



Claudio Barbato¹, Gianfranco di Iasi², Francesco Fonderico², Annamaria Colao², Diego Strianese¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II di Napoli

² Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli

Malattia di Basedow-Graves ed orbitopatia tiroide-correlata

Abstract: L'obiettivo dell'articolo è quello di produrre una sintesi attuale della situazione della sanità e dei medici in Italia. Analogamente viene effettuata una valutazione dello stato dell'oftalmologia e degli oculisti. Si analizzano le criticità presenti con la comparazione con altri sistemi sanitari europei, prendendo anche in considerazione dati riferibili alla economia sanitaria. Vengono formulate delle proposte propositive affinché si possa mantenere il migliore servizio sanitario possibile con anche un significativo riferimento all'oftalmologia.

Keyword: sanità, medici, oftalmologia, oculisti.

La malattia di Basedow-Graves (MBG) è la più frequente forma di ipertiroidismo autoimmune, con una prevalenza del 2-3% nelle donne e dello 0,5% negli uomini, e un'incidenza annuale di 20-40 casi per 100.000 abitanti. L'esordio si verifica più comunemente tra i 30 e i 60 anni¹. È caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb), che mimano l'azione dell'ormone tireotropo e stimolano in modo incontrollato la sintesi e la secrezione di ormoni tiroidei.

I sintomi principali includono ansia, insonnia, tremori distali, perdita di peso, intolleranza al caldo, irregolarità mestruali, tachicardia e aritmie.

La diagnosi si basa sul riscontro di TSH soppresso ($<0,01$ mU/L) e aumento di T3 e fT4. La

positività dei TRAb conferma la diagnosi. Tra gli esami strumentali, l'ecocolordoppler evidenzia un incremento diffuso della vascolarizzazione ("inferno tiroideo"), mentre la scintigrafia con Iodio123 o Tecnezio-99m mostra un aumento omogeneo della captazione.

La terapia è personalizzata e sono disponibili due antitiroidei, metimazolo e propiltiouracile, che inibiscono la sintesi di T4 e la sua conversione in T3 con un effetto immunomodulatorio. Nei casi resistenti si ricorre alla terapia radiometabolica (10-15 mCi) o alla tiroidectomia totale. Una delle complicanze più invalidanti di questa patologia è l'oftalmopatia basedowiana (detta anche orbitopatia di Graves (GO), malattia oculare tiroidea o orbitopatia tiroide-correlata), conseguente all'azione dei TRAb sui tessuti

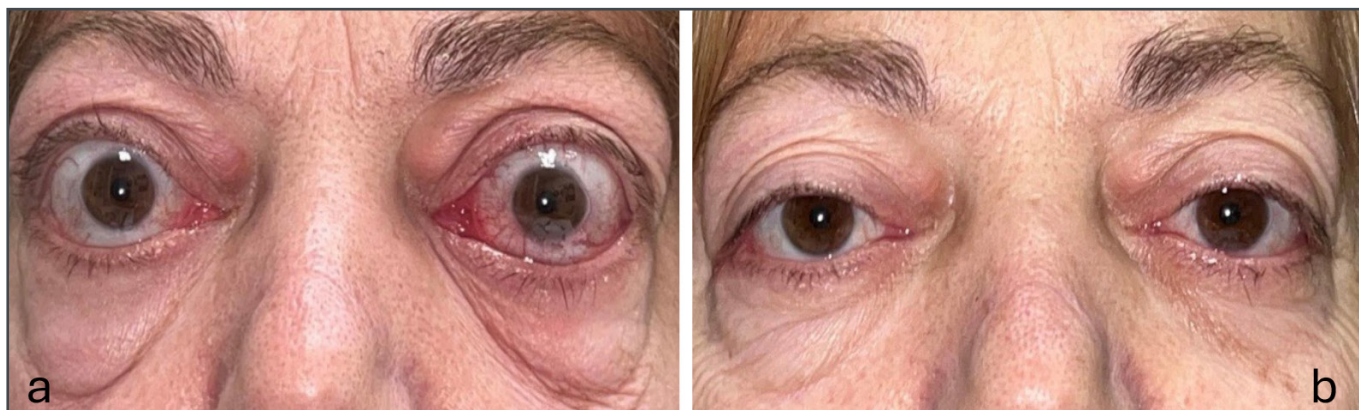


Figura 1 - Paziente con oftalmopatia tiroide-correlata di grado moderato-severo: pre trattamento (a) e post trattamento chirurgico decompressivo (b).

perioculari, che determina una reazione infiammatoria edematosa con accumulo di tessuto fibro-adiposo nell'orbita, provocando protrusione oculare e alterando la funzionalità della muscolatura estrinseca oculare.

