settimane (21.4%), 12-14 settimane (28.7%) e 24-26 settimane (21.4%).

COMMENTO

Uno dei principali risultati dello studio PRAGMA è stato il riscontro di elevata frequenza di distiroidismo nei primi 12 mesi post-RI, assente solo nel 9.2% dei pazienti, mentre l'80.7% e il 48.6% hanno avuto almeno un episodio di ipo- o ipertiroidismo. L'ipotiroidismo si è verificato con maggiore frequenza nel II trimestre di *follow-up*, mentre l'ipertiroidismo nel I trimestre. Di conseguenza, **i primi sei mesi post-RI sembrano definire la finestra temporale di maggior rischio di distiroidismo**. Più di un quarto (26.8%) dei pazienti ha inoltre avuto due o più episodi di ipotiroidismo.

Questi risultati suggeriscono che la gestione di molti pazienti potrebbe non essere ottimale. Paradossalmente uno dei fattori che potrebbe contribuire all'elevata frequenza di ipotiroidismo potrebbe essere l'errata interpretazione delle LG. Quelle dell'*American Thyroid Association* e quelle britanniche, infatti, affermano, rispettivamente, che l'obiettivo del trattamento della malattia di Graves è il controllo dell'ipertiroidismo rendendo il paziente ipotiroideo e che l'ipotiroidismo transitorio può essere un'evenienza frequente nei primi sei mesi post-RI. Di conseguenza, l'utilizzo della terapia sostitutiva a lungo termine con L-T4 non dovrebbe essere attuato se non in presenza di ipotiroidismo permanente (1,4).

I probabili fattori che contribuiscono all'insorgenza del distiroidismo post-RI includono:

- monitoraggio biochimico non ottimale, specialmente nei primi 6 mesi post-RI;
- mancata adesione dei pazienti al trattamento;
- riluttanza dei medici a introdurre dosi sostitutive complete di L-T4;
- rapido cambiamento dello stato biochimico post-RI.

La neo-insorgenza di GO post-RI è risultata rara nello studio PRAGMA e simile a una delle più grandi casistiche già pubblicate (5). Gli eventi cardio-vascolari dopo RI non sono risultati comuni e sono simili a quelli riportati per la popolazione generale inglese (6).

Sulla base dei risultati dello studio PRAGMA, **la frequenza del distiroidismo post-RI potrebbe essere ridotta:**

- aderendo alle recenti LG NICE che raccomandano il monitoraggio di TSH, FT4 e FT3 ogni 6 settimane durante i primi 6 mesi post-RI, fino a quando il TSH non rientra nell'intervallo di riferimento (7);
- coinvolgendo maggiormente il paziente, informandolo dell'alto rischio di distiroidismo, dell'importanza dell'aderenza ai farmaci e di un monitoraggio frequente e della necessità di modificare i farmaci in seguito ai risultati degli esami;
- iniziando il trattamento con L-T4 quando la biochimica tiroidea mostra ipotiroidismo o ipotiroidismo subclinico.

BIBLIOGRAFIA

1. 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](#).

2. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of clinical practice patterns in the management of 992 hyperthyroid patients in France. *Eur Thyroid J* [2017, 6: 152-9](#).
3. Perros P, Ansu Basu A, Boelaert K et al. Postradioiodine Graves' management: the PRAGMA study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2022, DOI: 10.1111/cen.14719](#).
4. Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease: clinical guidelines. Report of a Working Party. London [2007](#).
5. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* [1998, 338: 73-8](#).
6. Hinton W, McGovern A, Coyle R, et al. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC). *BMJ Open* [2018, 8: e020282](#).
7. National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid disease: assessment and management. NICE guideline [n 145, 2019](#).