



Approccio terapeutico non chirurgico al paziente con oftalmopatia basedowiana

Rosario Le Moli¹

Accettato: 27 aprile 2020 / Pubblicato online: 2 giugno 2021
© The Author(s) 2021

Introduzione

L'oftalmopatia basedowiana (OB) è una manifestazione extratiroidea del morbo di Basedow (MB) determinata da autoanticorpi contro il recettore dell'ormone tireotropo (TSHrAb) espresso dai fibroblasti dell'orbita. Interessa circa il 25% dei pazienti con MB ed è più frequente nelle donne (rapporto femmine/maschi di 5:1). Le forme lievi costituiscono oltre l'85% dei casi, le forme moderato-gravi o gravi il 5–6% e l'1–2% dei casi, rispettivamente. Esistono le forme asimmetriche, unilaterali e la rara variante eutiroidea (prevalenza di 0,02/10.000 casi). L'OB determina un cambiamento della fisionomia e provoca alterazioni del visus che possono variare dalla diplopia fino alla discromatopsia ed alla perdita della visione. Queste manifestazioni cliniche determinano una riduzione significativa della qualità della vita con effetti sul lavoro e sui rapporti sociali (Figg. 1–2) [1].

Diagnosi

La diagnosi di OB è definita dal coinvolgimento infiammatorio bilaterale dei tessuti dell'orbita associato a diagnosi certa di MB. Può presentarsi entro 12 mesi o dopo diversi anni dall'insorgenza del MB, in pazienti eutiroidei o prima dell'ipertiroidismo, nel 10% dei casi in pazienti ipotiroidei. Il 5–15% dei pazienti presentano il coinvolgimento di una sola orbita per cui è necessario ricorrere all'imaging radiologico per effettuare una diagnosi differenziale. La diagnosi spesso è tardiva [1].

✉ R. Le Moli
lemoli.rosario@tiscali.it

¹ U.O.C. di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania, Italia

Prevenzione

L'OB si può prevenire controllando alcuni fattori di rischio [1]:

- il fumo è fattore di rischio di gravità, progressione e di non risposta alle terapie immunosoppressive;
- il trattamento con 131I (RAI) e l'ipotiroidismo sono fattori di rischio per la presentazione e la progressione;
- il diabete e la sindrome metabolica si associano alle forme più gravi [2];
- l'ipercolesterolemia incrementa il rischio di presentazione e attività dell'OB. Le statine hanno un effetto protettivo indipendente [3];
- il sesso maschile e l'età >60 anni correlano con l'OB più grave;
- il ritardo della diagnosi e della correzione dell'ipertiroidismo determina un'attivazione della risposta immuno-infiammatoria;
- i TSHrAb correlano con la gravità dell'OB specie nei pazienti con anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO) negativi.

Terapia

La gestione dell'OB comprende il controllo dell'ipertiroidismo e l'applicazione di programmi comportamentali e terapeutici per i fumatori e per i pazienti con diabete e/o ipercolesterolemia. La scelta terapeutica dipende dall'attività e dalla gravità dell'OB. Lo specialista deve distinguere le forme attive e progressive che richiedono una terapia immunosoppressiva e/o anti-infiammatoria dalle forme inattive e non progressive che non rispondono alla terapia medica. In ogni caso deve valutare la qualità di vita (QV) del paziente [1].

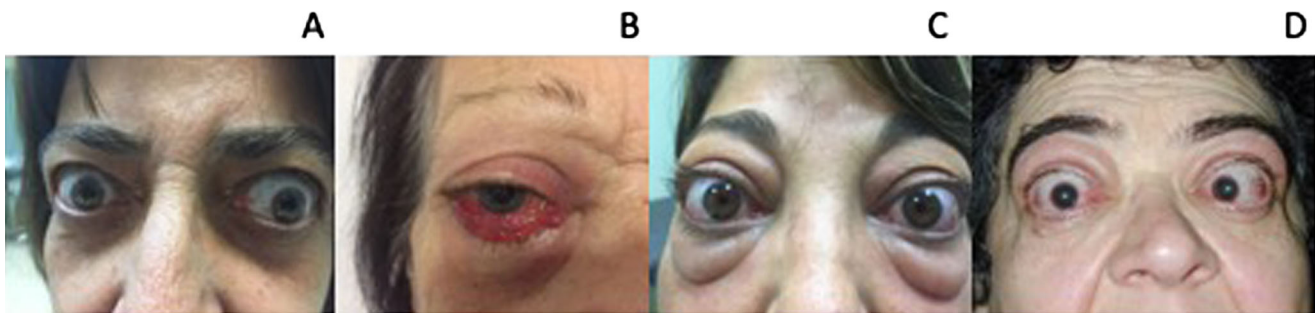


Fig. 1 Esempi di oftalmopatia basedowiana moderato-grave



Fig. 2 Esempio di congiuntivite limbica

L'attività e la QV devono essere valutate utilizzando [1]:

- il clinical activity score (CAS) [1] che valuta il grado di infiammazione misurando i seguenti segni e sintomi clinici: dolore spontaneo o durante i movimenti del bulbo oculare, edema palpebrale, rossore delle palpebre, rossore delle congiuntive, chemosi delle congiuntive, ipertrofia della caruncola. Un CAS > 3 indica attività della malattia;
- la storia clinica e la determinazione dell'epoca d'insorgenza dei sintomi;
- il controllo clinico periodico a intervalli non superiori ai 60 giorni che permette di valutare la progressione dell'OB;
- il questionario Graves' Orbitopathy – Quality of Life (GO-QoL) [1] che valuta l'impatto dell'OB sia sulle funzioni che sull'estetica del paziente.

