Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Lunes, 17 Octubre 2022 11:46
Escrito por: Sofia
Visitas: 5629

# Resultados a largo plazo en la orbitopatía de Graves refractaria a los corticosteroides tratada con tocilizumab

## Longâ□□term outcomes in corticosteroidâ□□refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab

*L. Moi y Col. Clinical Endocrinology (2022); 97:363-370*

Disculpe su navegador web no soporta audios.

**Puntos de interés**

La orbitopatía de Graves es la complicación extra tiroidea más frecuente de la Enfermedad de Graves y, en casos severos, puede llegar producir compromiso de la agudeza visual, diplopía y alteración de la calidad de vida de los pacientes. Dentro de los tratamientos utilizados, los glucocorticoides sistémicos son de elección. Sin embargo, un porcentaje variable de pacientes pueden ser refractarios a los mismos. En estos casos, se requiere de nuevas terapias para el manejo de esta complicación. El tocilizumab, anticuerpo monoclonal bloqueador del receptor de IL-6, ha demostrado ser útil en estos casos. En este estudio, se evalúan los predictores de respuesta y los resultados a largo plazo de este fármaco en el manejo de la orbitopatía refractaria a glucocorticoides.

**Resumen**



Phoca PDF

**Antecedentes:** Hasta el 20% de los pacientes con orbitopatía de Graves (OG) de moderada a grave no responden a dosis altas de glucocorticoides (GC). Algunos estudios, incluido uno aleatorizado, han demostrado la eficacia del bloqueo de la interleuquina 6 (IL-6) con tocilizumab (TCZ) en la OG refractaria a los GC. Sin embargo, faltan datos sobre los predictores de la respuesta a TCZ y los resultados a largo plazo.

**Métodos:** Estudio observacional mono céntrico en diez pacientes consecutivos tratados con TCZ para la OG refractaria al GC, entre 2016 y 2020. La mediana (rango intercuartil) de seguimiento fue de 24 (12-36) meses.

**Resultados:** La inflamación y el exoftalmos mejoraron drásticamente en todos los pacientes a los meses después de iniciar el TCZ. La puntuación de actividad clínica media disminuyó de 4,80 ± 1,13 a 0,70 ± 0,82 puntos a los 6 meses (cambio medio: −4,10 ± 1,52; $p < 0,0001$). La proptosis mejoró de 23,2 ± 2,1 a 20,6 ± 2,0 mm a los 6 meses (cambio medio: −2,9 ± 1,4 mm; $p < 0,0001$). La diplopía se resolvió en 7 pacientes. Los anticuerpos del receptor tiroideo disminuyeron notablemente durante el tratamiento con TCZ. Los niveles séricos de IL-6 al inicio del tratamiento no predijeron la respuesta clínica. El TCZ fue bien tolerado. Durante el seguimiento, 3 pacientes fueron diagnosticados de cáncer (cáncer de mama en 2 y cáncer urotelial en 1).

**Conclusiones:** El TCZ fue rápidamente eficaz y bien tolerado en nuestros pacientes con OG refractaria a GC. Cuatro pacientes experimentaron efectos adversos leves/moderados como neutropenia, hiperlipidemia e infecciones; casi un tercio desarrolló cáncer durante el seguimiento. El aumento de la incidencia observado podría explicarse por la alta prevalencia de fumadores, que tienen un mayor riesgo de padecer orbitopatía de Graves y neoplasias sólidas como el cáncer de mama. Por lo tanto, podría proponerse un cribado regular del cáncer a esta población vulnerable que recibe altas dosis de inmunosupresores.

## Comentario

La orbitopatía de Graves (OG) es la complicación extra tiroidea más frecuente de la Enfermedad de Graves (EG), y consiste en un trastorno inflamatorio de las estructuras orbitarias, que ocasiona engrosamiento de los músculos extraoculares y del tejido adiposo local, produciendo



Phoca PDF

exoftalmos, retracción palpebral, estrabismo e inflamación conjuntival, entre otras manifestaciones. La gravedad del cuadro es variable, y en los casos más severos pueden verse complicaciones que pongan en riesgo la visión, como la compresión del nervio óptico y la úlcera corneal. La calidad de vida de los pacientes puede verse comprometida debido a dolor ocular, fotofobia y diplopía.

La OG ocurre en hasta el 25% de los pacientes con EG y, si bien es más común en mujeres, las formas severas suelen verse con mayor frecuencia en hombres de edad media. Se consideran factores de mal pronóstico el tabaquismo, la duración prolongada de la EG, la severidad basal de la inflamación y los niveles elevados de anticuerpos anti receptor de TSH (anti-TSHR). Clínicamente, la actividad de la OG se evalúa mediante el Score de Actividad Clínica (CAS), considerándose una puntuación â¥ 4 una actividad moderada a severa.

