

volume 4

ISSUE 1

2016 March



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Roberto Nardi

**Patologia sistemica da virus dell'epatite C:
la crioglobulinemia mista
e altre manifestazioni extraepatiche**

Guest Editors: M. Visconti, M. Campanini, A. Fontanella, R. Nardi, G. Uomo

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Mauro Campanini, Novara, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

PAST PRESIDENT

Carlo Nozzoli, *Firenze, Italy*

SEGRETARIO

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

TESORIERE

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

DIRETTORE RIVISTA ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI SOCIETÀ SCIENTIFICHE E ISTITUZIONI

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE SITO NAZIONALE

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*

DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

COMMISSIONE FADOI GIOVANI

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE

Giorgio Vescovo, Padova, Italy

COORDINATORE

Domenico Panuccio, *Bologna, Italy*

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA

Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

Consigliere	Paolo Arullani, <i>Roma, Italy</i>
Consigliere	Davide Croce, <i>Castellanza (VA), Italy</i>
Consigliere	Francesco D'Amore, <i>Roma, Italy</i>
Consigliere	Salvatore Di Rosa, <i>Palermo, Italy</i>
Consigliere	Sandro Fontana, <i>Biella, Italy</i>
Consigliere	Ranieri Guerra, <i>Roma, Italy</i>
Consigliere	Ido Iori, <i>Reggio Emilia, Italy</i>
Consigliere	Giovanni Mathieu, <i>Pinerolo (TO), Italy</i>
Consigliere	Cecilia Politi, <i>Isernia, Italy</i>

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

INTRODUZIONE

La malattia o sindrome da virus dell'epatite C	1
<i>M. Visconti, R. Nardi</i>	
Il virus C	5
<i>V. Iovinella, G. Iovinella</i>	

LA CRIOGLOBULINEMIA MISTA*

Crioglobuline, crioglobulinemie e sindromi crioglobulinemiche	10
<i>M. Visconti, A. Salvio</i>	
Patogenesi	14
<i>A. Ilardi</i>	
La vasculite cutanea	19
<i>G. Monti, P. Novati, L. Castelnovo, F. Saccardo</i>	
Le neuropatie periferiche	23
<i>R. Boni</i>	
La sindrome secca	29
<i>G. Italiano</i>	
Il fenomeno di Raynaud	33
<i>F. Gallucci, A. Parisi, R. Buono</i>	
La nefropatia crioglobulinemica	40
<i>F. Salvati</i>	
I linfomi	46
<i>M. Laccetti</i>	
La patologia articolare	52
<i>T. d'Errico, M. Varriale, C. Ambrosca, S. Tassinario</i>	
Sindrome da iperviscosità	56
<i>A. Fontanella, L. Fontanella</i>	
Diagnosi	60
<i>G. Uomo, F. Gallucci</i>	
Terapia antivirale	65
<i>P.G. Rabitti, F. Lampasi</i>	

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

ALTRE MANIFESTAZIONI EXTRAEPATICHE CORRELABILI ALL'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE C

Diabete mellito	74
<i>A. Maffettone, M. Rinaldi</i>	
Malattie cardiovascolari	80
<i>R. Nardi, D. Borioni</i>	
Malattie dermatologiche	86
<i>D. Galasso, D. D'Amico</i>	
Malattie neurologiche e psichiatriche	91
<i>M. Imperato</i>	
Correlazioni tra patologia epatica e patologia tiroidea. Malattie tiroidee in corso di infezione da virus C	96
<i>M. Grandi, C. Sacchetti, S. Pederzoli</i>	
Neoplasie extraepatiche	101
<i>S. Fiorino, A. Domanico, E. Accogli, D. Borioni, P. Leandri</i>	
Sarcoidosi e malattie polmonari	109
<i>A. Zuccoli, N. Corcione, V. Nuzzo</i>	

* Nei singoli capitoli sono riportate anche manifestazioni cliniche analoghe per tipo o per sede, correlabili all'infezione da virus dell'epatite C in assenza di crioglobulinemia.

La malattia o sindrome da virus dell'epatite C

Mario Visconti,¹ Roberto Nardi²

¹Primario emerito di Medicina Interna, ASL Napoli 1 Centro, Napoli; ²Medicina Interna, Bologna, Italia

Introduzione

Dopo l'individuazione del virus dell'epatite C (HCV), la definizione della sua struttura e la possibilità di ricercare gli anticorpi anti-HCV nel siero è stato innanzitutto documentato come questo virus fosse responsabile della maggior parte delle epatiti croniche in precedenza definite come nonA-nonB, capaci di evolvere con una progressione più o meno lenta sino alla cirrosi e all'epatocarcinoma.¹

Successivamente si è visto come HCV, dotato di uno spiccato tropismo per il tessuto linfatico, oltre che per il fegato, potesse essere responsabile di una complessa malattia multiorgano già nota, ma sino ad allora da causa non ben identificata, e perciò definita *essenziale*: la crioglobulinemia mista (CM).

Questa malattia è dovuta a disordini autoimmunitari conseguenti all'espansione oligo e policlonale dei B-linfociti con produzione di autoanticorpi e immunocomplessi, che causano una vasculite cutanea e viscerale² con meccanismi che saranno descritti nei loro particolari in altri capitoli di questo Quaderno. Sul piano clinico è caratterizzata dalla possibilità di un impegno di organi e apparati di ampiezza tale da potersi riscontrare solo in poche altre malattie.

La malattia o sindrome da virus dell'epatite C

Il possibile danno extraepatico da HCV non si esaurisce nella CM. Infatti il virus può causare numerose altre patologie di organi, apparati o sistemi anche in assenza della crioglobulinemia. Il 74% dei pazienti con infezione

da HCV soffre di almeno una manifestazione extraepatica, non di rado con una prevalenza >10%. Frequente è anche il possibile rilievo di anomalie biologiche, in particolare di crioglobuline e di anticorpi antinucleo nel siero e di bassi livelli circolanti di tiroxina.³

Per tale motivo nel 1999 da Zignego e Brechot è stato proposto il termine di malattia da HCV⁴ e successivamente da Ferri *et al.* quello di sindrome da HCV, le cui espressioni cliniche sono condizionate dal genotipo virale, da fattori genetici e ambientali e quindi diversamente rilevabili nelle varie aree geografiche.⁵ Le principali patologie epatiche ed extraepatiche potenzialmente confluenti nella malattia o sindrome da HCV sono riportate nella Figura 1.

Riteniamo però utile fare riferimento anche a una Tabella (Tabella 1) elaborata da Ferri *et al.*, che amplia le possibilità di manifestazioni cliniche da HCV e nello stesso tempo precisa la *forza* del loro legame eziopatogenetico con l'infezione virale.⁵ Tra le patologie extraepatiche solo la CM viene ritenuta correlata all'HCV con i caratteri di un'associazione stringente, ma notevole è il numero delle associazioni significative, supportate dal rilievo dell'infezione da HCV in un numero di pazienti nettamente superiore rispetto alla popolazione generale, e delle associazioni possibili, per le quali il ruolo causale di HCV è sostenuto principalmente da studi di coorte.

Alcune manifestazioni extraepatiche, non necessariamente correlate alla crioglobulinemia, possono avere anch'esse un'origine autoimmunitaria, documentata (ad es., le tiroiditi autoimmuni) o ipotizzata anche in base a fondate considerazioni di ordine teorico (ad esempio il diabete mellito di tipo 2).⁶

Per altre manifestazioni extraepatiche bisogna prendere in considerazione meccanismi patogenetici differenti.

Per la porfiria cutanea tarda, malattia dermatologica da alterato metabolismo delle porfirine, nella quale sono rilevabili depositi di immunoglobuline (Ig) M, IgG, C3 e mucopolisaccaridi, sia a livello della membrana basale sia a livello perivasale, la componente immunitaria è associata a diversi altri fattori che possono concorrere a causare il danno cutaneo: effetto delle radiazioni (400/410 nm), accumulo di porfirine nella cute e ancora altri.^{7,8} L'aterosclerosi, responsabile delle manifestazioni cardiovascolari, è sostenuta da un

Corrispondente: Mario Visconti, Rampe S. Giovanni Maggiore 12, 80134 Napoli, Italia.
Tel.: +39.0815515379.
E-mail: mario.visconti1@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Visconti e R. Nardi, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:1-4

processo infiammatorio cronico locale e sistemico, a sua volta determinato da molteplici condizioni.^{9,10}

Un'attenta riflessione meritano le malattie neoplastiche che possono comparire in corso di infezione da HCV e che, a differenza del carcinoma epatocellulare, possono interessare organi o apparati diversi dal fegato.

Il linfoma non-Hodgkin a cellule B, logicamente motivabile con il linfotropismo di HCV, può essere una complicanza della CM ma può rilevarsi anche in assenza di crioglobulinemia e talora in soggetti che

non soffrono di alcuna evidente patologia extraepatica da HCV.^{11,12}

Anche tumori non ematologici sono correlabili all'infezione da HCV, ma il meccanismo patogenetico va ancora indagato. Da tempo è nota la probabile associazione con il carcinoma papillare della tiroide, per il quale è ipotizzata una patogenesi immunitaria per la ridotta capacità da parte del sistema linfatico coinvolto nell'infezione virale di contrastare i meccanismi di oncogenesi.¹³⁻¹⁵

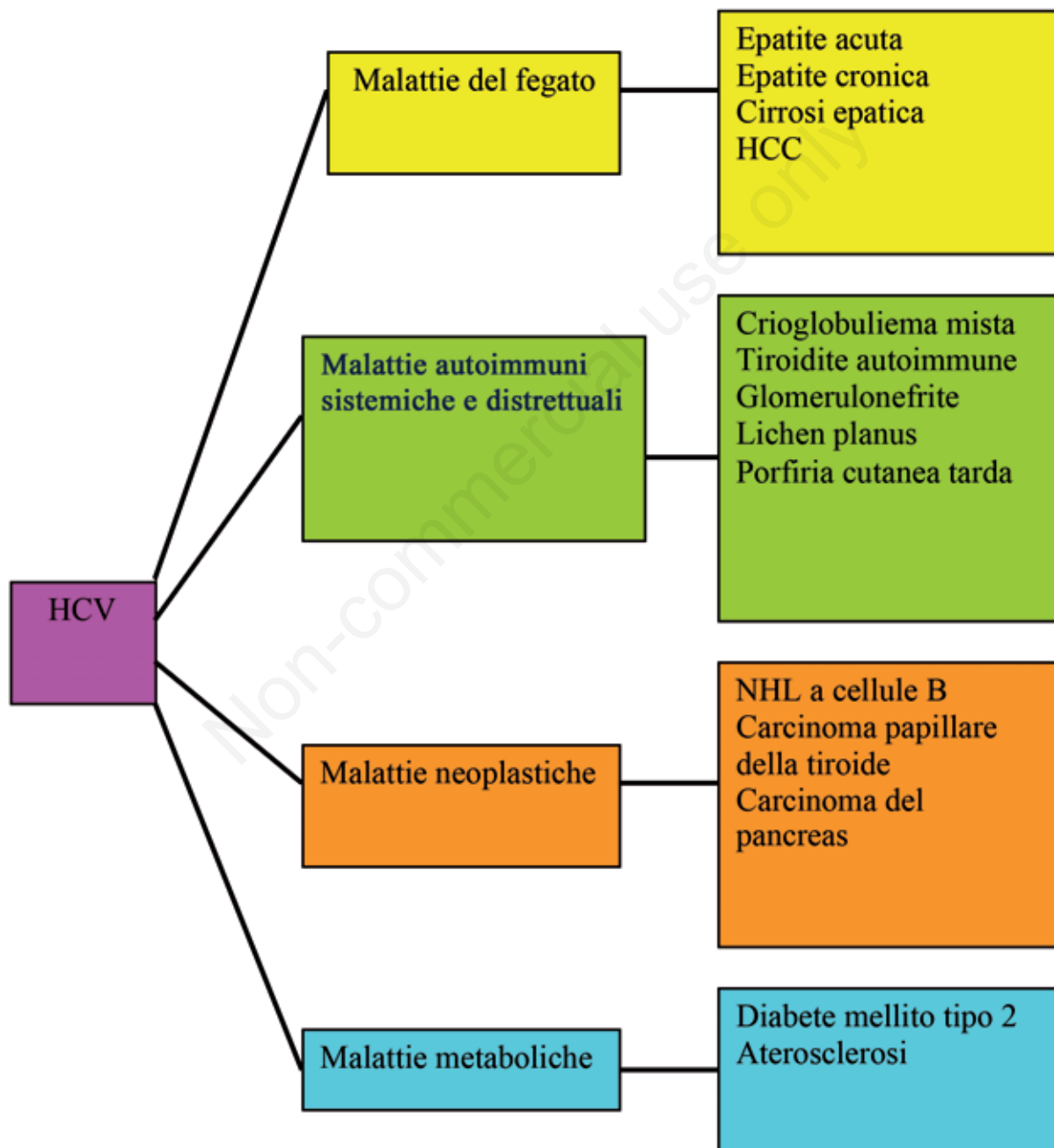


Figura 1. Principali malattie correlate all'infezione da virus dell'epatite C (HCV). HCC, carcinoma epatocellulare; NHL, linfoma non-Hodgkin.

L'associazione tra infezione da HCV e adenocarcinoma pancreatico è supportata da studi epidemiologici e da una attenta metanalisi.¹⁶ Per la sua motivazione vengono ricordati le strette correlazioni embriogenetiche tra fegato e pancreas e i riferimenti circa la possibilità di riscontro del genoma virale nelle cellule neoplastiche.

Le malattie extraepatiche da HCV possono avere una rilevante ripercussione, oltre che sulla qualità, anche sulla durata della vita dei pazienti.

In uno studio prospettico di ampie dimensioni e condotto con una metodologia rigorosa è stato calcolato che i soggetti HCV sieropositivi, nell'arco di un periodo di poco inferiore ai 20 anni, hanno una mortalità più elevata rispetto ai soggetti HCV sieronegativi a causa sia delle malattie epatiche sia delle malattie extraepatiche.¹⁷ L'analisi di regressione multivariata, corretta per età, sesso, fumo di sigarette, consumo di alcol, masticazione delle noci di betel e obesità centrale, ha dimostrato per la mortalità da tutte le cause un *odds ratio* (OD) (95% *confidence interval* [CI])=1,89 (1,66-2,15). Per le malattie extraepatiche è stato calcolato un OD corretto (95% CI)=1,35 (1,15-1,57); nell'ambito delle patologie extraepatiche con una più fondata correlazione con l'infezione da HCV le differenze più significative sono state riscontrate per le malattie renali con un OD corretto (95% CI)=2,77 (1,49-5,15).

Perché questo Quaderno?

