

# ***La malattia oculare tiroidea: Aspetti clinici, epidemiologici e bisogni clinici presenti***

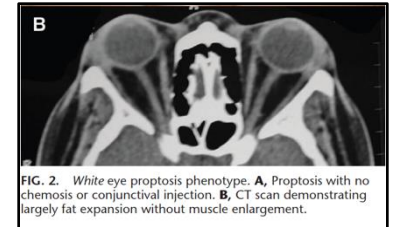
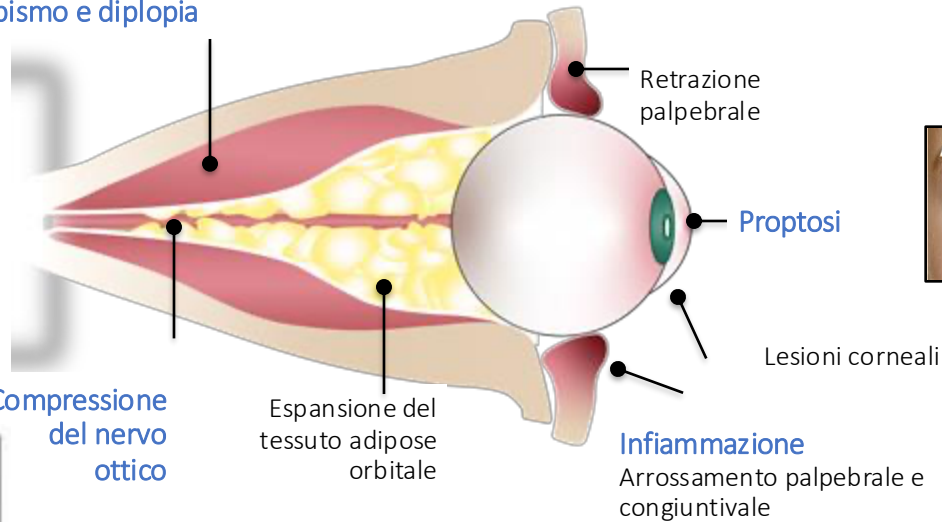
***Prof. Alessandro Antonelli***

Professore Ordinario di Medicina Interna  
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica  
Direttore: Medicina Interna ad indirizzo Immuno-Endocrino, SD, AOUP  
Università di Pisa

# Aspetti clinici della malattia oculare tiroidea (TED)



Espansione e infiammazione dei muscoli extraoculari che portano a strabismo e diplopia





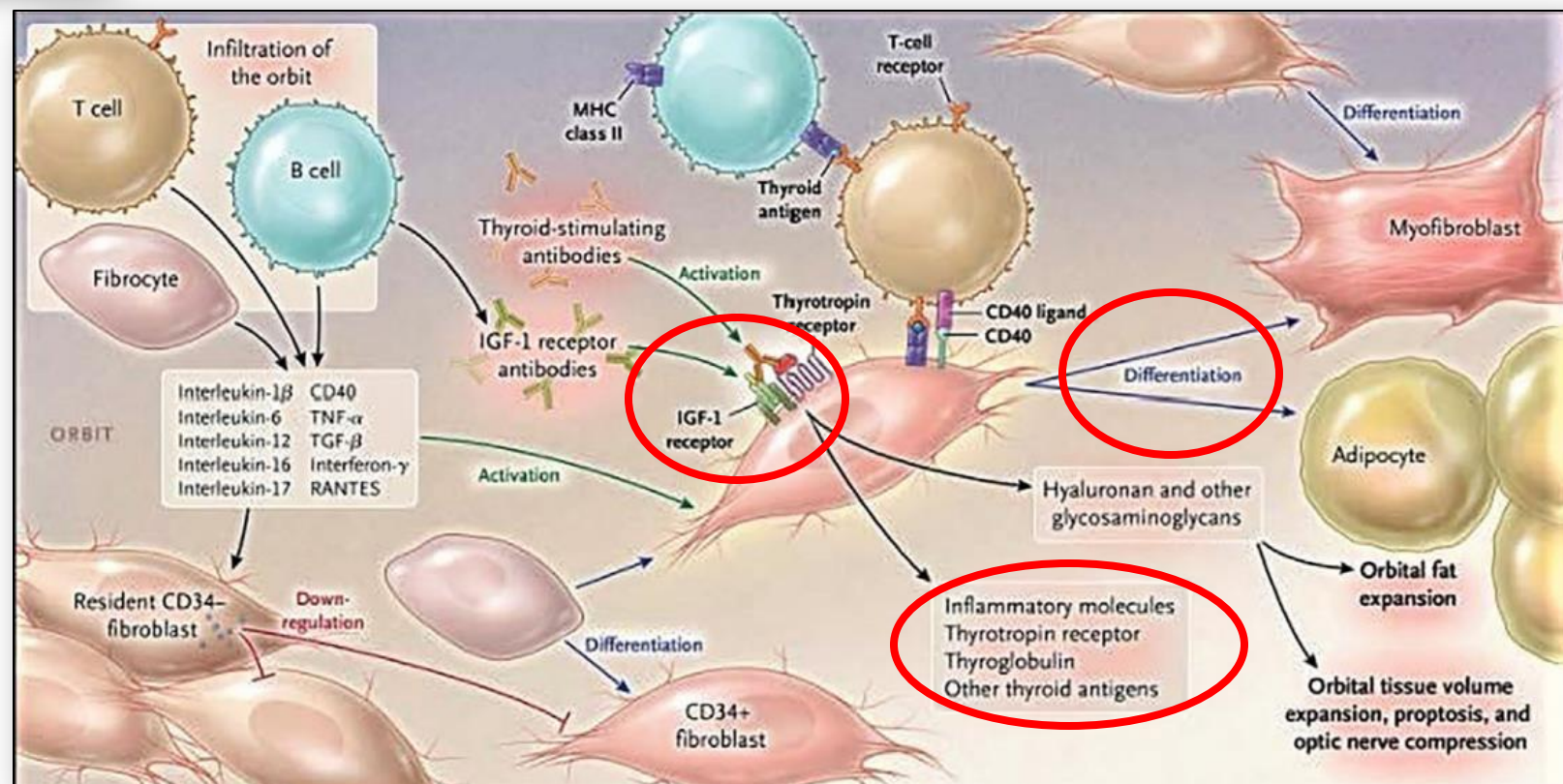
## Teprotumumab as a Novel Therapy for Thyroid-Associated Ophthalmopathy