En su patogenia, se considera que la OG surge de la reactividad inmunológica cruzada entre la tiroides y los antígenos del tejido orbitario, ya que se reconocerían como autoantígenos el receptor de TSH (TSHR) y el receptor de IGF-1 (IGF-1R) presentes en la superficie de los fibroblastos. Histológicamente, se observa un infiltrado mononuclear y sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias, incluyendo interleuquina (IL)-6, IL-12, IL-17 interferón (IFN)-Î³, y el factor de necrosis tumoral (TNF)-Î±.

Las medidas terapéuticas incluyen la cesación tabáquica, la suplementación con selenio y la normalización de la función tiroidea. Sin embargo, hasta un 2% de los pacientes pueden llegar a requerir terapia inmunosupresora, siendo los glucocorticoides (GC) en administración endovenosa, ya sea en monoterapia o combinados con micofenolato, los fármacos recomendados en Europa. Hasta un 20% de los pacientes puede no responder a los GC, requiriendo otros tratamientos.

**El tocilizumab (TCZ), un inhibidor del receptor de IL-6 (IL-R), ha demostrado su eficacia en pacientes resistentes a GC en un pequeño ensayo clínico aleatorizado en 32 pacientes con OG de moderada a grave.** Se observó una mejora del CAS de â¥ 2 puntos en la semana 16 en comparación con el valor inicial en 93% de los pacientes recibiendo TCZ vs 59% de los que recibieron placebo. También mejoró significativamente el exoftalmos. Sin embargo, faltan aún datos sobre seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con TCZ en la OG refractaria a GC. **En este trabajo, se reporta la experiencia en un solo centro de pacientes tratados con TCZ para la OG refractaria a GC, con un seguimiento de más de un año.**

Se incluyeron 10 pacientes adultos, con OG de moderada a severa refractaria a la terapéutica convencional con GC, a quienes se les



Phoca PDF

administró TCZ entre junio de 2016 y noviembre de 2020. El protocolo de tratamiento consistió en TCZ 8 mg/kg de peso administrados mensualmente en monoterapia por 6 meses, seguidos de la formulación subcutánea a una dosis de 162 mg semanal por 6 meses, y finalmente una aplicación cada 2 semanas por 6 meses adicionales.

Los pacientes fueron sometidos a controles bioquímicos periódicos y a evaluación oftalmológica cada 1 – 3 meses. Cada evaluación incluyó la agudeza visual de Snellen, la tonometría, la exoftalmometría de Hertel y la evaluación de la puntuación CAS, compuesta por siete ítems: dolor retrobulbar espontáneo, dolor al intentar mirar hacia arriba o hacia abajo, enrojecimiento de los párpados, enrojecimiento de la conjuntiva, hinchazón de la carúncula o plica, hinchazón de los párpados y quemosis. En seis pacientes se realizó el dosaje de citoquinas y factores de crecimiento en suero entre las semanas 6 y 14 luego del último pulso de metilprednisolona y antes de iniciar el TCZ. En 9 de 10 pacientes se contó con los títulos de anticuerpos anti-TSHR al inicio y luego de 6-9 meses de iniciado el TCZ.

De los 10 pacientes incluidos, 7 fueron mujeres con una edad media de 51 ± 6.2 años. Al momento del diagnóstico de la OG, 6 personas eran fumadoras activas. El puntaje medio de la escala CAS al inicio fue de 4 ± 1.5. La dosis media acumulada de metilprednisolona fue de 3.95 ± 1.42 g, 1 paciente había recibido tratamiento con yodo radiactivo 8 años antes del desarrollo de la OG, y 3 pacientes realizaron radioterapia externa insatisfactoria antes del inicio de TCZ.

El tiempo de seguimiento medio fue de 24 meses. Todos los pacientes recibieron TCZ intravenoso durante al menos 6 meses. El protocolo previsto al inicio fue diferente del administrado a la mayoría de los pacientes por diversos motivos (problemas logísticos, efectos secundarios locales a las inyecciones subcutáneas, diagnóstico de cáncer). Al inicio del tratamiento con TCZ, el puntaje medio de la escala CAS fue de 4.80 ± 1.13. Todos los pacientes presentaron una disminución marcada de este valor a los pocos meses del comenzado el TCZ: la media del CAS a los 6 meses fue de 0,70 ± 0,82, lo que corresponde a un cambio en la puntuación de −4,10 ± 1,52, $p < 0,0001$. La mitad de los pacientes presentaron un CAS de 0 después de 6 meses. La proptosis mejoró de 23,20 ± 2,10 mm a 20,60 ± 2,01 mm a los 6 meses, lo que corresponde a una reducción media de −2,90 ± 1,37 mm, $p < 0,0001$. Los niveles de anticuerpos anti-TSHR presentaron a su vez una reducción significativa. Por el contrario, no se encontraron hallazgos de relevancia en el dosaje de citoquinas, siendo los valores IL-6 normales en los 6 pacientes en los que se realizó la medición.