Lo scopo del Quaderno non è quello di tracciare linee guida sugli aspetti nosografici, patogenetici, clinici e terapeutici delle manifestazioni extraepatiche da HCV.

Le più importanti Società scientifiche italiane, eu-

ropee e americane per lo studio delle malattie del fegato hanno elaborato linee guida, con le quali non avevamo né volontà né interesse di carattere competitivo. Queste linee guida sono però prevalentemente redatte da specialisti in malattie del fegato e indirizzate a specialisti in malattie del fegato, anche se già nel 2003 le linee guida dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), aderendo al concetto di malattia da HCV, precisavano che l'infezione da HCV va vista come una condizione patologica *di ampia competenza internistica, piuttosto che una malattia di stretta competenza epatologica*.¹⁸

Pertanto il nostro obiettivo di medici internisti, soliti ad affrontare situazioni polipatologiche anche complesse, è consistito nel preparare un volume di facile lettura, scritto da medici internisti e indirizzato a medici internisti. Abbiamo affidato la scrittura di ciascun capitolo a medici della FADOI, di cui conoscevamo il particolare interesse per l'argomento che avrebbero dovuto trattare. Abbiamo poi ritenuto utile seguire un percorso diverso da quello abituale delle linee guida, iniziando il Quaderno con il mettere in particolare evidenza la CM e suddividere in più capitoli l'illustrazione dei suoi meccanismi patogenetici e delle sue espressioni cliniche più frequenti, non soltanto per la sua stretta associazione con l'infezione da HCV, ma, anche e soprattutto, perché, come già accennato, in pieno accordo con Ferri *et al.*, riteniamo che questa malattia, tra quelle correlate all'infezione da HCV, offra le più fondate motivazioni per poter affermare che HCV è potenzialmente responsabile non solo di patologie di organo, ma anche di una malattia a carattere sistemico, di grande interesse per le competenze dei medici internisti.¹⁹

Successivamente vengono descritte le principali

Tabella 1. Sindrome da virus dell'epatite: la forza delle associazioni tra infezione da virus C e diverse malattie.

1. Associazione stringente	2. Associazione significativa	3. Associazione possibile	4. Associazione aneddotica
Epatite acuta	Linfoma non-Hodgkin	Aterosclerosi	
Epatite cronica	Gammopatie monoclonali	Sindrome di Sjögren	Poli/dermatomiosite
Cirrosi epatica	Glomerulonefriti	Prurito idiopatico	Panarterite nodosa
HCC	Porfiria cutanea tarda	Carcinoma pancreatico	Orticaria cronica
Crioglobulinemia mista	Tiroidite autoimmune	Neuropatia periferica	Psoriasi
	Tumore papillare della tiroide	Alveoliti	Ulcere corneali
	Diabete mellito tipo 2	Epatiti autoimmuni	
	Lichen planus		

1. L'agente eziologico è l'HCV, oppure il virus è rilevabile nella maggior parte dei pazienti;
2. L'HCV è rilevabile in una percentuale di pazienti significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale ma, con una distribuzione geografica eterogenea. Il suo ruolo potenziale è supportata da studi patogenetici;
3. Il ruolo dell'infezione da HCV è stata suggerito principalmente da studi di coorte;
4. Il ruolo dell'infezione da HCV è stata suggerito solo da alcune osservazioni aneddotiche.

Modificata da Ferri et al.⁵

manifestazioni extraepatiche, che non sono dovute alla crioglobulinemia.

A tutti gli autori abbiamo chiesto di dare, nell'ambito dell'argomento affidato, indicazioni di ordine terapeutico. Infatti è innegabile che la terapia ha sino ad oggi influito in maniera positiva nel condizionare l'*outcome* delle malattie da HCV, sia quelle epatiche sia quelle extraepatiche.

In uno studio prospettico multicentrico (Europa e Canada) su 530 pazienti con infezione cronica da HCV e fibrosi epatica avanzata (Ishak 4-6), seguiti per un periodo di 6,4-11, 4 anni (mediana=8,4 anni) dopo l'inizio della terapia con interferone (IFN), la mortalità per tutte le cause, la mortalità per patologia epatica e la mortalità correlata al trapianto sono state significativamente inferiori nel gruppo dei 192 pazienti (36%) che avevano realizzato una risposta virologica sostenuta, rispetto al gruppo dei *non responder*.²⁰

Il trattamento della patologia extraepatica da HCV può essere anche più complesso, articolandosi lungo tre percorsi: terapia eziologica (antivirale), patogenetica (immunosoppressori, ciclofosfamide, altri), patogenica/sintomatica (corticosteroidi, colchicina, altri). Ma numerosi effetti favorevoli associati a una risposta virologica sostenuta sono stati descritti dopo terapia con IFN-pegilato e ribavirina: riduzione della steatosi, minore incidenza di linfomi e più frequente regressione o remissione dei linfomi, riduzione del rischio di insulinoresistenza e di diabete mellito tipo 2, miglioramento della sfera cognitiva e dei difetti di perfusione miocardica, migliore evoluzione della patologia renale e cardiovascolare nei soggetti diabetici, ridotta incidenza di stroke, risoluzione della malattia crioglobulinemica.²¹

Abbiamo però chiesto di segnalare gli eventi patologici indesiderati, non infrequenti e spesso anche di rilevante entità, causati dalla terapia tradizionale delle malattie da HCV. È infatti noto a tutti che siamo in una fase di transizione verso una terapia delle malattie da HCV con i nuovi farmaci antivirali diretti più efficaci e più sicuri, verosimilmente capaci, per il loro meccanismo di azione, di eradicare l'infezione da HCV. Pertanto, quando potranno essere superate le problematiche di ordine organizzativo ed economico e potranno essere curati tutti gli infetti da HCV con una significativa riduzione del rischio di contagio delle persone non infette e quando sarà disponibile la profilassi vaccinale, che è prevista in tempi relativamente brevi, si potrà affermare che questo Quaderno ha soltanto un valore storico. Ce lo auguriamo vivamente.

Bibliografia

1. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, et al. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* 1990;46:423-41.
2. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, et al. B-cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev* 2007;7:114-20.
3. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group: multidepartment virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
4. Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999;31:369-76.
5. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis virus C syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol* 2015;7:327-43.
6. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, et al. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:26-34.
7. Fargion S, Piperno A, Cappellini MD, et al. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology* 1992;16:1322-6.
8. Ferri C, Baicchi U, LaCivita L, et al. Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest* 1993;23:851-5.
9. Giorgio R, Gargiulo A, Guida I, Nuzzo MG. Epatite C e aterosclerosi. In: XIV Congresso Regionale FADOI Campania. *Ital J Med* 2015;9(s1):10.
10. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014;20:3410-7.
11. Ferri C, Monti M, La Civita L, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993;82:3701-4.
12. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-4.
13. Okaiasu I, Fujiwara M, Hara Y, et al. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma: a study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 1995;76:2313-8.
14. Montella M, Crispo A, de Bellis G, et al. HCV and cancer: a case-control study in a high-endemic area. *Liver* 2001;21:335-41.
15. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:693-6.
16. Fiorino S, Chili E, Bacchi-Reggiani L, et al. Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2013;30:1-14.
17. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469-77.
18. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. Le manifestazioni extraepatiche del virus dell'epatite C: inquadramento e gestione clinica. Roma: AISF; 2003.
19. Kottlilil S, Wright M, Polis MA, Masur H. Treatment of hepatitis C virus infection: is it time for the internist to take the reins? *Ann Intern Med* 2014;161:443-4.
20. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
21. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1935-60.

Il virus C

Vincenzo Iovinella,¹ Giorgia Iovinella²

¹Responsabile Centri Prescrittori per i farmaci anti epatite B e C, Medicina Interna, P.O. San Paolo, PSP Loreto Crispi, ASL Napoli 1 Centro; ²Dottoranda in Chimica, Napoli, Italia

Cenni storici

Con la scoperta dei virus epatitici A, B, delta, si pensava che tutte le epatiti potessero essere ascritte a questi virus. Invece l'evidenza di nuove epatiti acute post-trasfusionali fece coniare il termine di epatite nonA-nonB. Con questa terminologia si voleva indicare quelle epatiti a trasmissione ematica che non erano identificate nelle epatiti da virus noto e, per circa 15 anni, nonostante gli sforzi dei ricercatori, non fu isolato un agente infettante che potesse spiegare queste forme di epatite. Solo nel 1988 i ricercatori statunitensi Daniel Bradley e Michael Houghton, dei *Centers for Disease Control (CDC)* di Atlanta, Georgia, utilizzando metodiche di ricerca basate sullo studio del materiale genetico presente nei sieri di soggetti affetti da epatite acuta nonA-nonB, sono risaliti ad un DNA virale che, successivamente, si è rilevato essere un RNA poi trasformato dalla trascrittasi inversa in DNA.^{1,2} Il riconoscimento dell'antigene ricombinante associato a un virus nonA-nonB trasmesso per via parenterale e denominato virus dell'epatite C o HCV ha quindi permesso di ricavare un polipeptide virale con cui realizzare test radioimmunologici e di immunoenzimatica capaci di legarsi ad anticorpi presenti nel siero di pazienti con epatite nonA-nonB acuta o cronica ma non presenti nel siero di soggetti normali o di pazienti affetti da epatite A o B. Il virus era così identificato, anche se è stato necessario attendere fino al 1996 per riuscire a fotografarlo (Figura 1).

Caratteristiche virali

L'HCV è un virus a RNA di polarità positiva, membro del genere *Hepacivirus*, che appartiene alla famiglia delle *Flaviviridae*. È un virus (Figura 2) del diametro di 55-65 nm dotato di un pericapside a composizione prevalentemente lipidica e di un capsidico icosaedrico contenente una molecola di RNA a filamento singolo con polarità positiva, lungo all'incirca 9600 nucleotidi. Il genoma alle estremità 5' e 3' contiene due regioni non codificanti e inoltre codifica per una singola poliproteina di 3000 amminoacidi. Nella poliproteina, che viene processata da proteasi virali e cellulari, si possono identificare due glicoproteine del pericapside, dette E1 ed E2, che possiedono regioni ipervariabili responsabili della grande variabilità antigenica del virus, e, oltre a queste, altre otto proteine. La proteina C è parte integrante del nucleocapside, NS1 e NS2 sono due proteine transmembrana, NS3 è una RNA elicasi e una proteasi, NS4A e NS4B sono cofattori della proteasi NS3, NS5A è una proteina di resistenza agli interferoni che si lega al recettore per fattore di necrosi tumorale e alla proteina chinasi R bloccando l'apoptosi e infine NS5B è la polimerasi virale.³⁻⁹

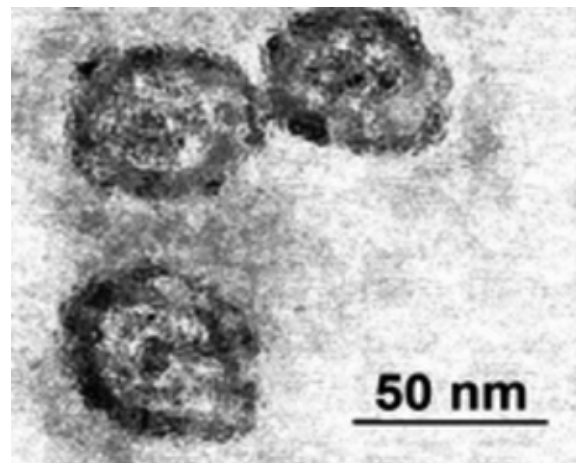


Figura 1. Morfologia del virus dell'epatite C.

Corrispondente: Vincenzo Iovinella, via A. Manzoni 146/a,
80123 Napoli, Italia.
Tel.: +39.339.7654135.
E-mail: dott.iovinella.epatologo@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution
NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Iovinella e G. Iovinella, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:5-9

I genotipi virali

La sequenza del genoma dell'HCV è estremamente eterogenea per l'assenza di attività correttiva da parte della replicasi virale, l'elevato livello di replicazione, e l'ampiezza della popolazione contagiata, per cui il virus è classificato in base all'analisi filogenetica molecolare delle sequenze virali. La classificazione più accettata per i genotipi del virus C è stata proposta da Simmonds nel 1993^{10,11} e mostra un albero a sei diramazioni principali numerate con i numeri arabi da 1 a 6, corrispondenti ai 6 genotipi dell'HCV. Ciascun genotipo è filogeneticamente suddiviso in diversi sottotipi, classificati in ordine alfabetico in base all'ordine della loro scoperta. I vari genotipi, se si considera il genoma completo, presentano differenze a livello del 30-35% dei nucleotidi, mentre i vari sottotipi (dello stesso genotipo) presentano tipicamente differenze a livello del 20-25% circa dei nucleotidi (anche se i sottotipi del genotipo 6 possiedono un grado di divergenza più marcato). Inoltre, negli individui contagiati, l'HCV circola e si comporta alla stregua di un insieme di popolazioni virali strettamente correlate ma distinte, che vengono denominate *quasispecie* ed il genotipo espresso dai soggetti infettati corrisponde a quello prevalente.^{12,13}

Epidemiologia

L'incidenza dell'epatite da virus HCV su scala mondiale non è ben conosciuta e ciò può dipendere dal fatto che l'infezione acuta è generalmente asintomatica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che 160 milioni di individui (circa il 3% della popolazione mondiale), siano contagiati con HCV. Sfortunatamente gli studi di prevalenza che provengono da molti Paesi sono di limitata importanza, perché spesso studiano solo un segmento di popolazione (donne gravide, donatori di sangue o ricoveri ospedalieri). Raramente gli studi prendono in considerazione l'intera popolazione. Tuttavia, si può dire che nella maggior parte dei Paesi dell'Africa, dell'America, dell'Europa e del Sud-Est asiatico, la popolazione presenta una prevalenza di anticorpi anti-HCV inferiore al 2,5%. Una prevalenza di anti-HCV pari al 2,5-4,9% è stata riscontrata nell'area del Pacifico; in Medio Oriente essa va dall'1% a più del 12%. Espresso in cifre assolute, la maggior parte delle persone con infezione da HCV del mondo vive nel Sud-Est asiatico e nell'area del Pacifico occidentale.

Nella maggior parte dei paesi europei la prevalenza del virus C nella popolazione generale è tra lo 0,5 ed il 2%.

