




**Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica**

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**  
**Malattia di Graves in età evolutiva**

Revisione 1

<b>STATO</b>	<b>DATA</b>	<b>FIRMA</b>
<b>APPROVATO</b>		
<b>APPLICATO DAL</b>		

 <p data-bbox="172 304 496 407"><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p data-bbox="588 136 1203 199"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p data-bbox="730 232 1062 259"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p data-bbox="1305 170 1390 197"><b>Rev.1</b></p> <p data-bbox="1278 232 1417 259"><b>Pag. 2/18</b></p>
--	--	---

## Sommario

### **1. Premessa**

- 1.1 Finalità e obiettivi**
- 1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso**
- 1.3 Inquadramento e dati epidemiologici**
- 1.4 Metodologia di lavoro**

### **2. Riferimenti bibliografici**


### **3. Descrizione del percorso**

- 3.1 FASE 1 – Approccio diagnostico**
- 3.2 FASE 2 – Strategie terapeutiche**
- 3.3 Flow chart di sintesi del percorso**
- 3.4 Il team multidisciplinare**

### **4. Indicatori per la valutazione dei risultati**

### **5. Diffusione**

### **6. Aggiornamenti**

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p align="center"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p align="center"><b>Rev.1</b></p> <p align="center"><b>Pag. 3/18</b></p>
--	--	---

## **1. Premessa**

### **1.1 Finalità e obiettivi**

Le peculiari caratteristiche della malattia di Graves nell'infanzia e nell'adolescenza richiedono un approccio clinico e diagnostico specifico da parte di equipe multidisciplinari con esperienza nel settore pediatrico. Inoltre l'approccio terapeutico deve essere in grado di garantire i migliori risultati in termini di "outcome" e di consentire, nel contempo, la miglior qualità di vita.

L'obiettivo di questo documento è descrivere pertanto il percorso diagnostico-terapeutico per la gestione dei pazienti in età evolutiva (bambini, adolescenti e giovani adulti) con malattia di Graves al fine di migliorare la tempestività diagnostica ed il coordinamento tra i diversi professionisti coinvolti e di uniformare il più possibile i criteri in base ai quali compiere le scelte terapeutiche più appropriate.

Il percorso si prefigge inoltre, come obiettivi specifici, di:

- ottimizzare il processo assistenziale fissando degli standard di intervento
- migliorare gli aspetti informativi e comunicativi con gli assistiti e le loro famiglie
- ottimizzare e monitorare i livelli di qualità delle cure prestate, attraverso l'identificazione di indicatori di processo e di esito
- raccogliere dati epidemiologici scarsi fino ad ora in ambito pediatrico per migliorare la qualità assistenziale

### **1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso**

Il percorso ha come target i pazienti di età inferiore ai 18 anni con ipertiroidismo autoimmune sospetto o accertato. Vengono esclusi i pazienti con altre forme di ipertiroidismo.

### **1.3 Inquadramento e dati epidemiologici**

L'ipertiroidismo è un'entità clinica rara in età pediatrica, caratterizzata da eccessiva produzione di ormoni tiroidei da parte della ghiandola tiroide (mentre con il termine di tireotossicosi si definisce l'esposizione dei tessuti a livelli di ormoni tiroidei superiori al fabbisogno).

Nella maggioranza dei casi l'eziologia è autoimmune e comprende principalmente la malattia di Graves (con una prevalenza di 1:10.000 in età pediatrica) dovuta alla produzione di anticorpi attivanti il recettore del TSH (TRAb). Questa forma di ipertiroidismo deve essere distinta dalla Hashitossicosi, cioè l'iniziale transitoria fase ipertiroidica della tiroidite autoimmune, dovuta alla liberazione di ormoni tiroidei in seguito alla distruzione infiammatoria della ghiandola. Il quadro di ipertiroidismo in questa forma è più spesso biochimico che clinico, non si associa in genere a presenza di TRAb e raramente richiede trattamento farmacologico. Nel periodo neonatale un quadro transitorio di tireotossicosi è dovuto al passaggio transplacentare di TRAb nell'ultimo trimestre di gravidanza da parte di una gestante con malattia di Graves.

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p align="center"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p align="center"><b>Rev.1</b></p> <p align="center"><b>Pag. 4/18</b></p>
--	--	---

Esistono, inoltre, forme molto più rare di ipertiroidismo ad eziologia non autoimmune in età evolutiva, elencate di seguito: adenoma tossico, gozzo tossico multinodulare, ipertiroidismo iatrogeno, forme genetiche secondarie a mutazioni attivanti il recettore del TSH, resistenza centrale agli ormoni tiroidei, sindrome di McCune-Albright, adenoma TSH-secernente, struma *ovarii*.

#### **1.4 Metodologia di lavoro**

Vista la difficoltà nell'arruolare casistiche sufficientemente ampie di pazienti in età evolutiva con malattia di Graves, non esistono attualmente Linee Guida (LG) Pediatriche, ma solo per il paziente adulto. Per la costruzione del percorso è stata condotta una revisione della letteratura degli ultimi 5 anni nel settore pediatrico, ci si è basati sulle LG internazionali per quanto utilizzabile in ambito pediatrico e, in assenza di riferimenti della letteratura, si è seguita l'esperienza nel settore maturata nel corso degli anni dai partecipanti al gruppo di lavoro.

## **2. Riferimenti bibliografici**

Léger J, Carel JC. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. Eur J Endocrinol. 2017 Aug;177(2):R59-R67.