Terry J. Smith<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kellogg Eye Center, Ann Arbor, MI, United States, <sup>2</sup> Division of Metabolism, Endocrinology, and Diabetes, Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, United States

# Patogenesi della TED

La sovraespressione dell'IGF-1R è caratteristica della TED



POSITION STATEMENT

Open Access



Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement

# Epidemiologia della TED

**Table 3** Estimated prevalence of GO and variants of GO. (a) shows prevalence by severity and (b) for clinical variants (all grades of severity)

	PREVALENCE (per 10,000 population)	PROPORTION OF PATIENTS WITH VARIANT	SOURCE
(a)			
All cases of GO	8.97	-	[18]
	15.48		[19, 20]
Mild GO	5.83	65.0%	[18]
	11.03	72.8%	[19, 20]
Moderate-to-severe	2.96–4.45	33.0–29.4%	[18–20]
Sight-threatening	0.18	2.0%	[11, 14]
(b)			
Euthyroid/hypothyroid GO	0.02–1.10	0.2–11.0%	[29–33]
GO associated with dermopathy	0.15	1.5%	[7]
GO associated with acropachy	0.03	0.3%	[7]
Asymmetrical GO	1.00–5.00	10.0–50.0%	[34–36]
Unilateral GO	0.50–1.50	5.0–15.0%	[35–38]

**Table 2** Estimated age and sex-specific incidences derived from Laurberg et al. [20]. These figures were used to calculate prevalence of GO

Age (years)	Incidence of GO (cases/10,000/year)	
	Female	Male
0–20	2.7	0.005
20–40	6.7	0.014
40–60	26.7	0.054
>60	13.4	0.027



In particolare, il tasso di prevalenza di malattia oculare tiroidea di 8,97 per 10.000 abitanti ed il tasso di incidenza di 0,483 per 10.000 abitanti riportati nello studio di Perros e colleghi del 2017 (*Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement*) risultano i migliori riferimenti ad oggi disponibili. Guardando in prospettiva nel contesto italiano, il numero di pazienti risulta complessivamente stabile anno su anno nella pratica clinica italiana.

