

# IL TEPROTUMUMAB PROMETTENTE TERAPIA PER L'OFTALMOPATIA BASEDOWIANA

*A cura della Dott.ssa Martina Tallarico*

## INTRODUZIONE

Il morbo di Basedow-Graves è una malattia autoimmune caratterizzata dalla presenza di una o più delle seguenti manifestazioni: ipertiroidismo, gozzo diffuso, oftalmopatia e nell'1- 2% dei casi, dermopatia. L'oftalmopatia Basedowiana o orbitopatia associata alla tiroide è la manifestazione extratiroidea più comune e più importante di tale malattia. È una patologia orbitale infiammatoria in cui si osserva l'aumento del volume dei muscoli extra-oculari e/o del tessuto adiposo posteriore al bulbo oculare (1). Nel morbo di Basedow-Graves, anticorpi specifici denominati TRab (TSH Receptor auto Antibody), con effetto simile all'ormone tireostimolante (TSH), sono diretti verso i recettori del TSH (thyroid stimulating hormone) (2). Tali anticorpi sono responsabili dell'aumento degli ormoni T3 e T4 circolanti. Va sottolineato che la comparsa della manifestazione a livello oculare non è necessariamente collegata allo stato della funzionalità tiroidea. Infatti, l'oftalmopatia può comparire anche dopo la regolarizzazione dell'attività tiroidea o, addirittura, in pazienti senza alcuna apparente alterazione tiroidea (3). Dal punto di vista clinico l'oftalmopatia Basedowiana può presentare i seguenti segni: sguardo fisso, riduzione della frequenza dell'ammicciamento, retrazione delle palpebre, chemosi, rossore congiuntivale che producono sintomi quali dolori dell'orbita, lacrimazione, irritazione e fotofobia. L'oftalmopatia infiltrativa è l'evoluzione più seria della malattia in esame ed è caratterizzata da ispessimento del tessuto retrobulbare che causa esoftalmo e l'aumento dello spazio tra la palpebra superiore e quella inferiore. Le attuali terapie, tra cui la terapia cortisonica, hanno efficacia limitata e presentano diversi effetti collaterali; inoltre, non è certo che esse siano in grado di modificare l'outcome finale della malattia. Il razionale per il loro utilizzo risiede nell'azione antinfiammatoria e immunosoppressiva. Tuttavia alcuni trial suggeriscono che i glucocorticoidi ad alte dosi in monoterapia (4, 5) oppure in combinazione con la radioterapia orbitaria (6, 7) non presentano alcun effetto sulla proptosi e possono causare reazioni avverse che ne limitano l'impiego. Il trattamento dell'orbitopatia basedowiana è gravato da notevoli difficoltà in parte dovute all'inadeguata comprensione della sua patogenesi. Ad oggi, gli aspetti chiari della patofisiologia sottostante lo sviluppo di tale malattia sono: 1) infiammazione dei tessuti molli periorbitali; 2) sovrapproduzione di glicosaminoglicani da parte dei fibroblasti periorbitali; 3) iperplasia del tessuto adiposo (8). L'espressione dei recettori del TSH nei tessuti orbitari e nei fibrociti infiltranti l'orbita suggerisce che possano contribuire alla patogenesi della malattia. Tuttavia, altri autoantigeni come il recettore per l'insulin growth factor 1 (IGF-1), che è risultato iperespresso nei fibroblasti orbitari (9), nei linfociti T e B dei pazienti con morbo di Basedow, potrebbero essere coinvolti (10,11).

Recentemente, studi in vitro hanno dimostrato l'azione sinergica del recettore del TSH con il recettore dell'IGF-1 nell'aumentare la secrezione di acido ialuronico da parte dei fibroblasti orbitari (GOFs) isolati da pazienti con oftalmopatia Basedowiana (12). Su queste basi, sono state fatte diverse ipotesi, supportate da evidenze scientifiche. In particolare, il blocco del recettore IGF-1 da parte di uno specifico inibitore o anticorpo monoclonale potrebbe ridurre parzialmente la produzione di acido ialuronico da parte dei GOFs indotta dagli autoanticorpi (9).

## **TEPROTUMUMAB**

Risultati molto promettenti sono pervenuti da un recente studio pubblicato sul New England Journal of Medicine che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del Teprotumumab nell'Orbitopatia Basedowiana (13). Teprotumumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il recettore dell'IGF-1. Teprotumumab approvato come trattamento antitumorale agisce legandosi al dominio extracellulare della subunità  $\alpha$  dell'IGF-1R. Lo studio ha evidenziato una notevole efficacia sull'esofalmo, che notoriamente risponde poco ai trattamenti immunosoppressivi. In tale studio, multicentrico, in doppio cieco con placebo, sono stati arruolati 88 pazienti con orbitopatia Basedowiana attiva di grado moderato-severo. I pazienti sono stati assegnati casualmente al placebo o al trattamento con teprotumumab somministrato per via endovenosa una volta ogni tre settimane per un totale di 8 infusioni. L'obiettivo primario, è stata la valutazione degli effetti del farmaco sulle complicanze oculari con una riduzione di almeno due punti nel Clinical Activity Score, su una scala da 0 a 7 (dove un punteggio superiore a 3 indica un'oftalmoiatria tiroide-correlata attiva). A 6 settimane di trattamento, il 43% dei volontari assegnati al farmaco biologico aveva raggiunto l'obiettivo prefissato contro il 4% di quelli assegnati al gruppo placebo ( $P < 0.001$ ). Alla 24<sup>o</sup> settimana, il 69% dei pazienti trattati con il farmaco mostrava una significativa risposta ( $P < 0.001$ ) rispetto al 20% dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi avversi emersi durante la fase di intervento e verificatesi in più del 5% dei pazienti sono stati: **nausea, diarrea, spasmi muscolari, iperglicemia, alopecia, perdita di peso e ritenzione urinaria**. Si è trattato per lo più di reazioni avverse di grado lieve che non hanno richiesto alcun trattamento con risoluzione spontanea.

**In conclusione**, un ciclo di 24 settimane di teprotumumab ha determinato una riduzione della proptosi e del Clinical Activity Score e un miglioramento della diplopia. I risultati ottenuti suggeriscono che l'inibizione dell'IGF1-R nei pazienti con oftalmopatia potrebbe ridurre il volume del grasso e/o dei muscoli orbitari. Tuttavia, questo studio non ha indicato alcuna valutazione strumentale che possa supportare tale ipotesi.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016.
2. Morshed SA, Davies TF. Graves' disease mechanisms: the role of stimulating, blocking, and cleavage region TSH receptor antibodies. *Horm Metab Res*. 2015.
3. Bahn R. S. Graves' ophthalmopathy, *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(8).
4. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012.
5. Sisti E, Coco B, Menconi F, et al. Intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy and acute liver damage: an epidemiological study. *Eur J Endocrinol*. 2015.
6. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012.
7. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001.
8. Jesús Barrio-Barrio, Alfonso L. Sabater, et al. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management, *Journal of Ophthalmology* 2015.
9. Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol*. 2008.
10. Douglas RS, Gianoukakis AG, Kamat S, Smith TJ. Aberrant expression of the insulin-like growth factor-1 receptor by T cells from patients with Graves' disease may carry functional consequences for disease pathogenesis. *J Immunol*. 2007.
11. Douglas RS, Naik V, Hwang CJ, et al. B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: implications for disease pathogenesis. *J Immunol*. 2008.
12. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J Immunol*. 2003.
13. Terry J. Smith, M.D., Geoge J. Kahaly, et al. Teprotumumab for Thyroid- Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017.