

Associazione Medici Endocrinologi AME 2001 - 1° Congresso Nazionale

Udine, 25-26 maggio 2001

Workshop Clinici Interattivi

3. Ipertiroidismo

Discussant

Enrico Papini (Roma)

Paolo Vitti (Pisa)

Raffaele Volpe (Napoli)

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)

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)

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

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*

CLINICAL QUESTIONS



1. Quale trattamento per la signora Olga?

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

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

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: ++

CLINICAL QUESTIONS



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

Decisione terapeutica (2)

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

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: +/-

CLINICAL QUESTIONS



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

- Prosecuzione tireostatici
- Terapia ablativa
 - ^{131}I
 - Tiroidectomia

Decisione terapeutica (3)

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

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.

Weetman AP, Wiersinga WM

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

Clin Endocrinol 1998;49:21-8

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

Alla presentazione

Progressione dopo 8 settimane

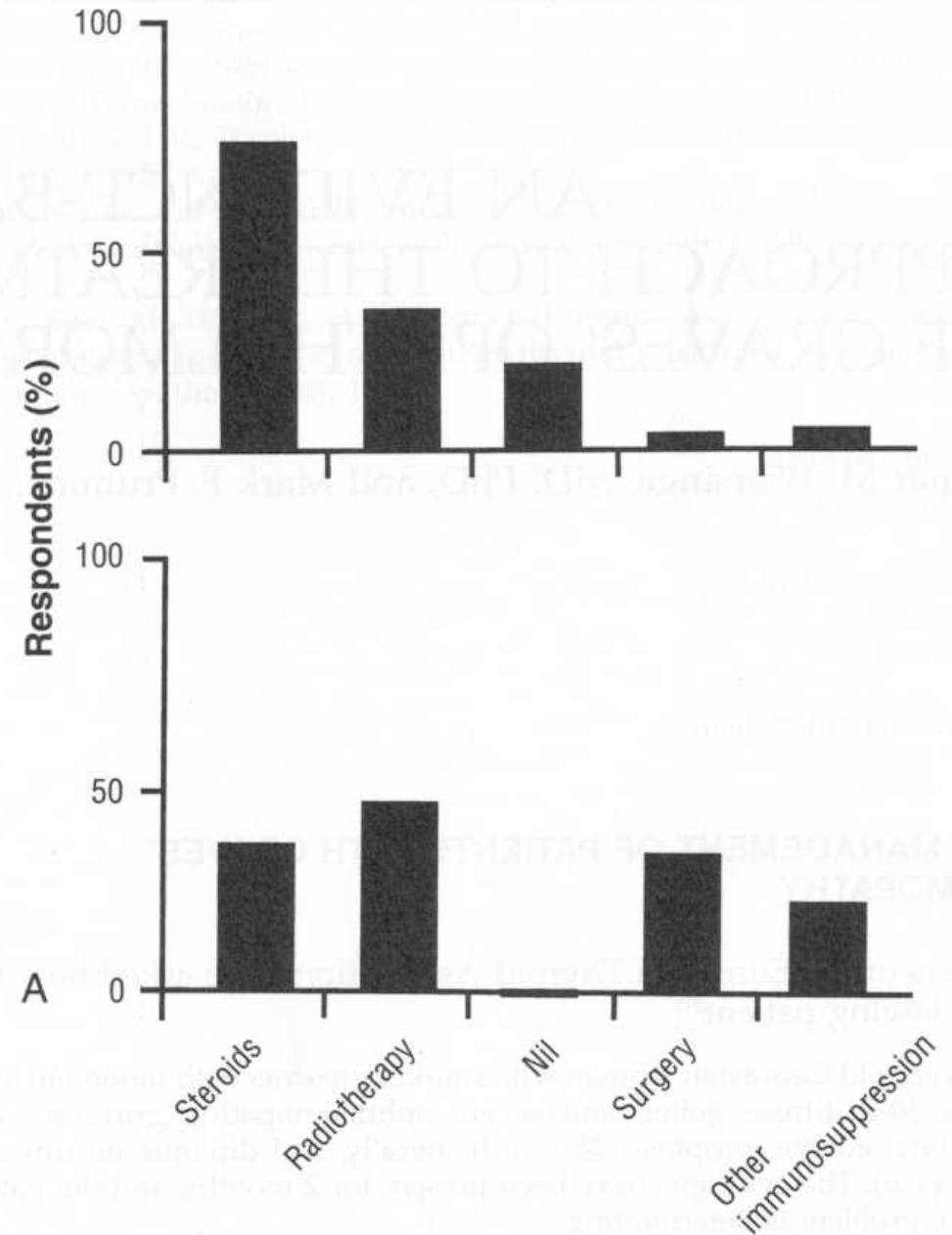


Figure 1. See legend on opposite page

Compromissione
del nervo ottico

Presenza di
diabete mellito

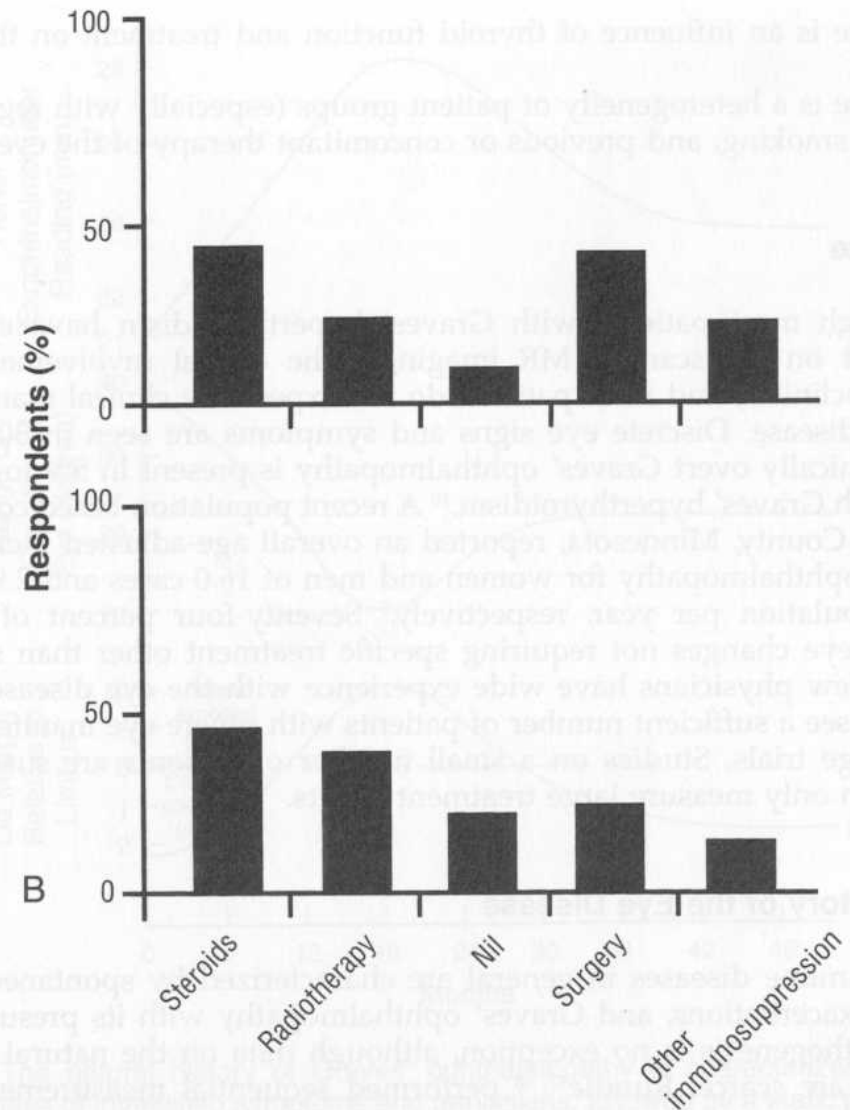


Figure 1. Percentage of respondents using disease-modifying treatment for Graves' ophthalmopathy in the index case at presentation (*top*) and after 8 weeks' progression (*bottom*, A), and in the index case with variant optic nerve involvement (*top*) or variant diabetes (*bottom*, B). (From Weetman AP, Wiersinga WM: Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. Clin Endocrinol 49:21–28, 1998; with permission.)

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

Wiersinga WM, Prummel MF

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

End Met Clin North Am 2000;29:297

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

Naylor CD

Gray zones of clinical practice

Some limits to evidence-based medicine

Lancet 1995

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

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

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

Knottnerus JA, et al.

Medicine-based Evidence

A prerequisite for Evidence-based Medicine

BMJ 1997

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%)

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

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 (?)

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
- Ciamexone
- Agopuntura



NON RACCOMANDATI
(prove di inefficacia/danno)

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

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

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)

Management of Graves' Ophthalmopathy (GO)

4. Severe

- Intravenous pulses of methylprednisolone
- Orbital decompression

Wiersinga WM et al. End Met Clin North Am 2000

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

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

Naylor D. Lancet 1995