External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter, retrospective study with 741 patients.

Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, Jutzi R, Imahorn N, Kutz A, Bernasconi L, Mundwiler E, Mueller B, Christ-Crain M, Meienberg F, Ebrahimi F, Henzen C, Fischli S, Kraenzlin M, Meier C, Schuetz P.

Eur J Endocrinol. 2017;176(4):413-419

RIASSUNTO

Context: First-line treatment in Graves' disease is often done with antithyroid agents (ATD), but relapse rates remain high making definite treatment necessary. Predictors for relapse risk help guiding initial treatment decisions.
Objective: We aimed to externally validate the prognostic accuracy of the recently proposed Graves' Recurrent Events After Therapy (GREAT) score to predict relapse risk in Graves' disease.
Design, Setting and Participants: We retrospectively analyzed data (2004-2014) of patients with a first episode of Graves' hyperthyroidism from four Swiss endocrine outpatient clinics.
MAIN OUTCOME MEASURES: Relapse of hyperthyroidism analyzed by multivariate Cox regression.
Results: Of the 741 included patients, 371 experienced a relapse (50.1%) after a mean follow-up of 25.6 months after ATD start. In univariate regression analysis, higher serum free T4, higher thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin (TBII), younger age and larger goiter were associated with higher relapse risk. We found a strong increase in relapse risk with more points in the GREAT score from 33.8% in patients with GREAT class I (0-1 points), 59.4% in class II (2-3 points) with a hazard ratio of 1.79 (95% CI: 1.42-2.27, $P < 0.001$) and 73.6% in class III (4-6 points) with a hazard ratio of 2.24 (95% CI: 1.64-3.06, $P < 0.001$).
Conclusions: Based on this retrospective analysis within a large patient population from a multicenter study, the GREAT score shows good external validity and can be used for assessing the risk for relapse in Graves' disease, which influence the initial treatment decisions.

COMMENTO

Il principale limite dell'impiego dei farmaci antitiroidei nel trattamento del morbo di Basedow è l'elevata frequenza di recidiva di malattia (≈50%). Numerosi studi hanno cercato di identificare, al momento della diagnosi, fattori clinici o biologici in grado di predire l'esito della malattia dopo la sospensione della terapia tireostatica.
Una recente meta-analisi dei risultati di 54 studi, per un totale di 7595 pazienti, ha individuato come fattori associati ad un elevato rischio di recidiva: la presenza di orbitopatia, di gozzo, l'abitudine al fumo e la gravità dell'ipertiroidismo. Tuttavia questi parametri, da soli o in combinazione, non erano in grado di predire l'esito clinico in un dato paziente con buona accuratezza (1).
Un recente studio del gruppo di Wiersinga ha proposto uno score per predire il rischio di recidiva di malattia basato su parametri clinici e biochimici, raccolti prima dell'inizio della terapia tireostatica, in pazienti olandesi con morbo di Basedow di prima diagnosi, denominato "the Graves' Recurrent Events After Therapy (GREAT) score" (2). Età, volume del gozzo, valori di FT4 e degli anticorpi stimolanti il recettore del TSH (TBII) sono stati utilizzati per calcolare questo score che può raggiungere un punteggio massimo di 6 ed in particolare i punti venivano attribuiti secondo il seguente schema: 1 punto per età <40 anni oppure 0 se ≥ 40 anni, 0 punti per un volume tiroideo, definito secondo i criteri WHO, di grado 0-I oppure 2 punti per un gozzo di grado II-III, 0 punti per valori di FT4 <39.9 pmol/L oppure 1 punto se ≥40 pmol/L, 0 punti per livelli di TBII <6 U/L, 1 punto se compresi tra 6 e 19.9 U/L, e 2 punti se >19.9 U/L. Se lo score complessivo era tra 0 e 1 il

paziente veniva considerato in classe I, se tra 2 e 3 in classe II e se tra 4 e 6 in classe III con un rischio di recidiva rispettivamente di 16, 44 e 68%.
Scopo del presente studio è stato quello di validare l'accuratezza del GREAT score nel predire il rischio di recidiva in un'ampia coorte retrospettiva di pazienti svizzeri con morbo di Basedow (n=741).
Il tasso di recidiva osservato era pari al 50.1% con un intervallo medio dalla sospensione della terapia tireostatica di 4 mesi rispetto al 37% (intervallo medio 2 mesi) nello studio di Vos e colleghi. Questa differenza può essere in parte attribuita all'esclusione nello studio olandese di pazienti con ipertiroidismo grave e gozzo voluminoso con sintomi compressivi trattati con terapia chirurgica o radiometabolica con I^{131}.
Il valore predittivo del rischio di recidiva del GREAT score era tuttavia analogo in entrambi gli studi, in particolare nello studio svizzero era del 34% per la classe I, 54% per la classe II e 73% per la classe III.
Limite dello studio di Struja è stato non poter includere, in quanto retrospettivo, alcuni parametri genetici identificati da Vos e colleghi, lo SNP (C/T) del gene PTPN22 C/T e i poliformismi dell'HLA *DQB1*02*, *DQA1*05*, and *DRB1*03*, che in aggiunta ai parametri clinici e biochimici del GREAT score si sono dimostrati in grado di discriminare meglio i pazienti con diverso rischio di recidiva di malattia. In particolare nello studio di Vos venivano attribuiti 2 punti se 1 o 2 poliformismi HLA erano presenti oppure 3 punti se tutti e 3 erano presenti ed 1 punto in presenza dello SNP di PTPN22. Con l'inclusione dei parametri genetici il punteggio massimo che poteva essere attribuito a ciascun paziente diventava 10 e le classi di rischio 4 (GREAT score +) con le seguenti percentuali di rischio: 4% per la classe I, 21% per la classe II, 49% per la classe III e 84% per la classe IV. La genotipizzazione ha dimostrato il suo valore in particolare nei pazienti in classe II del GREAT score, con un rischio di recidiva di ≈50%, perche' nel caso questi fossero riclassificati in una categoria a minor rischio di recidiva (<25%) sarebbe possibile optare per la terapia farmacologica dell'ipertiroidismo, mentre nel caso gli fosse attribuito un rischio di recidiva maggiore (≈70%) allora sarebbe consigliabile procedere con il trattamento definitivo della tireopatia tramite chirurgia o radioiodio.
In conlusione, lo studio di Struja ha confermato la potenzialità del GREAT score nel predire il rischio di recidiva di malattia e quindi la sua applicabilità nella pratica clinica per la gestione terapeutica del paziente con morbo di Basedow, ma ulteriori studi su altre popolazioni sono necessari ed in particolare devono essere implementati dall'analisi dei polimorfismi identificati nello studio di Vos per permettere una migliore discriminazione dei pazienti.

Bibliografia

1. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Muller B, Schuetz P. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2017; 176:87-97.
2. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM. 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.

Tania Pilli
U.O.C. Endocrinologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Viale Bracci 1, Siena, 53100
E-mail: t.pilli.e@ao-siena.toscana.it