Yu YR, Fallon SC, Carpenter JL, et al. (2017) Perioperative determinants of transient hypocalcemia after pediatric total thyroidectomy. J Pediatr Surg. 2017 May;52(5):684-688.

Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and the Pediatric Thyroid Disease Committee, Japan Thyroid Association (Taskforce for the Revision of the Guidelines for the Treatment of Childhood-Onset Graves' Disease), Minamitani K, Sato H, Ohye H et al. (2017) Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(2):29-62.

Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343-1421.

Rivkees SA. (2016) Controversies in the management of Graves' disease in children. J Endocrinol Invest. 2016 Nov;39(11):1247-1257.

Rabon S, Burton AM, White PC (2016). Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Oct;85(4):632-5.

Balavoine AS, Glinoe D, Dubucquoi S, Wémeau JL. (2015) Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p align="center"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p align="center"><b>Rev.1</b></p> <p align="center"><b>Pag. 5/18</b></p>
--	--	---

Positive Small-Vessel Vasculitis Associated with Antithyroid Drug Therapy: How Significant Is the Clinical Problem? *Thyroid*. 2015 Dec;25(12):1273-81.

Rivkees SA. (2014) Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):10.

Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, et al. (2014) Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;28(2):233-43.

Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, et al. (2014) Graves disease in children: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies as remission markers. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):1189-1194.

Léger J, Carel JC. (2013) Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1:50-6. Review.

Breuer CK, Solomon D, Donovan P, et al. (2013) Effect of patient Age on surgical outcomes for Graves' disease: a case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013 Jan 25;2013(1):1.

Breuer C, Tuggle C, Solomon D, et al. (2013) Pediatric thyroid disease: when is surgery necessary, and who should be operating on our children? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1:79-85.

Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. (2012) Outcomes of children with hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(1):36-40.


Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, et al. (2012) Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):110-9.

Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al.; (2011) American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011 May-Jun;17(3):456-520.

Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. (2010) Adverse events associated with methimazole therapy of Graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:176970.

Rivkees SA, Szarfman A. (2010) Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3260-7.

Rivkees SA. (2010) 63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010. pii: 658267.

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 6/18</b></p>
--	--	---

De Luca F, Corrias A, Salerno M, et al. (2010) Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. Eur J Endocrinol. 2010 Mar;162(3):591-5.

Laurberg P. (2006) Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? Eur J Endocrinol. Dec;155(6):783-6.

Cassio A, Corrias A, Gualandi S, et al. (2006) Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: results of a collaborative study. Clinical Endocrinology 64, 53–57.

Barrio R , López-Capapé M , Martinez-Badás I, et al. (2005) Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment. Acta Paediatr. Nov;94(11):1583-9.

Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. (2004) A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab. Sep;89(9):4229-33.

### **3. Descrizione del percorso**

#### **3.1 FASE I- Approccio diagnostico**

Il paziente pediatrico viene in genere indirizzato allo specialista Pediatra Endocrinologo dal curante per il sospetto clinico e/o laboratoristico di ipertiroidismo. Vista l'aspecificità dei sintomi in età pediatrica (vedi paragrafo successivo) talora il riscontro di segni bioumorali di ipertiroidismo può essere casuale, in corso di accertamenti di screening o nel sospetto di altre patologie (come disturbi del comportamento alimentare o irregolarità mestruali).


#### **Dati anamnestici familiari e personali**

I fattori anamnestici di rischio da rilevare sono:

- familiarità per tireopatie autoimmuni e/o altre patologie autoimmuni
- anamnesi positiva per altra patologia autoimmune
- sindromi genetiche/cromosomiche associate a maggior rischio di tireopatia autoimmune (S. Down, S. Turner)

#### **Segni e sintomi**

Di seguito i principali segni/sintomi d'esordio dell'ipertiroidismo autoimmune in età pediatrica: gozzo, tachicardia, palpitazioni, sintomi di natura neuro-psicologica (disturbi dell'umore/comportamento, irritabilità, riduzione delle performance scolastiche/capacità attentive), oftalmopatia (esoftalmo), tremori (in genere fini), ipertensione arteriosa, aumento dell'appetito, perdita di peso/fermopeso, cefalea, incremento della frequenza dell'alvo. In età evolutiva l'ipertiroidismo non trattato è in grado di interferire con lo sviluppo puberale, la crescita, la maturazione e la mineralizzazione ossea.

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 7/18</b></p>
--	--	---

In età pediatrica l'esordio dei segni/sintomi tipici dell'ipertiroidismo è spesso insidioso. Il più delle volte occorrono alcuni mesi prima che si arrivi alla diagnosi definitiva. Il sospetto diagnostico viene spesso ritardato sia nei primi anni di vita, per la rarità della patologia e l'aspecificità dei sintomi, sia in epoca peri-puberale, quando le alterazioni dell'umore e del comportamento o le difficoltà scolastiche caratteristiche dell'ipertiroidismo possono essere del tutto sovrapponibili alle manifestazioni tipiche dell'età adolescenziale.

### **Indagini da eseguirsi all'esordio pre-terapia**

#### **Indagini di laboratorio (funzionalità tiroidea)**

La diagnosi di malattia di Graves si basa sul riscontro di livelli di ormoni tiroidei liberi (fT3 e fT4) oltre il limite superiore del range di normalità in associazione a inibizione del TSH e sul riscontro di positività dei TRAb (patognomonici per la malattia di Graves e positivi in più del 90% dei soggetti affetti). Si può associare con una certa frequenza anche la positività degli anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO) e/o anti-tireoglobulina (Tg), anche se tale positività in genere è tipica della tiroidite autoimmune. Infatti, solitamente l'assenza dei TRAb caratterizza la forma di Hashitossicosi e ne permette la diagnosi differenziale rispetto alla malattia di Graves.