La verifica della prevalenza in Italia, come nelle

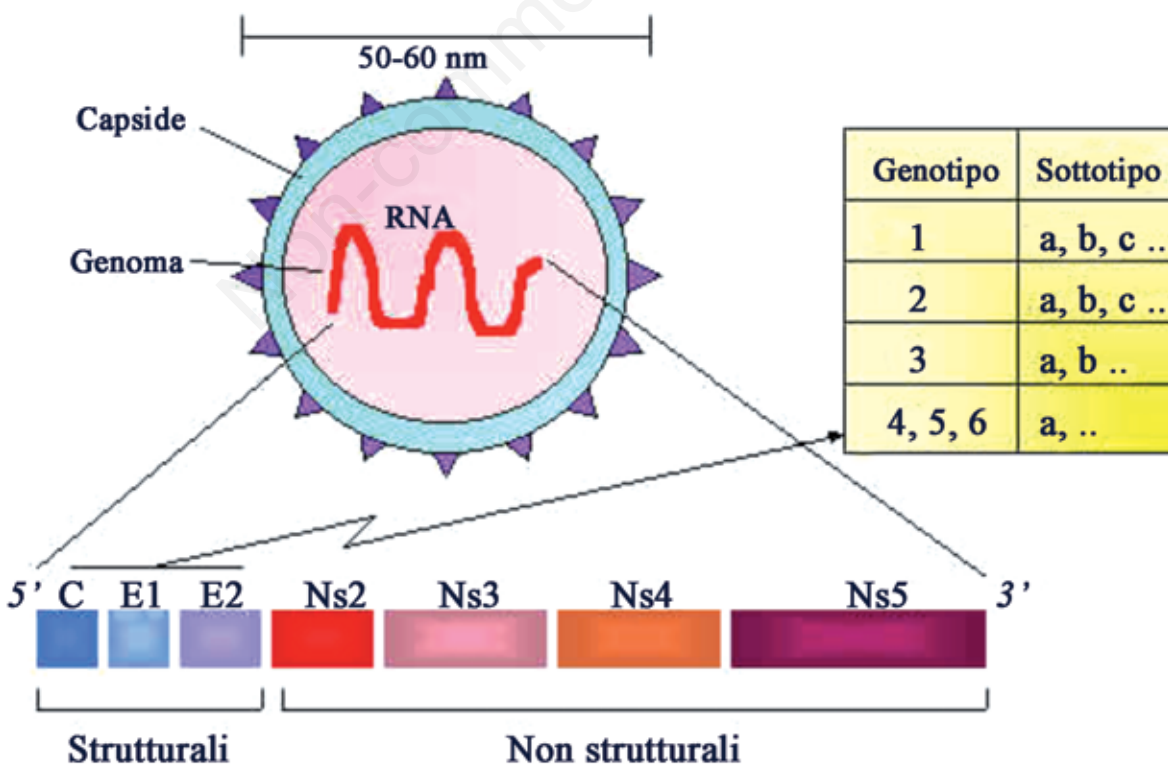


Figura 2. Rappresentazione schematica della struttura di virus dell'epatite C (modificata da: http://www.renalgate.it/edtna_hcv/Raccom_start.htm).

altre parti del mondo, è resa difficoltosa dalla mancanza di uno studio unico nazionale ma si basa su ricerche condotte solo su alcune aree geografiche italiane. Le stime attuali indicano una prevalenza di HCV-RNA nel 2-2,3% della popolazione corrispondenti a circa 1.300.000 pazienti (oltre il 70% con età superiore a 65 anni) con un gradiente geografico (prevalenza decrescente dal sud alle isole, al centro e al nord) e di età (prevalenza maggiore nei nati prima del 1950). I cirrotici HCV positivi sono stimati in circa 130.000-180.000 (circa il 78% con età superiore a 65 anni) di cui circa l'1-4% annuo vanno incontro ad epatocarcinoma.¹³

Vie di trasmissione

HCV si trasmette esclusivamente per via ematica, attraverso la via parenterale e parenterale inapparente. Prima della conoscenza diretta del virus la più efficace via di trasmissione era rappresentata dalle emotrasfusioni e dalle trasfusioni di emoderivati. Attualmente il sangue risulta essere più sicuro grazie alle nuove metodiche di screening con le quali si cerca direttamente il virus nelle sacche da trasfondere e per questo sono molto più specifiche e sensibili che in passato. Ciò ha consentito la riduzione del cosiddetto periodo *finestra* (il periodo che intercorre fra il contagio e la manifestazione della malattia) per cui i donatori sono selezionati in modo molto più accurato avendo di fatto ridotto la possibilità di contagio. Naturalmente oltre alle emotrasfusioni, che hanno rappresentato per anni la via più efficiente di trasmissione, oggi ve ne sono altre che potremmo definire più attuali: i) consumo di droga per via endovenosa; ii) esposizione legata a procedure mediche con strumentario non adeguatamente sterilizzato; iii) pratica sessuale tra persone ad elevata promiscuità (partner multipli): questo aumenta il rischio di contrarre vari tipi di malattie veneree, le cui lesioni mucose possono rappresentare la porta di ingresso per la trasmissione dell'epatite C; iv) tramite oggetti per la cura personale (rasoi, forbici, pettini, spazzole, limette, spazzolini da denti) che possono essere contaminati con sangue infetto che viene a contatto con microlesioni che si formano sulla cute e sulle mucose: tutti questi oggetti devono essere di uso personale; v) pratica di tatuaggi e piercing in ambienti non controllati; vi) gravidanza e parto (in rari casi la madre infetta può trasferire il virus al bambino durante il parto; questo rischio è maggiore nelle madri coinfecte con HIV).

Manifestazioni cliniche

Dopo il periodo di incubazione che varia da 2 settimane a 6 mesi, ma per lo più si restringe nell'ambito di 6-9 settimane, si ha la fase acuta dell'infezione da HCV che spesso è asintomatica e anitterica (in oltre i

2/3 dei casi). I sintomi, quando presenti sono caratterizzati da dolori muscolari, nausea, vomito, febbre, dolori addominali e, talvolta, ittero. Un decorso fulminante fatale si osserva assai raramente (0,1%). L'infezione acuta diventa cronica in un'elevata percentuale dei casi, stimata fino all'85%.

Studi prospettici hanno dimostrato che l'80% circa dei casi di epatite acuta C evolve in infezione cronica, e di questi il 20-30% sviluppa gravi complicanze come la cirrosi epatica a distanza di venti o trenta anni dall'infezione; l'1-5% di questi casi sviluppa carcinoma epatocellulare.¹⁴

Come già detto da Visconti e Nardi nel capitolo introduttivo, il virus HCV oltre alle manifestazioni epatiche è stato chiamato in causa in una varietà di patologie extraepatiche, che sono correlate all'infezione virale e che costituiscono la motivazione e il contenuto di questo Quaderno. È stato perciò coniato il termine *malattia (o sindrome) da HCV*,¹⁵⁻¹⁷ intendendosi con ciò che tale infezione deve essere interpretata come causa di una malattia sistemica, di ampia competenza internistica, piuttosto che come malattia di stretta competenza epatologica.

Secondo un recente studio, sarebbe possibile riscontrare almeno una manifestazione extraepatica nel 74% dei pazienti con infezione da HCV. Per alcune delle manifestazioni extraepatiche da HCV l'associazione è stretta, per altre è fortemente sospetta, anche se non definitivamente confermata, peraltro ancora solo suggestiva.

Diagnosi di cronicità

La diagnostica per il virus C si avvale della ricerca degli anticorpi per HCV, test di screening per l'identificazione dei soggetti che sono stati infettati dal virus C e, per i soggetti risultati positivi, ci si avvale di test virologici in reazione polimerasica a catena, l'HCV-RNA per la ricerca degli acidi nucleici virali.

Per i soggetti che risulteranno viremici ci sarà bisogno di un approfondimento diagnostico per valutare il genotipo virale e la stadiazione del danno epatico (fibrosi e cirrosi).

Al giorno d'oggi la biopsia epatica, *gold standard* per la diagnostica delle patologie epatiche, è riservata prevalentemente laddove ci troviamo in presenza di alterazione degli indici bioumorali di danno epatico senza una diagnosi attendibile; in alternativa è possibile utilizzare test non invasivi.

Il test non cruento, ripetibile e attualmente accettato dalla comunità scientifica internazionale come valida alternativa alla biopsia, sviluppato principalmente per la patologia epatica cronica da virus C, basato sulle onde ultrasonografiche, è rappresentato dalla *elastografia* ad impulsi, o più semplicemente *fibroscan*. Il fibroscan valuta la fibrosi del fegato misurandone la

sua durezza che viene espressa in kPa. Il dispositivo misura la rigidità di una sezione cilindrica tessuto epatico di 4 cm di lunghezza e di 1 cm di diametro che si trova ad una profondità di 2,5 cm al di sotto della superficie cutanea. Queste dimensioni sono all'incirca 100 volte maggiori di un campione biptico standard e dunque più rappresentative dell'intero parenchima, consentendo così di ridurre l'errore di campionamento. L'elastografia epatica ha fatto evidenziare una buona correlazione fra valori di elasticità del fegato e gli stadi di fibrosi secondo Metavir. I cut-off sono stati definiti per ciascuno stadio di fibrosi basandosi sulle curve ROC e tale correlazione non era influenzata in modo significativo né dalla steatosi né dalla attività di malattia. In sintesi per valori di *liver stiffness* al di sotto di 7 kPa è probabile che la fibrosi sia minima o assente, mentre quando tale valore è maggiore di 10 la fibrosi è probabilmente severa ed infine per valori superiori a 14 kPa si è in presenza di cirrosi.

I test biochimici per il rilevamento della fibrosi possono includere gli esami ematochimici routinariamente richiesti per gli epatopatici come la GOT, GPT, il tempo di protrombina, piastrine (APRI, rapporto AST/ALT, *Forns Index*) oppure quelli che comprendono solo marcatori indiretti di fibrosi epatica (FIBROTEST), quelli che includono solo marcatori diretti di fibrosi (ELF; MP3, Fibrospect II) e infine quelli che includono sia i marcatori diretti che indiretti di fibrosi (Hepascore, fibrometer).

L'importanza del genoma virale del virus dell'epatite C alla luce delle nuove terapie antivirali

La terapia delle epatiti croniche da virus C fino a poco tempo fa era basata sull'uso di interferone (IFN)

e IFN-pegilato in associazione con la ribavirina (RBV) che agivano, il primo stimolando la risposta del sistema immunitario contro il virus ed il secondo interferendo indirettamente sulla replicazione virale. Oggi stiamo vivendo una nuova era terapeutica: infatti la conoscenza del genoma virale ha permesso di creare farmaci ad azione antivirale diretta, che bloccano la replicazione virale. Infatti essi interferiscono con le varie porzioni del genoma virale che codificano per importanti proteine necessarie per la replicazione virale, inibendole (Figura 3).

Il genotipo virale resta tuttora fondamentale per la scelta terapeutica che va modulata, quindi, su tre parametri principali: il grado di fibrosi, viremia e genotipo virale.

Tali farmaci possono essere utilizzati con la precedente terapia con IFN-pegilato + RBV, in associazione tra loro ed in associazione in dose fissa con o senza RBV.

Bibliografia

1. Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology, 4th ed. New York: McGraw Hill; 2004, pp 551-2.
2. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 2009;51:939-48.
3. Kolykhalov AA, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Hepatitis C virus-encoded enzymatic activities and conserved RNA elements in the 3' nontranslated region are essential for virus replication in vivo. *J Virol* 2000;74: 2046-51.
4. Yasui K, Wakita T, Tsukiyama-Kohara K, et al. The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. *J Virol* 1998;72:6048-55.
5. Chang J, Yang SH, Cho YG, Hwang SB. Hepatitis C virus core from two different genotypes has an oncogenic potential but is not sufficient for transforming pri-

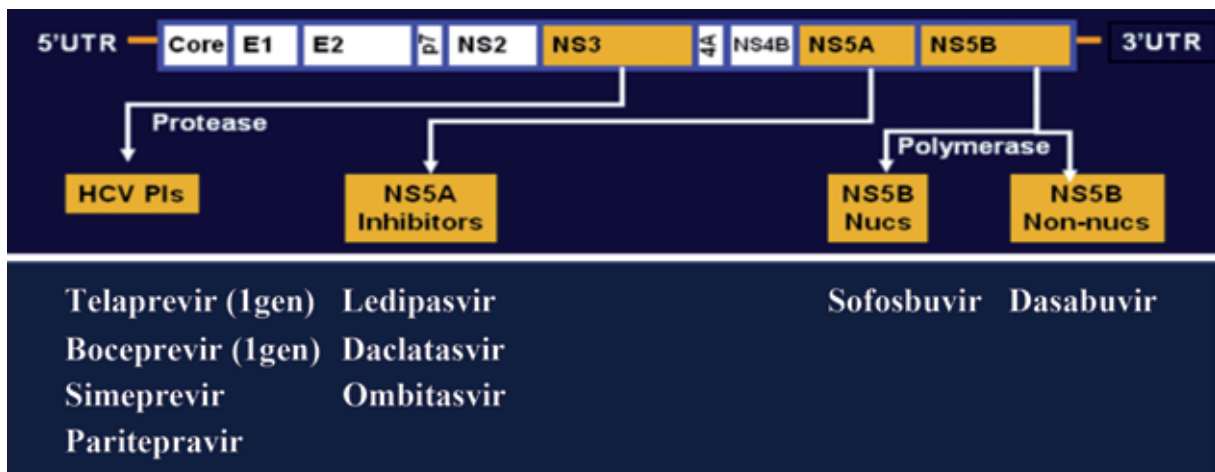


Figura 3. Nuovi farmaci ad azione antivirale diretta sul virus dell'epatite C.

- mary rat embryo fibroblasts in cooperation with the H-ras oncogene. *J Virol* 1998;72:30060-5.
6. Chen CM, You LR, Hwang LH, Lee YH. Direct interaction of hepatitis C virus core protein with the cellular lymphotoxin-beta receptor modulates the signal pathway of the lymphotoxin-beta receptor. *J Virol* 1997; 71:9417-26.
 7. Giannini CP, Fontana F. HCV core protein expression in human B cells lines does not significantly modify proliferative and apoptosis pathway. *J General Virol* 2002;83:1665-71.
 8. Deleersnyder V, Pillez A, Wychowski C, Blight K. Formation of native hepatitis C virus glycoprotein complexes. *J Virol* 1997;71:697-704.
 9. Lohmann V, Korner F, Herian U, Bartenschlager R. Biochemical properties of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase and identification of amino acid sequence motifs essential for enzymatic activity. *J Virol* 1997;71:8416-28.
 10. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31:54-60.
 11. Simmonds P, Alberti A, Halter HG, Bonino F. A proposed system for nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatol* 1994;19:1321-4.
 12. Stumpf MP, Pybus OG. Genetic diversity and models of viral evolution for the hepatitis C virus. *FEMS Microbiol Lett* 2002;214:143-52.
 13. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y. Interrelationship of blood transfusion, non A, non B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatol* 1990;12:671-5.
 14. Di Bisceglie AM, Order SE, Klein JL, Waggoner JG. The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:335-8.
 15. Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestation of HCV infection facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31:369-76.
 16. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C: MULTIVIRC Group. *Multidepartement Virus C. Arth Rheum* 1999; 42:2204-12.
 17. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis virus C syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol* 2015;7:327-43.

