

Associazione Medici Endocrinologi  
AME 2001 - 1° Congresso Nazionale  
Udine, 25-26 maggio 2001

## Workshop Clinici Interattivi 2. Iperteroidismo

### Discussant

Enrico Papini (Roma)  
Paolo Vitti (Pisa)  
Raffaele Volpe (Napoli)

GIMBE® © 1996-2001

### Scenario Clinico (1)

• La signora Olga, 39 anni, nubile, con storia familiare di diabete tipo 2 (madre) e di morbo di Graves (sorella) si presenta alla nostra osservazione per la comparsa da 4 mesi di calo ponderale, cardiopalmo, astenia, facile irritabilità, oligomenorrea.

• Obiettivamente: peso kg 59, tachicardia sinusale, fini tremori ed iperreflessia, gozzo diffuso (WHO 1-2), retrazione asintomatica palpebra superiore (OD e OS: 19 mm)

GIMBE® © 1996-2001

### Scenario Clinico (2)

• Le indagini strumentali (ecografia e scintigrafia tiroidea) ed i dosaggi ormonali confermano la diagnosi di ipertiroidismo

• La paziente inizia trattamento con:  
- metimazolo (10 mg x 3/die per 10 giorni, quindi 10 mg x 2/die)  
- propranololo (10 mg x 3/die)

GIMBE® © 1996-2001

### Scenario Clinico (3)

#### 1° Controllo (4 settimane di terapia)

• Miglioramento condizioni generali: riduzione dell'astenia, dei tremori e del cardiopalmo, FC 68/min  
• Riduzione delle dimensioni della tiroide  
• TSH 0.00, FT3 8.0, FT4 19.2

⇒ Si riduce il dosaggio del metimazolo 5 mg x 3/die e del propranololo: 10 mg x 2/die

GIMBE® © 1996-2001

### Scenario Clinico (4)

#### 2° Controllo\* (14 settimane di terapia)

• Condizioni discrete (incremento ponderale di 5 Kg)  
• Iperemia congiuntivale, edema periorbitario, fotofobia, esoftalmometria: OO 21 mm  
• TSH 1.25, FT3 3.4, FT4 10.8

\* controllo intermedio non eseguito

GIMBE® © 1996-2001

## CLINICAL QUESTIONS



GIMBE® © 1996-2001

### 1. Quale trattamento per la signora Olga?

- Terapia sintomatica
- Modifica terapia tireostatica
- Prednisone per os
- Metilprednisone e.v. ad alte dosi

GIMBE® © 1996-2001

### Decisione terapeutica (1)

- La paziente inizia:
  - Deltacortene: 25 mg ore 8-13
  - Hypo-tears: 1 gtt in OO x 4
- Si riduce il metimazolo a 5 mg/die

GIMBE® © 1996-2001

### Scenario Clinico (5)

#### 3° Controllo (17 settimane di terapia)

- Condizioni generali invariate
- Chemosi, esoftalmo (OD 23 mm, OS 22 mm), edema periorbitario, dolore orbitario, diplopia nello sguardo laterale, riduzione del visus
- Campimetria: scotomi infero-nasali in OO, sfumata riduzione senso cromatico
- PEV: latenza onda P 100 = OD 90 msec e OS 86 msec (< 115 msec)
- TC orbite: incremento di volume muscoli retti mediali e inferiori, tessuto adiposo extra-conale
- TSH 0.51, FT3 3.8, FT4 11.3
- Profilo glicemico: 146, 199, 208, 170, 215, 250 mg/dl
- Glicosuria: ++

GIMBE® © 1996-2001

## CLINICAL QUESTIONS



GIMBE® © 1996-2001

### 2. Quale condotta terapeutica per l'orbitopatia ingravescente della signora Olga?

- Steroidi ad alte dosi
- Terapia radiante orbita
- Octreotide

### 3. Quali indagini ritieni utili alla decisione terapeutica

- TC orbita
- PEV
- Campimetria

GIMBE® © 1996-2001

### Decisione terapeutica (2)

- Metimazolo 5 mg/die
- Metilprednisolone 500 mg e.v. per 3 gg (di alterni): sei cicli (ogni 2 settimane)
- Metformina 500 mg: 1 cpr ai tre pasti principali

GIMBE® © 1996-2001

### Scenario Clinico (6)

#### 4° Controllo (29 settimane di terapia)

- Iperemia congiuntivale, edema periorbitario, esoftalmo: OD 23 OS 22 mm, dolore orbitario lieve, fotofobia, diplopia nello sguardo laterale, miglioramento visus senza scotomi alla campimetria
- TSH 0.05, FT3 5.9, FT4 15.8, TSHRAb 14
- Profilo glicemico: 112, 199, 136, 198, 140,192 mg/dl
- Glicosuria: +/-