#### **Indagini strumentali e specialistiche**

- Ecografia tiroidea: la tiroide appare di dimensioni nettamente aumentate, talora anche con asimmetria lobare, in genere con struttura finemente disomogenea, prevalentemente iporiflettente, con aumentata vascolarizzazione all'esame color-Doppler. L'ecocolor-doppler e power-doppler indicano un incremento dell'iperafflusso vascolare che può essere variabile, da poco fino a estremamente aumentato, configurandosi talora il quadro dell'"inferno tiroideo" (pattern vascolare IV).
- ECG con valutazione cardiologica (ecocardiogramma in casi selezionati).
- Visita neuroftalmologica (da valutare esoftalmometria e/o ecografia retro-orbitaria).

#### **Indagini aggiuntive**

All'esordio dell'ipertiroidismo autoimmune, a completamento diagnostico, è opportuno eseguire i seguenti accertamenti:


Indagini di laboratorio:

- emocromo+formula, glicemia, AST, ALT, GGT, bilirubina totale e frazionata, fosfatasi alcalina, screening autoanticorpale delle principali patologie autoimmuni

La valutazione della funzionalità epatica prima dell'inizio della terapia è utile per escludere una concomitante epatopatia (quale ad esempio una epatite autoimmune) ed evitare fattori confondenti connessi a possibili effetti avversi del trattamento farmacologico (vedi paragrafo successivo).

Indagini strumentali:

- RX mano-polso per studio dell'età ossea (negli stadi pre- e peri-puberale)
- DEXA se presenti fattori di rischio (dieta carente in latte e derivati, fattori rischio per deficit di vitamina D, associazione con altre patologie quali celiachia, diabete, artrite reumatoide, epatopatie o ritardo puberale) da eseguirsi nei bambini di oltre 5 anni di età

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 8/18</b></p>
--	--	---

### Specialisti di ogni centro coinvolti nell'attività della FASE I

Attività	Professionista
Esame clinico preliminare Richiesta Indagini	Pediatra Endocrinologo
Ecografia della regione del collo	Radiologo con esperienza pediatrica Pediatra Endocrinologo
Ulteriori indagini	Cardiologo Oculista Radiologo
Eventuale valutazione preliminare congiunta	Pediatra Endocrinologo Medico Nucleare Chirurgo con esperienza nella chirurgia del collo
Comunicazione della diagnosi e indicazioni terapeutiche alla famiglia (e al paziente se in età e in condizioni psicologiche adeguate)	Pediatra Endocrinologo

### 3.2 FASE II – Strategie terapeutiche

Le tre alternative ad oggi disponibili per il trattamento della malattia di Graves in età pediatrica sono le seguenti: terapia medica, terapia chirurgica, terapia radiometabolica con I-131.

La scelta del trattamento più idoneo da seguire è fortemente influenzata dall'età del paziente, dal volume tiroideo, dalla presenza di oftalmopatia e/o di altre patologie associate (S. Down, diabete mellito tipo 1,...) e dalle strutture mediche di riferimento del territorio; inoltre, è frutto di una stretta interazione tra il medico, il paziente e la sua famiglia.

#### TERAPIA MEDICA


Nella realtà europea, il trattamento di prima scelta della malattia di Graves in età pediatrica è rappresentato dalla terapia medica. I farmaci disponibili per tale terapia sono il Metimazolo ed il Propiltiouracile (uso limitato per quest'ultimo, vedi paragrafo successivo)

#### Metimazolo (TAPAZOLE cpr da 5 mg)

Si tratta di una tionamide il cui effetto antitiroideo è ottenuto attraverso l'inibizione della sintesi ormonale tiroidea (in particolare interferisce con l'azione dell'enzima tireoperossidasi); l'effetto curativo, cioè la remissione, sarebbe legato al ripristino dello stato di eutiroidismo con conseguente riduzione della produzione di TRAb.

Il persistere di una condizione di ipertiroidismo non trattato porterebbe ad un aggravamento del coinvolgimento del sistema immunitario a livello patogenetico, con aumento nella produzione di anticorpi diretti contro il recettore del TSH e peggioramento conseguente dell'ipertiroidismo. Solo il ricorso ad una terapia con farmaci anti-tiroidei potrebbe interrompere questo circolo vizioso, ripristinando così una stabilità ormonale.



 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p align="center"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p align="center"><b>Rev.1</b></p> <p align="center"><b>Pag. 9/18</b></p>
--	--	---

In letteratura la dose di attacco riportata del Metimazolo è di 0,2-1 mg/kg/die (massimo 30 mg/die). In genere in età pediatrica sono consigliabili dosi di attacco minori di 0,3-0,5 mg/kg/die, che appaiono ottenere lo stesso risultato terapeutico e minori effetti collaterali, riservando dosi maggiori esclusivamente alle forme più severe. Soprattutto nella fase di attacco alcuni Autori consigliano di dividere la dose giornaliera in 2-3 somministrazioni, per quanto al momento non sia dimostrato che ciò riduca l'insorgenza di effetti collaterali e, d'altra parte, la lunga emivita del Metimazolo (12-16 ore) permette anche la mono-somministrazione.

