

Rituximab:

¿Una nueva opción terapéutica en la enfermedad de Graves?

Nina Tello-Winniczuk,* Efraín Díaz-Jouanen**

* Medicina Interna, ** División de Medicina Interna.
Hospital Ángeles Lomas.

**Rituximab:
a new therapeutic alternative in Grave's disease**

ABSTRACT

Graves' disease is the most frequent cause of hyperthyroidism, affecting mainly young aged women, with an etiology of autoimmune basis. One of its manifestations, Graves' ophthalmopathy whose pathophysiology is unknown, represents one of the greatest therapeutic challenges in these patients, because they require aggressive treatment with steroids and multiple subsequent reconstructive surgeries in certain cases. It also represents a high burden to the health system. Drugs targeting B cells have been very effective for many autoimmune diseases. Rituximab is a murine humanized monoclonal antibody against CD20 + cells currently being studied in various autoimmune diseases including Graves' disease. The objective of this paper is to expose possible mechanisms by which rituximab could act in both hyperthyroidism and ophthalmopathy of Graves' disease, as well as the experience with its use acquired so far. The employment of rituximab in recently diagnosed patients or with mild ophthalmopathy is questionable with the evidence available today, however, we think that it may have a role in refractory cases or those who have a contraindication for steroid use.

Key words. Graves' disease. Graves' ophthalmopathy. Rituximab. Hyperthyroidism. Monoclonal antibodies.

RESUMEN

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo, afectando principalmente a mujeres jóvenes y con una etiología de base autoinmune. Una de sus manifestaciones es la oftalmopatía, cuya fisiopatología se desconoce. Ésta representa uno de los mayores retos terapéuticos en estos pacientes, ya que requieren de tratamientos agresivos con esteroides y múltiples cirugías reconstructivas subsecuentes en algunos casos, además del alto costo que representa lo anterior al sistema de salud. Los fármacos dirigidos a la depleción de células B han resultado muy efectivos para varias enfermedades autoinmunes. El rituximab es un anticuerpo monoclonal murino humanizado contra células CD20+ que está siendo estudiado actualmente en diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas la enfermedad de Graves. El objetivo de este trabajo es exponer los posibles mecanismos por los que el rituximab pudiera actuar en la enfermedad de Graves, tanto en hipertiroidismo como en oftalmopatía, así como la experiencia que se tiene hasta ahora en este sentido. El uso de rituximab en pacientes de reciente inicio o con manifestaciones de oftalmopatía leve es cuestionable con la evidencia disponible hasta ahora; sin embargo, se considera que puede tener un papel en casos refractarios o con contraindicación para el uso de esteroides.

Palabras clave. Enfermedad de Graves. Oftalmopatía asociada a enfermedad de Graves. Rituximab. Hipertiroidismo. Anticuerpo monoclonal.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves (EG) afecta aproximadamente a 0.5% de la población y es la causa subyacente de 50 a 80% de los pacientes con hipertiroidismo. La relación mujer:hombre es de 5-10:1 y se presenta con mayor frecuencia entre los 40 y 60 años.

La oftalmopatía de la enfermedad de Graves (OG) se encuentra presente en 30 a 50% de los pacientes,¹ con una incidencia calculada de 16 por 100,000 mujeres y tres por cada 100,000 hombres. Las manifestaciones clínicas de la OG son proptosis, retracción palpebral, eritema, edema periorbitario e inflamación, quemosis, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, queratitis por exposición, fotofobia, infiltración

muscular, diplopía, dolor ocular, disminución de la agudeza visual y retraso del parpadeo.^{2,3}

La fisiopatología del hipertiroidismo radica en los autoanticuerpos, que al interactuar con el receptor de tiotropina que se encuentra en íntima relación con la proteína G, favorece la hipertrofia e hiperplasia folicular, ocasionando un crecimiento tiroideo, así como un incremento en la producción de hormonas tiroideas.

Por otra parte, la fisiopatología de la oftalmopatía hasta ahora no ha sido bien comprendida; sin embargo, el desarrollo de estas manifestaciones no es lineal y existen factores mecánicos, celulares e inmunológicos que mediante retroalimentación positiva afectan su evolución.

Los factores mecánicos incluyen crecimiento de músculos orbitarios y expansión de la grasa periorbitaria que inducen proptosis en el paciente; si se presenta afección del ápice de la órbita puede existir compresión del nervio óptico con afección visual. Este crecimiento es debido a la acumulación de glucosaminoglucanos y edema a este nivel.⁴

Los cambios histológicos sugieren que el fibroblasto es la célula blanco de la respuesta inmune; aunque los mecanismos por los cuales se activa el fibroblasto y el antígeno sujeto de la respuesta inmune, aún no se han identificado.