GIMBE® © 1996-2001

## CLINICAL QUESTIONS



GIMBE® © 1996-2001

#### 4. Considerata l'evoluzione dell'orbitopatia della Signora Olga, quale condotta terapeutica adatteresti?

- Prosecuzione tireostatici
- Terapia ablativa
  - <sup>131</sup>I
  - Tiroidectomia

GIMBE® © 1996-2001

### Decisione terapeutica (3)

- Tiroidectomia totale
- Eutirox 125 mcg a digiuno
- Deltacortene 25 mg per os ore 8 a scalare

GIMBE® © 1996-2001

### Scenario Clinico (7)

#### 5° Controllo (8 settimane dopo l'intervento)

- Condizioni generali buone, calo ponderale di 2 Kg
- Iperemia congiuntivale ed edema periorbitario ridotti, esoftalmo: OD 22 OS 20 mm, non fotofobia né dolore orbitario, diplopia solo sguardo laterale, campimetria nei limiti.

GIMBE® © 1996-2001

*Weetman AP, Wiersinga WM*

### **Current management of thyroid associated ophthalmopathy in Europe Results of an international survey**

*Clin Endocrinol 1998;49:21-8*

GIMBE® © 1996-2001

A 48-year-old Caucasian woman who smokes presents with moderate hyperthyroidism, a 50-g diffuse goiter, and severe ophthalmopathy (grittiness, excess tears, periorbital edema, proptosis 26 mm bilaterally, and diplopia on upward and outward gaze). The eye signs have been present for 2-months, and the patient believes the eye problem is deteriorating.

Weetman AP. Clin Endocrinol 1998

GIMBE® © 1996-2001

Alla presentazione

Progressione dopo 8 settimane

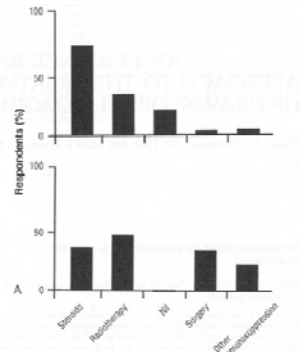


Figure 1. See legend on opposite page

GIMBE® © 1996-2001

Compromissione del nervo ottico

Presenza di diabete mellito

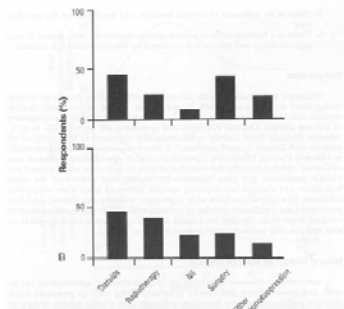


Figure 1. Percentage of respondents using disease-modifying treatment for Graves' ophthalmopathy in the index case of presentation (top) and after 8 weeks' progression (bottom, A), and in the index case with optic nerve involvement (top) or diabetic diabetes (bottom, B) (From Weetman AP, Wiersinga WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe: Results of an international survey. Clin Endocrinol 45:21-28, 1996, with permission.)

GIMBE® © 1996-2001

The results of the survey show that appropriate treatment of the patients with Graves' ophthalmopathy is controversial, even among thyroid specialist

Weetman AP. Clin Endocrinol 1998

GIMBE® © 1996-2001

Wiersinga WM, Prummel MF

### An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy

End Met Clin North Am 2000;29:297

GIMBE® © 1996-2001

### Graves' Ophthalmopathy Reasons for disagreement in the choice of therapy

- Not all treatment options are widely available
  - Few experienced orbital surgeons
  - Limited access to linear accelerator equipment
- Financial constraints
- The physicians might not be convinced of efficacy of several therapeutic options
  - Low quality evidence available = grey zone

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

GIMBE® © 1996-2001

Naylor CD

**Gray zones of clinical practice**  
Some limits to evidence-based medicine

Lancet 1995

GIMBE® © 1996-2001

**Oftalmopatia di Graves**  
Le prove di efficacia disponibili

- Numerosi case reports e studi osservazionali non controllati condotti in piccole serie di pazienti
- Difficoltà a ricavare prove "robuste" da questi studi, soggetti a numerosi bias e fattori confondenti
- Difficoltà ad interpretare i risultati degli studi per varie ragioni