Crioglobuline, crioglobulinemie e sindromi crioglobulinemiche

Mario Visconti,¹ Antonio Salvio²

¹Primario emerito di Medicina Interna, ASL Napoli 1 Centro, Napoli; ²Medicina Interna e Malattie Infettive, Napoli, Italia

Definizione

Nel 1933 Wintrobe e Buell descrissero per la prima volta, in laboratorio, un fenomeno peculiare per cui le proteine sieriche di un paziente con mieloma multiplo a temperatura inferiore ai 37°C precipitavano o gelificavano per poi ritornare solubili dopo il riscaldamento del siero a temperature superiori a 37°C.¹

Alcuni anni dopo, nel 1947, Lerner e Watson definirono queste proteine crioprecipitabili con il termine di *crioglobuline*, costituite da immunoglobuline, associandole allora alla porpora e alla glomerulonefrite.²

La presenza di proteine crioprecipitabili nel siero dei pazienti definisce le *crioglobulinemie* mentre le manifestazioni cliniche, dovute alla precipitazione delle crioglobuline stesse o degli immunocomplessi da esse formati, concorrono a determinare le *sindromi crioglobulinemiche*.

Classificazione delle crioglobulinemie

Sulla base, quindi, della composizione del crioprecipitato sono state identificati tre tipi sierologici di crioglobulinemie: tipo I, II e III.

La crioglobulinemia tipo I è composta da immunoglobuline singole monoclonali (di solito immunoglobuline IgM o IgG) che mostrano raramente attività di fattore reumatoide (FR), cioè attività anticorpale nei confronti di altre immunoglobuline. La crioglobulinemia tipo II è composta da IgG policlonali e IgM monoclonali con attività di FR, mentre la crioglobulinemia tipo III è composta da IgG policlonali ed IgM policlonali con attività di FR.

Le crioglobulinemie di tipo II e III pertanto vengono definite *crioglobulinemie miste* (CM).

La crioglobulinemia mista di tipo II, detta anche essenziale, è la forma che più frequentemente si associa all'infezione da virus dell'epatite C (HCV).³ Il termine essenziale, però, sembrerebbe oggi improprio, alla luce delle recenti acquisizioni scientifiche e in particolare per la forte associazione con il virus C dell'epatite (HCV).^{4,5} In uno studio italiano su 231 pazienti con CM afferenti all'Unità reumatologica dell'Università di Pisa è stata documentata nel 92% dei casi la presenza nel siero di anti-HCV e nel 90% dei casi la positività della ricerca di HCV-RNA.⁶

Nell'ambito classificativo delle crioglobulinemie è possibile oggi riconoscere anche una forma di passaggio, definita crioglobulinemia mista tipo II-III. Infatti con metodiche di laboratorio ad alta sensibilità (*immunoblotting* o elettroforesi bidimensionale su gel di poli-acrilamide) le crioglobuline miste di tipo II frequentemente mostrano una composizione microeterogenea. In esse possono essere ritrovate IgM oligoclonali o una miscela di IgM policlonali e monoclonali e potrebbero rappresentare, pertanto, uno stadio evolutivo intermedio dal tipo III al tipo II di CM.⁷

La positività delle crioglobuline è fortemente condizionata dal comportamento metodologico; solo rispettando rigorosamente, nella fase preanalitica, la catena del caldo (prelievo, trasporto e centrifugazione a 37°C) e nella fase di conservazione e tipizzazione le relative regole, possiamo escluderne o confermarne la presenza.⁸

Il fenomeno della crioprecipitazione non ha trovato a tutt'oggi una chiara documentazione scientifica ed i meccanismi che sono alla base dello stesso non sono stati ancora chiaramente elucidati.

Nelle crioglobulinemie di tipo I esso sembra essere dovuto ad una caratteristica propria delle immunoglobuline monoclonali, legata all'integrità della loro struttura quaternaria. È noto, infatti, che i frammenti Fc e Fab delle immunoglobuline, quando vengono separati, perdono la capacità di precipitare a basse temperature. Nel caso delle crioglobulinemie tipo I la crioprecipitazione potrebbe essere dovuta a modificazioni della composizione amminoacidica o del contenuto in carboidrati delle catene leggere e pesanti delle immunoglobuline, con conseguente aumento della idrofobicità delle molecole e perdita della loro solubilità.

Corrispondente: Mario Visconti, Rampe S. Giovanni Maggiore 12, 80134 Napoli, Italia.
Tel.: +39.081.5515379.
E-mail: mario.visconti1@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Visconti e A. Salvio, 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:10-13

Viceversa nelle CM di tipo II e III la crioprecipitazione sembra essere legata più all'interazione fra le immunoglobuline che alle caratteristiche delle singole componenti immunoglobuliniche. Nelle crioglobulinemie miste IgG-IgM è l'IgM anti-IgG la specifica componente che determina la crioprecipitazione. Nessuna delle due globuline può crioprecipitare isolatamente, tuttavia la componente IgM si comporta come una crioglobulina incompleta, essendo in grado di crioprecipitare IgG di soggetti normali, mentre non si osserva crioprecipitazione quando la componente IgG è posta in reazione con una IgM normale.^{9,10}

Crioglobulinemie di tipo I

La crioglobulinemia (monoclonale) semplice o crioglobulinemia tipo I è caratterizzata, come detto, dalla presenza nel siero di un isotipo o di una sottoclasse di Ig, che precipitano reversibilmente al di sotto dei 37°C. La prevalenza non è nota. Questa malattia sierologica si associa quasi sempre ad alcune malattie ematologiche, in particolare delle cellule B quali il mieloma multiplo, la macroglobulinemia di Waldenström, o la leucemia linfocitica cronica.

La crioglobulinemia tipo I è spesso asintomatica, anche se i pazienti possono sviluppare acrocianosi, emorragia retinica, fenomeno di Raynaud e trombosi arteriosa, sintomi questi espressione di una sindrome da iperviscosità, secondaria agli elevati livelli di crioglobuline monoclonali. Il crioprecipitato nella crioglobulinemia tipo I è di solito formato da IgG o IgM, anche se sono stati osservati raramente casi di crioprecipitazione di IgA e, ancora più eccezionalmente, di catene leggere proteiche. Le crioglobuline tipo I si associano all'assenza del FR e non attivano facilmente il complemento. La composizione delle Ig viene determinata di solito con la semplice diffusione in un gel di agarosio o con l'immunolettroforesi a 37°C per evitare la precipitazione e la perdita delle crioglobuline durante le operazioni.⁷

Crioglobulinemie miste tipo II e tipo III

Di particolare interesse clinico è la CM definita anche *vasculite leucocitoclastica*, caratterizzata dal deposito di immunocomplessi crioprecipitati nelle pareti dei vasi sanguigni di medie dimensioni e, più spesso, quelli di piccole dimensioni.

È per definizione una malattia rara multisistemica da immunocomplessi, in cui l'antigene è una IgG e l'anticorpo una IgM, mono (tipo II) o policlonale (tipo III), con attività di FR (cioè anti-IgG) capaci di attivare il complemento, soprattutto della fase precoce (C₄). In tal modo si determina una ridotta solubilizzazione degli immunocomplessi con alterata *clearance*

da parte dei macrofagi. Tutto ciò favorisce il loro intrappolamento nel letto vascolare e la loro deposizione nei tessuti, con conseguente reazione infiammatoria. I depositi immuni negli organi bersaglio hanno la stessa composizione del crioprecipitato sierico.^{11,12}

Cenni di epidemiologia e di clinica delle crioglobulinemie miste

Non esistono dati del tutto attendibili circa la prevalenza della CM. Ciò è dovuto a più cause: i) l'elevata frequenza (50% circa), con cui si riscontrano crioglobuline a bassa concentrazione nei soggetti con infezione da HCV, mentre solo una parte di essi sviluppa un quadro clinico compatibile con una sindrome crioglobulinemica; ii) la variabilità delle manifestazioni cliniche della sindrome crioglobulinemica, perché l'impegno di un gran numero di organi o apparati può sovrapporsi alla classica triade dei sintomi di base, costituita da astenia, porpora e artralgie; talora invece l'impegno di un solo organo o apparato può costituire un'espressione patologica prevalente o apparentemente isolata; in tal caso il paziente può far riferimento a differenti specialisti rendendo difficile una valutazione epidemiologica corretta della malattia (Figura 1);¹³ iii) le differenze dei dati epidemiologici rilevati nelle diverse aree geografiche e condizionati dal genotipo virale, da fattori genetici e da fattori ambientali.

La malattia è più comune nel Sud rispetto al Nord dell'Europa o al Nord America. Si può ritenere che in Italia la prevalenza della CM sia di circa 1/100.000 abitanti; in una casistica monocentrica di 250 pazienti la malattia ha interessato maggiormente il sesso femminile (rapporto F/M=3/1) e l'età adulta (età media di insorgenza=54±31 anni con range di 29-72 anni).¹³

Le principali manifestazioni cliniche e la loro prevalenza rilevata in tale casistica sono riportate nella Figura 2.¹⁴ Esse verranno descritte nei loro aspetti specifici nei successivi capitoli di questo Quaderno. Qui ci interessava far rilevare in modo più evidente, anche con il supporto di dati numerici, quanto è stato già più volte affermato circa l'estremo polimorfismo della sindrome crioglobulinemica.

Nella Tabella 1 sono invece riportati i dati sierologici relativi ai medesimi 250 pazienti. Anche i dati sierologici saranno esposti in forma ampia in altri capitoli, allo scopo soprattutto di indicare la loro rilevanza per la diagnosi della CM e la loro eventuale correlazione con la gravità della malattia.¹³

Da quanto su accennato appare evidente che, oltre che sui dati epidemiologici, è difficile esprimersi sulla storia naturale e sulla prognosi della CM. Per tale motivo non ci sorprende che l'articolo, già citato nell'introduzione di questo Quaderno, sull'aumento del rischio di morte causato dalle manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV riporti solo i dati rela-

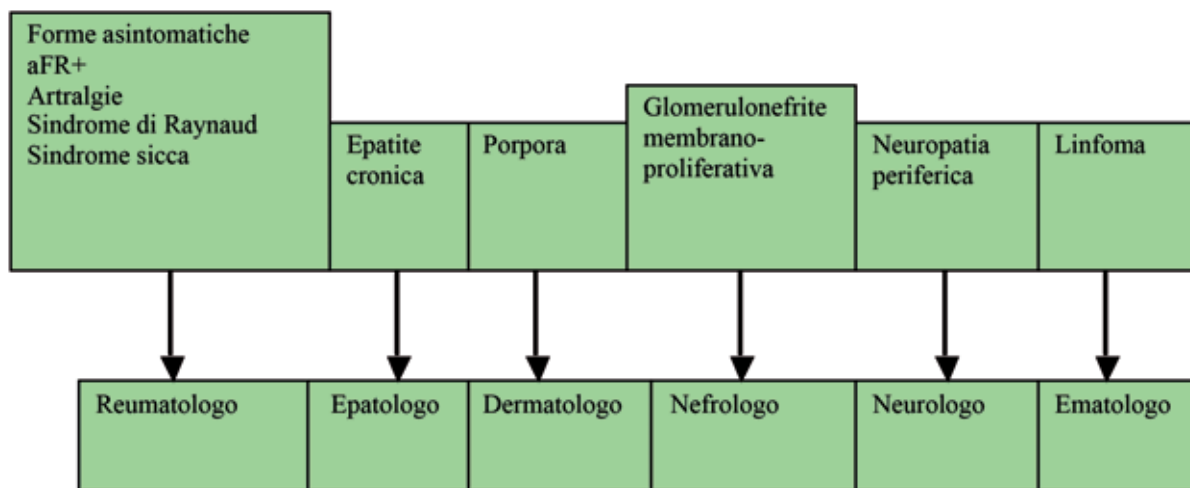


Figura 1. Specialisti di malattie di organi o di apparati, cui frequentemente si rivolgono pazienti affetti da crioglobulinemia mista con una manifestazione clinica prevalente o apparentemente isolata. Modificata da Ferri, 2008.¹³

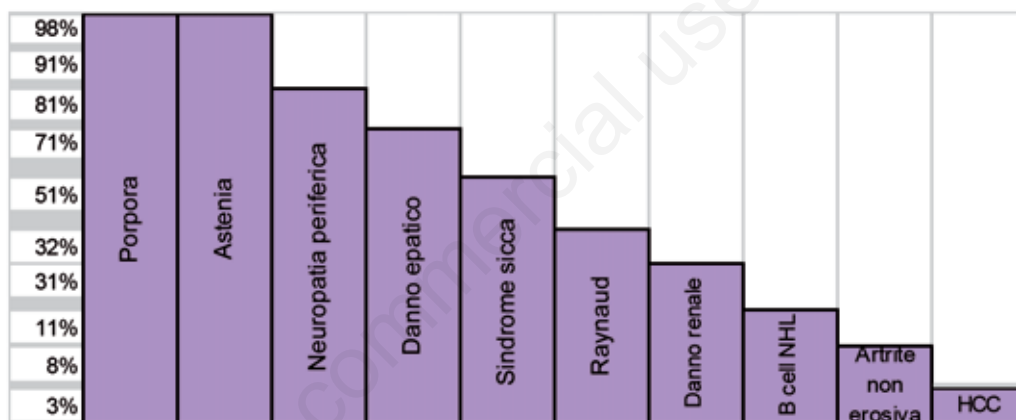


Figura 2. Frequenza delle manifestazioni cliniche in 250 pazienti con crioglobulinemia mista (dati ricavati da Ferri, 2008¹³). NHL, linfoma non-Hodgkin; HCC, carcinoma epatocellulare.

Tabella 1. Alterazioni sierologiche in 250 pazienti con crioglobulinemia mista.

Criocrito, media±DS %	4,4±12
CM tipo II/CM tipo III	2/1
C3, media±DS mg/dL (VN=60-130)	93±30
C4, media±DS mg/dL (VN=20-55)	10±12
Anticorpi anti-nucleo	30%
Anticorpi anti-mitocondrio	9%
Anticorpi anti-muscolo liscio	18%
Anticorpi anti-ENA	8%

DS, deviazione standard; CM, crioglobulinemia mista; VN, valori normali. Dati ricavati da Ferri, 2008.¹³

tivi a singole manifestazioni che possono caratterizzare anche la sindrome crioglobulinemica, ma non i dati relativi alla malattia come tale.¹⁴

Conclusioni

Con questo capitolo abbiamo voluto riferire in modo sintetico le principali proprietà delle crioglobuline, delle crioglobulinemie e delle sindromi crioglobulinemiche, aprendo la strada a coloro che hanno scritto i successivi capitoli per evitare che essi fossero costretti a ritornare una o più volte su aspetti comuni a molti argomenti, che saranno oggetto della loro trattazione.

