

## TRATTAMENTO CON RITUXIMAB NELL'ORBITOPATIA BASEDOWIANA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

L'orbitopatia basedowiana (GO) è una malattia autoimmune strettamente legata all'ipertiroidismo di Graves-Basedow, probabilmente per meccanismi immunitari di *cross*-reattività.

I **glucocorticoidi** somministrati per via endovenosa hanno a lungo rappresentato la terapia **di prima scelta** nel trattamento della GO in fase attiva di grado moderato-severo. Tuttavia, sono **efficaci nel 75-80%** dei pazienti (1,2), mentre il 30% circa mostra risposte terapeutiche solo parziali o riattivazione della malattia oculare con successiva progressione a quadri di maggiore severità, disfunzioni della muscolatura estrinseca orbitale o neuropatia ottica (3).

Dal 2006 nei pazienti affetti da GO attiva moderata-severa è stato sperimentato il trattamento con **rituximab** (RTX), un **anticorpo monoclonale** chimerico murino-umano (4,5). Il razionale per il suo utilizzo risiede nella capacità potenziale del farmaco di interferire con i meccanismi mediati dai linfociti B, alla base della produzione di anticorpi (TRAB) responsabili dell'ipertiroidismo autoimmune e potenziali attori anche della GO. RTX **determina una deplezione completa della popolazione linfocitaria B** nel sangue periferico e nel corso negli ultimi anni è diventato un farmaco importante non solo per le patologie neoplastiche ematologiche, ma anche per numerose patologie autoimmuni.

Mentre inizialmente RTX è stato utilizzato per la terapia della GO attiva solo in studi non controllati (6), più recentemente sono stati condotti **due studi randomizzati controllati**, uno americano (7) e uno europeo (8), che hanno confrontato, rispettivamente, RTX vs placebo e RTX vs metil-prednisolone. Mentre lo studio americano non ha osservato significative differenze in termini di inattivazione della malattia oculare e riduzione della severità, quello europeo ha osservato una significativa riduzione sia dell'attività di malattia (valutata con il *clinical activity score*) che del grado di malattia residua (valutato come numero di interventi oculari riabilitativi) e un miglioramento della qualità di vita, valutato secondo il questionario dell'associazione europea di studio della GO. Il dato più significativo, tuttavia, è rappresentato dalla risposta terapeutica al RTX completa e definitiva, a differenza di quanto osservato nel gruppo trattato con steroide nel quale il 30% di pazienti non ha risposto o ha presentato riattivazione della malattia oculare dopo la fine del trattamento. Questo risultato suggerisce che RTX sia in grado di modificare la storia naturale della malattia oculare, "spegnendo" le reazioni immunitarie intra-orbitali.

I **risultati diversi di questi due studi** sono verosimilmente da attribuire ai differenti criteri di selezione dei pazienti da trattare, in particolare alla durata e alla gravità della malattia, rispettivamente più lunga e con un minor coinvolgimento della muscolatura estrinseca orbitale nei pazienti americani.

Il trattamento con RTX è in genere ben tollerato, con **effetti collaterali** prevalentemente legati all'infusione di un anticorpo non completamente umano. Raramente sono riportati effetti collaterali severi, prevalentemente legati alla cosiddetta "*cytokine-release-syndrome*". In letteratura gli eventi avversi maggiori sono in genere associati a terapie ad alto dosaggio, quali quelle utilizzate nei linfomi, o ripetute, come nei pazienti affetti da artrite reumatoide e altre patologie autoimmuni sistemiche. Nella GO, malattia d'organo, le dosi utilizzate di RTX sono state progressivamente ridotte e nello studio europeo è stata dimostrata una completa equivalenza di efficacia tra 1000 mg x 2 in due successive infusioni e 500 mg in singola infusione. Attualmente sono in corso in Europa studi con schemi di trattamento in singola infusione o duplice infusione di 100 mg di farmaco. L'utilizzo di dosi ridotte riduce il rischio di effetti collaterali a lungo termine, quali infezioni e immunosoppressione prolungata.

In **conclusione**, il trattamento con RTX rappresenta oggi uno strumento **efficace** nella gestione del paziente con **GO attiva di grado moderato-severo, di breve durata** (< 6-9 mesi), in assenza di segni subclinici o conclamati di neuropatia ottica, da eseguire unicamente in centri specializzati.



### Bibliografia

1. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al; European Group on Graves' Orbitopathy. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 4454-63](#).
2. Vannucchi G, Covelli D, Campi I, et al. The therapeutic outcome of intravenous steroid therapy for active Graves' orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorphisms of the glucocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol* [2013, 170: 55-61](#).
3. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 320-32](#).
4. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* [2006, 154: 511-7](#).
5. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* [2007, 156: 33-40](#).
6. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2013, 79: 437-42](#).
7. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 432-41](#).
8. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 422-31](#).
9. Morgante N, Caprioli S, Toscano V, Monti S. Terapia medica dell'orbitopatia di Graves. [Endowiki](#).