
Bojan Marković¹, Nata Joksimović¹, Tamara Janić¹, Jovana Babić¹,
Marija Miletić^{1,2}, Mirjana Stojković^{1,2}, Biljana Nedeljković Beleslin^{1,2},
Jasmina Ćirić^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}

EFIKASNOST TOCILIZUMABA KOD REZISTENTNE FORME TIROIDNE ORBITOPATIJE

Sažetak: *TED (Thyroid Eye Disease)*, ili ranije poznat kao Grejvsova orbitopatija, predstavlja autoimuno oboljenje orbitalnog tkiva. Za procenu aktivnosti *TED* koristi se skor kliničke aktivnosti (*Clinical Activity Score – CAS*). Ukoliko je zbir prisutnih parametara, tj. poena, $\geq$ CAS 3 to ukazuje da je orbitopatija aktivnog karaktera i da treba započeti lečenje imunomodulatorima. Prvi izbor lečenja uključuje primenu intravenskih kortikosteroida. Istraživanja pokazuju da oko 20–30% pacijenata sa aktivnom srednje-teškom orbitopatijom ima neadekvatan odgovor na kortikosteroidnu terapiju. Kod pacijenata koji ne reaguju ili imaju lošu toleranciju na KS terapiju tocilizumab predstavlja bolju alternativu. Prikazan je slučaj 49-godišnje pacijentkinje sa srednje teškom, aktivnom formom tiroidne orbitopatije, rezistentnom na standardnu kortikosteroidnu terapiju. Nakon neuspeha dve linije glukokortikoidnog protokola (4,5 + 5 grama), uvedena je biološka terapija tocilizumabom (6 ciklusa po 600 mg na 4 nedelje). Klinički odgovor je praćen pomoću NOSPECS, CAS i Gorman-Bahnovom klasifikacijom diplopije. Ovim slučajem potvrđujemo potencijalnu efikasnost tocilizumaba u lečenju kortikorezistentne srednje-teške aktivne tiroidne orbitopatije.

Ključne reči: TED, Tocilizumab, orbitopatija

PRIKAZ SLUČAJA:

Pacijentkinja, 49 godina, po zanimanju juvelir. U julu 2023. godine javile su joj se tegobe na očima: obostrani otoci kapaka, uz izražene iritativne smetnje (peckanje, grebanje, fotofobija). Istovremeno je postavljena dijagnoza hipertireoze (TRAb 6,3), te

¹ Bojan Marković, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Odeljenje za bolesti štitaste žlezde

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

je lečenje započeto Tiastatom. S obzirom na to da nije tolerisala navedeni antitiroidni lek, zamenjen je Propiltiouracilom (PTU). Od decembra 2023. godine navodi duple slike, koje su bile nestalne i prisutne uglavnom u krajnjim položajima levo i desno, kao i pri pogledu nagore. Takođe, javili su se bolovi pri pokretu očnih jabučica, a vremenom je došlo do pogoršanja duplih slika, koje su postale stalne – inkonstantne (gradus 2 prema *Gorman-Bahn* klasifikaciji). U jednom momentu beleži se porast vrednosti TRAb (TRAb 8,4). U martu 2024. godine, tokom prve hospitalizacije na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS, zaključeno je da se radi o aktivnoj, srednje-teškoj formi tiroidne orbitopatije (PAOD 13 mm; +1; 0; PAOS 11 +1; 0; Hertel (110) OD 19-20 mm, OS 21 mm; CAS 4; VOD: 0,5 k.o. 0,9; VOS: 0,7 k.o. 0,9). Inicijalno je sproveden standardni kortikosteroidni protokol sa kumulativnom dozom od 4,5 grama. Došlo je do progresije bolesti koja se ogleda u dvoslikama koje su stalne i u svim pravcima (gradus 3), znaci kliničke aktivnosti bolesti su bili i dalje prisutni (CAS 5), započet je novi visokodozni protokol sa većim dozama metilprednizolona (kumulativna doza 5 grama). Klinička slika je i dalje perzistirala, a lečenje je nastavljeno biološkom terapijom u 6 doza (Tocilizumab – 600 mg na 4 nedelje). Na primenjenu terapiju došlo je do značajnog poboljšanja (*NOSPECS* OD 2 0; 3 0; 4 ; 5 0; 6 0; OS: 2 0; 3 0; 4 0; 5 0; 6 0; *CAS* OU 0; gradus 2 prema *Gorman-Bahn* klasifikaciji; VOD: 0,8 k.o. 0,9; VOS: 0,6 k.o. 0,9) uz smanjenje protruzije preko 2 mm (Tabela 2).