Dopo 2-4 settimane di terapia di attacco, tempo necessario per il raggiungimento di un adeguato controllo della funzionalità tiroidea, è possibile ridurre gradatamente la dose di Metimazolo del 30-50% del valore iniziale. Questo approccio, attualmente il più utilizzato, è definito "*Titration regimen*" e consiste appunto nel modificare le dosi di Metimazolo, al fine di raggiungere e mantenere uno stato di eutiroidismo con la minima dose efficace di farmaco. La dose di mantenimento è di circa 0,12-0,14 mg/kg/die; dosaggi di mantenimento maggiori (0,18-0,20 mg/kg/die) possono essere richiesti nelle forme più severe soprattutto nei bambini più piccoli (< 6 anni di età).

Un'alternativa al metodo "*Titration regimen*" è il metodo "*Block-and-replace*" che consiste nell'utilizzo di dosi medio-alte di Metimazolo (per bloccare la sintesi degli ormoni tiroidei) combinate alla somministrazione di L-Tiroxina a dosi sostitutive (per garantire uno stato di eutiroidismo, pur mantenendo la tiroide a riposo grazie all'inibizione della sintesi ormonale endogena). Questa opzione terapeutica non si è dimostrata in grado di migliorare il tasso di remissione di malattia a lungo termine e può associarsi ad un aumentato rischio di effetti collaterali per le alte dosi di Metimazolo utilizzate e ad una ridotta compliance per la somministrazione quotidiana di due farmaci.

Alla luce di questi dati, il metodo "*Block-and-replace*" dovrebbe essere limitato a casi selezionati, ossia in quei pazienti in cui la gestione dell'ipertiroidismo autoimmune con il solo farmaco anti-tiroideo risulta difficoltosa, soprattutto di fronte alla necessità di posticipare a un'età più idonea il ricorso a una terapia definitiva.

Gli effetti collaterali si differenziano in minori (5-25% dei pazienti trattati) e maggiori (molto rari). Effetti collaterali minori: orticaria, rash, prurito e/o edema, angioedema, lieve transitoria leucopenia, cefalea, modesta e transitoria elevazione delle transaminasi epatiche, artralgie, mialgie, alterazioni del gusto, disturbi gastrointestinali. Le reazioni cutanee minori possono beneficiare del trattamento antistaminico, senza necessità di interrompere la terapia anti-tiroidea.

Effetti collaterali maggiori: agranulocitosi farmaco-indotta, vasculiti [spesso associate ad anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA)], epatotossicità.

Il rischio di questi effetti collaterali spiega la necessità di disporre di una valutazione della crasi ematica e della funzionalità epatica prima dell'inizio della terapia farmacologica, per discriminare eventuali patologie preesistenti da tossicità farmaco indotte.

Peraltro l'insorgenza degli effetti avversi maggiori è in genere rapida e sospettabile sulla base della sintomatologia piuttosto che sulla ricerca di dati bioumorali premonitori. Tutti i pazienti dovrebbero essere attentamente informati della necessità di sospendere tempestivamente l'assunzione di Metimazolo e di rivolgersi al proprio Medico Curante in caso di comparsa di febbre, afte buccali, prurito, ittero, feci acoliche, urine ipercromiche, artralgia, mialgia, dolore addominale, nausea,

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p align="center"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p align="right"><b>Rev.1</b></p> <p align="right"><b>Pag. 10/18</b></p>
--	--	--

stanchezza (in questi casi gli esami di laboratorio eseguiti in urgenza potranno confermare il quadro patologico).

Gli effetti collaterali della terapia anti-tiroidea compaiono più frequentemente entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento e, soprattutto quelli più severi, appaiono essere dose-dipendenti, anche se in letteratura sono descritte sia pur raramente reazioni avverse più tardive.

### **Propiltiouracile (PROPYCIL cpr da 50 mg, non in commercio in Italia)**

Nell'Aprile del 2010, il Propiltiouracile ha ricevuto dalla *Food and Drug Administration* (FDA) un *black box warning* per segnalare il rischio di danno epatico grave e di insufficienza epatica acuta associati al suo utilizzo (con alcuni casi di trapianto di fegato e alcuni decessi).

Attualmente il Propiltiouracile è, quindi, sconsigliato in età pediatrica per l'elevato rischio di epatotossicità severa (1:2000 bambini trattati).

Secondo quanto stabilito dalla FDA e dalle linee guida internazionali, il Propiltiouracile potrebbe essere utilizzato limitatamente al primo trimestre di gravidanza (in quanto si ritiene associato a un minor rischio di embriopatia) o in fase interlocutoria in attesa di una terapia definitiva in un paziente fortemente allergico al Metimazolo. La dose di attacco del Propiltiouracile è di 5-10 mg/kg/die (massimo 300 mg/die), suddivisa in 3 somministrazioni giornaliere (emivita 4-6 ore) da ridursi del 30-50% dopo 2-4 settimane.

In caso di utilizzo del Propiltiouracile, il paziente, la famiglia e il Medico Curante devono essere adeguatamente informati del rischio di epatotossicità correlato all'utilizzo del farmaco e dei possibili segni/sintomi di epatopatia, quali prurito, ittero, feci acoliche, urine ipercromiche, dolori addominali. Qualora uno di questi segni/sintomi dovesse manifestarsi, il paziente deve interrompere tempestivamente il trattamento, deve informare il proprio Medico Curante e deve effettuare un controllo laboratoristico (emocromo+formula leucocitaria, AST, ALT, GGT, bilirubina totale e frazionata, fosfatasi alcalina).

### **Beta-bloccanti**


Un trattamento addizionale all'uso di Metimazolo nelle fasi acute di malattia è rappresentato dai farmaci beta-bloccanti.