Bibliografia

1. Wintrobe M, Buell M. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933;52:156-65.
2. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins; unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci* 1947;214:410-5.
3. Agnello V, De Rosa F. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004;40:341-52.
4. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990;162:569-70.
5. Abel G, Zhang QX, Agnello V. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia (review). *Arthritis Rheum* 1993;36:1341-9.
6. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355-74.
7. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins (review). *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
8. Ruggeri M, Brusca I, Bottan F, et al. Linee guida nella ricerca delle crioimmunemie. *RIMeL/IJLaM* 2010;6:1-4.
9. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias. QJM* 1995;88:115-26.
10. Invernizzi F. Type II and III mixed cryoglobulinemias, rheumatoid factors, hepatitis C virus. *Semin Clin Immunol* 1993;6:21-37.
11. Lunel F, Musset L, Cacoub P et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291-300.
12. Pawlotsky J, Mustapha B, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-8.
13. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:25.
14. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469-77.

Patogenesi

Alfonso Ilardi

Medicina Interna 1, A.O.R.N. Antonio Cardarelli, Napoli, Italia

Introduzione

La crioglobulinemia mista (CM) può affiorare nel corso di disordini di varia natura, sia infettiva che non infettiva.

Nell'ambito dei primi, l'associazione prevalente è con l'infezione da virus dell'epatite C (HCV), membro della famiglia *Flaviviridae*, genere *Hepacivirus*.¹

La molecola di RNA, che costituisce il genoma virale, ha una lunghezza di 9,6 kilobasi e codifica per una proteina unica, costituita da circa 3000 aminoacidi. Dal clivaggio di quest'ultima si generano 10 proteine virali, distinte in strutturali [E1, E2 e *core protein* (CP)] e non-strutturali (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).²

È stato ampiamente documentato che alcune di queste proteine sono in grado di interferire con le risposte immunitarie dell'ospite, al fine di eludere i meccanismi di riconoscimento/eliminazione del virus (Figura 1).

Tale strategia di difesa, se da un lato favorisce la perpetuazione dell'infezione, dall'altro sollecita l'espansione di alcuni subset linfocitari e la selezione di cloni auto-reattivi, presupposto immunobiologico dei differenti profili di CM.^{3,4}

Una CM, sia pure variabile in termini quantitativi, è riscontrabile nel 40-60% dei pazienti HCV-positivi, ma di questi solo il 10-15% svilupperà la tipica sindrome crioglobulinemica.⁵

A ciò si aggiunge, in termini di prevalenza, un'estrema eterogeneità geografica: la sindrome crioglobulinemica è più frequente nei paesi del bacino Mediterraneo e alquanto rara nei Paesi del nord Europa; ciò lascia presumere che l'intervento di altri fat-

tori, genetici e/o ambientali, sia essenziale per il suo affioramento clinico.⁶

Linfotropismo del virus C

Le proprietà linfotrope oltreché epatotrope delle particelle virali sono note da tempo, supportate dal riscontro di una replicazione virale, in atto o latente, nei linfociti periferici di pazienti con epatite o vasculite crioglobulinemica HCV-correlate. Il medesimo linfotropismo lascia intravedere la possibilità da parte del virus di interferire con le funzioni del sistema immunitario, al fine di *distrarre* e *depotenziare* i normali meccanismi di *clearance* immunologica.^{7,8}

Quest'azione immuno-evasiva coinvolge entrambi i bracci del sistema immunitario: l'immunità innata [interferone (IFN), NK e cellule NK-T] e l'immunità specifica acquisita (cellule CD4⁺ e CD8⁺). In particolare, le citochine elaborate dalle cellule CD4⁺ aumentano la produzione di anticorpi da parte delle cellule B, e attivano le cellule CD8⁺ specifiche per le cellule infettate.⁹ Nello scimpanzé, in corso di infezione acuta, la comparsa delle risposte CD4⁺ è associato con un sostanziale decremento della viremia e l'accumulo di cellule CD4⁺ nel fegato sembra essenziale per la *clearance* delle particelle virali.¹⁰ Ne consegue che, senza cellule CD4⁺, l'induzione di nuove risposte immunitarie è compromessa e la memoria citotossica linfocitaria non può essere preservata.¹¹

Nell'azione interferente esercitata dal virus nell'organismo ospite, una posizione privilegiata viene riconosciuta a due proteine strutturali, la CP e la proteina E2, quest'ultima presente nel mantello lipoproteico che avvolge il nucleocapside¹² (Figura 1).

La proteina E2 è in grado di legarsi ad una delle due anse extracellulari (*large extracellular loop*) della tetraspanina CD81, una proteina di 236 aminoacidi, espressa alla superficie della maggior parte delle cellule, con l'eccezione dei globuli rossi e delle piastrine.⁹ È stato postulato che l'interazione E2-CD81 promuova la penetrazione delle particelle virali, elicitando risposte cellulari adattative.¹³

In particolare, l'interazione E2-CD81 alla superficie delle cellule dendritiche riduce la secrezione di IFN- α , alterandone la maturazione, la proliferazione e la sopravvivenza.¹⁴ Il medesimo stimolo induce le

Corrispondente: Alfonso Ilardi, Medicina Interna 1, A.O.R.N. Antonio Cardarelli, via Antonio Cardarelli 9, 80131 Napoli, Italia.
E-mail: alfonsoilardi@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Ilardi, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:14-18

cellule T a secernere la β -chemochina RANTES (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*) che, interagendo alla superficie delle cellule dendritiche con il recettore chemochinico R5, ne previene la migrazione dai tessuti infetti ai linfonodi, alterando il priming T-cellulare.¹⁵

Nel flusso di queste interferenze immunitarie, si inserisce anche l'azione immunomodulatoria della CP, in grado di sopprimere la responsività T-linfocitaria attraverso l'interazione con il recettore del complemento gC1qR. Questo legame, che mima quello del ligando naturale, il C1q, induce l'espressione di molecole di segnale negative nelle cellule T CD4⁺, contrastandone la proliferazione.¹⁶ *In vivo*, quest'azione immunomodulatoria potrebbe essere favorita dagli IC circolanti contenuti nella CP.¹⁷

La tetraspanina CD81 è ampiamente espressa anche alla superficie dei linfociti B, come parte di un complesso proteico di membrana (CD81-CD21-CD19-Leu13);^{18,19} è stato ipotizzato che l'engagement combinato, da parte delle cellule che presentano l'antigene, di uno di questi componenti del complesso proteico e del recettore delle cellule B (BCR) possa abbassare la soglia di attivazione dei linfociti.²⁰ Il medesimo effetto può essere ottenuto se la stimolazione antigene-specifica è congiunta a quella del complemento (CD21-mediata).³

Alcune osservazioni lasciano intravedere la possibilità di attivazione delle cellule B *naïve* con una mo-

dalità antigene-indipendente in seguito al reclutamento della tetraspanina CD81 da parte delle proteine dell'envelope virale.²¹ Questa modalità di attivazione potrebbe promuovere l'espansione policlonale di cellule B autoreattive e l'acquisizione di una memoria sierologica a lungo termine che consente il mantenimento duraturo di livelli costanti di plasmacellule ed anticorpi.²²

Interessante è il rilievo che le cellule B attivate attraverso la CD81 sovra-esprimano in superficie il recettore chemochinico CXCR3. I ligandi corrispondenti (CXCL9, CXCL10 e CXCL11) sono prodotti in grande quantità dagli epatociti in corso di infezione HCV e potrebbero stimolare la migrazione verso il fegato delle cellule che espongono in superficie il recettore.²³ Indagini immunoistochimiche hanno documentato che linfociti T e B tendono ad accumularsi negli spazi portali, organizzandosi in strutture simil-follicolari (foci), costituite principalmente da cellule B, circondate da T-cellule. All'interno di questi foci, sono evidenziabili dei centri germinativi, dove si verifica l'attivazione, la proliferazione, la differenziazione, la maturazione delle cellule B e la produzione di anticorpi.²⁴

La proliferazione di piccoli linfociti B è stata osservata anche nel midollo osseo, con formazione di noduli para- e inter-trabecolari. Quartuccio e coll.²⁵ anno descritto due distinti pattern di espansione B-cellulare nel midollo di 55 pazienti con sindrome crioglobulinemica

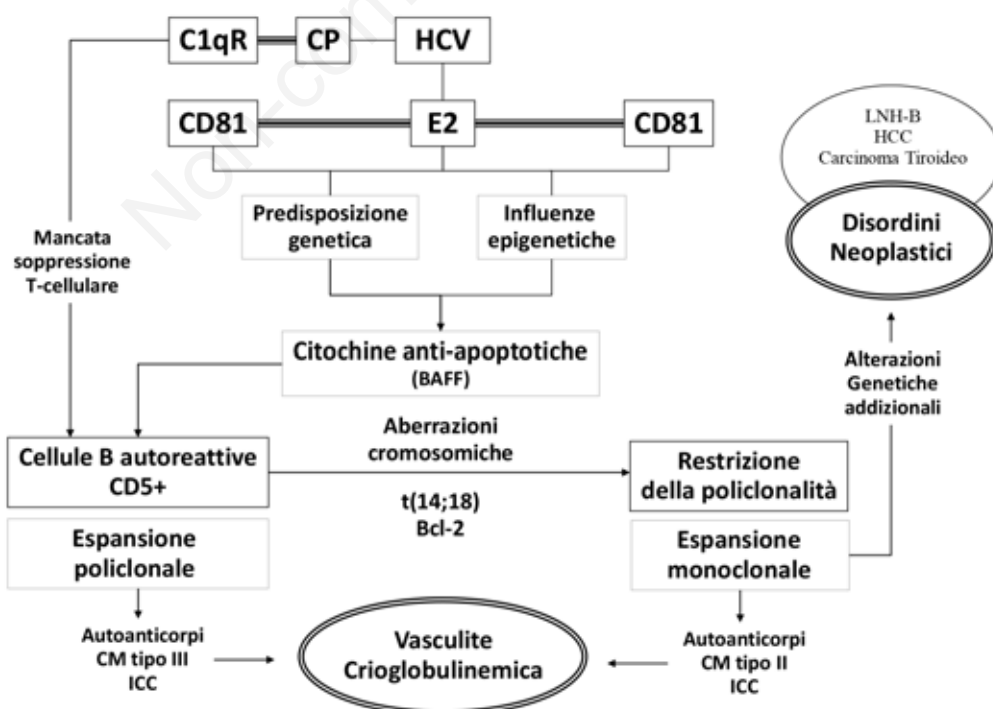


Figura 1. Eziopatogenesi della crioglobulinemia mista e dei disordini correlati.

da CM tipo II: un pattern policlonale nel 40% dei casi, un pattern monoclonale nel restante 60%. Quest'ultimo aumentava il rischio di glomerulonefrite di circa 10 volte rispetto al pattern policlonale.

Nel complesso gli elementi che compongono gli infiltrati epatici e midollari pur essendo indistinguibili da quelli della leucemia linfocitica cronica a cellule B e dell'immunocitoma, mostrano un comportamento indolente, caratterizzato, rispetto ai linfomi, da una bassa capacità replicativa.²⁶ Tale comportamento giustifica l'adozione dell'acronimo MLDUS (*monotypic lymphoproliferative disorder of undetermined significance*) per designare questo tipo di disordine, lasciando intravedere la necessità di eventi aggiuntivi, mutazionali ad esempio, perché possa realizzarsi la trasformazione in linfoma.

In termini di specificità immunologica, le immunoglobuline (Ig)G policlonali rappresentano la risposta del sistema immunitario alla CP virale. Per contro la produzione di IgM-RF sarebbe dovuta all'attivazione ed alla successiva espansione di cellule B CD5⁺ (Figura 1). Questo specifico cluster di differenziazione è presente alla superficie delle cellule T e, alla nascita, sulla maggior parte delle cellule B. Tuttavia, nelle epoche successive della vita, tale proteina può essere ritrovata anche su un subset di cellule B IgM-secerenti, chiamate cellule B-1, potenzialmente auto-reattive e designate come cellule B-1a per differenziarle dalle cellule B1-CD5⁻ (cellule B1b).²⁷

La proteina accessoria CD5 avrebbe la proprietà di mitigare i segnali attivanti trasmessi dal BCR, cosicché le cellule B-1a possano essere attivate soltanto da stimoli molto forti (come le proteine batteriche), ma non dalle normali proteine tissutali.²⁸

L'interazione della CP con il gC1qR renderebbe le cellule T incapaci di sopprimere la produzione di fattore reumatoide (FR) da parte dei cloni B-cellulari autoreattivi (Figura 1). Tuttavia non è da escludere che, analogamente a quanto si verifica in corso di altre condizioni autoimmunitarie, si realizzi una disregolazione dell'apoptosi che in condizioni fisiologiche garantisce uno stretto controllo di quelle cellule B che esprimono in superficie BCR *anti-self*.

Le citochine appartenenti alla *tumor necrosis factor-family* giocano un ruolo importante nell'omeostasi linfocitaria e tra queste, il BAFF (*B cell-activating factor*) sembrerebbe implicato nel regolare maturazione, proliferazione e sopravvivenza dei linfociti B periferici.^{29,30} I livelli plasmatici di tale citochina appaiono elevati in corso di lupus sistemico eritematoso, artrite reumatoide e sindrome di Sjögren,³¹ e alcuni modelli sperimentali hanno documentato che un eccesso di BAFF rappresenti un fattore protettivo per i cloni cellulari auto-reattivi (Figura 1).

Nella CM tipo III, le cellule CD5⁺ sono la fonte principale di IgM-RF. Tuttavia è ipotizzabile che, per

effetto della cronica stimolazione, si realizzi l'affioramento di un clone dominante, che produce una IgM-RF monoclonale.

Questa *restrizione della policlonalità* è sierologicamente documentabile attraverso l'impiego dell'immunoblotting o dell'elettroforesi su gel di poliacrilamide. Con tali metodologie, la CM tipo II mostra frequentemente una composizione microeterogenea; possono cioè essere rilevate IgM oligoclonali o una miscela di IgM policlonali e monoclonali. Questo particolare subset sierologico, chiamato CM tipo II-III, rappresenterebbe lo stadio di transizione dalla policlonalità della CM tipo III alla monoclonalità della CM tipo II.

