

Efectividad y seguridad de tocilizumab en una paciente con orbitopatía de graves



Effectiveness and safety of tocilizumab in corticoid refractory Graves' Orbitopathy

Introducción

La orbitopatía de Graves (OG) es la manifestación extra-tiroidea más frecuente en la enfermedad autoinmune del tiroides, aunque puede ocurrir en pacientes eutiroides, hipotiroideos y en la tiroiditis de Hashimoto ¹. El 50% de los pacientes con enfermedad de Graves presenta OG, pero sólo es clínicamente relevante en el 20 – 30% de los afectados. Las manifestaciones clínicas más comunes de la OG son la retracción del párpado superior, edema, eritema de la conjuntiva y de los tejidos periorbitarios y proptosis. Las formas graves de OG aparecen en el 5% de los pacientes, presentando dolor intenso e inflamación ocular, riesgo de ulceración corneal o neuropatía óptica compresiva poniendo en peligro la vista ², siendo más común en pacientes de mayor edad, diabéticos, hombres y aquellos asociados al hábito tabáquico, relacionándose este último factor de riesgo con formas más agresivas de la enfermedad, con menor respuesta al tratamiento y mayor tiempo de duración ³.

La etiología exacta de la OG es desconocida, aunque el papel de los linfocitos T y B está bien establecido. Las células B autorreactivas reconocen un autoantígeno, el receptor de la TSH presente en la órbita y en las células

foliculares tiroideas, secretando citocinas (como la Interleucina-6) que estimulan los fibroblastos produciendo glicosaminoglicano, que atrae líquido provocando edema muscular y periorbital⁴, causando exoftalmos.

El tratamiento específico de la OG depende del grado de actividad (Tabla 1) y de la gravedad de la enfermedad. La OG severa que compromete la visión requiere una intervención urgente, cirugía o glucocorticoides intravenosos. Para la OG moderada – severa, los glucocorticoides están indicados en caso de enfermedad activa, y cirugía en el caso de enfermedad inactiva. La OG leve sólo requiere medidas locales. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos reduce significativamente la diplopía, el dolor ocular y el exoftalmos⁵, logrando un control rápido de la fase inflamatoria, pero existe la probabilidad del 20 – 25% de pacientes no respondedores, y los efectos secundarios sistémicos se asocian con tratamientos de larga duración⁴.

Otras terapias inmunosupresoras se han utilizado para controlar la fase inflamatoria autoinmune y el curso natural de la OG. Ciclosporina no ha demostrado ser efectivo; Ocreótido, un análogo de somatostatina, no parece mejorar la actividad de la enfermedad o la gravedad; Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de células B, ha demostrado ser tan eficaz como los glucocorticoides pero con efectos adversos asociados a la profunda inmunosupresión que provoca⁶.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-receptor de la IL-6, una citoquina pro-inflamatoria, aprobado por la EMA y FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide activa. Su unión específica a estos receptores bloqueando su acción⁷ es la razón fundamental para probar la efectividad de este fármaco en pacientes diagnosticados de OG en fase activa, moderada – grave que amenaza la visión, resistentes a la terapia habitual con corticoides intravenosos o pacientes diabéticos que generalmente responden mal a todas las terapias.

Tabla 1. Puntuación de Actividad Clínica (CAS) en orbitopatía de Graves

| ACTIVIDAD CLÍNICA CAS |
|---|
| Dolor retrobulbar espontáneo |
| Dolor con los movimientos oculares |
| Enrojecimiento de los párpados |
| Enrojecimiento de la conjuntiva |
| Inflamación de los párpados |
| Inflamación de la carúncula y/o de los pliegues |
| Edema conjuntival |

Una puntuación de actividad de 3 o más sobre 7, indica que la enfermedad está activa.
Fuente: Bartalena L and Tanda ML.

Descripción del caso

Presentamos el caso de una paciente con 60 años de edad, fumadora, diagnosticada de hipotiroidismo posablación tiroidea con yodo radiactivo y OG severa con neuropatía óptica bilateral, clasificándose según los criterios de Actividad Clínica (CAS) con una puntuación de 5 sobre 7: pseudofaquia en ambos ojos, punctata inferior OD, edema palpebral, hiperemia y quemosis conjuntival e hiperemia y edema de carúncula. También se midió la Agudeza Visual (AV), a pesar de no estar incluido en los criterios CAS para evaluar la capacidad del sistema visual, obteniendo una AV de 0.4 en Ojo Derecho (OD) y AV de 0.5 en Ojo Izquierdo (OI). La AV normal es igual a 1. Comenzó con los síntomas oculares 1 año antes del diagnóstico.