I farmaci beta-bloccanti possono essere utilizzati nelle fasi iniziali della malattia di Graves allo scopo di controllare la sintomatologia a carico del sistema cardiovascolare, in particolare la tachicardia, tipica della fase di tireotossicosi.

Controindicazioni all'utilizzo dei farmaci beta-bloccanti sono l'asma e l'insufficienza cardiaca.

In età pediatrica si consiglia l'utilizzo di Propanololo per os, alla dose di 1-2 mg/kg/die, da suddividersi in 3 somministrazioni giornaliere. Sotto controllo medico il dosaggio potrà essere ridotto e la terapia sospesa in rapporto alla scomparsa della sintomatologia cardiologica.

### **Monitoraggio terapeutico e follow-up**

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 11/18</b></p>
--	--	--

La terapia medica nei pazienti pediatrici è purtroppo caratterizzata da una bassa frequenza di remissioni a lungo termine: 20-30% nei pazienti in fase peri-puberale e 15% nei pazienti pre-puberi. In età pediatrica la terapia medica viene generalmente continuata per 18-24 mesi, quando può essere sospesa (in caso di buon controllo della funzionalità tiroidea) per verificare un'eventuale remissione di malattia.

Secondo alcuni Autori è possibile proporre un trattamento prolungato (da 4 a 10 anni, a seconda degli studi) per i pazienti pediatrici (soprattutto per i più piccoli) che mostrano una buona compliance alla terapia farmacologica, in assenza di effetti collaterali, prima di ricorrere a un'eventuale terapia definitiva. Tale comportamento terapeutico sembrerebbe aumentare la percentuale di remissione, anche se le segnalazioni in letteratura non sono univoche.

Dopo l'inizio della terapia è necessario controllare:

- esami di funzionalità tiroidea (TSH, FT3, FT4)
  - Dopo 15-30 giorni
  - Ogni 1-2 mesi fino al raggiungimento dello stato di eutiroidismo
  - Ogni 2-4 mesi una volta raggiunto lo stato di eutiroidismo
- TRAb (dati recenti della letteratura appaiono indicare che la normalizzazione dei livelli dei TRAb durante la terapia sia uno dei principali fattori prognostici per la remissione)
  - Dopo 6-12 mesi dall'inizio
  - Ogni 12-24 mesi in base all'andamento
  - Sempre prima della sospensione
- Emocromo+formula leucocitaria ed esami di funzionalità epatica (AST, ALT, GGT)
  - Dopo una settimana dall'inizio della terapia
  - Mensilmente nei primi tre 3 mesi di terapia
  - Ogni anno successivamente
  - In urgenza in caso di comparsa di sintomi (sospetto Evento Avverso)
- Screening delle principali patologie autoimmuni
  - Ogni 18-24 mesi
- Ecografia tiroidea + eventuale color-doppler e power-doppler: dovrebbe essere eseguita almeno dopo 6 mesi dall'inizio della terapia per verificare soprattutto l'entità dell'iperafflusso, indice del "livello di attività" della malattia, quindi in rapporto all'andamento del gozzo e al controllo della malattia
- ECG e/o v. cardiologica nei casi di recidiva e/o di scarso controllo metabolico della malattia con ricomparsa dei sintomi cardiologici
- V. oculistica ogni 12 mesi o più spesso in rapporto all'andamento clinico
- DEXA (nei pazienti con ridotta mineralizzazione ossea alla diagnosi di ipertiroidismo, in caso di scadente risposta terapeutica o inadeguata aderenza terapeutica)
  - Dopo 24 mesi dall'esordio

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p align="center"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p align="right"><b>Rev.1</b></p> <p align="right"><b>Pag. 12/18</b></p>
--	--	--

### **TERAPIA DEFINITIVA DELLA M. DI GRAVES IN ETÀ PEDIATRICA**

In caso d'instabilità ormonale durante il trattamento medico, in caso di sviluppo di effetti collaterali maggiori o di fronte a una recidiva di malattia all'atto della sospensione terapeutica è possibile ricorrere a una terapia definitiva (chirurgia o radioiodio) o, in assenza di effetti collaterali, è possibile proseguire la terapia farmacologica fino al raggiungimento dell'età migliore per il ricorso a chirurgia o radioiodio.

#### **Terapia chirurgica**

La chirurgia deve essere effettuata da un chirurgo con esperienza specifica per interventi sul collo. Infatti è dimostrato un miglior outcome (con netta riduzione del rischio di complicanze) in caso di intervento in un Centro ad alto volume di affluenza per patologia chirurgica tiroidea.

Le indicazioni principali per scegliere la chirurgia rispetto al radioiodio sono le seguenti: età del paziente (< 5-10 anni), elevate dimensioni della ghiandola tiroidea (> 80 grammi), necessità di una rapida risoluzione del quadro di ipertiroidismo (sintomi ostruttivi/compressivi).

In caso di scelta della chirurgia, c'è indicazione ad effettuare un trattamento di tiroidectomia totale (e non subtotale) per azzerare il rischio di recidiva di malattia. L'obiettivo quindi della terapia chirurgica è quello di indurre un ipotiroidismo iatrogeno che dovrà essere trattato con terapia sostitutiva con l-tiroxina.


I pazienti candidati all'intervento di tiroidectomia devono essere resi eutiroidei poiché la manipolazione chirurgica della tiroide o la narcosi possono precipitare una crisi tireotossica. Nell'immediato preoperatorio (in genere nei 10 giorni prima), se necessario, può essere somministrato ioduro di potassio, in grado di ridurre la vascolarizzazione della tiroide, l'afflusso di sangue e il rischio di emorragia intraoperatoria.