DISKUSIJA:

TED (*Thyroid Eye Disease*), ili ranije poznatiji naziv Grejvsova orbitopatija, predstavlja komplikaciju bolesti štitaste žlezde. Najčešće se javlja u sklopu hipertireoze, međutim, oko 10% pacijenata sa *TED-om* ima ili normalnu funkciju štitaste žlezde ili hipotireozu. Ova patologija oka je češća kod žena nego kod muškaraca, a nakon 50. godine života pacijenti imaju lošiju prognozu. Pregledom literature, epidemiologija *TED-a* je varijabilna i javlja se kod 25 do 50% slučajeva kod osoba sa *Mb. Graves*. Autori *Tanda ML, et al.* u radu *Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center* pokazali su da je incidencija *TED-a* 16 na 100.000 žena i 2,9 na 100.000 muškaraca. Važno je napomenuti da je broj obolelih moguće veći s obzirom na to da postoje pacijenti bez kliničkih simptoma, a da se radiografskim procedurama mogu verifikovati inflamatorni procesi u orbiti. Kod većine pacijenata prisutna su dva tipična klinička znaka: 1. retrakcija kapaka; 2. *lid lag* – pri pogledu nadole dolazi do zaostajanja gornjeg kapka. Za procenu aktivnosti *TED* koristi se skor kliničke aktivnosti (*Clinical activity score – CAS*), a vrši se procena sledećih 7 parametara:

1. retrobulbarni bol u miru (1p),
2. retrobulbarni bol pri pokretu očnih jabučica (1p),
3. crvenilo kapaka (1p),
4. otok kapaka (1p),
5. crvenilo konjunktive (1p),
6. otok konjunktive – hemoza (1p),
7. otok plika i karunkule (1p).

Tabela 1. NOSPECS klasifikacija tiroidne orbitopatije

Stepen	Opis	
0	Nema fizičkih znakova i simptoma	-
I	Samo znaci (bez simptoma)	Obično retrakcija kapaka ili „lid lag“
II	Uključenost mekog tkiva	
a	Nema	
b	Minimalna	Blagi otok i crvenilo oko očiju, konjunktive
c	Umerena*	Jasno izražen otok, crvenilo, hemokoza
d	Izražena*	Teški inflamatorni znaci i otok
III	Egzoftalmus (izbočenje oka)*	
a	Nema	
b	Minimalno	Blago izbočenje
c	Umereno	Lako uočljivo izbočenje oka
d	Izraženo	Jako izraženo izbočenje
IV	Uključenost vanokularnih mišića*	
a	Nema	
b	Ograničenje pokreta u krajnjim položajima	
c	Očigledno ograničenje pokreta	Diplopija u osnovnom pogledu
d	Fiksacija oka/oka	Vrlo ograničen ili odsutan pokret oka
V	Uključenost rožnjače	

a	Nema	
b	Sitne tačkaste promene na rožnjači (stippling)	Punctatna keratopatija
c	Ulceracija	
d	Zamućenje, nekroza ili perforacija	Teška komplikacija koja ugrožava vid
VI	Gubitak vida (usled kompresije očnog živca)*	
a	Nema	
b	Vidna oština 0,63–0,5	Blagi pad vida
c	Vidna oština 0,4–0,1	Umereni do teški pad vida
d	Vidna oština < 0,1 ili bez svetlosnog opažanja	Praktično slepilo ili gore