A este respecto, existe una serie de observaciones importantes determinadas en humanos, como la presencia de interleucina 1 (IL-1), interferón-gamma (IFN γ) y factor de necrosis tumoral alpha (TNF α) que inducen la secreción de glucosaminoglucanos por fibroblastos *in vitro*. Se ha observado que los fibroblastos orbitarios tienen una menor expresión de antagonista del receptor de IL-1, lo cual los hace más susceptibles a las acciones de IL-1 β , lo que puede explicar su susceptibilidad en la EG.^{5,6}

El resto de las citocinas identificadas en biopsias orbitarias de pacientes con EG demuestran una respuesta clase Th2, y la expresión de IL-8 y TNF α denota actividad en el fibroblasto periorbitario de forma específica,⁷ lo cual contrasta con los hallazgos comentados previamente, que implicarían primordialmente una respuesta Th1. Además, la acción de las citocinas liberadas permite la diferenciación de fibroblastos a adipocitos, lo que expande aún más el tejido orbitario, agravando el problema mecánico.^{6,8}

Con respecto a la activación del fibroblasto, se ha documentado la expresión elevada de CD40 en éstos; esta molécula se une a CD40L o CD154 expresada en linfocitos T CD4+ y se ha considerado que esta interacción puede ser fundamental para la activación del mismo. Contrario a lo expresado en el párrafo pre-

vio, esto parece indicar un rol determinante de las células CD4+/CD154+ Th1 en la OG.^{6,8} A esta respuesta inmunológica se suma la infiltración a los tejidos orbitarios por linfocitos B y T.²

Esta infiltración se ha intentado caracterizar con más detalle previamente; sin embargo, los resultados han sido contradictorios con respecto a la subpoblación de linfocitos primordialmente involucrada. La relevancia de esta tipificación radica en el tipo de respuesta inmune (humoral o celular) relacionada con la fisiopatogenia de la enfermedad.⁹ Se cree que esta infiltración es el factor desencadenante de la remodelación tisular, mediante la producción de citocinas y la acción de éstas sobre los fibroblastos⁵ mencionados anteriormente.

Los linfocitos B actúan tanto como célula presentadora de antígeno como productora de anticuerpos, a través de su maduración a células plasmáticas. Nuevamente, el antígeno responsable de esta respuesta aún se desconoce; sin embargo, se ha propuesto que al menos uno de ellos pudiera ser el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSHr), el cual se expresa tanto en tejido tiroideo como en el tejido orbitario.^{6,8} La identificación de anticuerpos estimulantes dirigidos contra el TSHr señala la importancia de la respuesta humoral en este padecimiento, siendo esto corroborado por un perfil de citocinas local compatible con una respuesta Th2, lo cual es una contradicción con respecto al señalamiento sobre la respuesta Th1.

Una explicación a estos resultados antagónicos es la determinación, en algunos estudios, en que de forma temprana existe una tendencia hacia la respuesta Th1, mientras que de forma tardía la tendencia es hacia una respuesta Th2. Esto involucra una respuesta inmunológica tanto celular como humoral, con interacciones celulares y moleculares complejas a través de la historia natural de la enfermedad.^{9,10}

Para esclarecer algunos de estos conceptos, a partir de 1996 se han desarrollado una gran variedad de modelos animales de enfermedad de Graves.¹¹ En ellos, un hallazgo consistente (con una sola excepción) es que el retraso del hipertiroidismo depende de la polaridad en el tipo de respuesta inmunológica ya sea hacia Th1 o Th2, lo cual depende del modelo experimental creado a través de alteraciones genéticas sobre diversas citocinas. De esta manera, se puede producir una disminución selectiva de anticuerpos antitiroideos estimulantes sin alterar los anticuerpos bloqueadores del TSHr.

Otro concepto que surge de modelos experimentales es que el epítipo de los anticuerpos, tanto bloqueadores como estimuladores del TSHr, es

conformacional y la acción de dichos anticuerpos depende, exclusivamente, de la configuración de ese epitope y no de que sean dos anticuerpos diferentes. Actualmente, los nuevos modelos animales se encuentran explorando el rol de las células T y otras células presentadoras de antígeno, así como su efecto sobre el tipo de respuesta inmune que finalmente se genera.¹¹

Desde el punto de vista clínico, en la mayoría de los casos, la oftalmopatía es leve y autolimitada; sin embargo, la fisiopatogenia es poco dilucidada y compleja por todo lo expuesto anteriormente. Así, la mayoría de los pacientes requiere únicamente de medidas generales, tales como lograr alcanzar el eutiroidismo, dejar de fumar y uso de lubricantes o incluso un manejo expectante en ciertos casos.