Speculativamente il viraggio verso la monoclonalità potrebbe essere promosso dalla stessa *spinta repressiva*. In un numero rilevante di pazienti con infezione da virus C, sono state evidenziate aberrazioni cromosomiche, la cui distribuzione è intuitivamente disomogenea nell'ambito di una popolazione policlonale. In particolare, la traslocazione t(14;18) determina l'attivazione del proto-oncogene Bcl-2: le alterazioni funzionali, indotte dalla sovraespressione di quest'ultimo, possono tradursi in sollecitazioni anti-apoptotiche, capaci di prolungare la sopravvivenza di uno specifico clone (Figura 1).

La crioprecipitazione e il danno tissutale

I meccanismi della crioprecipitazione non sono ancora chiaramente definiti. Appare tuttavia evidente che la temperatura non è l'unico fattore condizionante la solubilità delle crioglobuline, sebbene l'esposizione al freddo indubbiamente favorisca il fenomeno a livello dei segmenti distali degli arti. Al contrario, una diminuzione della solubilità temperatura-correlata è oggettivamente più difficile da spiegare nei casi in cui si realizzi la compromissione di organi interni.³²

In generale, la solubilità delle proteine dipende da una molteplicità di fattori, come la concentrazione, l'idrofobicità, le dimensioni e la carica di superficie; ma dipende anche dal pH e dall'assetto elettrolitico. In questo senso, le alterazioni delle concentrazioni del calcio e del cloro a livello dell'interstizio renale potrebbero avere ripercussioni importanti sulla conformazione sterica delle proteine. Ma anche un relativo aumento di aminoacidi idrofobici e/o un decremento dei residui di tirosina e di acido sialico potrebbero rappresentare importanti fattori condizionanti la perdita/riduzione di solubilità.

Tali considerazioni sembrano tuttavia avere un peso maggiore nella crioglobulinemia di tipo I, laddove nella CM, soprattutto nel tipo II, la crioprecipitazione appare legata più all'interazione fra immunoglobuline, - e al conseguente riarrangiamento intramolecolare, - che alle caratteristiche delle singole componenti immunoglobuliniche.

Sansonno e coll.¹⁷ hanno documentato la presenza della CP nei crioprecipitati di pazienti con CM tipo II. Le IgG policlonali incluse mostravano una reattività specifica per la CP ed erano a loro volta legate, attraverso il Frammento cristallizzabile, alle IgM-RF. Tuttavia la crioprecipitazione appariva direttamente correlata alla concentrazione delle IgG anti-core.

Si può pertanto presumere che la formazione del crioprecipitato sia strettamente dipendente dal legame delle IgG con l'antigene in presenza di IgM-RF, ovvero che l'acquisizione di proprietà crioprecipitanti da parte delle IgM-RF (crioglobuline incomplete) sia secondaria ai cambi conformazionali indotti dal legame con le IgG anti-core.

Nella patogenesi del danno tissutale, invece, l'attivazione del Complemento assume un ruolo assolutamente critico. Una volta che gli IC si sono costituiti, è necessario che le crioglobuline intercettino il fattore C1q che, interagendo con recettori specifici per i domini globulari della molecola, espressi alla superficie dell'endotelio, innescerebbe le reazioni bioumorali che danneggiano la superficie endoteliale.³³

Tuttavia questa ipotesi non spiega in modo soddisfacente il profilo istopatologico di alcune lesioni d'organo associate come, ad esempio, quello della glomerulonefrite membranoproliferativa. Quest'ultima, rispetto alla forma idiopatica, si caratterizza per la presenza di pseudotrombi endoluminali (costituiti dai depositi subendoteliali PAS positivi di crioglobuline che occludono il lume capillare), con l'associazione, in circa 1/3 dei casi, di una vasculite dei piccoli e medi vasi renali, caratterizzata da necrosi fibrinoide della parete arteriolare con infiltrato linfocitario perivascolare.³⁴

La possibilità degli immunocomplessi di superare lo sbarramento endoteliale presuppone che le loro dimensioni siano sufficientemente piccole da sfuggire alla captazione reticoloendoteliale, ma sufficientemente grandi da frenarne il transito attraverso le pareti vascolari. Sulla base di queste considerazioni la lesività delle crioglobuline potrebbe essere dovuta, almeno in parte, alla formazione di immunocomplessi in zona di leggero eccesso antigenico (immunocomplessi di classe II). A differenza degli immunocomplessi di classe I, che per effetto delle loro piccole dimensioni possono superare il *filtro* subendoteliale, gli immunocomplessi di classe II tendono più facilmente ad imbrigliarsi nel subendotelio, attivando quella cascata di reazioni che, attraverso il reclutamento leucocitario, promuovono il danno tissutale.³⁵

Conclusioni

La CM è riconducibile ad un'alterazione della risposta immunitaria indotta da alcuni costituenti proteici del virus dell'epatite C. La proliferazione,

stimolata e non adeguatamente controllata, dei linfociti B autoreattivi dell'ospite favorisce la produzione di auto-anticorpi, tra cui il fattore reumatoide, e la formazione di Immunocomplessi crio- e non crioprecipitabili. Il deficit virus-indotto dei processi di citosoppressione e/o l'aumentata espressione di citochine ad azione anti-apoptotica potrebbero successivamente restringere il numero dei cloni autoreattivi. In questa fase, la sovrapposizione di eventi mutazionali può accelerare le spinte replicative, arricchendo il corteo delle manifestazioni CM-correlate con la possibile comparsa di disordini neoplastici, come il linfoma non-Hodgkin a cellule B.

Bibliografia

- Persico M, De Marino FA, Di Giacomo Russo G, et al. Prevalence and incidence of cryoglobulins in hepatitis C virus-related chronic hepatitis patients: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:884-8.
- Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:453-63.
- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol* 2015;7:327-43.
- Shoukry NH, Cawthon AG, Walker CM. Cell-mediated immunity and the outcome of hepatitis C virus infection. *Annu Rev Microbiol* 2004;58:391-424.
- Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1337-45.
- Ghinoi A, Mascia MT, Puccini R, Ferri C. Manifestazioni autoimmuni e linfoproliferative HCV-correlate: l'esempio della crioglobulinemia mista crioglobulinemia HCV-correlata. *G Ital Nefrol* 2004;21:225-37.
- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
- Koziel MJ. Cellular immune responses against hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2005;41:S25-31.
- Fénéant L, Levy S, Cocquerel L. CD81 and hepatitis C virus (HCV) infection. *Viruses* 2014;6:535-72.
- Shoukry NH, Cawthon AG, Walker CM. Cell-mediated immunity and the outcome of hepatitis C virus infection. *Annu Rev Microbiol* 2004;58:391-424.
- Shedlock DJ, Shen H. Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memory. *Science* 2003;300:337-9.
- Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938-41.
- Marsh M, Helenius A. Virus entry: open sesame. *Cell* 2006;124:729-40.
- Zhang S, Kodys K, Babcock GJ, Szabo G. CD81/CD9 tetraspanins aid plasmacytoid dendritic cells in recognition of hepatitis C virus-infected cells and induction of interferon-alpha. *Hepatology* 2013;58:940-9.
- Nattermann J, Zimmermann H, Iwan A, et al. Hepatitis C virus E2 and CD81 interaction may be associated with altered trafficking of dendritic cells in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;44:945-54.

16. Kittlesen DJ, Chianese-Bullock KA, Yao ZQ, et al. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. *J Clin Invest* 2000;106:1239-49.
17. Sansonno D, Lauletta G, Nisi L, et al. Non-enveloped HCV core protein as constitutive antigen of cold-precipitable immune complexes in type II mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 2003;133:275-82.
18. Fearon DT, Carter RH. The CD19/CR2/TAPA-1 complex of B lymphocytes: linking natural to acquired immunity. *Annu Rev Immunol* 1995;13:127-49.
19. Takahashi S, Doss C, Levy S, Levy R. TAPA-1, the target of an antiproliferative antibody, is associated on the cell surface with the Leu-13 antigen. *J Immunol* 1990;145:2207-13.
20. Carter RH, Fearon DT. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes. *Science* 1992;256:105-7.
21. Rosa D, Saletti G, De Gregorio E, et al. Activation of naive B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:18544-9.
22. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science* 2002;298:2199-202.
23. Helbig KJ, Ruskiewicz A, Semendric L, et al. Expression of the CXCR3 ligand I-TAC by hepatocytes in chronic hepatitis C and its correlation with hepatic inflammation. *Hepatology* 2004;39:1220-9.
24. Murakami J, Shimizu Y, Kashi Y, et al. Functional B cell response in intrahepatic lymphoid follicles in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;30:143-50.
25. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, et al. Bone marrow B-cell clonal expansion in type II mixed cryoglobulinaemia: association with nephritis. *Rheumatology* 2007;46:1657-61.
26. Monteverde A, Sabattini E, Poggi S, et al. Bone marrow findings further support the hypothesis that essential mixed cryoglobulinemia type II is characterized by a monoclonal B-cell proliferation. *Leuk Lymphoma* 1995;20:119-24.
27. Berland R, Wortis HH. Origins and functions of B-1 cells with notes on the role of CD5. *Annu Rev Immunol* 2002;20:253-300.
28. Gupta R, Jain P, Deo SVS, Sharma A. Flow cytometric analysis of CD5+ B cells: a frame of reference for minimal residual disease analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2004;121:368-72.
29. Thien M, Phan TG, Gardam S, et al. Excess BAFF rescues self-reactive B cells from peripheral deletion and allows them to enter forbidden follicular and marginal zone niches. *Immunity* 2004;20:785-98.
30. Zhang M, Ko KH, Lam QLK, et al. Expression and function of TNF family member B cell-activating factor in the development of autoimmune arthritis. *Int Immunol* 2005;17:1081-92.
31. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2001;44:1313-9.
32. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012;379:348-60.
33. Sansonno D, Tucci FA, Ghebrehwet B, et al. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. *J Immunol* 2009;183:6013-20.
34. Laurino S, Borrelli S, Catapano F, et al. Terapia della glomerulonefrite secondaria a crioglobulinemia HCV-correlata. *G Ital Nefrol* 2009;26:318-27.
35. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Disordini del sistema immunitario. Cap. 19. In: *Elementi di microbiologia*. Milano: Pearson Paravia - Bruno Mondadori S.p.A.; 2008, pp 495-522.

La vasculite cutanea

Giuseppe Monti,¹ Paola Novati,² Laura Castelnovo,² Francesco Saccardo²

¹Primario emerito di Medicina Interna, Ospedale di Saronno (VA); ²U.O. Medicina Interna, Ospedale di Saronno (VA), Italia

Introduzione

In corso di sindrome crioglobulinemica la vasculite cutanea è la localizzazione più frequente e più facilmente evidenziabile: infatti la porpora, palpabile o meno, è il segno clinico più caratteristico. Alla base delle lesioni vasculitiche cutanee c'è la crioprecipitazione di immunocomplessi nei vasi cutanei di piccolo e medio calibro. Il quadro istopatologico è quello di una vasculite leucocitoclasica con lesioni dell'endotelio, infiltrazioni di leucociti perivascolari, stravaso di globuli rossi, possibilità di necrosi fibrinoide e trombi ialini. Queste lesioni sono osservabili in preparati istologici ottenuti all'inizio del rush cutaneo purpurico, mentre le lesioni più vecchie mostrano infiltrati di cellule mononucleate con un pattern infiammatorio aspecifico. Identiche lesioni vasculitiche sono dimostrabili a livello cardiaco, gastroenterico, epatico, nervoso, muscolare, polmonare e surrenalico, in occasione di riscontri autoptici¹. L'infiammazione a livello vascolare, mediata da immunocomplessi, è il principale meccanismo coinvolto nella patogenesi della vasculite crioglobulinemica (VC). Il danno tessutale a livello cutaneo, e la porpora in primo luogo, è dovuto alla attivazione del complemento e alla produzione di frammenti con attività anafilotossinica (C3a, C4a e C5a) e mobilizzante i leucociti (C3d e C3c). Un ruolo importante nel determinismo della VC è verosimilmente giocato dalle chemochine: un livello aumentato di chemochina CXCL13, con azione di attrazione dei linfociti B è fortemente associata con vasculite cutanea attiva,² mentre livelli sierici elevati di chemochina CCL2 e CXCL10 indicherebbero una

prevalenza di risposta immune di tipo Th1 nella fase acuta di malattia.³ Occlusioni vascolari dovute alla precipitazione di crioglobuline a livello di microcircolo sono responsabili di rari fenomeni di necrosi acrali, indotte dal freddo. La porpora, che con astenia ed artralgie fa parte della triade sintomatologica classica descritta da Meltzer e Franklin⁴ nel 1966, può essere il sintomo di esordio, è di solito a pousses e, durante le riacutizzazioni, può accompagnarsi a febbre. È per lo più localizzata agli arti inferiori (Figura 1), ma può estendersi anche al tronco e raramente agli arti superiori; è generalmente intermittente, soprattutto all'inizio della malattia, quando è spesso il solo sintomo presente; di solito si risolve spontaneamente nel giro di 10-15 giorni, potendo lasciare una pigmentazione ocracea, dovuta ai depositi di emosiderina nelle aree interessate. La prolungata stazione eretta, l'esercizio fisico protratto, la concomitante insufficienza venosa cronica, procedure di depilazione e le basse temperature ambientali possono facilitare la comparsa di lesioni purpuree.⁵ Lesioni bollose o vescicolari non sono comuni; in alcuni casi può essere presente *livido reticularis*. A volte gli elementi purpurici confluiscono e, se le lesioni sono estese, possono evolvere in ulcere. Le ulcere cutanee, che si evidenziano soprattutto a livello delle estremità distali delle gambe in sede perimalleolare (Figura 2), sono relativamente frequenti e hanno spesso un andamento cronico ed invalidante. Sono il risultato dell'approfondimento delle lesioni vasculitiche nel derma e del coinvolgimento di vasi di medio calibro.^{6,7} Rappresentano un indice importante dell'attività di malattia ed un criterio per intervenire con un trattamento sistemico aggressivo, oltre che locale. C'è sempre un significativo rischio non solo di infezione locale, ma anche di sepsi.⁸ Tendono a non guarire facilmente, a volte vanno incontro a gangrena, condizionano pesantemente la qualità della vita dei pazienti e possono peggiorare la prognosi generale. Quei pazienti che presentano una più alta recidiva di pousses purpuriche vanno più comunemente incontro alla formazione di ulcere. Circa un quarto dei pazienti con sindrome crioglobulinemica va incontro ad ulcere: esse sono più frequenti in pazienti che presentano grave neuropatia periferica, grave compromissione epatica o coinvolgimento tiroideo.⁹

Corrispondente: Giuseppe Monti, via Frua 7/a, 21047 Saronno (VA), Italia.
Tel.: +39.333.9970246.
E-mail: d.monti@tiscali.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Monti et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:19-22

La terapia non antivirale

Il trattamento antivirale (vedi altro capitolo) eradicando il virus dell'epatite C (HCV) rimuove la causa prima della patologia vasculitica e può risolvere anche l'aspetto cutaneo; anche una terapia che sopprima la linfoproliferazione clonale che, innescata dal virus, produce i componenti degli immunocomplessi crioprecipitanti, può migliorare la sintomatologia cutanea, le ulcere in particolare. Altro obiettivo della terapia è la riduzione dei sintomi, compreso il dolore, sempre presente nelle forme ulcerative cutanee; quando le lesioni purpuree tendono a confluire e a formare ulcere, e quindi la malattia si manifesta in maniera molto attiva, è indicato il trattamento sistemico, oltre che locale.