Nonostante la remissione dalla malattia di Basedow-Graves si osservi nel 50-70% dei pazienti dopo 12-18 mesi di terapia², ciò che troppo spesso è sottovalutato dai non esperti in materia è il decorso quasi completamente indipendente dell'orbitopatia tiroide-correlata, che richiede un monitoraggio ed un trattamento specifico e indipendente dal controllo dell'ipertiroidismo.

È una patologia relativamente rara (incidenza stimata di 0.54-0.9 casi/100.000/anno negli uomini - 2.67-3.3 casi/100000/anno nelle donne) ma ha un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti e sulla sanità pubblica, in termini di costi diretti ed indiretti³. I fattori prognostici sfavorevoli includono età avanzata, sesso maschile, titoli elevati di TRAb, ipertiroidismo non trattato e fumo di sigaretta.

Le manifestazioni iniziali possono essere sfumate e facilmente confuse con quadri più benigni.

I sintomi più comuni includono sensazione di

corpo estraneo, fotofobia, lacrimazione, dolore oculare spontaneo o esacerbato dai movimenti oculari, diplopia intermittente (in caso di stanchezza o al risveglio), incostante (alle estremità dello sguardo) o costante (in tutte le posizioni di sguardo).

Clinicamente, possono essere presenti riduzione dell'acuità visiva, retrazione palpebrale con "scleral show", segni di infiammazione (iperemia congiuntivale, chemosi, rossore ed edema palpebrale), proptosi e, nei casi più severi, neuropatia ottica compressiva⁴.

Lo score di attività clinica (CAS) è il miglior sistema di valutazione e dovrebbe, pertanto, essere utilizzato per la valutazione dell'attività di malattia.

Il CAS è composto da sette variabili (iperemia congiuntivale, chemosi congiuntivale, iperemia palpebrale, edema palpebrale, dolore retro-orbitario, dolore evocato dai movimenti, infiammazione della caruncola/plica), ognuna delle quali può avere esito dicotomico no=0 / si=1; dalla somma dei sopracitati parametri si ottiene un valore totale e l'orbitopatia viene definita "attiva" quando esso è maggiore o uguale a 3/7.

Una valutazione più completa deve tener conto di altri tre parametri: un aumento dell'esoftalmo

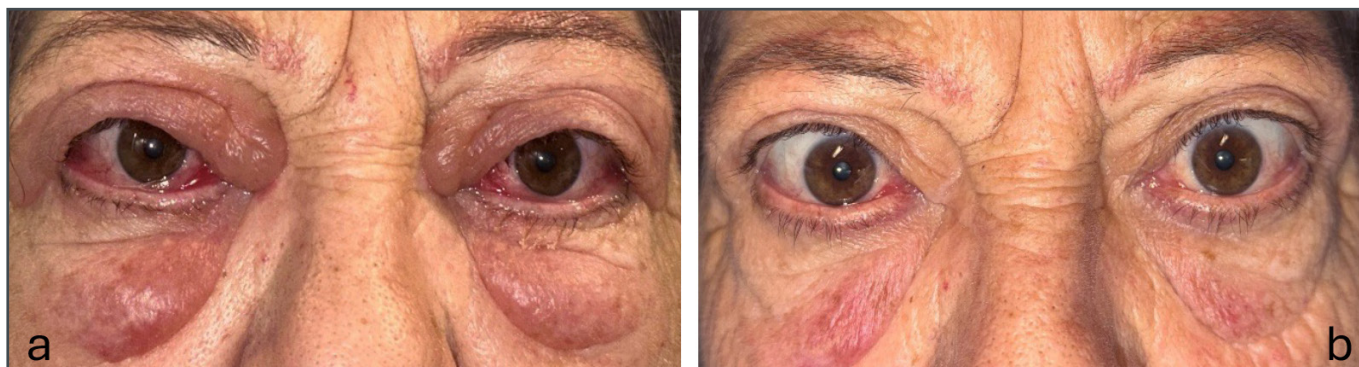


Figura 2 - Paziente con oftalmopatia tiroide-correlata in fase attiva: pre trattamento (a) e post trattamento cortisonico infusionale (b).



