www.associazionemediciendocrinologi.it

ame flash
nr. 14 - giugno 2020

Capo-Redattori: Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta
Redattori: Elena Castellano, Carmela Coccaro, Pina Lardo, Barbara Pirali, Alessandro Prete, Soraya Puglisi, Laura Rizza, Chiara Sabbadin, Benedetta Zampetti

UTILITÀ DEI PUNTEGGI PREDITTIVI NELLA PATOLOGIA AUTOIMMUNE TIROIDEA

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editors
Marco Caputo & Renato Cozzi

Negli ultimi anni si è rapidamente passati da un approccio in cui si utilizzava un modello unico per tutti alla Medicina di Precisione. In questo ambito sono stati sviluppati e proposti punteggi che, nella pratica clinica, potrebbero essere validi strumenti per predire lo sviluppo di una malattia, identificare i pazienti a rischio, predire l'efficacia di un trattamento e aiutare nella scelta terapeutica.
È stata pubblicata su *European Journal of Endocrinology* una revisione (1) che analizza tre punteggi predittivi nella patologia tiroidea autoimmune (AITD), con lo scopo di valutarne l'utilità nella pratica clinica.

THEA (*Thyroid Hormones Event Amsterdam*): PUNTEGGIO PREDITTIVO DI INSORGENZA DI AITD

Descrizione

Il THEA è un punteggio predittivo di insorgenza di AITD in donne, senza storia personale di tireopatia, ma con familiarità di primo o secondo grado per AITD. Il rischio di sviluppare AITD viene stratificato utilizzando come parametri il valore di TSH, i livelli di TPOAb e la familiarità per AITD (tabella 1).

Tabella 1
Stratificazione rischio THEA

Parametro	Valore	Rischio		
		Ipotiroidismo	Ipertiroidismo	Ogni evento
TSH (mU/L)	< 0.4	0	2	2
	0.4-2.0	0	0	0
	2.1-4	3	-1	2
	4.1-5.7	6	-2	4
	> 5.7	9	-3	6
AbTPO (kU/L)	< 100 (negativi)	0	0	0
	100-1000	3	1	4
	1001-10000	6	2	8
	> 10000	9	3	12
Familiarità	2 parenti con Graves	0	1	1
	2 parenti con Hashimoto	3	0	3
Totale		(max 21)	(max 6)	(max 21)

Corrispondenza fra punteggio e rischio
- 0-7 punti: rischio basso (RR 2.6%);
- 8-10 punti: rischio medio (RR 13.1%);
- 11-15 punti: rischio alto (RR 32.9%);
- 16-21 punti: rischio molto alto (RR 59.4%).

Studio

Il THEA deriva dallo **studio prospettico** "*Amsterdam AITD cohort*" (2), condotto su **790 donne** di età compresa tra 18 e 65 anni, senza storia personale di tireopatia e con familiarità di primo o secondo grado per AITD, in cui si è valutata l'insorgenza di iper o ipotiroidismo franco dopo un ***follow-up* di 5 anni**, in cui sono stati analizzati: TSH, FT4, TPOAb, TgAb, TBII (TSH-*binding inhibitory immunoglobulins*) e questionari associati alle abitudini (fumo, consumo di alcool, uso di contraccettivi o altri estrogeni, stato di gravidanza o esposizione a *stress*).
Alla fine dei 5 anni, 38 pazienti hanno sviluppato ipotiroidismo franco [34 ipotiroidismo di Hashimoto (HH) e 4 tiroidite post-*partum*] e 13 ipertiroidismo franco [11 ipertiroidismo di Graves (GH), 1 tiroidite post-*partum* e 1 tiroidite silente].

Federica Presciuttini (fpresciuttini90@gmail.com) **& Salvatore Monti**
UOS Ambulatorio e DH Endocrinologica, AOU Sant'Andrea, Roma

Sono risultati predittivi **di AITD**:

- valore di TSH, soprattutto se > 2 mIU/L all'esordio (valori normali 0.4-5.7 mIU/L);
- livelli di TPOAb (positivi se > 100 kU/L);
- familiarità per AITD (almeno 2 parenti affetti).

Non sono risultati invece significativi età, TgAb e i fattori ambientali valutati (sebbene sia noto come il fumo sia un fattore di rischio per l'insorgenza di GH e protettivo per lo sviluppo di HH).

