

RITUXIMAB NELL' ORBITOPATIA DI GRAVES

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

L'orbitopatia (OG) rappresenta la più comune manifestazione extra-tiroidea della malattia di Graves (1-3). I **corticosteroidi ad alte dosi costituiscono la terapia medica di scelta nella fase attiva** della patologia. Tuttavia **gli steroidi presentano limiti:**

- circa il 20% di pazienti in fase attiva sono *non responder*;
- 10-20% di pazienti va incontro a recidiva dopo la sospensione del trattamento;
- nel 5% si può osservare, nonostante la terapia, un'evoluzione in neurite ottica, condizione clinica grave che può implicare la compromissione del *visus* e richiedere un approccio medico e/o chirurgico tempestivo.

Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale anti-CD20, che blocca l'attivazione e la differenziazione delle cellule B, agendo così sulla rigenerazione delle cellule B o sulla produzione di anticorpi; inibisce la secrezione di citochine, la presentazione dell'antigene e l'attivazione delle cellule T. È stato utilizzato *off-label* in vari disordini autoimmuni, ma è approvato per l'uso clinico solo nel linfoma non-Hodgkin e nell'artrite reumatoide.

I dati presenti in letteratura hanno mostrato come l'utilizzo del **RTX determini un miglioramento dell'attività clinica e della severità dell'OG**. Il **dosaggio** di RTX principalmente utilizzato è **1000 mg per due cicli terapeutici, a distanza di due settimane l'uno dall'altro**. Sono in corso studi clinici che impiegano dosaggi inferiori di RTX pari a 100 mg.

Gli **effetti avversi** più comuni sono principalmente reazioni infiammatorie legate all'infusione, in particolare alla prima (nel 10% di pazienti), e possono essere gravi ma reversibili. Sono state descritte anche gravi reazioni cutanee, quali la Necrolisi Epidermica Tossica e la Sindrome di Stevens-Johnson in pazienti con malattie autoimmuni (4). Una recente revisione ha confrontato pazienti trattati con più di 17 cicli di RTX e pazienti con artrite reumatoide trattati con metotrexate più placebo, valutandone il profilo di sicurezza, in termini di infezioni gravi, infarto del miocardio e *ictus*: l'analisi ha dimostrato che il RTX è generalmente ben tollerato nel tempo, anche dopo diversi cicli terapeutici. Il maggior effetto collaterale del RTX è rappresentato dalla leucoencefalopatia multifocale, principalmente in pazienti con lupus eritematoso, che potrebbe pertanto considerarsi un fattore predisponente allo sviluppo di tale complicanza.

A oggi i dati, molto promettenti, sull'**efficacia** del trattamento con RTX nell'OG provengono da pochi studi aperti o da *report* di singoli pazienti. È necessario analizzare i dati disponibili attraverso marcatori biologici dell'efficacia del RTX, quali IgG e autoanticorpi circolanti (TRAb, TSAb, AbTPO e AbTg), ma anche attraverso marcatori specificamente correlati alla deplezione periferica o intra-tissutale delle cellule B. La valutazione dell'efficacia richiede inoltre anche l'analisi delle variazioni cliniche, come la remissione o la recidiva dell'ipertiroidismo e il miglioramento dei segni infiammatori oculari valutati mediante il *Clinical activity score* (CAS) e la misura della gravità mediante il punteggio NOSPECS.

Il RTX può rivelarsi una nuova strategia terapeutica per l'OG (5): sono necessari ulteriori studi per analizzarne l'efficacia e la sicurezza e per valutare se tale farmaco possa costituire un'opportunità terapeutica in tutti i pazienti con OG attiva o solo in casi selezionati con OG grave e non responsivi alla terapia convenzionale.

Bibliografia

1. Orbitopatia di Graves. [Endowiki](#).
2. Caprioli S, Chiefari A, Wolosinska DT, Monti S. Diagnosi dell'orbitopatia di Graves. AME Flash [febbraio 2013](#).
3. Caprioli S, Chiefari A, Monti S. Terapia dell'orbitopatia di Graves. AME Flash [febbraio 2013](#).
4. Indrieri AL. Comunicazione AIFA: rituximab, necrolisi epidermica tossica e s. di Stevens-Johnson. AME news Farmaci [n 15-2013](#).
5. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab [2013, 98: 4291-9](#).



Silvia Caprioli (silvia.caprioli@yahoo.it)
UOC Endocrinologia, AO S. Andrea, Facoltà di Medicina e Psicologia, "Sapienza"
Università di Roma

A cura di:
Renato Cozzi