



LA MALATTIA DI GRAVES-BASEDOW IN PEDIATRIA

Con qualche rara eccezione, l'ipertiroidismo in età pediatrica è sinonimo di Graves-Basedow, malattia su base autoimmune, correlata alla produzione di autoanticorpi stimolanti la funzionalità tiroidea che colpisce 1 bambino su 5000. Si tratta di anticorpi anti-recettore del TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*).

La presenza di questi anticorpi stimola la ghiandola a secernere maggiori quantità di ormoni tiroidei (T3 e T4). Le manifestazioni cliniche conseguenti a tale secrezione che ci fanno sospettare la malattia sono piuttosto comuni e semplici da indagare: il calo ponderale, la tachicardia, le alterazioni dell'umore (irritabilità, iperattività), l'alterazione dell'alvo ecc.

Nonostante la possibilità di remissione spontanea della malattia (20-30% nel giro di due anni dall'esordio), il paziente necessita di un trattamento fino a che è presente un ipertiroidismo, poiché l'eccesso di ormoni tiroidei in circolo ha conseguenze negative su diversi organi e sistemi tra cui, ad esempio, il cuore (cardiomiopatia dilatativa e scompenso secondari all'ipertensione), lo scheletro (osteopenia) ecc.

Esistono diversi possibili approcci terapeutici al problema:

1. La terapia medica

I farmaci disponibili sono due: metimazolo e propiltiouracile (quest'ultimo non è in commercio in Italia). Entrambi agiscono inibendo la sintesi degli ormoni tiroidei. Non si tratta di una terapia curativa della malattia autoimmune bensì di una terapia palliativa, il cui scopo è cioè quello di controllare la produzione di ormoni tiroidei fino alla remissione spontanea della malattia.

2. La chirurgia

Consiste nell'asportazione totale o subtotale della ghiandola e ha quindi come esito uno stato di ipotiroidismo permanente che richiede una terapia ormonale sostitutiva a vita.

3. Lo iodio radioattivo

Anche in questo caso, si tratta di una terapia definitiva che ha come esito un ipotiroidismo permanente. La terapia con radioiodio non è indicata al di sotto dei 10 anni, perché si ritiene che al di sotto di questa età possa aumentare il rischio di tumori in età adulta.

La gestione terapeutica dei pazienti con ipertiroidismo è in genere sempre piuttosto complessa perché non è possibile definire un approccio standardizzato al problema e perché nessuna delle tre opzioni terapeutiche è priva di complicanze. La maggior parte degli endocrinologi indica

comunque come *primo passo la terapia medica* per la possibilità di remissione spontanea della malattia e per la minore invasività rispetto a chirurgia e terapia radiante.

Quale farmaco scegliere?

Il farmaco di prima scelta è il *metimazolo* (nome commerciale: *Tapazole*).

Il dosaggio tipico del metimazolo è di 0,2-0,5 mg/kg/die ma sono possibili variazioni da 0,1 mg/kg a 1 mg/kg. Il farmaco può essere somministrato in *un'unica dose giornaliera*.

L'altro farmaco utilizzabile è *il propiltiouracile* che rappresenta un'alternativa, nei casi in cui il paziente non tolleri il metimazolo e non siano possibili o non ancora indicati la chirurgia o il radioiodio. Il farmaco andrebbe utilizzato per il più breve periodo possibile, per il rischio, ampiamente documentato, di danno epatico severo (1 paziente su 2000 sviluppa insufficienza epatica che può condurre al trapianto, 1 su 200 sviluppa danno epatico reversibile).

Per quanto tempo continuare?

Non ci sono indicazioni univoche a riguardo. Se non si verificano reazioni avverse, la funzionalità tiroidea è ben controllata con piccole dosi di farmaco e la probabilità di remissione è buona; la terapia può essere continuata anche per lunghi periodi (anche più di 5 anni).