Vantaggi

Il THEA è un punteggio di facile utilizzo e semplice compilazione. Potrebbe essere impiegato nella pratica clinica ambulatoriale per predire lo sviluppo di ipertiroidismo o di ipotiroidismo autoimmune nei parenti di sesso femminile, di I o II grado, di pazienti affetti da AITD.

Limiti

Sebbene lo scopo del punteggio sia predire lo sviluppo di AITD, sembra di scarsa utilità in presenza di alcuni parametri già alterati, come ad esempio un alto titolo anticorpale o alterati livelli di TSH, dato che queste condizioni sono già espressione di AITD. Al contrario, il THEA potrebbe risultare utile soprattutto nelle donne con normale funzione tiroidea, permettendo un *follow-up* differente a secondo del punteggio ottenuto; questa opportunità è di particolare importanza nel caso si pianifichi una gravidanza, viste le implicazioni dello stato gravidico sulla funzionalità tiroidea.

Va sottolineato che nessuno dei 3 parametri considerati (TSH, AbTPO e familiarità) è un fattore modificabile e pertanto il punteggio THEA non permette un intervento di prevenzione dello sviluppo delle AITD.

Poiché il THEA non è stato mai validato da un altro studio oltre all'*Amsterdam AITD cohort*, che includeva solo donne, il punteggio non è applicabile al sesso maschile. Inoltre, il THEA andrebbe validato in ogni Centro, anche e soprattutto in funzione dei diversi metodi di dosaggio del TSH e degli AbTPO.

Sono quindi necessari ulteriori studi in popolazioni differenti per poter utilizzare estesamente il punteggio THEA nella pratica clinica.

GREAT (*Graves' Recurrent Events After Therapy*): PUNTEGGIO PREDITTIVO DI RECIDIVA DOPO SOSPENSIONE DI ANTI-TIROIDEI

Descrizione

Il GREAT e il GREAT+ sono due punteggi predittivi di recidiva dopo sospensione di farmaci anti-tiroidei (ATD) nei pazienti con GH:

- il GREAT utilizza parametri clinici e biochimici valutati alla diagnosi dell'ipertiroidismo, prima dell'inizio di ATD;
- il GREAT+ combina a quelli anche i polimorfismi genetici HLA e PTPN22 C/T.

In base ai punteggi, si distinguono 3 classi predittive di recidiva per il GREAT e 4 classi per il GREAT+ (tabella 2).

Studio

I punteggi GREAT e GREAT+ derivano da uno **studio prospettico** olandese (3) che ha reclutato **178 pazienti** con GH trattati per **un anno con regime "*block and replace*"** (metimazolo 30 mg/die e L-tiroxina alla dose adeguata a mantenere i livelli di FT4 nel *range* di normalità). I pazienti sono stati **osservati per 2 anni dopo la sospensione** della terapia e il 37% ha presentato una recidiva di malattia.

Sono risultati **predittivi di recidiva** dopo sospensione di ATD: FT4, età, TBII e volume tiroideo (PTPN22 C/T e i polimorfismi HLA DRB1-03, DQA1-05 e DQB1-02).

Non sono risultati fattori significativi sesso, fumo, presenza di GO (*Graves Orbitopathy*), mixedema pre-tibiale e livelli di TPOAb (CTLA4-49 e CTLA4-60 SNPs).

Tabella 2 Stratificazione rischio GREAT e GREAT+			
	Parametro	**Valore**	**Punteggio**
GREAT: max 6	Età (anni)	≥ 40	0
		< 40	1
	FT4 (pmol/L)	< 40 (normale)	0
		≥ 40	1
	TBII (IU/L)	< 6	0
		6-19.9	1
		≥ 20	2
	Volume gozzo (WHO)	0-I	0
		II-III	2
GREAT+ (da aggiungere ai precedenti): **max 10**	Polimorfismo HLA (num.)	0	0
		1-2	2
		3 (LD)	3
	PTPN22	*Wild type*	0
		C/T	1
Corrispondenza fra punteggio e rischio			
GREAT	• 0-1 punti: classe rischio I (RR 16%) • 2-3 punti: classe rischio II (RR 44%) • 4-6 punti: classe rischio III (RR 68%)		
GREAT +	• 0-2 punti: classe rischio I (RR 4%) • 3-4 punti: classe rischio II (RR 21%) • 5-6 punti: classe rischio III (RR 49%) • 7-10 punti: classe di rischio IV (RR 84%)		