Ukoliko je zbir prisutnih parametara, tj. poena $\geq CAS\ 3$ ukazuje nam da je *TED* aktivnog karaktera koju treba lečiti imunomodulatorima. Još jedan alat je NOSPECS (Tabela 1), koja se koristi za procenu težine tiroidne orbitopatije, obuhvatajući šest glavnih kategorija simptoma i znakova bolesti – od blagih promena kapaka do gubitka vida. Pored duplih slika, koje pacijentima naročito narušavaju kvalitet života, optička neuropatija je ozbiljna komplikacija koja je prisutna u 5% pacijenata sa *TED*. Uglavnom zahvaćeni mišići radiološki imaju tipičan radiološki izgled „vretenastog zadebljanja”, uz relativnu poštedu tetiva. TSH receptorska antitela (*TRAb*) su karakterističan marker kod pacijenata sa *TED*, ali eutiroidni pacijenti, naročito sa negativnim *TRAb-om*, predstavljaju najveći dijagnostički izazov. U takvim situacijama tiroidolozi razmatraju druge diferencijalne dijagnoze koje mogu imati slične ili iste karakteristike kao kod orbitopatije tiroidnog porekla. Za procenu kvaliteta života pacijenata koristi se specifični upitnik Evropske grupe za Grejvsovu orbitopatiju (*GO-QOL*; www.eugogo.eu). Evaluacija *TED* treba da uključi eventualnu potrebu za radiografskim snimanjem, kao što su kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca orbita (MRI). Osim što mogu da potvrde ili identifikuju aktivnost bolesti, značaj imaginga je kod atipičnih orbitopatija poput jednostranih procesa, eutiroidnih *TRAb* negativnih *TED*, ali i kod sumnje na kompresiju *n. opticus-a*. CT orbita je značajan u hirurškoj orbitalnoj dekompresiji.

U slučajevima kod kojih postoje jasne indikacije za lečenje prvi izbor terapije predstavlja intravenska primena metilprednizolona (500 mg metilprednizolona jednom nedeljno tokom 6 nedelja, zatim 250 mg jednom nedeljno narednih 6 nedelja), sa ukupnom dozom od 4,5 grama. Intravenska primena se preferira nad oralnom zbog manjeg broja neželjenih efekata i veće efikasnosti. Tokom primene terapije savetuje se da se kod pacijenata prate i preveniraju neželjeni efekti zbog

12-nedeljnog kortikosteroidnog protokola, uz obaveznu gastroprotekciju. U *EU-GOGO* vodiču za lečenje orbitopatije iz 2021. godine, autori *Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L et al.* preporučuju mogućnost primene viših doza kod težih oblika *TED*, ali da kumulativna doza ne bi trebalo da prelazi 8 grama po jednom ciklusu lečenja. Do sada zabeleženi uspeh lečenja je 70 do 80%, dok ostali slabo reaguju na glukokortikoidnu terapiju ili je prisutna progresija bolesti. Na našem centru, najčešće korišćena druga linija terapije kod rezistentnih *TED* slučajeva je biološka terapija, odnosno Tocilizumab - monoklonsko IL-6 receptorsko antitelo. Studije su pokazale da IL-6 povećava ekspresiju TSH receptora u fibroblastima, a dejstvo tocilizumaba zasniva se na blokadi IL-6 receptora. Lek se daje intravenski u dozi 4 do 8 mg po kilogramu na svake 4 nedelje. U nekoliko slučajeva zabeležena je efikasnost prilikom subkutanog davanja u dozi od 162 mg nedeljno.

U radu *Efficiency and Safety of Tocilizumab for the Treatment of Thyroid Eye Disease: A Systematic Review* pokazana je najveća efikasnost u smanjenju stepena kliničke aktivnosti (do 3 poena), dok je stopa recidiva bila u 8,2% slučajeva. Spomenuta metaanaliza ukazuje da je najveća efikasnost Tocilizumaba u redukciji proptoze *TED-a*.