La oftalmopatía se ha considerado independiente en su evolución con respecto a la EG. Estudios recientes aleatorizados han demostrado que hasta 15% de los pacientes que reciben yodo radioactivo como tratamiento, pueden presentar agudización o progresión de la oftalmopatía en los siguientes seis meses a su administración.⁴ Únicamente de 3 a 5% de los pacientes se presentan con síntomas que amenazan la vista, generalmente con neuropatía óptica que requiere de tratamiento inmediato con esteroides sistémicos a dosis altas, cuya respuesta debe ser esperada en dos semanas. De no ser así, se considera la cirugía descompresiva emergente.

La administración intravenosa de los esteroides es la vía preferida por su mayor eficacia (80% respuesta intravenosa vs. 60% con la administración oral) y por su menor incidencia de efectos adversos con respecto a esteroides orales;³ aunque no se han establecido esquemas de dosificación estándar y se han dado a conocer casos de daño hepático agudo con insuficiencia fulminante en pacientes con dosis acumuladas > 8 g de metilprednisolona.^{3,12-14}

Por otro lado, el uso de radioterapia ocular se considera de segunda elección, encontrando su mayor beneficio en la diplopia,¹⁴ pero la posibilidad de oncogénesis en pacientes jóvenes, así como la contraindicación en pacientes hipertensos y diabéticos con retinopatía, la hacen una opción menos viable. Por otra parte, existe evidencia de que la terapia combinada (radioterapia más esteroides) tiene una mayor eficacia que cada una por separado.¹²

La falla a esteroides es un problema que no ha sido resuelto hasta ahora. Además de ellos, se han utilizado ciclosporina, azatioprina, metrotexate, inhibidores anti-TNF α , inmunoglobulina y rituximab; ninguno de los anteriores con evidencia sólida para su uso.^{12,13}

Finalmente, una vez que se inactiva la oftalmopatía, por al menos seis meses, pueden requerirse varias cirugías reconstructivas que deben seguir la siguiente secuencia: descompresión, corrección del estrabismo y, por último, cirugía de elongación palpebral.¹³⁻¹⁵

Este panorama terapéutico –que no ofrece opciones eficaces y seguras en pacientes con orbitopatía grave activa y que, aun alcanzado el control, representan un alto costo para su rehabilitación– han obligado a la búsqueda de nuevas opciones que controlen de manera más efectiva, rápida y segura la oftalmopatía asociada a EG.

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS DIRIGIDOS A LA SUPRESIÓN DE LINFOCITOS B EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Dentro de las nuevas generaciones de tratamientos inmunomoduladores se ha considerado el uso de anticuerpos anti-CD3, anti-IL6, antagonistas del receptor de IL1 o inhibidores de coestimulación para limitar la respuesta citotóxica. Hasta ahora no existen estudios con estos fármacos en la EG.

De los anteriores, teóricamente aquel con mayor efecto benéfico es el que bloquea la acción de la IL-1, por su efecto negativo en la producción de glucosaminoglucanos y adipogénesis demostrados *in vitro*. Los inhibidores TNF- α , etanercept e infliximab,¹³ se han utilizado en estudios abiertos no controlados con buenos resultados en la actividad inflamatoria medida a través de la escala de actividad clínica (CAS, por sus siglas en inglés) (Cuadro 1), aunque sin mejoría en la evolución de la oftalmopatía. En los informes señalados, el seguimiento fue corto; sin embargo tres de los diez pacientes en un estudio tuvieron recaída al haberse retirado el fármaco.¹³

Los tratamientos dirigidos a depletar células B han resultado muy efectivos para varias enfermedades autoinmunes.^{16,17} El rituximab es un anticuerpo

Cuadro 1. Escala de actividad clínica (CAS).