# TED e malattia di Graves (GD) sono differenti

	TED	Malattia di Graves
Meccanismo d'azione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gli autoanticorpi contro IGF-1R attivano le cellule T e i macrofagi tramite mediatori infiammatori</li><li>• Sono coinvolti gli autoanticorpi TSHR</li></ul>	Gli autoanticorpi contro il TSHR innescano una produzione eccessiva di ormoni tiroidei
Decorso della malattia	Fase acuta seguita da malattia cronica con diversi gradi di severità	Recidivante e remittente
Ipertiroidismo	<ul style="list-style-type: none"><li>• TED non è direttamente correlato ad alte concentrazioni sieriche degli ormoni tiroidei</li><li>• Tuttavia, i pazienti eutiroidei con GD tendono ad avere TED meno grave</li></ul>	Il controllo è l'obiettivo del trattamento

- TED e GD non sono sinonimi, poiché TED può coesistere, precedere o seguire GD
- TED può esistere senza ipertiroidismo
- TED è una malattia autoimmune, tuttavia l'eziologia del TED non è ben conosciuta.
- TED è spesso associata all'ipertiroidismo del morbo di Graves (GD) (90-98%), ma può verificarsi anche in pazienti con eutiroidismo (1-3%) o ipotiroidismo (1-2%).
- Fino al 30-40% dei pazienti con GD può sviluppare segni e sintomi di TED.



# Fattori di rischio della TED

- Diversi fattori di rischio sono associati allo sviluppo della TED.
  - ✓ Il fumo aumenta il rischio di sviluppare TED da 2 a 8 volte.
  - ✓ Le probabilità di sviluppare TED aumentano con l'età.
  - ✓ Il rischio di sviluppare una nuova insorgenza o un peggioramento della TED preesistente è di circa il 20% dopo il trattamento con iodio radioattivo (RAI).
  - ✓ TED è circa 4-8 volte più comunemente segnalato nelle donne rispetto agli uomini.

# Le fasi della TED

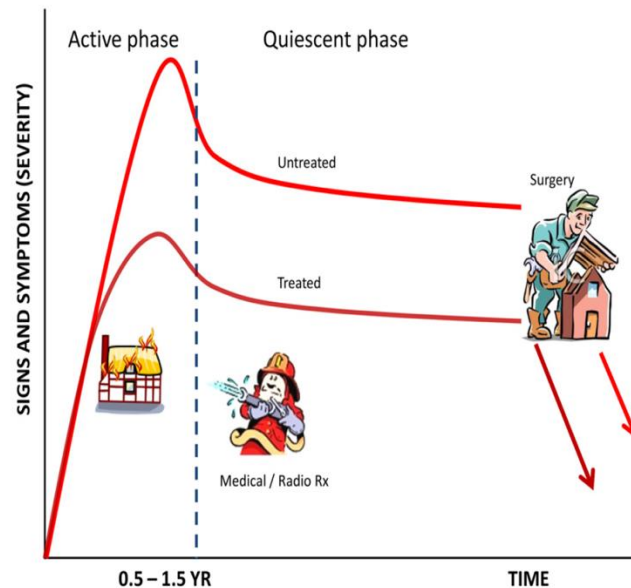


Fig. 3. Modified Rundle's curve shows biphasic course of Graves' Orbitopathy. The active (inflammatory) phase is represented by progression in orbital symptoms and signs on the Y-axis, typically lasting 0.5–1.5 years. This is followed by a stable (post-inflammatory) phase, represented by a flattening of the curve. The inflammatory phase can be represented by a house-fire. The firefighter represents immunomodulatory therapy (medication or radiotherapy) employed during the active phase with the hope of reducing collateral damage, shown by a displacement of the upper untreated curve to the lower treated curve. Once the disease has stabilized, reconstructive therapy may be considered, represented by the construction worker.

## Attiva

Caratterizzato da infiammazione che include chemosi periorbitale, congestione orbitale ed espansione tissutale associata a retrazione palpebrale, proptosi e diplopia per un periodo variabile fino a 3 anni.