Vantaggi

Questi punteggi possono essere utili al momento della diagnosi di GH per la scelta della terapia iniziale (ATD vs trattamento definitivo):

- per i pazienti a basso rischio di recidiva dopo sospensione di ATD (< 25%, classe I di GREAT, 61/178 pz, e classe I e II di GREAT+, 86/178 pz) è da preferire il trattamento medico con ATD;
- per i pazienti ad alto rischio di recidiva dopo sospensione (> 65%, classe III di GREAT, 19/178 pz, e classe IV di GREAT+, 19/178 pz) è da preferire un trattamento definitivo dell'ipertiroidismo;
- nelle classi intermedie, che hanno un rischio di recidiva del 44-49% (classe II di GREAT, 98/178 pz e classe III di GREAT+, 73/178 pz) non è chiaro quale trattamento iniziale preferire; la scelta spetta al medico, considerando anche la preferenza del paziente.

Limiti

Lo studio olandese che ha validato i punteggi GREAT presenta dei limiti. Innanzitutto, utilizza come trattamento dell'ipertiroidismo il "*block and replace*" per 12 mesi, mentre nella pratica clinica si preferisce normalmente il solo trattamento con ATD e per una durata spesso diversa dai 12 mesi; inoltre, la valutazione del volume tiroideo utilizza l'ispezione e la palpazione (in accordo con i criteri WHO 1960) e pertanto risulta poco obiettiva. Va fatto anche notare come circa il 50% (dal 41 al 51%, a seconda che si consideri il GREAT o il GREAT+) della popolazione esaminata rientri nelle classi intermedie, per le quali il punteggio è poco utile poiché non consente di consigliare, con sufficiente sicurezza, un trattamento dell'ipertiroidismo rispetto all'altro (terapia medica *vs* trattamento definitivo). Inoltre, tutti i parametri considerati nel punteggio GREAT non sono modificabili, a meno di una diagnosi precoce dell'ipertiroidismo.

Mentre il GREAT si basa su parametri facilmente valutabili alla diagnosi del GH, il GREAT+ prevede la valutazione genetica, non eseguita di *routine*; pertanto tale punteggio non appare facilmente applicabile nella pratica clinica.

Inoltre, la maggiore complessità del GREAT+ sembra comunque non incrementare significativamente l'accuratezza, visto che un vantaggio si osserva solo nel 14% dei pazienti (25/178 pz).
Il punteggio GREAT, ma non il GREAT+, è stato successivamente validato da due studi retrospettivi, uno svizzero (4) e l'altro italiano (5), che hanno reclutato rispettivamente 741 e 387 pazienti, con caratteristiche simili. In entrambi gli studi il rischio di recidiva è simile rispetto allo studio olandese nella classe II (59.4% nello studio svizzero e 49% nello studio italiano) e nella classe III (73.6% nello studio svizzero e 64% nello studio italiano); per quanto concerne invece la classe I, il valore predittivo di rischio di recidiva è risultato molto più alto (33.8% nello svizzero e 33.6% nell'italiano *vs* 16% dell'olandese). Questa differenza può essere spiegata in parte dal diverso tipo di trattamento medico utilizzato: esclusivamente "*block and replace*" per lo studio olandese e terapia con solo ATD negli altri 2 studi. Le classi intermedie, nelle quali non è possibile consigliare il trattamento conservativo o quello definitivo, rappresentano una percentuale significativa della popolazione studiata. In particolare, nello studio retrospettivo svizzero (4), eseguito su un'ampia popolazione di GH (741 pz), il 43% dei pazienti risultano in classe I, il 45% in classe II e il 12% in classe III. Se si considera il rischio di recidiva nelle 3 classi dopo sospensione della terapia con ATD (33.8%, 59.4% e 73.6% rispettivamente), è possibile consigliare una scelta terapeutica "certa" solamente nel 12% dei pazienti, quelli della classe III, con indicazione a un trattamento definitivo dell'ipertiroidismo già al momento della diagnosi. Pertanto, nella pratica clinica quotidiana il punteggio sembrerebbe utile solo in una piccola percentuale di pazienti con GH.