-
- Dolor retrobulbar espontáneo.
 - Dolor con la desviación de la mirada hacia arriba o hacia abajo.
 - Eritema en párpados.
 - Eritema conjuntival.
 - Edema palpebral.
 - Edema conjuntival.
 - Inflamación de carúncula o plica.
-

Cada elemento tiene el valor de un punto, con tres de siete componentes presentes se considera oftalmopatía activa; un valor superior a cinco se considera como actividad grave. Ver referencia 6.

monoclonal murino humanizado contra células CD20, marcador específico del linfocito B en su etapa madura, mas no de células plasmáticas. Los mecanismos de depleción de células B por parte del rituximab sugeridos hasta ahora, incluyen interacción humoral citotóxica directa, inducción de muerte celular programada, activación de células CD8+ por células dendríticas, inducción de citotoxicidad por células NK y activación del complemento.^{16,17}

Las acciones del rituximab no se han limitado a su acción depletores de linfocitos B, ya que se han observado diversos efectos sobre linfocitos T. Aunque los mecanismos exactos que alteran dichos linfocitos son desconocidos, se ha especulado que una disminución en el número de células presentadoras de antígeno puede inducir un aumento en la apoptosis de células T activadas (células auto-reactivas) en relación con cambios en la expresión de CD40L.

Algunos estudios demuestran que después de la administración de rituximab se disminuye significativamente la expresión de CD40L. La ausencia de células B evita la presentación antigénica y la coestimulación; más aún, los linfocitos B restantes o aquéllos que se generan al momento de la repoblación, expresan de forma subóptima estas moléculas de coestimulación (CD40 y CD80).¹⁸

Por otro lado, las subpoblaciones de células T también sufren cambios. En el estudio de Vigna-Pérez, *et al.*,¹⁹ en pacientes con nefritis lúpica tratados con rituximab se demostró un incremento en la población de células T reguladoras. Esto no se acompañó de una correlación con la respuesta clínica de estos pacientes, si bien los enfermos no respondedores adolecieron de un incremento en la población de células T reguladoras. Dichos linfocitos son CD4+CD25+ y fungen como supresores de células auto-reactivas. Sin embargo, hace falta determinar los efectos sobre otros marcadores de linfocitos T y su relación con la respuesta clínica al interferir con ellos.¹⁹

Actualmente, el rituximab se encuentra aprobado exclusivamente para artritis reumatoide refractaria a tratamiento con anti-TNF α , pero está siendo estudiado en múltiples enfermedades con diversos resultados, aunque por lo general positivos,^{16,17} como lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de injerto contra huésped, púrpura trombocitopénica trombótica, neuromielitis óptica, pénfigo, síndrome de Sjögren primario, dermatitis y polimiositis, EG, *Myasthenia gravis*, esclerosis múltiple, crioglobulinemia y vasculitis asociadas a anticuerpos antineutrófilos.

En estos estudios se ha analizado la influencia del rituximab sobre anticuerpos, autoanticuerpos y res-

puesta de memoria antibacteriana. Los niveles de inmunoglobulinas en general se preservan, siendo la clase más afectada de ellas el subtipo IgM, por lo que la memoria inmunológica se mantiene. El efecto sobre autoanticuerpos parece variar según la enfermedad, probablemente, por diferencias en la fisiopatología de cada una de ellas.^{16,17,20}

El rituximab ha sido bien tolerado hasta ahora, con reacciones relativamente frecuentes durante la infusión. Las principales manifestaciones son transitorias, siendo las más habituales hipertermia, hipotensión y náusea. Las infecciones serias son raras dado que la memoria inmune y la respuesta humoral se mantienen. Se han reportado casos de enfermedad del suero, agranulocitosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, vasculitis, epidermolisis, síntomas articulares y la reactivación de hepatitis crónicas, principalmente, por virus B.^{16,17,20,21}

Hay pocos datos sobre efectos adversos relacionados a rituximab en pacientes con patología tiroidea concomitante. Una paciente con hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo y con artritis reumatoide refractaria presentó hipertiroidismo a los seis meses del tratamiento, lo cual tras ser estudiada, se atribuyó a un aumento en la actividad de la peroxidasa tiroidea por la disminución de anticuerpos anti-peroxidasa que había producido la depleción de linfocitos B.²² Otro paciente que recibió rituximab para EG, y que durante la segunda infusión presentó un cuadro diarreico, posteriormente fue diagnosticado con colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI); mejoró tras tratamiento convencional.²³

Existen dos protocolos de infusión de rituximab actualmente aprobados, en la mayoría de los trabajos sobre el uso de este fármaco en enfermedades autoinmunes se ha utilizado el de 375 mg/m²sc semanal por cuatro semanas. El segundo protocolo es la aplicación de 1,000 mg con espacio de dos semanas entre sí, el último es el esquema aprobado en artritis reumatoide. Hasta ahora no se ha establecido la dosis y forma de administración ideal en otras patologías, por lo que más adelante será necesario determinar cuál es la mejor para cada uno de ellos.¹⁶