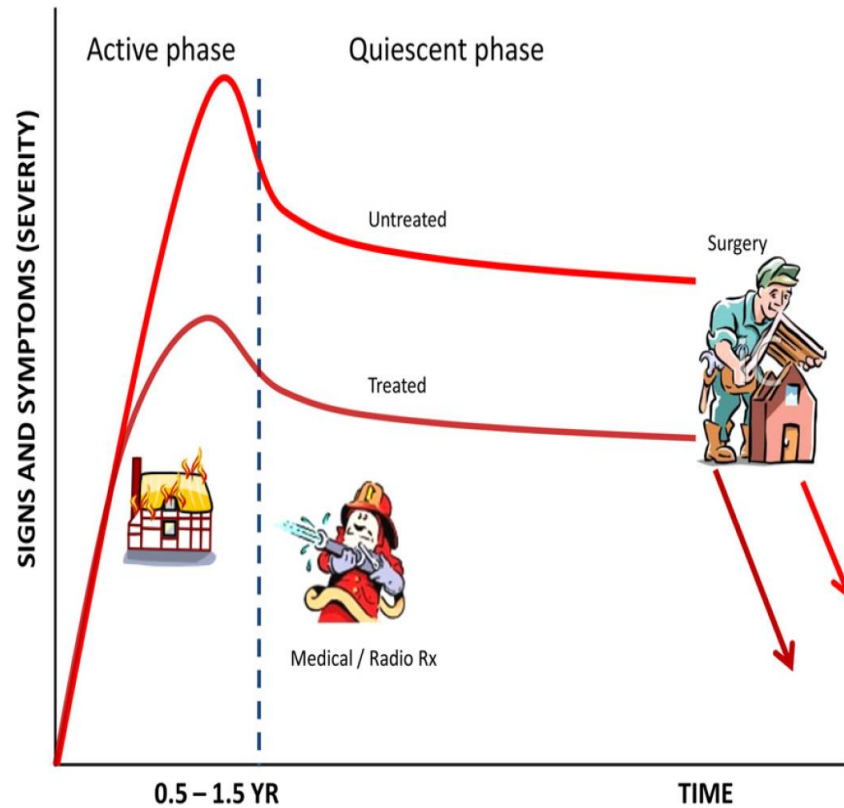
Il processo infiammatorio può portare alla deposizione di glicosamminoglicani, con conseguente affollamento retro-orbitale dovuto all'espansione tissutale del grasso e all'ingrossamento muscolare che alla fine può causare fibrosi. Segni e i sintomi peggiorano nel tempo.

## Cronica

L'infiammazione si attenuerà, ma i cambiamenti potrebbero persistere e causare danni permanenti agli occhi, tra cui la retrazione delle palpebre, derivante dalla proptosi continua e dal danno ai muscoli (strabismo), che causano diplopia.



