

Per quanto tempo curare il morbo di Basedow con le tionamidi

Luca Chiovato¹, Luigi Bartalena², Paolo Vitt³ e Francesco Trimarchi⁴

¹Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia, Italia

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese, Italia

³Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia

⁴Accademia Peloritana dei Pericolanti presso l'Università di Messina, Messina, Italia

Autore corrispondente: francesco.trimarchi@unime.it

Introduzione

Potrebbe sembrare sorprendente che all'inizio del terzo decennio degli anni 2000, sia ancora aperta una discussione sulla terapia del morbo di Basedow con antitiroidei di sintesi (ATD) che in Europa, Asia e Oceania è il trattamento di prima scelta da quasi ottant'anni [1-3] e ha superato anche in USA [4] le altre due opzioni terapeutiche prima preferite, quella radiometabolica con ¹³¹I e quella chirurgica. In realtà il maggior problema aperto è rappresentato dalla ricerca di elementi predittivi della possibilità che la malattia, dopo il ciclo convenzionale di trattamento, vada in remissione definitiva o sia soggetta a recidive ricorrenti. La giovane età, il volume ghiandolare e la presenza di elevati livelli di anticorpi circolanti rivolti verso il recettore del TSH alla diagnosi, sono fattori prognostici negativi per il successo del trattamento [5]. In particolare, i livelli di anticorpi circolanti rivolti verso il recettore del TSH (TRAb) sono riconosciuti come indicatori di recidiva. L'andamento dei TRAb può essere fluttuante e i loro effetti possono "covare sotto la cenere" e possono mutare attitudine funzionale e provocare anche il viraggio dalla tiroidite di Hashimoto al morbo di Basedow [6]. Due diversi indici numerici pretrattamento, il Clinical Severity Score (CSS) [7] e il GREAT score [8] sono stati di recente proposti e paragonati. Entrambi gli indici, seppur basati su premesse leggermente diverse, risultano già ora utili nella programmazione della strategia di trattamento e, se ulteriormente perfezionati e validati, potranno fornire elementi discriminanti relativamente alla possibilità di remissione o recidiva dei singoli pazienti¹.

Proposte emergenti?

La durata del ciclo convenzionale di trattamento, generalmente condivisa da tutti gli specialisti, è di 12-24 mesi ma di recente sono stati pubblicati, da parte di gruppi operanti in Asia orientale, studi sulla durata efficace del trattamento. Uno studio coreano [9], abbastanza poco convincente, su un numero non elevato di pazienti con morbo di Basedow (n=149) resi eutiroidei dopo 6 mesi di terapia e seguiti per oltre 18 mesi dopo l'interruzione, rileva che oltre il 30% di essi aveva una ripresa/recidiva di

malattia, con un rischio calcolato [HR] di 2.58 (95% intervallo di confidenza [CI]). Lo studio, certamente di impatto minore, non rileva significative influenze dei TRAb su quella che viene definita recidiva, piuttosto che ripresa di malattia, a sei mesi di trattamento e suggerisce di proseguire la terapia, come è generalmente praticato, più a lungo di sei mesi valutando individualmente il momento dell'interruzione in base al rapporto T3 totale/T4 libera, più elevato, alla sospensione, nei pazienti candidati alla ripresa di malattia.

