

## M. DI BASEDOW: GESTIONE MANIFESTAZIONI TIROIDEE ED EXTRA-TIROIDEE

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Il morbo di *Basedow* (MB) è una patologia sistemica auto-immune, il cui agente eziologico è rappresentato da anticorpi circolanti che legano il recettore del TSH e inducono la sintesi e il rilascio di ormoni tiroidei, la proliferazione dei tireociti e uno stato di *stress* ossidativo. L'incidenza è compresa tra 20 e 30 nuovi casi/100mila abitanti/anno, con una prevalenza stimata intorno all'1-1.5% (1).

Una recente revisione ha messo a fuoco gli aspetti più importanti e le principali criticità relative alla gestione dell'ipertiroidismo e delle manifestazioni extra-tiroidee di malattia, ponendo l'accento sugli sviluppi più recenti sia in ambito diagnostico che terapeutico (2).

### DIAGNOSI

Viene sottolineata l'importanza del **dosaggio degli anticorpi stimolanti il recettore del TSH** (TSAb). Tali anticorpi, storicamente utilizzati solo in ambito di ricerca, presentano anche un'utilità clinica: correlano con l'attività di malattia, sono predittivi delle manifestazioni extra-tiroidee di malattia e riducono i costi e i tempi legati alla diagnosi di MB (3). Il dosaggio dei TSA b è fortemente raccomandato nelle donne in gravidanza, anche già trattate con radio-iodio o chirurgia, dal momento che possono predire una possibile disfunzione tiroidea fetale e/o neonatale (1). Viene quindi incoraggiato nella pratica clinica il ricorso a **bio-assay cellulari**, che a differenza dei comuni *immuno-assay*, sono in grado di discriminare tra anticorpi stimolanti e inibenti. I *bio-assay* attualmente disponibili in commercio sono per la maggior parte di seconda generazione (sfruttano la bioluminescenza della luciferasi per individuare il cAMP indotto dal legame tra anticorpo e recettore). Purtroppo, in Italia il loro utilizzo è ancora spesso limitato a contesti di ricerca.

### TRATTAMENTO

#### Trattamento iniziale

Sia le linee guida americane che quelle europee raccomandano le **tionamidi** per 12-18 mesi, mentre viene scoraggiato il concomitante utilizzo di L-tiroxina (schema *block and replace*) (1).

Il metimazolo (MMI) è il farmaco di prima scelta, per la lunga emivita e il minor rischio di effetti collaterali. Il propiltiouracile (PTU) è indicato nel primo trimestre di gravidanza (per la minore teratogenicità) e nella crisi tireotossica (per l'effetto inibitorio sulle desiodasi periferiche).

**Effetti collaterali:** i più frequenti sono le reazioni allergiche cutanee (3-6%), la dispepsia (3-4%) e le artralgie (1.6%). Gli effetti collaterali severi, come noto, sono molto rari. L'**agranulocitosi** si verifica nello 0.2-0.5% dei pazienti, generalmente nei primi tre mesi di terapia, con un effetto dose-dipendente per il MMI ma non per il PTU. L'esordio è improvviso, con un quadro di febbre elevata e faringite acuta. L'**epato-tossicità** (0.15-0.3%) può manifestarsi con epatite acuta, generalmente a impronta colestatica, con percentuali di insufficienza epatica più elevate per il PTU. Il PTU può inoltre indurre un quadro di **vasculite** associata alla produzione di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, spesso anche dopo anni di terapia. In relazione al profilo di rischio, il PTU è sconsigliato nella popolazione pediatrica. Nei bambini, inoltre, considerato il minor tasso di remissioni, la terapia medica con MMI può essere protratta per periodi più prolungati (3-5 anni) (1). Gli autori non menzionano invece il rischio di **pancreatite acuta** legato a MMI, recentemente segnalato dalla *European Medicines Agency*. Tale rischio si manifesta prevalentemente nei primi tre mesi di terapia, aumenta con l'età e non presenta differenze significative nei due sessi. Benché basso (0.02-0.56%), deve essere tenuto in considerazione in presenza di sintomi sospetti (nausea, vomito, addominalgie o febbre). Potrebbe inoltre essere utile il dosaggio degli enzimi pancreatici (amilasi e lipasi) all'avvio della terapia con MMI, almeno nei primi 3-6 mesi (4).