Le dosi da utilizzare consigliate nella popolazione adulta sono le seguenti: 5-7 gocce di soluzione di Lugol (contenenti 8 mg di ioduro per goccia) o 1-2 gocce di SSKI (soluzione satura di ioduro di potassio contenente 50 mg di ioduro per goccia) per tre volte al giorno. Al momento in età pediatrica non ci sono studi in merito alle dosi di ioduro di potassio da somministrare pre-intervento.

Di seguito le possibili complicanze in caso di tiroidectomia totale: infezione di ferita, formazione di cheloide, sanguinamento intraoperatorio (0,7%), ipocalcemia transitoria (10%), ipoparatiroidismo permanente (2%), paresi o paralisi del nervo laringeo ricorrente (1%)

In merito alla prevenzione delle possibili complicanze correlate al metabolismo calcico è indicata la valutazione dei valori di 25 OH vitamina D e la correzione di eventuali ipovitaminosi pre-intervento. Si consiglia inoltre un attento monitoraggio della calcemia nelle prime 48 ore post intervento: in caso di ipocalcemia è utile la somministrazione di calcio gluconato ev o per os in base alla gravità. Nel caso di ipocalcemia persistente utile dosaggio di calcemia, fosforemia e PTH per valutare un'eventuale terapia con sali di calcio e calcitriolo per os. I parametri del metabolismo calcico (Ca, P e PTH) e la eventuale terapia andranno monitorati anche nelle settimane/mesi successivi per valutare la sospensione dei farmaci e verificare la presenza di un ipoparatiroidismo persistente. Durante le fasi di sospensione, in caso di febbre/gastroenterite, è indicata la somministrazione di calcio per os.

Infine, nel caso di complicazioni riguardanti il nervo laringeo ricorrente, è opportuna una valutazione otorinolaringoiatrica post-chirurgica.

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p align="center"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p align="right"><b>Rev.1</b></p> <p align="right"><b>Pag. 13/18</b></p>
--	--	--

### **Terapia radiometabolica**

L'isotopo iodio-131 (I-131) è il radiofarmaco di scelta per il trattamento dell'ipertiroidismo autoimmune. Ha un'emivita di circa 6-8 giorni.

L'utilizzo della terapia radiometabolica con I-131 in età pediatrica è molto dibattuto.

La scuola statunitense utilizza la terapia radiometabolica come prima scelta a partire dai 10 anni di età e come scelta alternativa (in caso di fallimento della terapia medica) nei pazienti di età compresa tra 5 e 10 anni.

Nella realtà europea sono ancora forti le perplessità in merito all'utilizzo del radioiodio nei soggetti con meno di 18 anni; tuttavia, in considerazione dell'assenza di effetti collaterali a lungo termine rilevati in letteratura e alla luce dell'esperienza americana, l'introduzione della terapia radiometabolica è sempre più oggetto di discussione tra i medici europei, almeno nei soggetti post-puberi.

La terapia radiometabolica con I-131 non dev'essere utilizzata sotto i 5 anni di età.

Per ottenere un'ablazione adeguata del tessuto ghiandolare, devono essere somministrati più di 5,5 MBq di I-131 per grammo di tessuto tiroideo (Bq = Becquerel; l'attività si misura in Bq e indica la radioattività rilasciata dall'isotopo). In caso di ghiandola di dimensioni elevate (30-80 gr) può essere necessaria una somministrazione maggiore (7,4-11,1 MBq/gr). Di fronte a una tiroide con peso superiore agli 80 grammi, il radioiodio spesso può essere inefficace, divenendo la chirurgia l'alternativa migliore.

La maggior parte degli Autori è unanime nel consigliare l'utilizzo di alte attività al fine di indurre un ipotiroidismo iatrogeno.

Le attività di I-131 devono essere calcolate in modo da garantire la somministrazione di una quantità terapeutica efficace, in considerazione del fatto che la capacità di distruzione della ghiandola da parte dello iodio radiomarcato è altamente influenzata sia dal grado di captazione (quantificato in base al grado di uptake del radioiodio alla 24esima ora), sia dalla quantità di tessuto tiroideo presente (valutabile mediante tecnica ecografica).

Una delle formule più utilizzate per calcolare la dose effettiva [attività (MBq)] da somministrare è la seguente:


$$^{131}I \text{ (MBq/gr tiroide)} \times \text{peso stimato della tiroide (gr)/uptake dello iodio alla 24}^{\circ} \text{ ora (\%)}$$

In alternativa, alcuni Centri preferiscono trattare indistintamente tutti i pazienti con un'attività fissa di circa 500 MBq, con risultati ottimi in termini di controllo della malattia.

Attualmente, in ambito pediatrico, non esistono studi a favore dell'attività calcolata o di quella fissa, mentre negli adulti sono stati riportati risultati simili per i due approcci.

Un potenziale vantaggio del calcolo della dose effettiva consiste nella possibilità di somministrare la più bassa dose efficace, soprattutto in caso di ridotto volume tiroideo e/o di elevata captazione ghiandolare. I limiti riportati in letteratura, relativi all'utilizzo di questa modalità di calcolo, sono da riferire alla bassa accuratezza delle tecniche di misurazione dei parametri inseriti nelle formule. Tuttavia, il calcolo dell'attività somministrata deve essere considerato come lo standard da raggiungere nel prossimo futuro, una volta risolti i problemi tecnici relativi alle rilevazioni da effettuare.