Se invece la terapia medica è mal tollerata o se la probabilità di remissione della malattia è scarsa, andrà considerata l'opportunità di una terapia definitiva (chirurgica o radiante, quando il paziente raggiunge l'età adeguata).

Esistono criteri stabiliti dalla letteratura per valutare la probabilità di remissione del singolo paziente, che si basano sull'età di esordio della malattia, sulle dimensioni della tiroide alla diagnosi, sulla persistenza del titolo auto-anticorpale e sui livelli di ormone tiroideo alla diagnosi¹: questi criteri sono descritti in *Tabella I*.

A cosa fare attenzione nel bambino in trattamento con metimazolo

In prima istanza andrà valutata la risposta della funzionalità tiroidea al farmaco: la *funzionalità tiroidea*, nei primi mesi di trattamento, va valutata ogni 4-6 settimane, aggiustando la dose terapeutica in base ai valori di TSH e FT4.

Secondariamente andranno valutati i possibili effetti collaterali più o meno frequenti.

Il metimazolo presenta un profilo di sicurezza complessivamente migliore rispetto al propiltiouracile, ma le casisti-

FATTORI ASSOCIATI A MINORE PROBABILITÀ DI REMISSIONE SPONTANEA DELLA MALATTIA DI GRAVES-BASEDOW A DUE ANNI DALL'ESORDIO

1. Dimensioni della ghiandola > 2,5 dimensioni normali per età
2. Età del paziente < 12 anni
3. Titolo anticorpi anti-recettore TSH alto
4. Livelli di T4 libero > 4 ng/dl

Da voce bibliografica 1

Tabella I

che relative alla popolazione pediatrica sono molto modeste. Reazioni avverse al metimazolo si possono verificare in qualsiasi momento nel corso della terapia, non sono prevedibili e il laboratorio non è utile nella diagnosi precoce. L'unico modo per identificare rapidamente una reazione avversa in corso di terapia è sapere che esiste e mantenere un alto indice di sospetto.

La reazione avversa più frequente e anche la più lieve è l'orticaria. L'orticaria non richiede la sospensione del farmaco e può essere gestita con la sola somministrazione di antistaminici.

Alcune reazioni avverse, descritte in Tabella II, implicano invece la sospensione del farmaco².

Tra le reazioni avverse rare al metimazolo è descritta anche l'agranulocitosi, condizione rarissima, ma grave (il rischio nei bambini non è noto ma negli adulti in terapia è dello 0,3%) che si manifesta in modo aspecifico con febbre, malessere e faringodinia e che richiede l'immediata sospensione del farmaco e il ricovero del paziente.

Vista la rarità, non è raccomandato il monitoraggio periodico dell'emocromo. L'emocromo con formula va invece sempre richiesto in caso di febbre associata a faringodinia³.

EFFETTI AVVERSI PIÙ FREQUENTI DESCRITTI IN ASSOCIAZIONE ALL'ASSUNZIONE DI METIMAZOLO NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

COMPLICANZE	COMMENTI
Orticaria	È la reazione avversa più frequente. Non richiede la sospensione del farmaco. Può essere gestita con l'antistaminico.
Artralgie diffuse, mialgie	Sono la reazione avversa più frequente dopo l'orticaria. I sintomi recedono alla sospensione del metimazolo.
Alterazioni transitorie dell'emocromo • Linfopenia ed eosinofilia • Neutropenia isolata	Sono alterazioni transitorie che in genere non richiedono la sospensione della terapia.
Stevens-Johnson	I casi descritti assumevano alte dosi di metimazolo.
Danno epatico di tipo colestatico	Danno moderato, completamente reversibile dopo la sospensione del farmaco.

Da voce bibliografica 2

Tabella II

Bibliografia

1. Rivkees SA. Pediatric Graves' Disease: Controversies in Management. *Horm Res Paediatr* 2010;74:305-11.
2. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of Graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:176970.
3. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-17.

Irene Bruno
e-mail: brunoi@burlo.trieste.it