Di interesse certamente superiore è invece uno studio giapponese [10], favorevolmente recensito da David Cooper [11]. Lo studio dimostra che la remissione può verificarsi fra i 4 e gli 11 anni di terapia con ATD e che solo in un numero più limitato di pazienti i TRAb scompaiono fra i 2 e i 5 anni di terapia mentre in molti altri i TRAb rimangono positivi o fluttuano per lunghi periodi, spesso "covando sotto la cenere" (*smoldering*). Nella coorte giapponese non sono riconosciuti elementi predittivi di remissione o di recidiva e il trattamento con ATD per oltre 5 e più anni è ritenuto ragionevole, in particolare se non si intende praticare la terapia definitiva chirurgica o radiometabolica. Cooper concorda con le conclusioni dello studio anche nei pazienti più anziani, più facilmente candidati alla remissione anche in base alle risultanze di una *survey* europea [3] e ritiene ragionevole prolungare la terapia con ATD nei pazienti più giovani sulla cui qualità di vita può interferire la terapia radiometabolica. Cooper inoltre sottolinea che, anche se i TRAb non scompaiono entro i 18 mesi di cura non si può escludere una remissione fra i 5 e i 10 anni, anche in un 20% di pazienti con TRAb (Fig 1) che covano sotto la cenere per molti anni. Un trattamento prolungato per molti anni, soprattutto se con basse dosi di tionamidi, sembra non essere associato con particolari effetti tossici [12]

Conclusioni

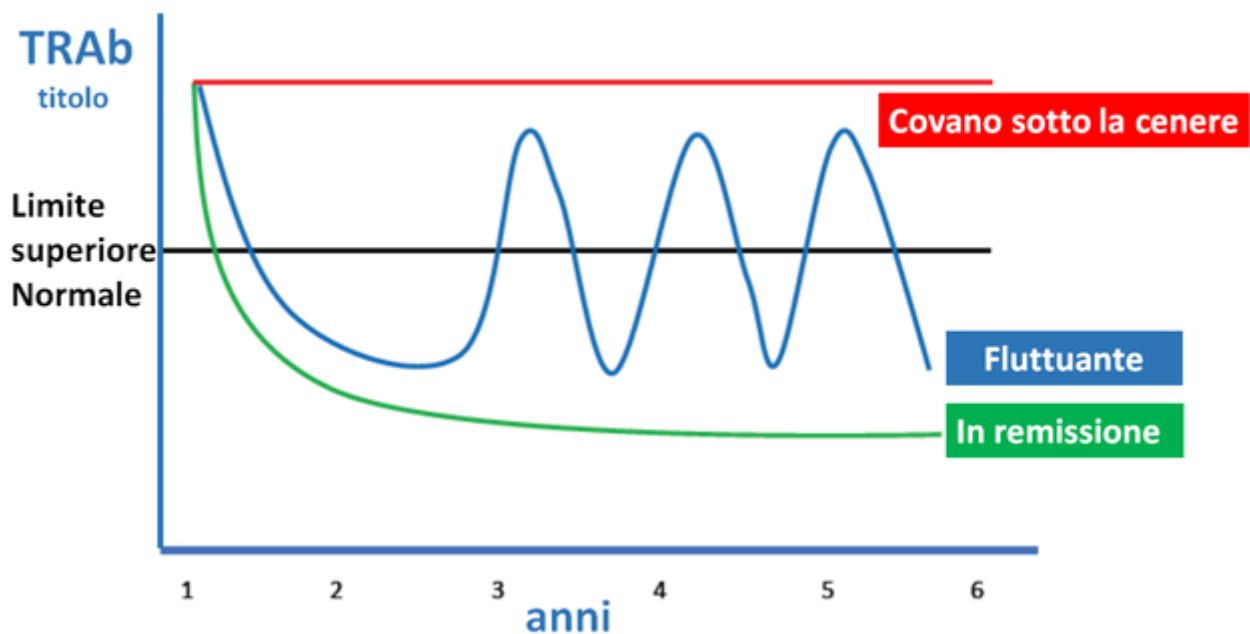
Nella nostra opinione, lo studio coreano [9] non aggiunge molto a quanto noto da molti anni e cioè che un trattamento di soli 6 mesi con ATD è del tutto insufficiente ad indurre una remissione dell'ipertiroidismo basedowiano. Al contrario, lo studio giapponese [10] riprende il tema di un possibile maggiore effetto della terapia anti-tiroidea prolungata per più di 2 anni sull'andamento fluttuante tipico di molte malattie autoimmuni. Indipendentemente dai livelli di TRAb circolanti e della loro specificità funzionale (stimolanti vs. bloccanti), un trattamento prolungato potrebbe far emergere la componente autoimmune distruttiva che, presente in alcuni pazienti con morbo di Basedow, è responsabile di quello che con un termine anglosassone è definito *burn-out Graves' Disease*.