Il paziente deve sospendere la terapia con farmaci antitiroidei 3-5 giorni prima della somministrazione di I-131.

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 14/18</b></p>
--	--	--

In genere lo I-131 viene somministrato per via orale; in casi selezionati è possibile la somministrazione per via endovenosa.

Lo iodio contenuto in alcuni prodotti può saturare la capacità di captazione dei tireociti; pertanto, i soggetti candidati al trattamento non devono fare uso di tali sostanze per un adeguato periodo di tempo prima della somministrazione di I-131 (si veda tabella sottostante).

FARMACO o PRODOTTO	TEMPO DI SOSPENSIONE CONSIGLIATO
Multivitaminici contenenti iodio	7 giorni
Espettoranti, soluzioni di Lugol, prodotti a base di alghe marine, prodotti per dimagrire contenenti iodio, disinfettanti, lavande vaginali, dentifrici iodati, tinture per capelli, creme anti-cellulite a base di iodio o prodotti iodati	In base al contenuto di iodio; normalmente 2-3 settimane
Tintura di iodio	2-3 settimane
Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane in caso di funzionalità tiroidea renale normale (più a lungo in caso contrario)
Mezzi di contrasto radiografici liposolubili (oggi usati raramente)	Alcuni mesi
Amiodarone	In base alla durata del trattamento; normalmente 3-6 mesi

Nei primi giorni dopo la terapia con I-131, è necessario seguire alcune norme comportamentali per evitare l'inutile esposizione di altre persone alle radiazioni. Di seguito alcuni esempi: non condividere posate, piatti e bicchieri; evitare rapporti sessuali e contatti ravvicinati con bambini e donne in gravidanza per circa una settimana.


Le raccomandazioni necessarie prima e dopo la terapia con radioiodio vengono sempre consegnate al paziente, durante la visita con il Medico di Medicina Nucleare che precede il trattamento (vedi allegato).

In media, lo stato di eutiroidismo o di ipotiroidismo biochimico iatrogeno vengono raggiunti dopo 6-12 settimane dalla somministrazione di I-131 e, solo in rari casi, più tardivamente. In questo lasso di tempo, i sintomi dell'ipertiroidismo possono eventualmente essere controllati mediante l'assunzione di beta-bloccanti. Raramente è necessario riprendere la terapia farmacologica con Metimazolo subito dopo la somministrazione di I-131 (rari casi di *storm* tiroideo dopo somministrazione di I-131).

Dopo la somministrazione di I-131, gli esami ormonali di funzionalità tiroidea (TSH, fT3, fT4) dovrebbero essere controllati mensilmente.

Al raggiungimento della condizione di ipotiroidismo iatrogeno, viene iniziata la terapia ormonale sostitutiva con L-tiroxina.

In caso di recidiva di ipertiroidismo, a distanza di circa 6 mesi dalla terapia radiometabolica è

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 15/18</b></p>
--	--	--

indicata una seconda somministrazione di I-131.

In età pediatrica gli effetti collaterali acuti della terapia con I-131 per il trattamento dell'ipertiroidismo autoimmune sono rari e transitori; talvolta può manifestarsi un modesto dolore a livello della loggia tiroidea, facilmente controllabile con farmaci antinfiammatori non steroidei per 24-48 ore.

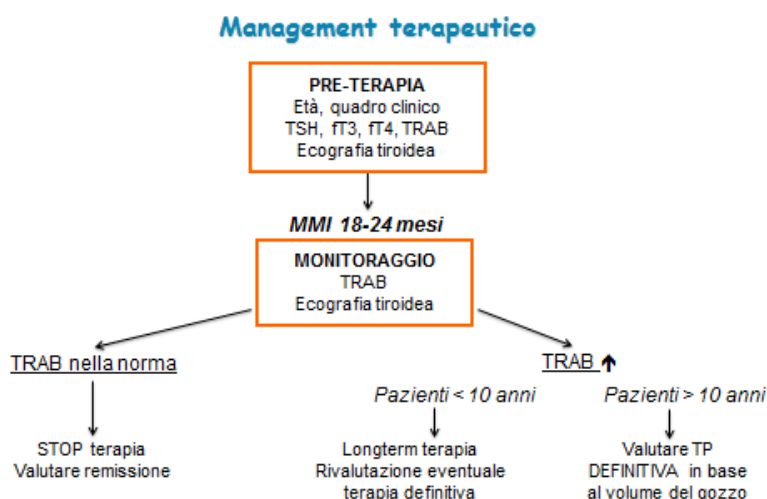
L'effetto collaterale più temuto della terapia radiometabolica è quello relativo al potenziale cancerogeno delle radiazioni ionizzanti. È stato però dimostrato che il rischio di neoplasia tiroidea è maggiore in caso di esposizione a bassi livelli di radiazioni, ben lontani dalle alte dosi utilizzate nel trattamento della malattia di Graves.

In merito alle possibili ripercussioni della terapia radiometabolica su altre forme tumorali (per quanto gli studi in letteratura condotti in età pediatrica siano pochi), al momento non è stato dimostrato un incremento nel tasso di tumorigenesi.

Un altro aspetto dibattuto è il possibile effetto dello I-131 sulle cellule germinali e le eventuali ripercussioni sulla progenie. In letteratura ci sono dati su 500 nati da circa 370 soggetti sottoposti a terapia radiometabolica durante l'infanzia o l'adolescenza; l'incidenza di anomalie congenite in questi 500 bambini non differisce da quella della popolazione generale.