Actualmente, se encuentran en desarrollo otros fármacos dirigidos contra otras moléculas de superficie, así como de otras de las vías de señalización necesarias para el desarrollo y función de linfocitos B, como el anticuerpo anti CD22 o el anticuerpo dirigido en contra de la citocina BAFF/BLyS, que es un estimulador de linfocitos B; este último, actualmente en fase III.²¹

El sustento para el uso de este tipo de tratamiento en enfermedades autoinmunes es que los linfoci-

tos B son los precursores en la producción de los anticuerpos y, por lo tanto, el origen del defecto en autoinmunidad mediada por éstos, además de sus efectos sobre la inmunidad celular y sobre la célula B como presentadora de antígenos. Durante el desarrollo de estos nuevos tratamientos se ha hecho evidente la interacción que existe entre linfocitos T y B, ya que sin los últimos la respuesta inmune celular también se encuentra afectada de manera importante.^{8,16,17,24} Es posible que la depleción de células B altere el balance entre auto-reactividad y tolerancia inmune por parte de las células T, restableciendo así la tolerancia inmunológica.¹⁶

En particular, con el uso de rituximab se ha observado una predilección por linfocitos virgen en tejidos periféricos, más que en órganos blanco, sin conocer la implicación clínica de este fenómeno. Con la repoblación tisular con linfocitos B después del tratamiento se ha demostrado mayor cantidad de células con inmunofenotipo de células de memoria y de plasmoblastos.²² El Fassi, *et al.*,²⁵ determinaron la ausencia absoluta de linfocitos B en tejido tiroideo, siete días posteriores a la administración de 1 g de rituximab en un paciente con oftalmopatía tiroidea. Siete meses después del tratamiento se demostró repoblación de células B tanto a nivel periférico como en el tejido tiroideo; sin embargo, en el tejido retroocular los linfocitos persistieron ausentes durante tres meses más. Con esto se corroboró la acción del fármaco en el órgano blanco, contribuyendo a regular la autoinmunidad por mecanismos diferentes a la supresión de autoanticuerpos.²⁵

Salvi, *et al.*,²⁶ también documentaron la ausencia de células B en tejido orbitario. El análisis inmunohistoquímico demostró ausencia de células CD20+ en el tejido orbitario, pero demostró también la presencia de linfocitos B CD19+, la mayoría de las cuales fueron CD5+. Esto sugiere la presencia de linfocitos auto-reactivos y su posible relación con la recaída. A pesar de que este reporte se basa en los resultados de un solo paciente que recibió el tratamiento, apoya la teoría de que el rituximab actúa a un nivel diferente que el de impedir la producción de anticuerpos. La depleción de células linfoides orbitarias sugiere la acción en las fases tempranas de la presentación antigénica.²⁶

EXPERIENCIA CON RITUXIMAB EN ENFERMEDAD DE GRAVES

El primer informe sobre el uso de rituximab en EG fue en 2006. Se utilizó el mismo protocolo aprobado para artritis reumatoide, en este caso la pa-

ciente permaneció eutiroides durante un mes postinfusión. Sin embargo, al retirar el tapazol presentó nuevamente hipertiroidismo. Los anticuerpos anti-tiroglobulina no tuvieron cambios.²⁷

En el caso comentado por Salvi, *et al.*,²⁶ el paciente, clínica y previamente al tratamiento, presentó deterioro de agudeza visual y CAS de 7, después de la primera dosis de rituximab hubo una considerable mejoría con una disminución del CAS a 2. A la semana 21 la repoblación de linfocitos CD20+ a nivel periférico coincidió con empeoramiento de la actividad clínica. Se repitió el tratamiento con rituximab a la semana 23 con menor respuesta respecto a la primera aplicación, finalmente se realizó descompresión quirúrgica a la semana 53 por empeoramiento de la actividad clínica con un CAS de 5. Se midieron anticuerpos antitiroideos, cuyos títulos no cambiaron en relación con la depleción de linfocitos B.²⁶ Si bien el resultado inicial no demostró un cambio definitivo en la historia de la enfermedad, sí permitió un retraso en su progresión, que en un momento dado permite optimizar el resto del tratamiento y al paciente para su manejo quirúrgico.