La gravità è valutata indipendentemente dall'attività ed è determinata dai cambiamenti dei tessuti muscolari e dal grasso retro-bulbare indotti dalla risposta immuno-infiammatoria. Le forme moderato-gravi sono caratterizzate da proptosi, cheratite da esposizione e/o disfunzione muscolare, la presenza di otticopatia (Disthyroid Optic Neuropathy) e/o di danno corneale caratterizza le forme gravi. La gravità della OB viene determinata mediante la classifica-

zione NOSPACES o EUGOGO, quest'ultima comprende la valutazione mediante GO-QoL.

Forme attive moderato-gravi e gravi

Richiedono una terapia immunosoppressiva. I corticosteroidi per via parenterale costituiscono i farmaci di prima scelta. L'efficacia e gli effetti collaterali sono proporzionali alla dose: è sconsigliata una dose cumulativa > 8 grammi [4]. La risposta clinica viene valutata alla terza settimana (forme gravi) ed alla sesta settimana di somministrazione mediante l'indice clinico composito proposto dall'European Group of Graves' Ophthalmopathy (EUGOGO) [5]. I pazienti peggiorati sospendono la terapia e, eventualmente, ricorrono alla chirurgia decompressiva. I pazienti stabili sono rivalutati alla dodicesima settimana. Un'alternativa nei non responders può essere la ciclosporina associata ai corticosteroidi *per os*. Il Rituximab è un anticorpo monoclonale anti CD20 e può essere utilizzato nell'OB resistente ma esiste il rischio di otticopatia [1]. La radioterapia retro-bulbare può essere associata alla terapia corticosteroidica specialmente nei pazienti con disturbi della motilità oculare.

Le dosi riportate in letteratura sono differenti. Controindicazione relativa è la presenza di diabete mellito o di retinopatia ipertensiva. Dati recenti hanno evidenziato che l'associazione dei corticosteroidi per via parenterale con il micofenolato è sicura ed efficace nelle forme moderato-gravi attive [6]. Le terapie descritte sono comunque aspecifiche e spesso non risolutive; i corticosteroidi hanno scarso effetto sulla proptosi e sulla motilità oculare, per cui parecchi pazienti devono ricorrere alla chirurgia. Il Teprotumumab (T), un anticorpo monoclonale anti recettore dell'insulin growth factor-1 (IGF-1r) è stato approvato negli USA per la terapia dell'OB di grado moderato-grave. L'uso di T è razionale in quanto l'IGF-1r e il TSHr formano un complesso funzionale e interattivo che attivato dagli anticorpi e dalle citochine del MB determina proliferazione fibroblastica e produzione di glicosaminoglicani nell'orbita.

I risultati clinici mostrano un effetto sulla proptosi comparabile a quello chirurgico. Questo prova che l'IGF-1r è

specifico nella patogenesi dell'OB [7]. Trial clinici sono in corso per valutare l'effetto degli analoghi della somatostatina (Pasireotide) e di un anticorpo monoclonale anti IgG.

Forme attive lievi

Solitamente non determinano una riduzione della QV, sono auto-risolutive e non richiedono alcun trattamento. PREDIGO è uno score che predice il rischio di sviluppo e progressione dell'OB all'esordio del MB. La L-selenometionina è efficace nel prevenire l'OB lieve nei pazienti a rischio [1]. L'uso di lubrificanti corneali è utile nei casi di sindrome dell'occhio secco e congiuntivite limbica. Se presente riduzione della QV è indicato l'uso dei corticosteroidi.

Forme inattive

In questi casi la terapia medica è inefficace ed è possibile ricorrere alla chirurgia estetico-riabilitativa.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Catania within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interesse L'autore Rosario Le Moli dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al (2016) The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves'. *Orbitopathy Eur Thyroid J* 5:9–26
2. Le Moli R, Muscia V, Tumminia A et al (2015) Type 2 diabetic patients with Graves' disease have more frequent and severe Graves' orbitopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 25:452–457
3. Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I et al (2020) Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: a new starting point for the therapy. *Front Endocrinol* 10:933
4. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P et al (2007) Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 17:357–362
5. Bartalena L, Wiersinga WM (2020) Proposal for standardization of primary and secondary outcomes in patients with active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 9(Suppl 1):3–16
6. Kahaly GJ, Riedl M, König J et al for the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) (2018) Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(4):287–298
7. Wang Y, Patel A, Douglas RS (2019) Thyroid eye disease: how a novel therapy may change the treatment paradigm. *Ther Clin Risk Manag* 15:1305–1318