La disfunción tiroidea inducida por alemtuzumab exhibe características clínicas e in

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Viernes, 31 Agosto 2018 13:40
Escrito por: Equipo
Visitas: 10269

Alemtuzumab-Induced Thyroid Dysfunction Exhibits Distinctive Clinical and Immunological Features. Pariani N, Willis M, Muller I, Healy S, Nasser T, et. al. J Clin Endocrinol Metab 103: 3010-3018, 2018



Resumen:

Contexto: Alemtuzumab, un tratamiento altamente efectivo para la esclerosis múltiple (EM), predispone a la enfermedad de Graves (EG), con una evolución presuntamente indolente.

Objetivo: Determinar el tipo, la frecuencia y el curso de la disfunción tiroidea (DT) en una cohorte de pacientes con EM tratados con alemtuzumab en el Reino Unido.

Diseño: Se revisaron los registros de casos de pacientes tratados con alemtuzumab que desarrollaron DT.

Resultados: Un total de 41.1% (102 de 248, 80 mujeres y 22 hombres) de pacientes desarrollaron DT, principalmente EG (71.6%). La mediana de aparición fue de 17 meses (rango 2 a 107) después de la última dosis, la mayoría (89%) dentro de los 3 años. Los datos de seguimiento (rango de 6 a 251 meses) estaban disponibles en 71 pacientes, de los cuales 52 (73.2%) desarrollaron EG: En 10 de ellos (19.2%) se observó fluctuaciones en la función tiroidea. Los 52 pacientes con EG comenzaron a tomar drogas antitiroideas (DAT): 3 requirieron yodo radiactivo (RAI) debido a los efectos secundarios de las DAT, y el tratamiento farmacológico continúa en la actualidad en 2. De los que completaron un curso, 16 están en remisión, 1 desarrolló hipotiroidismo espontáneo y 30 (64%) requirieron tratamiento definitivo a largo plazo (RAI = 17; tiroidectomía = 5; y DAT a largo plazo = 8). Se documentaron tres casos de tiroiditis y 16 casos de hipotiroidismo: 5 con positividad para anticuerpos antiperoxidasa solamente, 10 con anticuerpos contra receptores de TSH positivos (TRAb) y 1 de etiología incierta. El bioensayo confirmó la presencia tanto de TRAb estimulantes como bloqueantes en un subconjunto de casos de EG fluctuantes.

Conclusiones: Contrariamente a la literatura publicada, registramos la aparición frecuente de EG que requirió un tratamiento definitivo o con DAT en forma prolongada. Además, la función tiroidea fluctuante en la EG y la inesperada alta frecuencia de hipotiroidismo con TRAbs positivos sugirieron un cambio en la actividad de TRAb en este contexto clínico; documentándose la existencia de TRAb tanto

Phoca PDF

bloqueantes como estimulantes en estos pacientes.

Comentario:

Alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal que se une a CD52, una glicoproteína de membrana en los linfocitos T y B y en los monocitos, conduce a la lisis y al agotamiento de las células CD52 +. Alemtuzumab disminuye la tasa de recaída y la progresión de la discapacidad en la esclerosis múltiple (EM) remitente-recidivante, ya sea en pacientes sin tratamiento previo o en pacientes previamente tratados con interferón Î² o glatiramer. Se administra por vía intravenosa, con un esquema que generalmente consta de dos ciclos: 12 mg / día durante 5 días consecutivos, seguido de la misma dosis durante 3 días consecutivos 12 meses después. El principal efecto adverso del alemtuzumab es el desarrollo de autoinmunidad, que ocurre con mayor frecuencia a los 16 meses después de la última administración del medicamento. El mecanismo de la autoinmunidad inducida por alemtuzumab no se entiende completamente, pero se ha atribuido a una falla en la auto-tolerancia durante la reconstitución inmune post alemtuzumab, con células T autorreactivas en expansión homeostática que conduce una respuesta autoinmune humoral. La autoinmunidad también es un fenómeno reconocido después de la reconstitución inmunitaria en otros contextos, incluido el trasplante de médula ósea o la terapia antirretroviral contra el VIH.

La evolución de la enfermedad tiroidea inducida por alemtuzumab no está bien descrita, pero los estudios sugieren que la EG que ocurre en este contexto puede ser menos agresiva. En una serie de 31 casos, el tratamiento definitivo tras la respuesta fallida al tratamiento con antitiroideos solo se requirió en el 26%, en comparación con el 50% en la EG convencional.

En esta cohorte de pacientes con EM tratados con alemtuzumab la disfunción tiroidea se produjo en el 41%, siendo la EG (72%) el trastorno tiroideo más frecuente. Aunque la disfunción tiroidea se observó con mayor frecuencia en mujeres (proporción 3,6:1), la conocida preponderancia femenina de la EM podría haber influido en esta distribución de sexo.

