



Inquadramento diagnostico dell'Orbitopatia di Graves

Martina Verrienti¹ · Ludovica Aliberti¹ · Luisa Valente² · Carla Enrica Gallenga³ · Luca Borgatti⁴ · Maria Chiara Zatelli¹ · Maria Rosaria Ambrosio¹

Accettato: 2 febbraio 2023 / Pubblicato online: 8 giugno 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2023

Introduzione

L'Orbitopatia di Graves (GO) è la principale manifestazione extratiroidea del morbo di Graves ma si può verificare anche in pazienti con eu-/ipotiroidismo nell'ambito di una tireopatia autoimmune (0,2–11,0% di tutti i casi di GO) [1].

In Europa la prevalenza di GO è di ~8–15/10.000 abitanti [1]. La GO colpisce più spesso il sesso femminile (ratio ~3:1) e insorge tipicamente attorno ai 40–50 anni di età, con maggiore severità in età avanzata [2].

La presentazione clinica è eterogenea: il 65–72% dei casi si presenta con forme lievi; più rari sono i quadri che mettono a rischio la vista (*sight-threatening*, 2%), che comprendono l'ulcera corneale e la neuropatia ottica distiroidea (DON) [1].

Nella maggior parte dei casi l'orbitopatia è bilaterale e simmetrica, ma sono riscontrabili anche forme unilaterali o asimmetriche [2].

La gestione della GO richiede un approccio multidisciplinare e pone le sue basi su un appropriato e individualizzato inquadramento diagnostico della patologia.

Proposto da M.R. Ambrosio.

✉ M.R. Ambrosio
mbrmrs@unife.it

- ¹ Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze mediche, Università di Ferrara, Ferrara, Italia
- ² U.O. Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Chirurgie Specialistiche, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italia
- ³ U.O. Clinica Oculistica, Dipartimento di Chirurgie Specialistiche, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italia
- ⁴ Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Radiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italia

Fattori di rischio

La valutazione endocrinologica parte dall'anamnesi, volta a valutare la presenza di fattori di rischio di GO, alcuni immutabili (età, genere, genetica, familiarità per patologie autoimmuni), altri modificabili (fumo di sigaretta, disfunzione tiroidea, trattamento con radioiodio, stress ossidativo e ipercolesterolemia). I fattori modificabili devono essere corretti al fine di migliorare l'outcome del paziente [2].

È noto, inoltre, come gli anticorpi anti recettore del TSH (TRAb) siano coinvolti nella patogenesi della GO e il loro titolo correli con presenza, attività e severità di malattia [2].

Strumenti diagnostici

La valutazione clinica è volta a definire la severità e l'attività di malattia mediante l'utilizzo di *scores* clinici standardizzati, raccomandati dalle attuali linee guida EUGOGO [3].

I sintomi di GO possono includere visus offuscato o ridotto, sensazione di corpo estraneo, fotofobia, epifora, discomfort retroculare, dolore al movimento oculare e diplopia (transitoria, costante o intermittente).

L'esame obiettivo (Fig. 1) permette di valutare il coinvolgimento dei tessuti molli (proptosi, edema sovra/sottorbitario, della plica e della caruncola, iniezione congiuntivale, eritema palpebrale, chemosi), il grado di retrazione palpebrale e segni associati (Tabella 1), l'eventuale presenza di lagoftalmo e di strabismo. Il grado di proptosi si misura tramite l'esoftalmometro di Hertel che rileva in mm la prominenza dell'apice corneale rispetto al canto laterale dell'occhio. L'utilizzo di atlanti fotografici riduce la soggettività della valutazione clinica nei pazienti con GO [4].

Il *Clinical Activity Score* (CAS) definisce l'attività di malattia [3]. Esso consta di 7 item, la presenza di almeno 3 dei quali è indicativa di GO attiva; 3 items aggiuntivi sono invece utilizzati per stabilire progressi o peggioramenti in corso di follow-up (Tabella 2) [3].