En otro estudio en que se utilizó el rituximab para la EG, Heemstra, *et al.*,²⁸ estudiaron nueve pacientes con recaída por EG que fueron tratados con rituximab, con lo que se pretendía lograr la ausencia de hipertiroidismo al término del estudio y determinar la sobrevida libre de recaídas. Dicho estudio, demostró disminución de las hormonas tiroideas y aumento en la TSH con respecto a la basal. El tiempo medio, libre de recaída fue de 18 meses. Tampoco se observaron diferencias en el título de anticuerpos antitiroideos. Este estudio sugiere un papel favorable con el uso de rituximab para EG recurrente; no obstante, la razón por la que algunos pacientes no tienen una buena respuesta no se clarifica. Esto se ha atribuido a mayores niveles de hormonas tiroideas y a la persistencia de anticuerpos antitiroideos, aunque se ha demostrado que no existe una correlación entre la clínica, niveles hormonales y anticuerpos antitiroideos.²⁷ En el seguimiento de dos años, todos los pacientes presentaron recaída subclínica. Debido a su diseño, este estudio no pudo determinar si hubieran progresado a hipertiroidismo manifiesto.

Si el rituximab únicamente funciona en pacientes con recaída subclínica resulta imposible, hasta ahora, saber cuál grupo de pacientes se podrá beneficiar de su uso, sobretodo considerando que la correlación con anticuerpos estimulantes de tiroides no se pudo establecer.²⁹

En congruencia con el estudio de Heemstra,²⁸ El Fassi, *et al.*,³⁰ en un estudio prospectivo contro-

lado, mas no ciego ni aleatorizado, que incluyó a 20 pacientes tratadas previamente con tapazol, encontraron que a un año de seguimiento 40% de los pacientes que recibieron el esquema con rituximab se mantuvo eutiroideo. Se encontró que aquellos con recaídas, tanto en el grupo control como en el que recibió rituximab, tuvieron mayores títulos de anticuerpos sin que el rituximab tuviera un efecto sobre éstos. Nuevamente, es posible que los efectos benéficos del rituximab obedezcan a una modificación de la función de los linfocitos B como células presentadoras de antígenos.³⁰ Ambos estudios sugieren una eficacia del medicamento en el tratamiento de EG con recidivas.

Por otro lado, el costo de un tratamiento de este tipo resulta cuestionable cuando hay alternativas como la cirugía y la administración de yodo radioactivo, con una respuesta aceptable, aunque con la desventaja de hipotiroidismo iatrogénico. Son necesarios estudios prospectivos con un análisis costo-beneficio para determinar tanto la utilidad como la selección de pacientes candidatos para esta modalidad terapéutica.

El análisis de anticuerpos en EG ha demostrado que, en su mayoría, son de clase IgG. Tras la administración de rituximab estos anticuerpos mantuvieron sus niveles previos, mientras que los de clase IgM disminuyeron de forma significativa. Durante la caracterización de dichos anticuerpos se observó que los antiperoxidasa disminuyeron de forma significativa, mientras que los anti-TSHr disminuyeron de forma similar, tanto en el grupo que recibió tratamiento con tapazol como en el que recibió rituximab. Este estudio sugiere que el rituximab causa una alteración en el balance de anticuerpos estimulantes e inhibitorios en favor de estos últimos, lo que explica la remisión prolongada en estos pacientes.³¹

EXPERIENCIA CON RITUXIMAB EN OFTALMOPATÍA POR ENFERMEDAD DE GRAVES

Aunque la experiencia del tratamiento del hipertiroidismo ha sido alentadora, no existe hasta ahora una situación clara en donde se pueda considerar al rituximab sobre otras opciones terapéuticas por su alto costo, disponibilidad, eficacia y perfil de seguridad a largo plazo. En este sentido, se han iniciado estudios que buscan la respuesta en cuanto a la oftalmopatía independientemente del hipertiroidismo. La evolución de la OG suele ser autolimitada y con una duración promedio de seis a 18 meses. Con el uso de rituximab se pretende disminuir la autoinmunidad mediada por los linfocitos B al depletarlos por

alrededor de cuatro a seis meses y así modificar el curso de la oftalmopatía.³²

Salvi, *et al.*,³² analizaron un grupo de nueve pacientes tratados con rituximab en comparación con esteroide IV. Sus resultados mostraron que el hipertiroidismo no se modificó mientras que la oftalmopatía mejoró notablemente en el grupo que recibió rituximab. Esto sugiere que los autoanticuerpos no juegan un papel importante en la fisiopatología de la oftalmopatía. Nuevamente los niveles de anticuerpos antitiroideos no se modificaron de manera significativa a pesar de la depleción de linfocitos B.