#### Trattamento definitivo

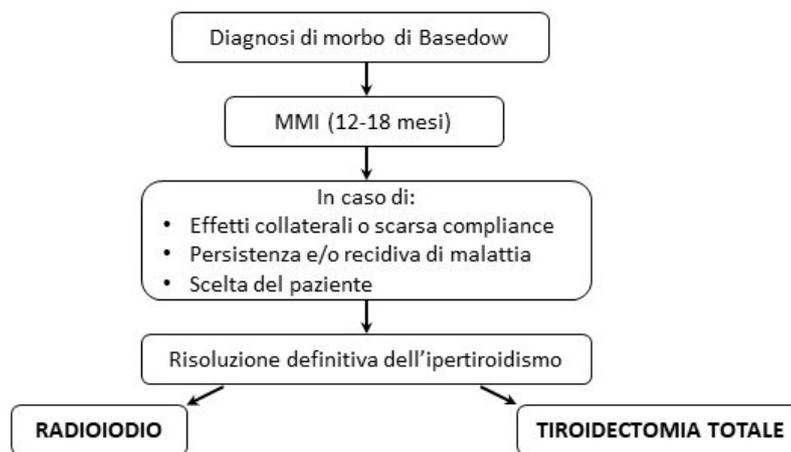
**Iodio radioattivo o tiroidectomia totale** sono indicati in caso di persistenza e/o recidiva dell'ipertiroidismo dopo terapia medica, sulla base del quadro clinico, biochimico ed ecografico (figura). In particolare, guidano la scelta terapeutica l'età, le comorbidità, l'eventuale desiderio di gravidanza, la presenza di orbitopatia, il titolo elevato dei TRAb, il concomitante quadro di struma multi-nodulare e/o la presenza di noduli sospetti. Nel caso si opti per



l'intervento chirurgico, è importante rivolgersi a centri ad alto volume, in cui siano presenti chirurghi esperti e dedicati alla patologia tiroidea, per ridurre il rischio di complicanze. Il paziente deve essere informato su rischi e benefici delle diverse opzioni terapeutiche e attivamente coinvolto nella scelta della terapia, sia all'esordio che in caso di recidiva.

Un'alternativa sicura ed efficace, da considerare soprattutto nei pazienti anziani con comorbidità, è la **terapia cronica con tionamidi a basse dosi**. Un recente studio prospettico randomizzato ha infatti dimostrato una bassa incidenza di effetti collaterali, con adeguato mantenimento dell'eutiroidismo nel tempo (5). Tale terapia presenta inoltre minori costi di gestione ed è correlata a una frequenza minore di episodi di ipotiroidismo e di peggioramento del quadro oculare rispetto alla terapia con radio-iodio.

### Algoritmo terapeutico nel morbo di Basedow



<i>Da preferire se:</i>	Tiroide di piccole dimensioni No noduli Elevato rischio operatorio	Gozzo Noduli sospetti Orbitopatia attiva
<i>Controindicato se:</i>	Gravidanza/allattamento Noduli sospetti GO attiva o elevato rischio di GO (fumatori, alto titolo anticorpale)	Elevato rischio operatorio
<i>Vantaggi:</i>	Costi contenuti No rischio chirurgico	Rapidità ed efficacia del trattamento No rischio GO
<i>Svantaggi:</i>	Controllo lento dell'ipertiroidismo No gravidanza per 6 mesi Scialoadenite Dubbio incremento rischio neoplastico	Rischio anestesilogico Rischio chirurgico (ipoparatiroidismo e danno nervo ricorrente) Cicatrice chirurgica Ospedalizzazione Costi elevati
<i>Precauzioni:</i>	Profilassi steroidea per GO Sospensione MMI 7 gg prima e dopo (da valutare sulla base del quadro clinico e biochimico)	Ottimizzare funzionalità tiroidea pre-operatoria Ioduro di potassio Riferirsi a centri ad alto volume

### ORBITOPATIA (*Graves orbitopathy, GO*)

È la più frequente e in questi casi è essenziale innanzitutto un rapido ripristino dell'eutiroidismo, per l'impatto negativo che sia l'iper che l'ipotiroidismo hanno sul quadro. Il trattamento specifico dipende dall'attività e dalla severità di malattia. Le linee guida europee (EUGOGO) raccomandano un trattamento topico e l'integrazione di selenio in presenza di GO lieve, mentre per i quadri di GO moderata/severa e attiva la terapia di prima scelta è l'infusione per via endovenosa di glucocorticoidi ad alte dosi (6). Gli steroidi agiscono su sintomi e segni infiammatori (con una percentuale di risposta intorno al 70-80%), ma sono meno efficaci su proptosi e diplopia.

Per tale motivo, nei pazienti con alterazioni della motilità oculare, può a volte rendersi necessaria la radioterapia retro-bulbare come terapia aggiuntiva. Il ricorso alla correzione chirurgica (decompressione orbitaria) rimane indicato in presenza di otticopatia e nei casi di GO persistentemente attiva e severa, nonostante i trattamenti immuno-soppressivi (20-30% dei casi) (6).