PREDIGO (*Prediction Graves' Orbitopathy*): PUNTEGGIO PREDITTIVO D'INSORGENZA DI ORBITOPATIA DI GRAVES (GO)

Descrizione

Il PREDIGO è un punteggio predittivo di insorgenza di GO nei pazienti con GH neo-diagnosticato. Utilizza come parametri: fumo, punteggio CAS, livelli di TBII e durata dei sintomi dell'ipertiroidismo (tabella 3).
Un punteggio > 6 (su un totale di 15 punti) indica un rischio di sviluppare GO con specificità 75% (intervalli di confidenza 95%: 70-79%), sensibilità 56% (42-70%), valore predittivo positivo 28% (20-37%) e valore predittivo negativo 91% (87-94%).

Tabella 3
Stratificazione rischio PREDIGO

Parametro	Valore	Punteggio
CAS	0	0
	≥ 1	5
TBII (IU/L)	< 2	0
	2-10	2
	> 10	5
Durata dei sintomi ipertiroidei (mesi)	< 1	0
	1-4	1
	> 4	3
Fumo (attuale)	No	0
	Sì	2
Totale		Max 15

Studio

Il PREDIGO è stato validato da uno **studio prospettico**, multicentrico, dell'*European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO) condotto su **348 pazienti** con GH, non trattato, di nuova diagnosi, senza orbitopatia (6). L'obiettivo dello studio è stato valutare un punteggio predittivo di insorgenza di GO durante un trattamento con ATD di 18 mesi.

Durante il *follow-up* sono stati analizzati: età, sesso, storia familiare di AITD, durata dei sintomi dell'ipertiroidismo, TSH, FT4, FT3, TBII, TPOAb, abitudine al fumo (non fumatore, ex fumatore, fumatore corrente), il punteggio CAS (per l'attività clinica di malattia orbitaria) e il *Vancouver Orbitopathy Rule*. La GO si è verificata nel 15% dei pazienti (lieve nell'87% e moderata-grave nel 13%), principalmente 6-12 mesi dopo l'avvio degli ATD.
Sono risultati **fattori predittivi** di GO: durata più prolungata dei sintomi dell'ipertiroidismo (p = 0.007), fumo attuale (p = 0.002), TBII (11.0 *vs* 6.4 U/L, p = 0.006) e CAS più elevato al basale (p < 0.001).

Utilizzo
Dal momento che la storia naturale della GO resta imprevedibile ed è fondamentale una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo, può rivelarsi molto utile un punteggio predittivo di rischio. I parametri sono facilmente valutabili nella pratica clinica e quindi il punteggio è potenzialmente utile. Tra i parametri considerati solo il fumo è un fattore di rischio modificabile.

Limiti
Il PREDIGO ha un alto valore predittivo negativo ma un basso valore predittivo positivo; pertanto il suo utilizzo sembrerebbe più utile per identificare i pazienti che non manifesteranno GO rispetto a quelli che la svilupperanno. In conclusione, al momento non permette di modificare il trattamento o di utilizzare strategie per prevenire la GO.

CONCLUSIONI
Sebbene i 3 punteggi predittivi vengano proposti dagli autori come validi aiuti nella pratica clinica, soprattutto per l'utilizzo di parametri facilmente valutabili e per la loro semplice applicabilità, **la loro reale utilità al momento appare scarsa, visti i numerosi limiti.**
Sono necessari pertanto ulteriori studi prima di validarne un uso diffuso nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA
1. Effraimidis G. Predictive scores in autoimmune thyroid disease: are they useful? Eur J Endocrinol 2019, 181: R119-31.
2. Strieder TGA. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) Score. Arch Intern Med 2008, 168: 1657-63.
3. Vos XG, 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.
4. Struja T, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. Eur J Endocrinol 2017, 176: 413-9.
5. Masiello E, et al. Antithyroid drug treatment for Graves' disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management. J Endocrinol Invest 2018, 41: 1425-32.
6. Wiersinga W, et al. Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. Eur J Endocrinol 2018, 178: 635-43.