El inicio de DT fue muy variable, pero en el 89% ocurrió dentro de los 36 meses posteriores a la última administración de alemtuzumab y el 91% en 4 años, el período recomendado para la vigilancia tiroidea regular. En un ensayo clínico previo, el riesgo de disfunción autoinmune alcanzó su punto máximo entre 12 y 18 meses después del último tratamiento con alemtuzumab, sin autoinmunidad registrada más allá de 5 años después de la terapia. Por el contrario, en esta cohorte, 9 pacientes presentaron DT de inicio tardío (entre 5 y 9

Phoca PDF

años) después de la última dosis de alemtuzumab. Aunque tal disfunción podría no estar relacionada con el tratamiento con alemtuzumab, puede ser prudente considerar la vigilancia tiroidea (por ejemplo, medición anual de TSH) durante un período más prolongado después de suspendida la terapia con alemtuzumab.

Una proporción considerable (16.4%) de pacientes desarrolló EG con un curso fluctuante e impredecible. Las mediciones de la bioactividad de los TRAb, que documentan la presencia de actividad estimulante y bloqueante en estos pacientes, respaldan la noción de que los cambios en las proporciones circulantes de ambos, con la resultante estimulación o inhibición de la producción de hormona tiroidea, conducen a fluctuaciones en el estado tiroideo.

También se encontró una mayor prevalencia de hipotiroidismo (11.7%) con TRAb positivos en pacientes tratados con alemtuzumab que en el hipotiroidismo convencional (5%), lo que sugiere que la actividad de los TRAb bloquenates también podría operar en este contexto.

De manera similar al manejo de la EG convencional, la mayoría (49 de 52) de nuestros pacientes se trataron con DAT, pero una proporción mayor (64%) de los pacientes necesitó un tratamiento definitivo (RAI o tiroidectomía) u optó por permanecer en DAT a largo plazo (es probable que la refractariedad relativa al tratamiento farmacológico o la presencia de un curso fluctuante incitó a muchos médicos a no retirar los antitiroideos al completar un tiempo de tratamiento estándar).

Los resultados obtenidos difieren de la literatura publicada, que sugiere que la EG inducida por alemtuzumab tiene una evolución más favorable, con una mayor tasa de remisión espontánea y de respuesta al tratamiento médico que el trastorno convencional. En la EG convencional, se conoce que los niveles más altos de TRAb en el momento del cese del tratamiento con DAT se asocian con un mayor riesgo de recaída después de la suspención del fármaco. En este estudio, como limitación se puede observar que los niveles de TRAb sólo se registraron en una minoría de pacientes al momento de la interrupción de las DAT. En futuros estudios la medición de TRAb podría determinar si las tasas de remisión más bajas se correlacionan con las diferencias en los niveles de TRAb o de su actividad después del tratamiento.

Un total de 13,4% de los pacientes exhibieron orbitopatía de Graves (OG), pero esto podría ser una subestimación, ya que los pacientes no se sometieron a evaluación oftalmológica de rutina o imágenes de RMN. El desarrollo de OG después de la terapia con alemtuzumab ha sido documentado con poca frecuencia. En la literatura publicada hay más de 1000 pacientes tratados con alemtuzumab y solo se han registrado 6

Phoca PDF

casos de OG, pero también es probable que esta incidencia sea una subestimación, ya que la oftalmopatía no ha sido estudiada de forma rutinaria.

Como limitaciones de este estudio podemos enumerar su naturaleza retrospectiva, estuvo limitado a dos centros terciarios, por lo que, aquellos casos complejos o difíciles podrían estar sobrerrepresentados en esta cohorte. Además no hubo un algoritmo de tratamiento en común para todos los profesionales, con lo que pudiera haber influencia personal en los diferentes tratamientos de la EG.

Como conclusión podemos decir que alemtuzumab es una terapia altamente efectiva para EM remitente-recidivante. Sin embargo, el desarrollo de la autoinmunidad tiroidea meses o años después del tratamiento es una complicación frecuente, que requiere vigilancia bioquímica continua durante al menos 4 años después de la terapia con alemtuzumab para detectar y tratar la DT con prontitud. Este estudio sugiere que la EG inducida por alemtuzumab puede presentar características especiales: desarrollarse varios años después del tratamiento y mostrar un curso fluctuante (probablemente relacionado con un repertorio cambiante de TRAb estimulantes frente a bloqueantes), con una necesidad de tratamiento definitivo (RAI o cirugía) o DAT a largo plazo, que exceda al tratamiento de la EG convencional. De acuerdo con este estudio, sugerimos una estrecha monitorización de la función tiroidea en pacientes con EM tratada con Alemtuzumab.

Copyrigth2018 ENDOweb. Citar este artículo: La disfunción tiroidea inducida por alemtuzumab exhibe características clínicas e inmunológicas distintivas– ENDOweb– 30 de Ago 2018

Phoca PDF