Figura 3 - Paziente con oftalmopatia tiroide-correlata in fase cronica: pre trattamento (a) e post trattamento chirurgico di recessione del retto superiore occhio sinistro (b).

di almeno 2 mm rispetto ai valori attesi, un decremento della motilità oculare estrinseca di almeno 8° in una delle direzioni di sguardo, un decremento dell'acuità visiva di almeno una linea della tavola di Snellen insorta nel giro di 1-3 mesi¹.

Un atlante illustrato per agevolare l'utilizzo del CAS è stato pubblicato nel 2001 da Dickinson AJ ed il suo gruppo⁵.

Una delle manifestazioni più frequenti ed invalidanti per il paziente con oftalmopatia tiroidea è sicuramente l'esoftalmo.

L'esoftalmometria di Hertel è un metodo affidabile per valutare clinicamente l'entità dell'esoftalmo ed è ancora oggi un parametro chiave sia nella diagnosi che nel follow-up di questa patologia.

È importante misurare correttamente la base,

confrontare con valori normativi e monitorare eventuali asimmetrie. Un peggioramento rapido può indicare evoluzione verso forme più severe⁶. Risonanza magnetica e TC delle orbite sono gli esami di riferimento per la valutazione morfologica in quanto forniscono informazioni sulla quantità e sulla distribuzione dell'espansione del tessuto orbitario (ispessimento muscolare, incremento del volume adiposo, affollamento apicale).

La risonanza magnetica andrebbe preferita in pazienti con patologia unilaterale o esoftalmo fortemente asimmetrico, in pazienti con sospetto di neuropatia ottica o in casi di eutiroidismo per escludere altre cause di esoftalmo; la TC delle orbite è l'esame di scelta per guidare la pianificazione di eventuali decompressioni chirurgiche³.



Figura 4 - Quadro radiologico tipico del paziente con oftalmopatia di Graves (esoftalmo marcato, ingombro apicale, ispessimento muscolare).

Il decorso dell'orbitopatia prevede tipicamente una fase iniziale attiva (infiammatoria) e una fase inattiva, nella quale la patologia cronicizza. È cruciale riconoscere precocemente la fase attiva, durante la quale le terapie risultano più efficaci.

Esiste ad oggi una classificazione clinica della patologia, elaborata dall'EUGOGO (European Group On Greaves' Orbitopathy) e validata da numerosi studi clinici, che dovrebbe essere sempre utilizzata; essa definisce la patologia "Mild" (possono essere presenti manifestazioni cliniche lievi che richiedono esclusivamente terapia di supporto), "Moderate-to-severe" (malattia in fase attiva che però non presenta segni clinici che suggeriscano rischio imminente di perdita della vista, è necessario in questo caso

intraprendere il trattamento), "Sight-threatening" (pazienti con neuropatia ottica o sofferenza corneale che necessitano di trattamento con urgenza).

Nelle forme mild non c'è indicazione al trattamento della patologia, ma è importante effettuare una terapia locale (lubrificazione della superficie oculare, trattamento di eventuali infiammazioni) e seguire una serie di indicazioni generali utili a controllare i fattori di rischio e a ridurre la proptosi con la sintomatologia annessa (cessazione delle abitudini tabagiche, dormire con più di un cuscino, utilizzare impacchi freddi).

Inoltre è stata dimostrata un'associazione tra bassi livelli di Selenio e la severità dell'oftalmopatia tiroide-correlata e che integrare il Selenio

determini benefici in pazienti con forma mild⁷. Nelle forme attive, di grado moderato-severo, la terapia di prima scelta secondo le più recenti linee guida EUGOGO è rappresentata dalla somministrazione endovenosa di metilprednisolone (una dose cumulativa di 4.5g suddivisi in un bolo da 500 mg a settimana per 6 settimane, seguiti da un bolo da 250 mg a settimana per altre 6 settimane, infusi nell'arco di 1-2 ore).

Prima e durante il trattamento è fondamentale monitorare elettrocardiogramma, emocromo, funzionalità epatica, marcatori virali dell'epatite, e pressione arteriosa, valutando al contempo la prevenzione dell'osteoporosi con farmaci antirassorbitivi.