La terapia topica delle ulcere

La cura locale delle ulcere deve prevedere un *debridment* o sbrigliamento della lesione, la gestione dell'essudato, il controllo della eventuale infezione sovrapposta e la promozione della formazione di tessuto di granulazione.¹⁰

Il debridment è la rimozione del materiale estraneo, cioè di tessuto devitalizzato o infetto, dal letto della ferita. La rimozione può essere autolitica da parte di enzimi endogeni, oppure fatta con l'utilizzo di enzimi proteolitici esterni, che agiscono in sinergia con gli enzimi endogeni. L'uso di enzimi proteolitici permette una manipolazione facile e sicura, non dà sanguinamento e la medicazione è pressochè indolore. Può essere, ancora, utilizzato un debridment chirurgico o con garze bagnate/asciutte o con ultrasuoni. La produzione di essudato, che rappresenta una fase normale del processo di riparazione tissutale, solitamente si riduce durante la fase di guarigione di ulcere croniche. Viceversa, quando è presente infezione, i livelli di essudato sono stabili o aumentano. L'aumento di essudato favorisce la colonizzazione batterica, la perdita di proteine ed elettroliti, la macerazione della cute perilesionale ed arresta il processo di guarigione. Per la gestione dell'essudato si possono utilizzare medicazioni assorbenti altamente idrofile, che agiscono rapidamente e permettono poi di rimuovere il materiale necrotico assorbito. In caso di lesioni sanguinanti gli alginati contenenti ioni calcio costituiscono una buona opzione per medicazione. Per la gestione dell'infezione, le medicazioni assorbenti in associazione con sostanze antimicrobiche (argento, iodio) riducono la carica batterica superficiale, ma è opportuno un trattamento antibiotico sistemico. Per promuovere il tessuto di granulazione si utilizzano medicazioni che mantengono l'idratazione (idrocolloidi e idrogeli in placca, schiume e pellicole in poliuretano) e che pro-

muovono il processo di guarigione (collagene animale e acido ialuronico). Tuttavia, per la gestione delle ulcere nella sindrome crioglobulinemica non esistono in letteratura schemi terapeutici universalmente di riferimento e così la strategia terapeutica deve essere ritagliata sul singolo paziente e, per essere efficace, deve vedere una stretta collaborazione tra Medico ed Infermiere.

La terapia del dolore

La terapia del dolore nelle ulcere cutanee deve prevedere il trattamento del dolore nocicettivo, del dolore



Figura 1. Tipiche lesioni purpuree, anche confluenti, agli arti inferiori in una paziente con crioglobulinemia mista correlata a virus dell'epatite C.



Figura 2. Vaste ulcere cutanee perimalleolari e sovramalleolari in paziente con sindrome crioglobulinemica positiva al virus dell'epatite C.

neuropatico e di quello misto. Possono essere somministrati brevi cicli di farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) o paracetamolo per il controllo del dolore nocicettivo, ma combinazioni di analgesici ed oppiacei possono rendersi necessari quando il dolore peggiora. L'uso delle diverse classi di farmaci è ancora basato su criteri empirici, tuttavia il Gruppo Italiano per lo Studio delle Crioglobulinemie (GISC) ha proposto per il controllo del dolore nella VC un approccio a tre gradazioni di intensità.¹¹ Come prima linea di trattamento sono proposti i seguenti farmaci: i) amine secondarie TCA (come amitriptilina o desipramina); ii) δ ligandi dei canali del calcio $\alpha 2$ (come gabapentin o pregabalin). La seconda gradazione di farmaci prevede l'utilizzo di duloxetina o venlafaxina, mentre una terza linea di farmaci proposta è costituita dagli oppiacei, dagli analgesici o dagli agonisti dei recettori mu degli oppioidi. Si devono sempre considerare le condizioni cliniche e le comorbidità e molta prudenza deve essere posta nell'utilizzo di FANS in pazienti con compromissione renale. Solo in rari casi di non guarigione e progressione ci può essere necessità di amputazione.⁹

La terapia sistemica

La terapia sistemica delle ulcere cutanee può prevedere il trattamento con rituximab, plasmaferesi associata a farmaci citotossici, cortisonici, colchicina e dieta a basso contenuto antigenico. Rituximab, anticorpo monoclonale anti CD20, ha dimostrato efficacia in diverse situazioni cliniche della VC: oltre che nelle ulcere cutanee è stato usato nelle glomerulonefriti, nelle neuropatie periferiche, nella sindrome da iperviscosità e nelle vasculiti del tratto gastrointestinale.¹²⁻¹⁵ In uno studio randomizzato De Vita¹⁶ ha dimostrato che in queste situazioni è più efficace degli immunosoppressori tradizionali. Nella maggior parte dei pazienti la risposta clinica si evidenzia entro pochi mesi dopo la fine del trattamento (375 mg/m² in quattro somministrazioni settimanali) e dura a lungo (almeno 6-12 mesi). Sono stati anche osservati: riduzione concomitante di crioglobuline e di fattore reumatoide, aumento di C4 e scomparsa di espansione clonale B dal midollo osseo.¹⁷ Recentemente è stata dimostrata l'efficacia anche di dosaggi minori di rituximab (250/mg/m² somministrato 2 sole volte a distanza di una settimana).¹⁸ È stato studiato anche in combinazione con la terapia antivirale. Il GISC ha raccomandato l'utilizzo di rituximab correntemente in pazienti con serie complicazioni della VC.¹⁹ È bene considerare che rituximab può indurre una severa riattivazione di infezione da virus dell'epatite B, per cui nei pazienti HBsAg o anti HB core positivi deve essere concomitantemente somministrata una adeguata terapia antivirale.¹⁹ La plasmaferesi riduce ra-

pidamente i livelli di mediatori della flogosi e di immunocomplessi circolanti, modificandone anche la qualità e supporta le funzioni del sistema reticoloendoteliale. Rimane il trattamento di scelta per le situazioni critiche o per quelle manifestazioni più severe che non sono responsive o non sono trattabili con altre terapie. Purtroppo non esistono studi controllati, ma la pratica clinica ed una serie di casi clinici o piccole casistiche hanno documentato l'efficacia della plasmaferesi da sola o in combinazione con farmaci citotossici o immunoglobuline e.v. anche nelle ulcere cutanee.²⁰⁻²⁴ È noto che la produzione di crioglobuline può avere un incremento al termine dell'aferesi, per cui si è soliti somministrare un farmaco immunosoppressore (di solito ciclofosfamide) che di norma riduce il rimbalzo della produzione di immunocomplessi e crioglobuline. La ciclofosfamide può però aumentare la carica di HCV e causare danno epatico.¹⁹ Più di venti anni fa la colchicina è stata utilizzata sia per le manifestazioni cutanee meno severe che per le ulcere. Il rationale d'uso è che questo farmaco, tra le sue attività, ha quella di ridurre la secrezione di immunoglobuline:²⁵ nella pratica clinica questo farmaco viene comunemente usato, almeno in Italia, nonostante l'assenza di studi controllati, nei pazienti con vasculite lieve o moderata che non possono essere trattati con terapia antivirale o rituximab.¹⁹ Uno studio retrospettivo non controllato aveva dimostrato, in 17 pazienti con sindrome crioglobulinemica, l'efficacia di 1 mg/die di colchicina somministrata per 6-48 mesi su porpora, astenia e ulcere alle gambe, con miglioramento anche degli esami di laboratorio.²⁶ Devono essere però tenuti in considerazione possibili effetti lesivi a carico del tubo gastroenterico e del midollo osseo, così come una rara possibile miotossicità in pazienti con compromissione renale.²⁷ Una dieta a basso contenuto antigenico può migliorare l'attività delle cellule fagocitarie e modificare la composizione degli immunocomplessi circolanti. I pazienti che seguono questa dieta dimostrano una riduzione della porpora e del dolore entro 4-8 settimane.^{28,29} La dieta può comunque essere considerata una misura di supporto, sicura e poco costosa, che tuttavia non sempre dimostra una buona compliance da parte dei pazienti. I corticosteroidi, oggi, dovrebbero avere un uso limitato nella sindrome crioglobulinemica. Non esistono studi controllati che ne dimostrino l'efficacia, e tra gli esperti c'è l'accettazione dell'uso di corticosteroidi a boli o ad alte dosi per periodi limitati nelle condizioni critiche, da soli o in combinazione con altri provvedimenti.^{30,31} Non vengono più usati nelle ulcere; viceversa la loro somministrazione anche a basse dosi può facilitarne l'insorgenza, riducendo ed indebolendo l'elasticità della cute. L'efficacia dello steroide a medio e basso dosaggio è ancora dibattuta, ma ci sono evidenze contrarie da studi controllati.¹⁹

Bibliografia

1. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia, clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
2. Sansonno D, Tucci FA, Troiani L, et al. Increased serum levels of the chemokine CXCL13 and up-regulation of its gene expression are distinctive features of HCV-related cryoglobulinemia and correlate with active cutaneous vasculitis. *Blood* 2008;112:1620-7.
3. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. High values of CXCL10 serum levels in mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2488-94.
4. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia-a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966;40:828-36.
5. Galli M, Sollima S, Saccardo F, Monti G. Cryoglobulinemic vasculitis. In: Ball GV and Louis Bridges Jr S, eds. *Vasculitis*. 3rd ed. Vol. 41. New York: Oxford University Press; 2013, pp 529-544.
6. Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A, Gertz MA. Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinaemia. *Am J Hematol* 2006;81:511-8.
7. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355-74.
8. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012;379:348-60.
9. Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, et al. Cryoglobulinemic vasculitis and skin ulcers. Our therapeutic strategy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:518-26.
10. Falanga V, Brem H, Ennis WJ, et al. Maintenance debridement in the treatment of difficult-to-heal chronic wounds. Recommendations of an expert panel. *Ostomy Wound Manage* 2008;13:14-5.
11. Scarpato S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Italian Group for Study of Cryoglobulinaemia (GISC). Pain management in cryoglobulinaemic syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:77-89.
12. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011;11:48-55.
13. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003;101:3818-26.
14. Quartuccio L, Petrarca A, Mansutti L, et al. Efficacy of rituximab in severe and mild abdominal vasculitis in the course of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:84-7.
15. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:835-42.
16. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:843-53.
17. Quartuccio L, Salvin S, Fabris M, et al. Disappearance of bone marrow B cell clonal expansion in patients with type II hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis after clinical efficient rituximab therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1494-5.
18. Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, et al. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: phase II clinical trial and systematic review. *Autoimmun Rev* 2015;14:889-96.
19. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011;10:444-54.
20. Geltner D, Kohn RW, Gorevic P, Franklin EC. The effect of combination therapy (steroids, immunosuppressives, and plasmapheresis) on 5 mixed cryoglobulinemia patients with renal, neurologic, and vascular involvement. *Arthritis Rheum* 1981;24:1121-7.
21. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, et al. Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephrology* 1986;43:246-53.
22. Frankel AH, Singer DR, Winearls CG, et al. Type II essential mixed cryoglobulinaemia, presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J M* 1992;82:101-24.
23. Pietrogrande M, Marelli F, Dilani S, et al. Treatment of severe cryoglobulinemic syndrome with plasma exchange followed by high dose intravenous immunoglobulins, preliminary results. *J Autoimm* 1999;12:S-95.
24. Ramunni A, Lauletta G, Brescia P, et al. Double-filtration plasmapheresis in the treatment of leg ulcers in cryoglobulinemia. *J Clin Apher* 2008;23:118-22.
25. Invernizzi F, Monti G. Colchicine and mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1993;3:722-23.
26. Monti G, Saccardo F, Rinaldi G, et al. Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:S197-9.
27. Wilbur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. *Pharmacotherapy* 2004;24:1784-92.
28. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti R, et al. Low-antigen-content diet in the treatment of patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 1989;87:519-24.
29. Bombardieri S, Ferri C. Low antigen content diet in the management of immunomediated diseases. *Isr J Med Sci* 1992;28:117-20.
30. De Vecchi A, Montagnino G, Pozzi C, et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. *Clin Nephrol* 1983;19:221-7.
31. Auzevie V, Chiali A, Bussel A, et al. Leg ulcers associated with cryoglobulinemia: clinical study of 15 patients and response to treatment. *Arch Dermatol* 2003;13:391-5.

Le neuropatie periferiche

Roberto Boni

Dipartimento di Medicina Generale e Polispecialistica, UOC Medicina interna 1, A.O.R.N. Antonio Cardarelli, Napoli, Italia

Introduzione

L'interessamento del sistema nervoso nelle patologie reumatologiche e autoimmuni è ben noto: l'impegno del sistema nervoso centrale (SNC) e/o del sistema nervoso periferico (SNP) è infatti frequente sia nelle artriti che nelle connettiviti, ma soprattutto nelle vasculiti. Basti citare, tra gli esempi più conosciuti, il lupus eritematoso sistemico neuropsichiatrico, il neuro-Behçet, la tipica mononeuropatia multipla della panarterite nodosa (PAN) e le neuropatie periferiche delle vasculiti ANCA-associate. A volte quella neurologica è l'unica localizzazione della vasculite, come nella vasculite primitiva del SNC o nella neuropatia periferica vasculitica non sistemica.

La vasculite crioglobulinemica, che rientra tra le vasculiti dei piccoli vasi di Chapel Hill 1994, presenta anch'essa di frequente un interessamento del SNP e, molto più di rado, del SNC. Fin dalla prima descrizione della sindrome crioglobulinemica nel 1966, l'interessamento del SNP era incluso come *weakness* nell'ambito della storica triade di Meltzer e Franklin.¹ Successivamente la classificazione biochimica delle crioglobulinemie del 1974 di Brouet,² la pressoché totale identificazione della cosiddetta crioglobulinemia mista (MC) essenziale con la MC correlata al virus dell'epatite C (HCV) e le diverse casistiche apparse in letteratura hanno meglio configurato eziopatogenesi e clinica della neuropatia crioglobulinemica, che può pertanto essere nosologicamente collocata a cavaliere tra neuropatie infettive,³ neuropatie paraproteinemiche⁴ e neuropatie vasculitiche.⁵

Fa piacere infine ricordare che, vista la distribuzione geografica dell'HCV, i ricercatori italiani sono protagonisti a livello mondiale nello studio di questa sindrome.