Il possibile peggioramento dell'oftalmopatia segnalato nella popolazione adulta sottoposta a terapia con radioiodio non è stato riscontrato nei pochi studi finora condotti in età pediatrica. In alcuni casi di severa oftalmopatia, in previsione della terapia con radioiodio, è possibile utilizzare preventivamente una terapia steroidea per os (prednisone).


### 3.3 Flow chart di sintesi del percorso



### 3.4 Il team multidisciplinare

#### Componenti del Team Multidisciplinare

- Pediatra Endocrinologo (coordinatore)

 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p align="center"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p align="center"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p align="right"><b>Rev.1</b></p> <p align="right"><b>Pag. 16/18</b></p>
--	--	--

- Medico Nucleare/Radiometabolista
- Chirurgo (con esperienza in area tiroidea)
- Cardiologo
- Oculista
- Radiologo Pediatra
- Pediatra/Medico di famiglia

#### **Funzioni del Team Multidisciplinare di ogni centro**

- Garantisce di presidiare il processo attraverso incontri periodici dei professionisti per discutere i casi più significativi, gli aggiornamenti, le proposte innovative e di miglioramento del percorso e per valutare le metodologie diagnostiche e terapeutiche e le raccomandazioni selezionate. Il coordinatore del team multidisciplinare ha la responsabilità del coordinamento delle attività e dell'organizzazione dei meeting del team nonché di convocare anche altri professionisti, quando necessari.
- Concorda un'adeguata informazione al paziente e alla sua famiglia sulla malattia, sulle procedure diagnostiche e sulle opzioni terapeutiche, stabilisce modalità di comunicazione con gli altri professionisti interessati nell'assistenza del paziente, compresi i pediatri di base e i MMG, ai quali comunica le proprie decisioni.
- Aggiorna periodicamente i protocolli diagnostico-terapeutici alla luce delle nuove evidenze scientifiche.
- Valuta periodicamente la qualità dell'assistenza attraverso il monitoraggio dei dati di attività e dei principali indicatori definiti nel documento.

#### **4. Indicatori per la valutazione dei risultati**

Allo scopo di valutare l'implementazione del percorso e la pratica clinica per un miglioramento della cura del paziente pediatrico affetto da malattia di Graves, si individuano i seguenti indicatori di processo e di risultato che verranno periodicamente verificati (Riesame del percorso ogni 2 anni).

##### **4.1 Indicatori generali di processo**

Nuovi pazienti inseriti nel percorso/anno

% di pazienti inviati dal pediatra/medico di famiglia

% di pazienti di età inferiore a 5 anni inseriti nel percorso/anno

% di pazienti andati in remissione entro 24 mesi dall'inizio della terapia medica


% di pazienti recidivati dopo la remissione entro 24 mesi

% di pazienti andati in remissione dopo 24 mesi

% di pazienti indirizzati alla tiroidectomia e loro età

% di pazienti indirizzati alla terapia radiometabolica e loro età



 <p><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p><b>Rev.1</b></p> <p><b>Pag. 17/18</b></p>
--	--	--

#### **4.2 Indicatori di follow-up**

- % di pazienti che seguono il follow-up nei primi 3 anni
- % di pazienti che seguono il follow-up nei primi 5 anni
- % di eventi avversi minori e loro tempo di comparsa
- % di eventi avversi maggiori e loro tempo di comparsa

#### **4.3 Indicatori di performance chirurgica**

- % di pazienti con emorragia/sanguinamento entro 24-36 ore dall'intervento
- % di pazienti con infezione della ferita o cheloide
- % di pazienti con lesione del nervo laringeo inferiore
- % di ipoparatiroidismo transitorio
- % di ipoparatiroidismo persistente

#### **4.4 Indicatori di performance radiometabolica**


- % di pazienti richiedenti un secondo ciclo di I-131
- % di pazienti con insorgenza di tumore tiroideo e età d'insorgenza
- % di pazienti con insorgenza di altri tumori e età d'insorgenza

### **5. Diffusione e implementazione**

Questo PDTA, approvato dal Consiglio Direttivo della SIEDP il 15.1.2018, sarà trasmesso attraverso i referenti regionali della SIEDP alle Regioni e Province autonome e a tutti i centri di riferimento della patologia riconosciuti dalla legge. Ogni Regione ne implementerà la sua applicazione, attraverso l'istituzione locale di gruppi di lavoro multi-professionali, con la partecipazione dei referenti regionali della SIEDP e, ove presenti, delle Associazioni dei pazienti.

### **6. Aggiornamenti**

Il presente PDTA sarà revisionato alla luce delle nuove evidenze scientifiche che dovessero rendersi disponibili e comunque entro il tempo massimo di 5 anni.

 <p data-bbox="172 304 496 407"><b>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</b></p>	<p data-bbox="587 136 1206 199"><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p> <p data-bbox="730 232 1062 259"><b>MALATTIA DI GRAVES</b></p>	<p data-bbox="1305 170 1390 197"><b>Rev.1</b></p> <p data-bbox="1305 232 1390 295"><b>Pag. 18/18</b></p>
--	--	--

## **REDAZIONE**

**Gruppo di Studio SIEDP:** “Malattie della tiroide”

**Coordinatore:** Maria Cristina Vigone (biennio 2015 – 2017)

**Componenti del gruppo di lavoro:** Alessandra Cassio, Graziano Cesaretti, Maria Carolina Salerno, Maria Cristina Vigone, Giovanna Weber