Il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa non rappresentano controindicazioni assolute, mentre lo sono l'insufficienza cardiaca severa, i disturbi psichiatrici maggiori e una recente epatite acuta virale. Opzioni terapeutiche aggiuntive sono il micofenolato mofetile (1 g/die per 12-24 settimane), l'Azatioprina, Ciclosporina, immunosoppressori che riducono la produzione anticorpale e la proliferazione dei fibroblasti³.

La radioterapia orbitaria è considerata una valida terapia di seconda linea nei pazienti con oftalmopatia di Graves moderata-grave in fase attiva, in particolar modo nei pazienti con diplopia e importante compromissione della motilità oculare estrinseca. Si somministra una dose cumulativa di 20 Gray (Gy) suddivisa in 10 dosi giornaliere, in alternativa anche un regime caratterizzato da una somministrazione di 1Gy a settimana per 20 settimane ha mostrato efficacia comparabile. Nonostante la radioterapia orbitaria sia sicura, dovrebbe essere evitata in pazienti con retinopatia diabetica o ipertensiva, e, in virtù del rischio cancerogeno, in pazienti di età inferiore a 35 anni³.

Il teprotumumab (anticorpo umanizzato anti-IGF-1R) ha segnato un cambiamento significativo nel trattamento della malattia attiva e rappresenta oggi la terapia target più promettente nonostante i costi elevati e la disponibilità variabile che limitano la diffusione.

I trial clinici eseguiti hanno mostrato grande efficacia nella riduzione della proptosi e del CAS, nonché nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

La chirurgia di decompressione ossea è indicata in pazienti con orbitopatia tiroide-correlata "Sight-threatening" con importante esposizione corneale o compressione del nervo ottico, ma anche come seconda linea di trattamento in pazienti che non rispondono al trattamento con glucocorticoidi.

Nella fase cronica e inattiva della patologia possono ovviamente essere programmati interventi volti a risolvere tutti gli esiti estetici residui: decompressione orbitaria, correzione della retrazione palpebrale, correzione della diplopia. Per quanto riguarda l'intervento di strabismo eseguito in pazienti con oftalmopatia di Graves, è importante ricordare che i muscoli più frequentemente compromessi sono il retto mediale e il retto laterale, ed è sempre preferibile eseguire la recessione muscolare piuttosto che la resezione per ridurre al minimo il rischio di fibrosi ed ulteriore ingrossamento del muscolo.

In conclusione, l'orbitopatia tiroide-correlata, pur non essendo una condizione comune, ha un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti per cui qualsiasi oculista dovrebbe avere una conoscenza della patologia tale da consentirgli di riconoscere il quadro clinico di presentazione, intraprendere il giusto iter diagnostico-terapeutico ed eventualmente indirizzare il paziente a centri specializzati.

REFERENCES

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30283735; PMCID: PMC6140607.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1462. doi: 10.1089/thy.2016.0229.correx. Erratum in: *Thyroid*. 2025 Sep;35(9):1097. doi: 10.1089/thy.2016.0229.correx2. PMID: 27521067.
3. L Bartalena, G J Kahaly, L Baldeschi, C M Dayan, A Eckstein, C Marcocci, M Marinò, B Vaidya, W M Wiersinga, EUGOGO, The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy, *European Journal of Endocrinology*, Volume 185, Issue 4, Oct 2021, Pages G43–G67, <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
4. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022 Nov;292(5):692-716. doi: 10.1111/joim.13524. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35604323; PMCID: PMC9796560.
5. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment.
6. Tsiogka A, Petrou P, Droutsas K, Nikolopoulou A, Papaconstantinou D, Chatzistefanou KI. Hertel Exophthalmometry Values in a Greek Adult Outpatient Clinic-Based Population: Association With Demographic Factors and Systemic Disease. *Cureus*. 2023 Feb 15;15(2):e35027. doi: 10.7759/cureus.35027. PMID: 36938254; PMCID: PMC10023137. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Sep;55(3):283-303. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01349.x. PMID: 11589671.
7. Foos, W., Maliakkal Hernandez, J., & Mansour, T. N. (2023). Selenium supplementation in thyroid eye disease: an updated review from a clinical ophthalmic perspective. *Orbit*, 43(6), 790–800. <https://doi.org/10.1080/01676830.2023.2276783>.