Risultati promettenti per la cura della GO provengono da recenti RCT, che hanno dimostrato efficacia e tollerabilità del **teprotumumab**, un anticorpo monoclonale anti-recettore dell'IGF-1 (IGF1-R) (7). Tale recettore è co-espresso, insieme al recettore del TSH (TSH-R), sulla membrana dei fibroblasti orbitari. Studi in vitro hanno mostrato come, in seguito al legame dei TSAb al recettore, si verifichi un "cross-talk" tra IGF1-R e TSH-R, che porta all'attivazione di vie di segnale implicate nella proliferazione e nella crescita del tessuto peri-orbitario. In studi di fase II e III, l'infusione ogni 3 settimane di teprotumumab (8 somministrazioni consecutive in un periodo di 24 settimane) ha portato a un rapido e significativo miglioramento di tutti i sintomi e segni di malattia (7). La FDA ha recentemente approvato l'uso del farmaco (attualmente disponibile in commercio negli Stati Uniti) nei pazienti adulti con segni di GO attiva e severa. I limiti riguardano i costi elevati e l'assenza di studi a lungo termine e di confronto con l'attuale *standard* di cura.

### NUOVE PROSPETTIVE

Una sempre più accurata comprensione della patogenesi dell'ipertiroidismo e della GO sta consentendo lo sviluppo di **nuovi farmaci** in grado di agire in maniera più mirata sui meccanismi patogenetici della malattia. In particolare, sono in fase di studio diverse molecole che agiscono modulando la risposta immunitaria o interferendo con il legame del TSH al recettore (tabella). Prima dell'introduzione di tali farmaci nella pratica clinica sono necessari studi clinici randomizzati e più estesi.

Nuove prospettive nel trattamento del morbo di Basedow (2)			
Molecola	Meccanismo d'azione	Patologia target	Risultati degli studi
<b>Farmaci che modulano la risposta immunitaria</b>			
Rituximab	Ab monoclonale anti-CD20	Iperitiroidismo e orbitopatia	Dati contrastanti su efficacia, potenziali effetti collaterali.
Iscalimab	Ab monoclonale anti-CD40 (blocca legame CD40-CD40 ligando)	Iperitiroidismo	Risposta nel 50% dei pazienti nell'unico studio disponibile, ben tollerato.
ATX-GD-59	Epitopo che ripristina la tolleranza immunologica al TSH-R	Iperitiroidismo	7/10 pazienti con risposta parziale o completa
Micofenolato	Effetto anti-proliferativo su linfociti B e T	Orbitopatia	Due RCT indicano beneficio clinico nella forma severa e attiva
Tocilizumab	Ab monoclonale anti-IL6	Orbitopatia	Uno studio in aperto mostra miglioramento clinico in forme resistenti agli steroidi
<b>Farmaci che agiscono sui recettori trans-membrana</b>			
Teprotumumab	Ab monoclonale anti-IGF1-R	Orbitopatia	Due RCT multi-centrici dimostrano netta efficacia e buona tollerabilità
K1-70	Ab monoclonale anti-TSH-R	Iperitiroidismo e orbitopatia	Studi clinici in corso in UK
S37a	Antagonista di "small molecules" legate al dominio trans-membrana del TSH-R	Orbitopatia	Studi pre-clinici in corso

La revisione sottolinea infine l'importanza di un attento monitoraggio clinico e biochimico dei pazienti con MB in relazione al rischio di **infezione da SARS-CoV2**. L'infezione potrebbe infatti precipitare una crisi tireotossica nei pazienti con scarso controllo della funzionalità tiroidea. Per quanto riguarda la terapia steroidea per la GO, gli autori suggeriscono di trattare solo i pazienti con rischio imminente di perdita della vista, mentre consigliano di posticipare la terapia nei casi di GO moderata, per il potenziale peggior decorso del COVID 19 nei pazienti immunodepressi (2). È importante ricordare, tuttavia, che nella GO è cruciale la tempestività del trattamento, per cui si raccomanda di valutare accuratamente il singolo paziente e stabilire le tempistiche del trattamento sulla base anche dell'età e delle comorbidità.

### CONCLUSIONE

Le indicazioni attuali prevedono un approccio sempre più personalizzato alla MB, a partire dalla diagnosi (attraverso la valutazione degli anticorpi stimolanti il TSH-R) fino alla scelta terapeutica, che deve basarsi su un'attenta valutazione dei diversi aspetti clinici, biochimici e strumentali del singolo caso. Lo sviluppo di nuove molecole in grado di agire sui meccanismi patogenetici della malattia appare promettente per individuare una terapia più mirata ed efficace sia dell'ipertiroidismo che delle manifestazioni extra-tiroidee di malattia.

### BIBLIOGRAFIA

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* [2016, 26: 1343-421](#).
2. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 3704-20](#).
3. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, et al. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 2123-31](#).
4. Bartalena L, Piantanida E, Tanda ML. Methimazole treatment and acute pancreatitis: both caution and reassurance are needed. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e4967-9](#).
5. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, et al. Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease: results of a randomized clinical trial. *Thyroid* [2019, 29: 1192-200](#).
6. Kahaly GJ. Management of moderately severe Graves' orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ (Eds). *Graves' Orbitopathy - A Multidisciplinary Approach Questions and Answers*. Basel, Karger, [2017: 140-76](#).
7. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med* [2020, 382: 341-52](#).