Outcomes in Relapsed Graves' Disease Patients Following Radioiodine or Prolonged Low Dose of Methimazole Treatment.

Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos AB, Ward LS.

RIASSUNTO

Background: Low doses of antithyroid drugs (ATD) for extended periods may be an alternative for Graves' disease (GD) patients who relapse after a course of ATD.
Methods: Patients with GD relapse (n = 238) after discontinuation of ATD therapy for 12-24 months were retrospectively analyzed in a nonrandomized study. Radioiodine (RAI) treatment and L-thyroxine replacement was used in 114 patients, and a low dose of methimazole (MMI; 2.5-7 mg/daily) was used in 124 patients. Thyroid dysfunction, Graves' ophthalmopathy (GO) evolution, quality of life (QoL), and body weight were evaluated during the follow-up.
Results: The mean follow-up was 80.8 ± 35.3 months for the RAI group, and 71.3 ± 40.3 months for the low-dose MMI group. No notable side effects were observed in either group. Thyroid dysfunction was predominant in the RAI group ($p < 0.001$), and euthyroidism was more common in the MMI group ($p < 0.001$). GO deterioration was mainly evaluated by clinical activity score (CAS)-it was higher in the RAI group ($p < 0.0005$) over all periods of follow-up. Multivariate logistic analysis showed that RAI treatment was associated with no improvement in CAS during follow-up (24 months: OR = 3.51 [CI 1.02-12.03], $p < 0.05$; 36 months: OR = 8.46 [CI 1.47-48.58], $p < 0.05$; 48 months: OR = 19.52 [CI 1.70-223.10], $p < 0.05$; 60 months: OR = 21.1 [CI 1.5-298], $p < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis confirmed this finding ($p < 0.0003$). Assessment of QoL using the Short Form Health Survey's 36 parameters in stable euthyroid patients (at least six months) was similar in both groups. The RAI group patients gained more weight ($p < 0.005$), particularly after 24 months of follow-up.
Conclusions: The use of low doses of MMI is efficient and safe, and offers better outcomes for GO than RAI treatment. Prolonged low doses of MMI may be an alternative choice for relapsed GD patients, particularly for GO patients or for patients who refuse a definitive treatment.

COMMENTO

La terapia migliore dell'ipertirodismo nei pazienti con malattia di Graves (GD) e' tutt'ora oggetto di discussione. Attualmente sono due le opzioni di trattamento: il blocco della sintesi degli ormoni tiroidei con i farmaci antitiroidei (ATDS) e la terapia definitiva con tiroidectomia o radioiodio. Da un lato gli ATDS sono in grado di ripristinare prontamente l'eutiroidismo ma la malattia può recidivare alla loro sospensione. Dall'altro lato la tiroidectomia e la terapia con radioiodio causano ipotiroidismo nella maggioranza dei casi. Altri inconvenienti di questi trattamenti definitivi sono le possibili ma non comuni complicanze chirurgiche, l'ospedalizzazione e l'esposizione a radiazioni. Tuttavia anche gli ATDS possono causare effetti collaterali, lievi come eruzioni cutanee, intolleranza gastrica e artralgie presenti nel 5% dei casi, o gravi come l'agranulocitosi e l'epatotossicità che sono pero' rare (<0,5% dei casi). Gli effetti collaterali di solito si verificano entro i primi 3-6 mesi di trattamento e gli eventi avversi maggiori tendono a manifestarsi con alte dosi di ATDS. Comunque il problema principale del trattamento con gli ATDS è la recidiva dell'ipertiroidismo nel 30%-70% dei casi dopo un ciclo di terapia di 12-24 mesi. E' stato pertanto proposto da alcuni autori un trattamento prolungato con metimazolo a basso dosaggio in particolare nei bambini e anche nei pazienti con orbitopatia basedowiana (GO).
Lo scopo del presente studio, retrospettivo, è stato quello di confrontare il trattamento prolungato con basse dosi di metimazolo (124 pazienti: gruppo MMI; dose di mantenimento 3,98 ± 1,7 mg al giorno, range da 2,5-7.5) e la terapia con radioiodio (114 pazienti: gruppo RAI; dose fissa pari a 15

mCi) in 238 pazienti affetti da malattia di Graves con ipertiroidismo recidivato dopo un corso convenzionale di terapia con ATDS. Le variazioni della funzione tiroidea, qualità di vita (QoL), GO e peso corporeo sono state valutate durante il follow-up pari a 71,3 ± 40,3 mesi per il gruppo MMI e 80,8 ± 35,3 mesi per il gruppo RAI. Gli autori hanno osservato che l'eutiroidismo veniva mantenuto in un maggior numero di pazienti nel gruppo MMI rispetto al gruppo RAI, tale risultato cosi' come la tendenza all'aumento del peso corporeo rilevata in quest'ultimo gruppo sono tuttavia secondari alla frequente comparsa di ipotiroidismo, subclinico o conclamato, nel gruppo RAI. Lo studio ha, inoltre, dimostrato un peggioramento del GO e nessun miglioramento del clinical activity score nel gruppo RAI ma tale risultato potrebbe essere stato inficiato da una terapia steroidea non adeguata essendo stata effettuata in tutti i casi di GO sottoposti a radioiodio solo a scopo profilattico indipendentemente dalla gravita' del caso. Infine, non veniva osservata alcuna differenza sulla qualità di vita tra i due gruppi. Gli autori consigliano dunque questa strategia terapeutica nei pazienti che hanno presentato una recidiva dell'ipertiroidismo ed in particolare in quelli con GO e che rifiutano la terapia definitiva con il radioiodio.
Il razionale del trattamento prolungato con ATDS e' che l'eutiroidismo mantenuto per lungo tempo potrebbe spezzare il potenziale circolo vizioso dell'ipertiroidismo-autoimmunità ed aumentare la probabilità di remissione di malattia. Due grossi studi, uno retrospettivo ed uno prospettico, su pazienti di giovane eta' con GD hanno mostrato un aumento nel tasso di remissione dal 15-25% dopo 2 anni al 50-75% dopo 8 a 10 anni di trattamento con basse dosi di ATDS. Nei pazienti adulti, il quadro non e' altrettanto chiaro. L'unica evidenza emersa dalla letteratura sull'argomento, e confermata dall'attuale studio, e' la possibilita' di mantenere in eutiroidismo i pazienti con GD, e anche quelli con GO, per per un lungo periodo di tempo da 3,4 a 10 anni. Ci sono, tuttavia, alcuni aspetti a cui pore attenzione: (1) e' difficile identificare i pazienti a rischio di recidiva di ipertiroidismo e che potrebbero giovare di questo regime terapeutico fin dall'inizio; (2) e' necessario proseguire il follow-up dei pazienti con GD alla sospensione degli ATDS poiche' l'eutiroidismo di lunga durata con basso dosaggio di farmaci antitiroidei non equivale ad una remissione; (3) l'opzione di trattamento prolungato con ATDS è appropriata se la dose di ATD necessaria è bassa (≤5 mg al giorno di MMI) per evitare gli evento avversi e l'uso di PTU non è raccomandato.

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