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

GIMBE® © 1996-2001

**Oftalmopatia di Graves**  
Difficoltà ad interpretare gli studi

- Bassa incidenza della malattia
- Storia naturale della malattia non ben conosciuta
- Influenza della durata della malattia oculare sugli esiti del trattamento
- Classificazione dei segni/sintomi oculari poco consistente
- Influenza della funzione tiroidea e del trattamento sulla patologia oculare
- Eterogeneità dei pazienti: sesso, età, fumo, trattamenti precedenti e/o concomitanti

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

GIMBE® © 1996-2001

**Oftalmopatia di Graves**  
La necessità di un approccio evidence-based

- Produzione di adeguate prove di efficacia: studi controllati e randomizzati, verosimilmente multicentrici
- Sperimentare i trattamenti "head to head"
- Adeguato follow up, per evitare che i miglioramenti spontanei inducano a valutazioni falsamente positive
- Mantenere lo stato di eutiroidismo
- Standardizzazione oggettiva e riproducibile degli end-point

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

GIMBE® © 1996-2001

Knotnerus JA, et al.

**Medicine-based Evidence**  
A prerequisite for Evidence-based Medicine

BMJ 1997

GIMBE® © 1996-2001

**Graves' Ophthalmopathy (GO)**  
Prove di efficacia dei trattamenti

**Steroidi per os**

- Mainstay in the immunosuppressive treatment
- No formal RCT
- Efficacy approssimatively 65%
- Side effects are common

**Metilprednisolone e.v.**

- 1 RCT vs oral steroid
- Higher response rate (88% vs 63%)

GIMBE® © 1996-2001

Graves' Ophthalmopathy (GO)  
Prove di efficacia dei trattamenti

**Retrobulbar irradiation**

- Effective in approximately 65% of patients
- Equivalence with steroids (RCT in moderately-severe GO)
- Greater efficacy when combined with steroids
- Side effects less common than steroids
- Optimal dosage (low vs high doses)
- Contraindicated in diabetics, young patients (?)

**Intravenous immunoglobulin**

- Equivalence with steroids (1 RCT)
- Expensive and laborious

GIMBE® © 1996-2001

Graves' Ophthalmopathy (GO)  
Prove di efficacia dei trattamenti

**Somatostatin analogues**

- Limited data
- Less efficacy of steroid in a small RCT
- Expensive

**Cyclosporine**

- Less effective of steroid (1 RCT)
- Side effects
- With steroids in responders (?)

GIMBE® © 1996-2001

Graves' Ophthalmopathy (GO)  
Prove di efficacia dei trattamenti

**Plasmapheresis**

- No RCTs
- Steroids are needed to prevent a rebound effect
- In "desperate cases"

**Altri trattamenti**

- Diuretici
- Azatioprina
- Ciamezone
- Agopuntura



**NON RACCOMANDATI**  
(prove di inefficacia/danno)

GIMBE® © 1996-2001

Management of Graves' Ophthalmopathy (GO)

1. Any stage
2. Mild
3. Moderately severe
  - 3.1. Active
  - 3.2. Inactive
4. Severe

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

GIMBE® © 1996-2001

Management of Graves' Ophthalmopathy (GO)

**1. Any stage**

- Restore and maintain euthyroidism
- Supportive measures
  - stop smoking
  - dark glasses
  - protect cornea
  - artificial tears
  - prisms

**2. Mild**

- Wait-and-see policy

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

GIMBE® © 1996-2001

Management of Graves' Ophthalmopathy (GO)

**3. Moderately severe**

**3.1. Active**

- Immunosuppression
  - oral prednisone
  - retrobulbar irradiation (not in diabetics)

**3.2. Inactive**

- Rehabilitative surgery in the following sequence
  - orbital decompression (for disfiguring proptosis)
  - eye muscle surgery (for double vision)
  - eye lid surgery (for lid positioning and appearance)

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

GIMBE® © 1996-2001

## Management of Graves' Ophthalmopathy (GO)

### 4. Severe

- Intravenous pulses of methylprednisolone
- Orbital decompression

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

GIMBE® © 1996-2001

## Management of Graves' Ophthalmopathy (GO) How predict therapeutic response?

### Dati clinici

Valore predittivo + 80%  
Valore predittivo - 64%

### US

Valore predittivo + 85%  
Valore predittivo - 60%

### TC

Valore predittivo + 64%  
Valore predittivo - 92%

### Scintigrafia con octreotide

Valore predittivo + 92%  
Valore predittivo - 70%

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

GIMBE® © 1996-2001

*In medicina esistono  
poche cose che conosciamo,  
alcune cose che crediamo di conoscere e  
molte cose che non conosciamo affatto*

Naylor D. Lancet 1995

GIMBE® © 1996-2001