Fig. 1 Quadri clinici tipici. **a,b** Edema periorbitario; **c** iperemia palpebrale e congiuntivale; **d** retrazione della palpebra superiore e inferiore; **e** scleral show; **f** lagofalmo

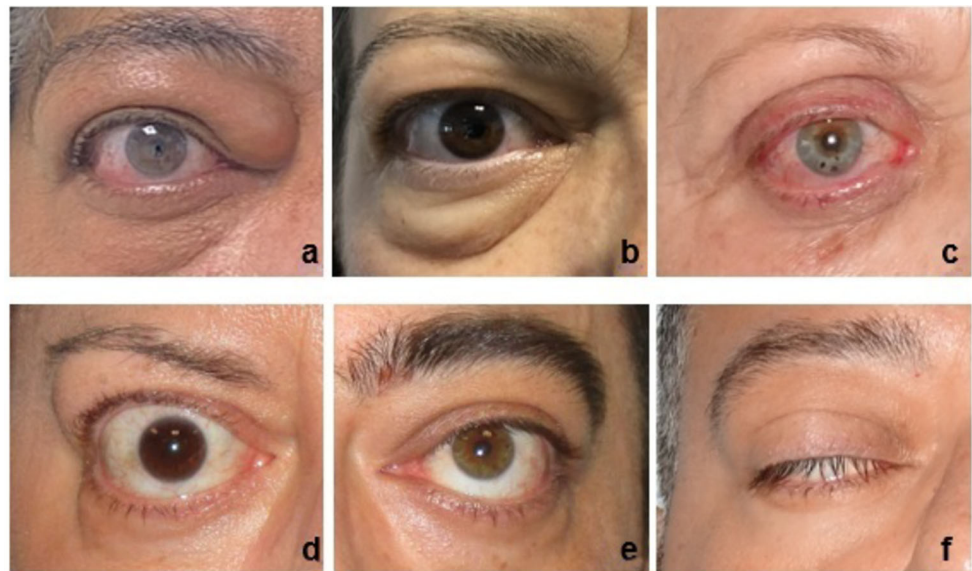


Tabella 1 Segni associati a GO: glossario

Retrazione palpebrale e segni associati	Altri segni
<i>Retrazione palpebrale</i> (segno di Darlymple): deviazione del margine palpebrale superiore o inferiore dalla normale posizione (normalità: palpebra sup = 1–1,5 mm dal limbus; palpebra inf = a livello del limbus)	<i>Epifora</i> : lacrimazione eccessiva
<i>Scleral show</i> : esposizione sclerale	<i>Chemosi</i> : edema della congiuntiva
<i>Lid Lag</i> : rima palpebrale superiore più alta della controlaterale nello sguardo statico verso il basso	<i>Edema della caruncola e della plica</i> : edema della mucosa situata presso la commessura mediale dell'occhio
<i>Segno di Stellwag</i> : diminuzione della frequenza d'ammiccamento	<i>Lagofalmo</i> : incompleta chiusura palpebrale

Il grado di severità di malattia è classificato secondo EU-GOGO nelle categorie riportate in Tabella 2, in base al coinvolgimento dei tessuti molli, al grado di esoftalmo e di retrazione palpebrale, alla presenza di diplopia e all'impatto della GO sulla qualità di vita [3]. A tal proposito, è indicata la somministrazione del questionario GO-QoL, che valuta la funzione visiva e la percezione del proprio aspetto [3].

Gli esami di laboratorio devono includere la funzionalità tiroidea (TSH, FT4, FT3) e il dosaggio dei TRAb (possibilmente dopo diluizione) per definire la diagnosi e orientarsi sull'outcome del paziente [3]. La negatività dei TRAb, soprattutto dinanzi a quadri clinici meno frequenti (es. orbitopatia unilaterale), obbliga alla ricerca di cause alternative di flogosi orbitaria (Tabella 3) [5], ma non esclude la diagnosi di GO.

Raccomandata è la valutazione dei livelli sierici di colesterolo totale e LDL e l'eventuale terapia correttiva con statine [3].

L'imaging orbitario (MRI, CT) è utile a definire spessore muscolare, stato del nervo ottico, grado di proptosi e alterazioni quali-quantitative del tessuto adiposo retroorbitario, informazioni che non richiedono somministrazione di mdc.

La MRI presenta maggiori vantaggi nella valutazione dell'edema (muscolare e del tessuto adiposo) e dell'eventuale sofferenza del nervo ottico ed è utile nella diagnosi differenziale della GO [6]. Lo studio CT (volumetrico ad alta risoluzione, completato con ricostruzioni multiplanari) è obbligatorio prima dell'intervento decompressivo, vista l'alta risoluzione della componente scheletrica [6]. Al fine di stabilire la presenza di *apical crowding* può essere calcolato l'indice di Barrett (su TC o RM): un valore $\geq 60\%$ presenta alta sensibilità/specificità per DON.