El objetivo del tratamiento fue restablecer el eutirodismo, dejar el hábito tabáquico y controlar la enfermedad mediante la administración de corticoides a dosis altas vía intravenosa intermitente (6 dosis de metilprednisolona 500 mg/semana, seguido de otras 6 dosis de metilprednisolona 250 mg/semana). A pesar de ello, se obtuvo escasa respuesta, por lo que fue necesario realizar descompresión orbitaria bilateral debido al empeoramiento de la AV.

Sin embargo, la orbitopatía continuó progresando hasta alcanzar una AV de cuenta dedos en OD y AV menor a 0.05 en OI, siendo necesario realizar una segunda descompresión orbitaria.

Al haber agotado todas las posibilidades terapéuticas, se solicitó a la Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro hospital la autorización para el uso de Tocilizumab "off-label" en esta paciente. Después de obtener la autorización y el consentimiento informado correspondiente, se inició tratamiento con Tocilizumab intravenoso a dosis de 8 mg/Kg de peso corporal, una vez cada 4 semanas, administrándose un total de 5 dosis.

Tras 2 semanas desde el inicio del tratamiento, la paciente comenzó a mostrar una mejora en los signos y síntomas de la patología, tanto subjetivos como objetivos, siendo la AV en el OI en este momento igual a

0.05. A las 9 semanas continuó la mejoría, mostrando una AV en el OI igual a 0.1, casi sin signos de edema y eritema conjuntival y palpebral. A las 18 semanas la AV en el OI fue igual a 0.6 y tras 20 semanas de tratamiento la AV en el OI alcanzó el valor de 1 (AV normal). En el OD no pudo cuantificarse la mejoría en ese momento debido al estrabismo presente tras las descompresiones realizadas, quedando pendiente de intervención quirúrgica para solventar dicha patología.

Tras 5 sesiones con Tocilizumab, la paciente se encuentra sin actividad inflamatoria y con una AV de 0,1 en OD y AV de 1 en OI sin presentar efectos adversos, con una puntuación CAS de 0 sobre 7.

Comentario

La orbitopatía de Graves grave y refractaria a tratamientos convencionales como corticoides y descompresiones orbitarias no tiene actualmente más alternativas de tratamiento. Tocilizumab es un fármaco anti IL-6 que se encuentra en investigación en un ensayo clínico fase III para comprobar eficacia y seguridad. En nuestra paciente, sin posibilidad de ser incluida en el estudio, el uso fuera de indicación aprobado con tocilizumab, tras cinco dosis consiguió una respuesta buena, con una importante mejoría clínica y subjetiva. No se encontró actividad inflamatoria. Después de la primera dosis, se encontró una mejora subjetiva, después de tres dosis hubo una mejora en los signos y síntomas de la enfermedad, siendo la AV la última variable en presentar mejoría.

En nuestra experiencia, el uso de Tocilizumab ha sido sorprendente en cuanto a la rapidez y magnitud de la mejoría de los signos y síntomas de actividad de la OG resistente a terapias previas, con un buen perfil de seguridad, siendo bien tolerado. Los hallazgos obtenidos en nuestra paciente guardan similitud con los resultados recientemente publicados del primer ensayo clínico llevado a cabo para estudiar la eficacia y seguridad de tocilizumab en esta patología, constituyendo una gran alternativa en pacientes graves y refractarios.

Bibliografía

1. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2009; 360:994--1001.
2. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:726-38.
3. Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos JE, Prada Sánchez MC. Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento). *Arch Soc Esp Oftalmol [revista en Internet]*. 2003 Ago; 78(8): 407-431. Disponible en: <http://scielo.isciii.es>
4. Pérez-Moreiras JV, Ph.D, Álvarez-López A, Cardiel-Gómez E. Treatment of Active Corticosteroid-Resistant Graves' Orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2014; 30:162-167.
5. Alhambra-Expósito MR, Gálvez- Moreno MA, Moreno-Moreno P, Prior-Sánchez I, Muñoz-Jiménez C, Benito-López P. Evaluación de la efectividad del tratamiento con glucocorticoides intravenosos en la oftalmopatía de Graves. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60:10--4.
6. Terry F Davies et al. Treatment of Graves' orbitopathy (ophthalmopathy). UpToDate 2014 [acceso 21 de abril 2014]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>.
7. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grötzinger J, Seeger D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:613-24.

Lourdes Gómez Rodríguez, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana y Carmen Avilés Mora

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lou_hst15@hotmail.com
(Lourdes Gómez Rodríguez).

Recibido el 5 de mayo de 2014; aceptado el 25 de junio de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.7574