# La finestra terapeutica della TED

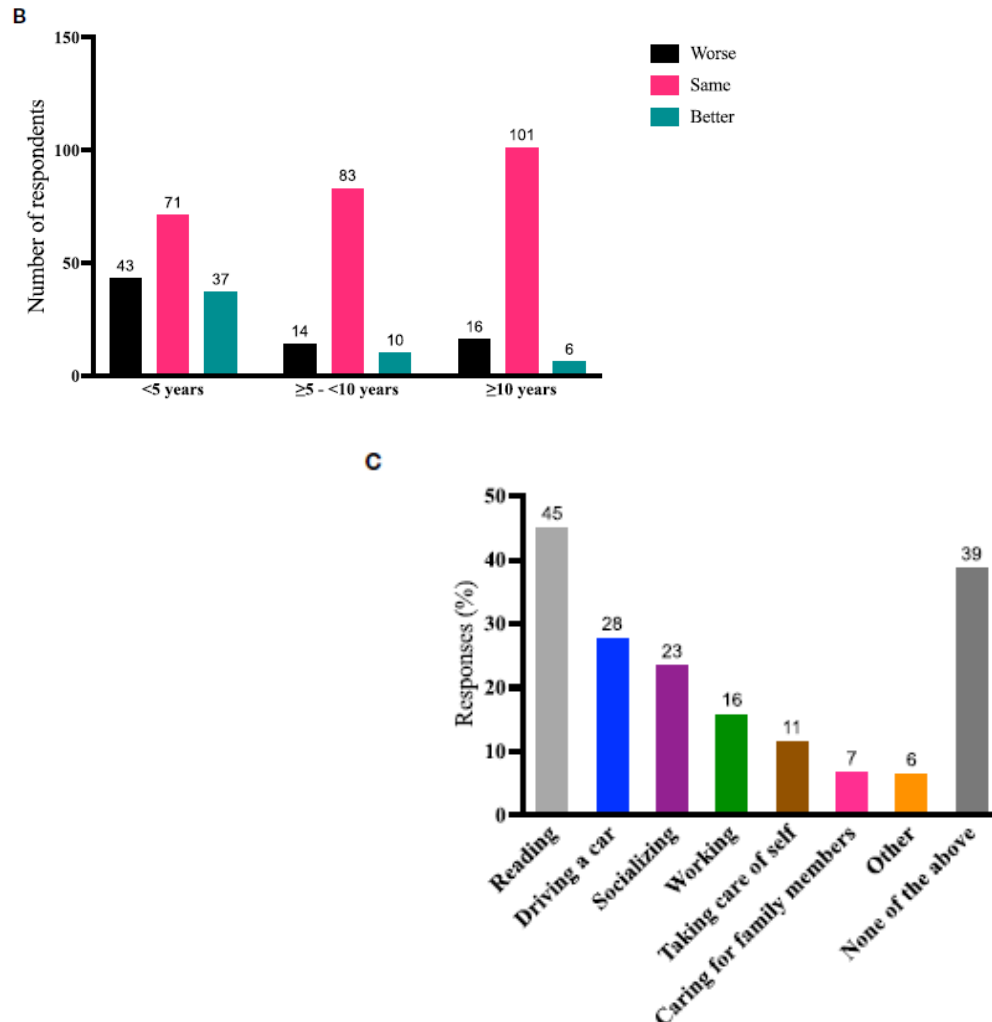


**Fig. 3.** Modified Rundle's curve shows biphasic course of Graves' Orbitopathy. The active (inflammatory) phase is represented by progression in orbital symptoms and signs on the Y-axis, typically lasting 0.5–1.5 years. This is followed by a stable (post-inflammatory) phase, represented by a flattening of the curve. The inflammatory phase can be represented by a house-fire. The firefighter represents immunomodulatory therapy (medication or radiotherapy) employed during the active phase with the hope of reducing collateral damage, shown by a displacement of the upper untreated curve to the lower treated curve. Once the disease has stabilized, reconstructive therapy may be considered, represented by the construction worker.

## *Finestra terapeutica*

È stato dimostrato che iniziare la terapia precocemente è efficace, ma la finestra terapeutica può continuare oltre la fase acuta nella malattia cronica

# La malattia oculare tiroidea limita le attività quotidiane e impatta fortemente la qualità di vita



L'impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti da TED tende a mantenersi costante e risulta maggiore per pazienti con età inferiore a 60 anni e con diagnosi di almeno 5 anni e nei pazienti che presentano almeno 5 sintomi caratteristici di malattia.



## Review

**Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' Orbitopathy: Current concepts**

Alice Bruscolini <sup>a</sup>, Marta Sacchetti <sup>a</sup>, Maurizio La Cava <sup>a</sup>, Marcella Nebbioso <sup>a</sup>, Angela Iannitelli <sup>b</sup>, Adele Quartini <sup>c</sup>, Alessandro Lambiase <sup>a,\*</sup>, Massimo Ralli <sup>d</sup>, Armando de Virgilio <sup>a</sup>, Antonio Greco <sup>a</sup>

#### **4. Neuropsychiatric involvement in Graves' orbitopathy**

It has been clearly demonstrated that GO is associated with various mental signs and symptoms, such as emotional disturbances (impulsiveness, irritability), cognitive deficits (impairments in memory, concentration, attention, planning and productivity) and affective symptoms (anxiety, depression, mania) [42–44]. Many of these factors can be organized specifically in psychiatric syndromes [45].

I pazienti con TED hanno una qualità della vita severamente compromessa, rispetto ai pazienti con GD senza TED ed altri pazienti con malattie croniche per esempio pazienti diabetici. La TED può causare limitazioni fisiche e visive importanti, che impediscono attività essenziali come muoversi liberamente, guidare, leggere o usare il computer.

I pazienti con TED sviluppano spesso sindromi di ansia (40%), depressione (22%), o sindromi ansioso-depressive (41%).

La frequenza di queste sindromi è più alta nei pazienti con TED acuto rispetto ai pazienti cronici e nei pazienti con TED severa rispetto alle forme più lievi. Per cui potrebbe essere necessario un supporto psico-sociale, ma attualmente solo il 21% riceve una psicoterapia.

I pazienti con TED sono inoltre ad aumentato rischio di suicidio rispetto ai pazienti con solo GD.

Sono inoltre a più alto rischio di decesso dovuto a circostanze non naturali, rispetto alla popolazione generale.

La maggioranza dei pazienti con TED (circa 90%) ritiene che la malattia abbia determinato un cambiamento in negativo dell'immagine propria e che questo interferisca pesantemente sulla vita sociale e di relazione in questi pazienti. In particolare si sentono socialmente isolati, osservati e giudicati, con difficoltà nel mantenere ed instaurare i nuovi rapporti sociali.

## TED e lavoro

All'incirca 15% dei pazienti con TED, perdono temporaneamente o permanentemente la loro abilità lavorativa. Il 2,5% di questi pazienti perdono il proprio lavoro, senza peraltro trovare alternativa, cosa che può impattare pesantemente le condizioni socio-economiche della loro famiglia.

I pazienti con TED hanno 7 volte più probabilità di prendere un congedo per malattia, la metà delle probabilità di tornare al lavoro dopo un congedo per malattia o disoccupazione e un rischio 4 volte maggiore di pensione di invalidità rispetto alla popolazione generale.

Sulla base di studi europei, la diplopia è il principale fattore predittivo di disabilità lavorativa in questi pazienti.

*Grazie per l'attenzione*