El tratamiento fue globalmente bien tolerado, reportándose eventos adversos menores a moderados en 4 pacientes: hipercolesterolemia con



Phoca PDF

requerimiento de estatinas, neutropenia leve, reacciones en el sitio de inyección subcutánea, infecciones de vías respiratorias altas y absceso en piel en un paciente diabético. Tres pacientes fueron diagnosticados de cáncer luego del inicio del TCZ: 2 presentaron cáncer de mama y 1 de vejiga.

**Los resultados de este estudio demuestran la eficacia y seguridad del uso de TCZ en pacientes con OG refractaria a GC. La mayoría de los pacientes mostraron una rápida mejora de la puntuación CAS tras la primera infusión.** También se observó una marcada reducción de los niveles de anticuerpos anti-TSHR medidos después de 6 a 9 meses de tratamiento con TCZ, la cual fue superior a la esperada durante el curso natural de la enfermedad, y podría atribuirse al tratamiento con la droga. Si bien el mecanismo exacto subyacente al efecto sobre los autoanticuerpos es poco conocido, el mismo probablemente esté relacionado con el bloqueo del efecto de IL-6 sobre el crecimiento de la población de células B que regula la diferenciación de las células plasmáticas y la producción de anticuerpos. Además, la alteración de la señalización de la IL-6 podría influir también en la distribución de las subpoblaciones de células B en la circulación, el sistema linfoide y los tejidos inflamados.

En la órbita, se ha demostrado que la IL-6 es capaz de estimular la expresión del TSHR en la superficie de los fibroblastos y promover la adipogénesis. Estas propiedades enfatizan el papel clave local de la IL-6 en el desarrollo de la inflamación y el agrandamiento retrobulbar. En investigaciones previas, se ha observado además una expresión aumentada de los genes que codifican la IL-6 en tejidos orbitales de la OG activa en comparación con las muestras normales. Por otro lado, el aumento de la expresión de ARNm de la IL-6 en la grasa orbital ha demostrado correlacionar con la actividad de la OG.

En este estudio los niveles iniciales normales de IL-6 circulante no resultaron predictores de una baja eficacia al bloqueo de su receptor, ya que todos los pacientes respondieron satisfactoriamente al TCZ. Esto contrasta con otros estudios previos de OG que sugieren que los niveles de IL-6 previos al tratamiento se correlacionan con la actividad de la enfermedad y predicen respuesta al mismo. Sin embargo, estos hallazgos coinciden con lo observado en otras enfermedades, como la artritis reumatoide, donde la IL-6 sérica y otros marcadores de inflamación no predicen la respuesta a la TCZ.

Respecto a la asociación de cáncer con el tratamiento con TCZ en este estudio, la misma podría ser incidental dada la duración relativamente corta de la exposición al fármaco. Por otro lado, el tratamiento con TCZ en sí mismo no demostró estar significativamente asociado a un mayor riesgo de cáncer en estudios de gran tamaño sobre artritis



Phoca PDF

reumatoidea publicados con anterioridad. Es más probable que el número de cánceres observados esté asociado con el antecedente de tabaquismo y la enfermedad subyacente. De hecho, varios estudios recientes informaron de un mayor riesgo de desarrollo de tumores malignos en la enfermedad tiroidea autoinmune.

**En conclusión, este estudio confirma que el TCZ es un tratamiento eficaz y bien tolerado en pacientes con OG refractaria a GC. Los niveles séricos de IL-6 no predijeron la respuesta a la droga. Los anticuerpos anti-TSHR disminuyeron notablemente durante el tratamiento. Los pacientes con OG, y en particular los pacientes con factores de riesgo adicionales, como el tabaquismo y los antecedentes familiares, tienen un mayor riesgo de cáncer en comparación con la población general. En base a estos hallazgos, y dada la mayor frecuencia de cáncer observada en esta serie, los investigadores recomiendan en su centro que todos los pacientes con EG y OG se sometan a pruebas completas para la detección de cáncer, especialmente si son fumadores, si tienen antecedentes familiares, y antes de comenzar con agentes inmunosupresores sistémicos.**

Copyright 2022. Endoweb.net






Phoca PDF