La valoración clínica de los pacientes mostró que aquéllos tratados con rituximab disminuyeron su CAS de 4.7 a 1.8 sin ninguna recaída. También se documentaron cambios objetivos en la limitación de movimiento ocular, así como en la actividad en tejidos blandos de forma estadísticamente significativa. Ningún paciente presentó recaída en 12 meses de seguimiento. Estos resultados, en comparación con el grupo tratado con esteroides, favorecen el uso de rituximab en cuanto a la actividad de la oftalmopatía.

No hubo diferencias significativas con respecto al título de anticuerpos ni proptosis. La persistencia de autoanticuerpos se explica por la presencia de células plasmáticas. Otra posibilidad es que éstos no sean producidos en forma periférica, sino por linfocitos dentro del tejido tiroideo. A este respecto, Nielsen, *et al.*,³³ estudiaron la presencia de linfocitos B y T en el tejido orbitario en un paciente, seis meses posteriores a la aplicación de rituximab, encontrando una cantidad de linfocitos B similar a individuos sanos y una disminución importante de linfocitos T. Lo anterior apoya el hecho de que el efecto inmunomodulador de rituximab en EG tenga que ver más con la regulación de la presentación antigénica que con la depleción de linfocitos B *per se*.

De forma similar, a principios de 2010¹⁰ se publicó una serie similar de seis pacientes que habían sido refractarios a tratamiento con esteroides. Los resultados que obtuvieron fueron mejoría de manifestaciones inflamatorias medida a través de CAS y sin recurrencia a 10-40 semanas de seguimiento. Cuatro de los pacientes presentaban neuropatía óptica, la cual también tuvo mejoría significativa en agudeza visual. Al igual que en el estudio de Salvi,³² no hubo diferencias en proptosis. Un paciente requirió descompresión quirúrgica 12 días después de la primera infusión por persistencia de neuropatía óptica, en el tejido obtenido se demostró ausencia de células B y T. La falta de respuesta en este paciente, pudiera deberse a que una vez dada la activación del fibroblasto, la respuesta inflamatoria es perpetuada

por la secreción autocrina de citocinas por el mismo. Es de llamar la atención que los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con esteroides en ambos estudios.³³

Actualmente, hay un estudio en fase dos con el fin de valorar la eficacia del rituximab vs. placebo en pacientes con oftalmopatía moderada, a través de mediciones seriadas de la actividad clínica y estudios de imagen comparativos con seguimiento de un año. Este estudio permitirá definir las variables clínicas sobre las que puede incidir el rituximab y será completado en 2011.³⁴

CONCLUSIONES

Hasta ahora, la experiencia con el uso de rituximab en diversos padecimientos autoinmunes ha tenido buenos resultados en pacientes que no responden de forma óptima a múltiples tratamientos convencionales. El caso de la EG no es la excepción, su uso en pacientes de reciente inicio y enfermedad leve sin oftalmopatía, sería cuestionable con la evidencia disponible hasta ahora. El rituximab puede tener un papel en casos refractarios con oftalmopatía grave o en aquéllos que no sean candidatos a tratamiento con esteroides.

Durante 2010 en las recomendaciones publicadas, tanto para el tratamiento de EG como para la oftalmopatía mencionan al rituximab como un último recurso. Debido al costo y poca experiencia a largo plazo, se considera que se requiere mayor evidencia para recomendarlo como tratamiento en EG con o sin oftalmopatía.³⁵ En la actualidad, su uso es exclusivamente como prueba terapéutica ante la falla de otros tratamientos.¹²

Se requieren estudios que evalúen más extensamente el efecto del rituximab sobre el sistema inmune, éstos deben incluir la estimación de la depleción linfocitaria, determinación de la respuesta de células B y T de memoria ante la aplicación de vacunas, respuesta celular ante los principales patógenos y cuantificación de anticuerpos a largo plazo.

También serán necesarios estudios para determinar la dosis y duración de un tratamiento adecuado, así como la necesidad de agentes adyuvantes o neoadyuvantes para evitar recurrencias del hipertiroidismo y OG.

La falta de criterios uniformes sobre la indicación y momento ideal para el uso de rituximab, el uso concomitante de otros fármacos y la falta de elementos objetivos en la evaluación de la respuesta al tratamiento, dificultan el análisis de la eficacia de esta alternativa terapéutica.