A nostro parere il trattamento a lungo termine (5 o più anni) con ATD può essere preso in considerazione in una classe di pazienti, non infrequentemente osservata, quella cioè di pazienti che "vanno in remissione" durante la terapia, raggiungendo l'eutiroidismo stabile in trattamento con basse dosi di ATD.

Come in tutte le terapie croniche i pazienti devono essere selezionati in base alla loro personale aderenza e preferenza.

La condivisione da parte del paziente, correttamente e adeguatamente informato sui pro e i contro dei diversi trattamenti disponibili per l'ipertiroidismo, è un elemento irrinunciabile nella decisione terapeutica. Negli anziani, inoltre, bisogna tenere presente il problema delle terapie poli-farmacologiche associate e la necessità di una *riconciliazione terapeutica* tutte le volte che ci sia un passaggio di consegne da medico a medico, sia di famiglia, sia ospedaliero.

Fig. 1 Andamento del titolo dei TRAb nel corso degli anni (ridisegnata da [10])



Conflitti di interesse Gli autori Luca Chiovato, Luigi Bartalena, Paolo Vitti e Francesco Trimarchi dichiarano di non avere conflitti di interesse

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

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali

Letture consigliate

1. Bartalena L (2013) Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 9(12):724–734
2. Burch HB, Burman KD, Cooper DS (2012) A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 97(12):4549–45584

3. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ (2016) A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 84(1):115–120
4. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, Montori VM (2016) Antithyroid drugs the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid* 26(8):1144–1445
5. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A. (1997) Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 7(3):369-375
6. Rotondi M, Virili C, Pinto S, Coperchini F, Croce L Brusca N Centanni M, Chiovato L, (2019)The clinical phenotype of Graves' disease occurring as an isolated condition or in association with other autoimmune diseases, *Journal of Endocrinological Investigation* doi: 10.1007/s40618-019-01094-7. [Epub ahead of print]
7. Masiello E, Veronesi G Gallo D Premoli P. Bianconi E . Rosetti S Cusini C-Sabatino J. Ippolito S , Piantanida E Tanda M. L, Chiovato L. . Wiersinga W. M. Bartalena L , (2018) Antithyroid drug treatment for Graves' disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management *Journal of Endocrinological Investigation* 41:1425–1432
8. Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, Jutzi R, Imahorn N, Kutz A, Bernasconi L, Mundwiler E, Mueller B, Christ-Crain M, Meinenberg F, Ebrahimi F, Henzen C, Fischli S, Kraenzlin M, Meier C, Schuetz P (2017) 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* 176(4):413–419
9. Park, S, Song, E, Oh H-S, Kim M, Jeon M-J, Kim WG , Kim TJ , Shong YK , Kim,DM, Kim, WB (2019) When should antithyroid drug therapy to reduce the relapse rate of hyperthyroidism in Graves' disease be discontinued? *Endocrine*Aug;65(2):348-356. doi: 10.1007/s12020-019-01987-w. Epub 2019 Jun 24
10. Bandai S, Okamura K, Fujikawa M, Sato K, Ikenoue H, Kitazono T (2019) The long-term followup of patients with thionamide-treated Graves' hyperthyroidism. *Endocr J.* Epub 2019 Mar 28. PMID: 30918165.
11. Cooper DS, (2019) Long-Term Antithyroid Drug Treatment of Patients With Graves Disease, *Clin Thyroidol*;31:230–233.
12. Azizi F, Malboosaf , R (2019) Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review , *J Endocrinol Invest*, doi.org/10.1007/s40618-019-01054-1