L'ecografia orbitaria, invece, pur essendo di facile accessibilità, possiede minor accuratezza ed è operatore-dipendente; pertanto, risulta meno indicata nelle valutazioni comparative di follow-up.

La valutazione oculistica comprende lo studio di acuità visiva, fondo e tono oculare, cornea, grado di motilità oculare e diplopia (schermo di Hess-Lancaster). A completamento, lo studio della discriminazione dei colori, dei contrasti, dei potenziali evocati visivi e del campo visivo permette di individuare alterazioni precoci indicative di DON [5].

Tabella 2 Valutazione della severità e dell'attività di malattia

Severità	Attività (CAS)
<p><i>Mild GO</i></p> <p>Pazienti le cui caratteristiche hanno un minore impatto sulla vita quotidiana e che non giustificano terapia immunosoppressiva o chirurgica. Presentano una o più delle seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - retrazione palpebrale lieve (<2 mm) - coinvolgimento lieve dei tessuti molli - esoftalmo <3 mm rispetto alla normalità - assenza di diplopia o diplopia intermittente; esposizione corneale responsiva ai lubrificanti <p>Pazienti le cui caratteristiche hanno sufficiente impatto sulla vita quotidiana a giustificare i rischi della terapia immunosoppressiva o chirurgica e non ricadono nella categoria <i>sight-threatening GO</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dolore retrobulbare spontaneo 2. Dolore nei movimenti oculari 3. Rossore delle palpebre 4. Rossore della congiuntiva 5. Edema della caruncola o della plica 6. Edema delle palpebre 7. Edema della congiuntiva (chemosi) 8. Aumento dell'esoftalmo ≥ 2 mm 9. Riduzione dei movimenti oculari in ogni direzione dello sguardo $\geq 8^\circ$ 10. Riduzione dell'acuità visiva ≥ 1 linea sul grafico di Snellen
<p><i>Moderate-to-severe GO</i></p> <p>Presentano due o più delle seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - retrazione palpebrale >2 mm - coinvolgimento moderato - severo dei tessuti molli - esoftalmo ≥ 3 mm rispetto alla normalità - diplopia costante e incostante 	
<p><i>Sight-threatening GO</i></p> <p>Neuropatia ottica distiroidea (DON) e/o ulcera corneale</p>	

Limiti superiori di normalità della proptosi (mm)

Popolazione caucasica	F/M: 19/21
Popolazione asiatica	F/M: 16/17 (Tailandese), 18,6 (Cinese)
Popolazione afro-americana	F/M: 23/24

Tabella 3 GO: Diagnosi differenziale

- Pseudotumor orbitae
- Miosite
- Dacrioadenite
- Perisclerite
- Perineurite ottica
- Sindrome di Tolosa-Hunt
- Sarcoidosi
- Malattie reumatologiche (Sjögren, Vasculiti, LES, Artrite psoriasica, Malattia di Bechet)
- Amiloidosi
- Malattia di Lyme
- Morbo di Chron
- Xantogranuloma orbitario
- Sindrome di Brown
- Cellulite orbitaria
- Tumori orbitari (linfoma, meningioma, emangioma, glioma del nervo ottico, melanoma, rabdomiosarcoma)
- Metastasi (cancro della mammella, polmone, prostata, tratto gastrointestinale, rene)
- Iperplasia linfoide benigna o iperplasia
- Malformazioni artero-venose orbitarie
- Malattia da IgG4

Conclusioni

La diagnosi della GO non può prescindere da un approccio multidisciplinare al fine di garantire la miglior gestione di

una malattia che impatta gravemente sulla qualità di vita.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Martina Verrienti, Ludovica Aliberti, Luisa Valente, Carla Enrica Gallenga, Luca Borgatti, Maria Chiara Zatelli e Maria Rosaria Ambrosio dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana. Il consenso informato scritto è stato ottenuto per la pubblicazione di materiale fotografico a scopo di divulgazione scientifica.

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

Bibliografia

1. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L et al (2017) Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis* 12:72
2. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D et al (2020) Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol* 11:615993
3. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L et al (2021) The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J of Endocrinol* 185(4):G43–G67
4. Dickinson AJ, Perros P (2001) Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol* 55(3):283–303

5. Marinò M, Ionni I, Lanzolla G et al (2019) Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest* 43(4):401–411
6. Müller-Forell W, Kahaly G (2012) Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Baillière's Best Pract Res, Clin Endocrinol Metab* 26(3):259–271

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.