No existen estudios prospectivos que se hayan completado con un seguimiento suficiente para valorar la respuesta o la remisión sostenida de la enfermedad, ni para identificar posibles efectos adversos a largo plazo con dosis repetidas.

REFERENCIAS

1. Brent GA. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2594-605.
2. Bahn RS. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: The cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1939-46.
3. Dickinson AJ, Perros P. Thyroid-associated orbitopathy: Who and how to treat. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38: 373-88.
4. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: Implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 147-53.
5. Smith T, Tsai C, Shih M, Tsui S, Chen B, et al. Unique attributes of orbital fibroblasts and global alterations in IGF-1 receptor signaling could explain thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2008; 18(9): 983-8.
6. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726-38.
7. Pappa A, Calder V, Ajjan R, Fells P, Ludgate M, et al. Analysis of extraocular muscle-infiltrating T cells in thyroid-associated ophthalmology (TAO). *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 362-9.
8. Eckstein AK, Quadbeck B, Tews S, Mann K, Krüger C, et al. Thyroid associated ophthalmopathy: evidence for CD4+ $\gamma\delta$ T cells; de novo differentiation of RFD7+ macrophages, but not of RFD1+ dendritic cells; and loss of $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cell receptor expression. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 803-8.
9. Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 776-80.
10. Khanna D, Chong KL, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmol* 2010; 117: 133-9.
11. McLachlan SM, Nagayama Y, Rapoport B. Insight into Graves' hyperthyroidism from animal models. *Endocr Rev* 2005; 26: 800-32.
12. Bartalena L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clinical Endocrinol* 2010; 73: 149-52.
13. Bartalena L, Lai A, Compri E, Marcocci C, Tanda M. Novel immunomodulating agents for graves orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2008; 24: 251-6.
14. Bartalena L, Bladeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, et al. Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333-46.
15. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2708-16.
16. Gürçan M, Keskin D, Stern J, Nitzberg M, Shekhani H, et al. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharm* 2009; 9: 10-25.
17. Levesque MC. Translational mini-review series on B cell-directed therapies: Recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 198-208.

18. Liossis CS, Sfrikakis PP. Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: Potential effects on T cells. *Clin Immunol* 2008; 127: 280-5.
19. Vigna-Pérez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopoulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): R83.
20. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 623-32.
21. Levesque MC, St. Clair EW. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 13-21.
22. Raterman H. Rituximab and thyroid function. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1073-4.
23. El Fassi D, Nielsen CH, Kjeldsen J, Clemmensen O, Hegedüs L. Ulcerative colitis following B lymphocyte depletion with rituximab in Graves Disease. *Gut* 2008; 57: 714-5.
24. Looney RJ. Treating human autoimmune disease by depleting B cells. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 863-6.
25. El Fassi D, Clemmensen O, Nielsen CH, Silkiss RZ, Hegedüs L. Image in endocrinology: Evidence of intrathyroidal B-lymphocyte depletion after rituximab therapy in a patient with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3762-3.
26. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Simonetta S, et al. Rituximab treatment in a patient with severe thyroid-associated ophthalmopathy: Effects on orbital lymphocytic infiltrates. *Clin Immunol* 2009; 131: 360-5.
27. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, 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.
28. Heemstra K, Toes RE, Sepers J, Pereira A, Corssmit E, et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 609-15.
29. Rodien P. Rituximab in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 515-6.
30. El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedüs L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' Disease: A Controlled Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1769-72.
31. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, Padoa C, Hegedüs L, et al. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol* 2009; 130: 252-8.
32. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Dazzi D, 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.
33. Nielsen JF, El Fassi D, Nielsen CH, Hegedüs L, Lauer SA, et al. Evidence of orbital B and T cell depletion after rituximab therapy in Graves' ophthalmopathy. *Act Ophthalmol* 2009; 87(8): 927-9.
34. Trial of rituximab for Graves' ophthalmopathy. Available from: www.clinicaltrials.gov [ID: NCT00595335].
35. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 29-40.

Reimpresos:

Nina Tello-Winniczuk
 Hospital Ángeles Lomas
 Av. Vialidad de la Barranca
 Mz. II, Lt. I, Cons. 860
 Col. Valle de las Palmas
 Huixquilucan, Edo. Mex.
 Tel.: 5246-5000 Ext. 1501
 Fax: 5247-3342
 Correo electrónico: nina.tello@gmail.com

*Recibido el 7 de Junio, 2010.
 Aceptado el 11 de marzo, 2011.*