Tabela 2. Praćenje kliničkog odgovora tokom lečenja TED

	Pre GK-4,5	Pre TOCI	Post-TOCI	3 meseca Post-TOCI
1. Retrobulbarni bol	Ne (0)	Ne (0)	Ne (0)	Ne (0)
2. Bol pri pokretu oka	Ne (0)	Ne (0)	Ne (0)	Ne (0)
3. Crvenilo kapaka	Da (1)	Da (1)	Ne (0)	Ne (0)
4. Crvenilo konjunktive	Ne (0)	Da (1)	Ne (0)	Ne (0)
5. Edem kapaka	Da (1)	Da (1)	Ne (0)	Ne (0)
6. Hemoza	Da (1)	Da (1)	Ne (0)	Ne (0)
7. Plike i karunkule	Da (1)	Ne (1)	Ne (0)	Ne (0)
CAS skor	4	5	0	0
Diplopija (Gorman-Bahn)	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 0	Gradus 0
Hertel (OD / OS)	20 / 21 mm	23 / 23 mm	19 / 19 mm	16 / 17 mm
TRAb	4,5	2,1	1,5	1,7

Legenda: GK – glukokortikoidi; TOCI – Tocilizumab; CAS – *Clinical activity score*; OD – desno oko; OS – levo oko.

ZAKLJUČAK:

Prikazana je pacijentkinja sa srednje teškom, klinički aktivnom kortikorezistentnom formom TED-a, kod koje je postignut značajan terapijski odgovor nakon primene **biološke terapije tocilizumabom**. Ovaj agens deluje tako što blokira IL-6 RC, može da predstavlja alternativnu terapiju kod perzistentne/progresivne ili relapsne forme orbitopatije, uključujući gubitak vida (DON – distireoidnu optičku neuropatiju). U ovom slučaju postignuto je smanjenje kliničke aktivnosti (CAS 0), gubitak dvoslika, uz smanjenje protruzije za 4mm. Uprkos optimističnim rezultatima efikasnosti tocilizumaba potrebna su dodatna ispitivanja u cilju definisanja jasnih kriterijuma za primenu biološke terapije.

Reference

1. Jacobs D, Galetta S. Diagnosis and management of orbital pseudotumor. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002; 12: 347–51. doi: 10.1097/00055735-200212000-00001.
2. Lacey B, Chang W, Rootman J. Nonthyroid causes of extraocular muscle disease. *Surv Ophthalmol*. 1999; 44: 187–213. doi: 10.1016/s0039-6257(99)00101-0.
3. McKeag D, Lane CM, Lazarus JH, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 455–8. doi: 10.1136/bjo.2006.094607.
4. Duarte AF, Xavier NF, Sales Sanz M, Cruz AAV. Efficiency and Safety of Tocilizumab for the Treatment of Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2024 Jul-Aug 01; 40(4): 367–373. doi: 10.1097/IOP.0000000000002573. Epub 2024 Jan 12. PMID: 38215463.
5. Tu X, Dong Y, Zhang H, Su Q. Corticosteroids for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 22; 2018: 4845894. doi: 10.1155/2018/4845894.
6. Pérez-Moreiras JV, Álvarez-López A, Gómez EC. Treatment of Active Corticosteroid-Resistant Graves' Orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014; 30(2): 162–7.
7. Sy A, Eliasieh K, Silkiss RZ. Clinical Response to Tocilizumab in Severe Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017 May/Jun; 33(3): e55–e57. doi: 10.1097/IOP.0000000000000730. PMID: 27281483.
8. Copperman T, Idowu OO, Kersten RC, Vagefi MR. Subcutaneous Tocilizumab for Thyroid Eye Disease: Simplified Dosing and Delivery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019 May/Jun; 35(3): e64–e66. doi: 10.1097/IOP.0000000000001346. PMID: 30865069.