Epidemiologia

La neuropatia periferica è presente nel 47% delle crioglobulinemie tipo I⁶ e nel 22% delle vasculiti crioglobulinemiche infettive non HCV-correlate.⁷ Le percentuali cambiano nettamente quando è coinvolto l'HCV: oltre la metà delle epatopatie croniche causate da questo virus presenta manifestazioni neurologiche o psichiatriche, che peraltro non correlano con la severità del quadro epatico.⁸

L'interessamento del SNC, che può comparire nelle vasculiti più severe, è per fortuna molto raro e si attesta intorno al 6%, anche se, grazie alla risonanza magnetica e all'uso dei test neuro-psicologici, sembra più frequente di quanto si pensi.⁹ La prevalenza della neuropatia periferica nelle MC da HCV varia dal 15% a oltre l'80% secondo le casistiche.¹⁰⁻¹⁵ Tanta variabilità si spiega senz'altro con la esiguità delle casistiche, ma anche con i diversi protocolli di accertamento della neuropatia: le percentuali infatti salgono se si considera la sintomatologia soggettiva (tramite appositi questionari) o se si aumenta la sensibilità della diagnosi tramite studi elettrofisiologici.¹⁶ La prevalenza di neuropatia nella MC da HCV non raggiunge comunque i livelli della PAN, spesso HBV-correlata (35%-75%), o della vasculite di Churg-Strauss (65%-80%).¹⁷

In una casistica italiana la forma più frequente di neuropatia in corso di MC da HCV è risultata la polineuropatia sensitiva (76%), seguita dalla polineuropatia sensitivo-motoria (15%) e dalla mononeuropatia multipla (9%).¹⁸ Due studi, uno francese¹⁹ e uno italiano,²⁰ attestano la polineuropatia sensitivo-motoria al 30%; un altro gruppo italiano la attesta al 45%.²¹ La polineuropatia motoria pura è rara e non va oltre il 5% dei casi di neuropatia.¹²

Con una frequenza significativamente inferiore la neuropatia compare anche nei soggetti con infezione da HCV senza crioglobulinemia.²¹ In questi pazienti la variante più comune è una mononeuropatia multipla (analogamente a quanto accade nella PAN da HBV) ad andamento per lo più benevolo.^{21,22}

Corrispondente: Roberto Boni, Dipartimento di Medicina Generale e Polispecialistica, UOC Medicina interna 1, A.O.R.N. Antonio Cardarelli, via Antonio Cardarelli 9, 80131 Napoli, Italia.
Tel.: +39.334.3730910.
E-mail: boni.marob@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright R. Boni, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:23-28

Su cento casi di neuropatia periferica senza diagnosi eziologica, l'11% è dovuto a MC da HCV,²³ è pertanto consigliabile ricercare tale sindrome in tutti i casi di neuropatia, anche in assenza di porpora.

L'incidenza di neuropatia in corso di MC aumenta significativamente con l'età.¹⁴

Aspetti clinici

La neuropatia è la più negletta tra le manifestazioni della MC, forse perché ha una migliore prognosi *quoad vitam* rispetto ad altre manifestazioni come nefropatia, vasculite disseminata o evoluzione linfomatosa; va tuttavia ricordato che può essere severamente disabilitante, con drammatici effetti sulla qualità di vita, e che è la meno responsiva alle terapie, specie quelle antivirali.²⁴

Può costituire la manifestazione iniziale della MC, solitamente l'esordio è subacuto, ma vi sono casi ad insorgenza acuta,^{25,26} il decorso clinico è cronicamente progressivo, talora ad andamento ricorrente,²³ spesso indipendente dalla progressione della MC.²⁷ Le neuropatie periferiche più gravi sono solitamente presenti nelle MC severe, in associazione alla glomerulonefrite, alle ulcere cutanee, ecc.

Come abbiamo già detto, il danno più frequente è a carico delle fibre sensitive con quadri clinici di polineuropatia sensitiva o sensitivo-motoria, simmetrica o inizialmente asimmetrica,²⁸ per lo più distale, localizzata in prevalenza agli arti inferiori.¹⁸ La sintomatologia è classica: parestesie, disestesie dolorose, mialgie, debolezza muscolare, sensazione di bruciore o di *punture di spillo* alle gambe, con accentuazione notturna. L'esame obiettivo evidenzia riduzione o scomparsa dei riflessi osteotendinei, alterazione dei vari tipi di sensibilità, ipostenie, ipotonie e, in fase avanzata, ipotrofie muscolari e plegie.

La neuropatia sensitiva più comune è quella a carico delle piccole fibre (SFSN), una condizione dolorosa che colpisce i piccoli assoni, sia mielinici che amielinici; è caratterizzata da sensazione urente ai piedi, formicolio, nei casi estremi da *sindrome delle*

gambe senza riposo e, eccezionalmente, da *sindrome da dolore regionale complesso*.²⁹ La diagnosi di SFSN è resa problematica dal fatto che sfugge alle indagini elettrofisiologiche. Più rara è la neuropatia sensitiva delle grandi fibre, forse una evoluzione della precedente, caratterizzata da anestesi, parestesie, intorpidimento, crampi.³⁰

Aspetti clinici meno frequenti nella MC sono la polineuropatia motoria pura,³¹ la mononeuropatia, la mononeuropatia multipla (quando sono colpiti due o più nervi non contigui, realizzando ad esempio una neuropatia asimmetrica a *calza* o a *guanto*) e vari quadri di overlap (Tabella 1). Sono stati descritti anche casi di neuropatia autonoma³² e di interessamento dei nervi cranici (branca motoria del trigemino, abducente, facciale).³³

La neuropatia da MC è prevalentemente assonale, ma ne esistono rare forme demielinizzanti, o miste;³⁴ esse riconoscono una patogenesi diversa,³⁵ ma presentano un quadro clinico non dissimile da quello della polineuropatia assonale sensitivo-motoria. Forme demielinizzanti eccezionali sono la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica³⁴ e la sua variante sindrome di Lewis-Sumner.³⁶

Diagnosi

Non esistono criteri diagnostici per la neuropatia da MC. La diagnosi scaturisce dal quadro clinico-laboratoristico della sottostante MC, dalla tipica sintomatologia neurologica, dallo studio elettrofisiologico e dalla eventuale biopsia nervosa. L'esame del liquor non offre vantaggi, neanche nelle rare forme demielinizzanti.³⁴

Studio elettrofisiologico

I test elettroneurodiagnostici sono indicati per *scovare* le forme precliniche,¹⁴ in assenza di sintomi o con sintomi neurologici soggettivi,¹⁶ per differenziare le neuropatie assonali dalle rare forme demielinizzanti, per valutare la distribuzione topografica del danno

Tabella 1. Sintomatologia schematica delle neuropatie periferiche correlate a virus dell'epatite C.

Neuropatia	Sintomi
Polineuropatia sensitivo-motoria	Perdita di sensibilità, ipostenia distale
Neuropatia sensitiva piccole fibre	Bruciore ai piedi, dolore, <i>restless legs syndrome</i>
Neuropatia sensitiva grandi fibre	Iposensibilità tattile e propriocettiva
Polineuropatia motoria pura	Ipostenia distale
Mononeuropatia	Dolore profondo, deficit tronculari
Mononeuropatia multipla	Asimmetrica a calza o a guanto
Neuropatia demielinizzante	Perdita di sensibilità, ipostenia distale

neurologico, per selezionare il nervo da sottoporre a biopsia,³⁷ per monitorare l'evoluzione o la risposta alla terapia.²⁷ Per un corretto esame vanno valutati sia il versante sensitivo (n. mediano, ulnare e surali), che motorio (n. mediano, ulnare e peroneali profondi). Vanno pertanto misurati velocità di conduzione sensitiva mediante stimolo antidromico, ampiezza del potenziale di azione sensitivo, velocità di conduzione motoria, ampiezza del potenziale di azione motorio composto, latenza distale e prossimale tramite onde F.^{14,21} A completamento andrebbero esplorati tramite EMG i m. tibiale anteriore e gastrocnemio.²¹ Il limite dello studio elettrofisiologico è l'impossibilità di dimostrare la SFSN isolata.

Biopsia del nervo

Ha prevalentemente scopo di studio, ma può essere utilissima in caso di dubbio diagnostico. È il golden standard per la diagnosi di neuropatia vasculitica, tuttavia la sensibilità dell'indagine non supera il 60%.³⁸ Nella gran parte dei casi la biopsia si pratica a livello del n. surale, prossimalmente al malleolo peroniero, talvolta a livello del n. cutaneo dorsale del piede.³⁸ Vanno allestiti almeno tre campioni: istologia, immunocitochimica e valutazione di degenerazione assonale e/o demielinizzazione.²¹

Fisiopatologia

I genotipi 1b e 2a/III dell'HCV sembrerebbero più spesso associati alla MC, 1b e 3 maggiormente correlati all'impegno neurologico;³⁹ in una casistica italiana di 20 pazienti con neuropatia da HCV senza crioglobulinemia, l'80% presentava il genotipo 1b.²² Questi dati contraddittori ci confermano che è probabilmente la genetica dell'ospite a predisporre alla MC e non quella del virus.

HCV-RNA in fase replicativa è stato rinvenuto nel SNC,^{8,40} suggerendo un meccanismo patogenetico diretto del virus nel danno cerebrale. Ciò non vale per il SNP: in due studi tramite RT-PCR è stato identificato HCV-RNA genomico nel nervo, anche in pazienti senza crioglobulinemia,⁴¹ ma mai in fase replicativa.⁴²

Le diverse casistiche anatomo-cliniche hanno contribuito a fare chiarezza sulla patogenesi della neuropatia periferica da MC: il danno di base è una degenerazione assonale irregolarmente distribuita (*patchily*) lungo i fascicoli nervosi, secondaria a ischemia dei *vasa nervorum*,^{28,43-45} a sua volta indotta dalle crioglobuline, non per un semplice accumulo nei vasi, ma attraverso un meccanismo vasculitico.^{28,46} I reperti istologici più comuni sono, oltre al già citato danno assonale, ispessimento o necrosi della parete dei vasi epineurali, infiltrati linfomonocitari perivascolari, restringimento luminale: si realizza dunque una vascu-

lite dei piccoli vasi o, meno frequentemente, una arterite dei vasi di medio calibro.^{28,45} In uno studio francese su 22 casi si è riscontrata una correlazione tra il calibro dei vasi colpiti da vasculite e la severità clinica della neuropatia.⁴⁷ Analogo meccanismo vasculitico si reperta nelle neuropatie HCV-correlate prive di crioglobuline.²¹ L'HCV sarebbe dunque un trigger di una reazione immuno-flogistica i cui meccanismi di amplificazione sono ancora poco compresi.⁴²

L'immunocitochimica ha rivelato depositi di immunocomplessi e complemento *citolitico* nei capillari endoneurali e infiltrato linfomonocitario attorno alle arteriole epineurali positivo per molecole di adesione cellulare e β 2-integrine.⁴⁸ In 9 pazienti affetti da neuropatia da MC è stata trovata, tramite *real-time-polymerase chain reaction*, una significativa espressione di geni codificanti per citochine Th-1 e chemochine coinvolte nel *traffico* di linfociti T e monociti.⁴⁹ Con la stessa tecnica è stata evidenziata significativa espressione di geni codificanti per la metallotioneina-1H, la NO-sintasi III endoteliale, le proteine da shock termico Hsp 70 e Hsp 90, l'attivatore tissutale del plasminogeno, le metalloproteinasi di matrice MMP-1, MMP-7, MMP-9 e per l'interleuchina-1 β . Dunque enzimi della matrice, citochine proinfiammatorie e molecole dello stress ossidativo sono coinvolte nella patogenesi della neuropatia da MC.⁵⁰

Un aumento significativo del titolo degli anticorpi anti-neuronali anti-ganglioside GM1 e anti-sulfatide è stato trovato in pazienti con neuropatia in fase attiva da MC, facendo ipotizzare un ulteriore meccanismo di danno neurologico,⁵¹ analogo a quello delle cosiddette neuropatie IgM monoclonali-correlate. Un simile meccanismo anticorpo-mediato è ipotizzabile anche per la patogenesi delle forme demielinizzanti di neuropatia da MC.^{35,52}

Terapia

Il gruppo per le malattie neuromuscolari della Cochrane così conclude la sua revisione bibliografica: *Al momento dai trials controllati randomizzati sul trattamento della neuropatia periferica HCV-correlata si ricavano elementi insufficienti per poter prendere decisioni evidence-based.*⁵³ Inoltre relativamente alla neuropatia, le risposte favorevoli alla terapia sono in media la metà di quanto avviene a livello cutaneo o renale: ciò sarebbe legato alla estrema difficoltà della rigenerazione assonale. In realtà gli attuali farmaci antivirali e biologici inducono a un cauto ottimismo.

Terapia eziologica

È il trattamento di prima linea per la MC. L'interferone (IFN) in monoterapia si è rivelato inefficace, può anzi peggiorare la neuropatia o addirittura provo-

Tabella 2. Trattamento con rituximab della neuropatia da crioglobulinemia mista: revisione della letteratura.

I° Autore	Anno	Rivista	N° totale pazienti	N° pazienti neuropatici	Risultati RC/RP/NR	Effetti indesiderati gravi
Zaja F.	2003	<i>Blood</i>	15	7	6/1/0	1
Sansonno D.	2003	<i>Blood</i>	20	12	6/5/1	0
De Vita S.	2007	<i>Dig Liver Dis</i>	28	15	13/nd/nd	0
Visentini M.	2007	<i>Clin Immunol</i>	6	2	2/0/0	0
Roccatello D.	2008	<i>Clin Rev Allergy Immunol</i>	12	12	nd	0
Saadoun D. RTX+IFN+RIBA	2008	<i>Ann Rheum Dis</i>	16	13	10/5/1 (dati cumulativi)	0
Cavallo R.	2009	<i>J Neurol</i>	13	13	4/9/0	0
Petrarca A.	2010	<i>Blood</i>	19	18	11/3/4	0
Saadoun D. RTX+IFN+RIBA	2010	<i>Blood</i>	38	28	28/9/1 (dati cumulativi)	8
Terrier B.	2010	<i>Arthritis Care Res</i>	23	12	10/1/1	1
Dammacco F RTX+IFN+RIBA	2010	<i>Blood</i>	22	6	3/0/3	0
Visentini M.	2011	<i>Autimmun Rev</i>	27	23	12/11/4 (dati cumulativi)	1
Ferri C.	2011	<i>Autoimmun Rev</i>	87	30	15/9/6	3
Case report isolati	2002-2010	-	13	13	10/1/1	2

RC, risposta completa; RP, risposta parziale; NR, nessuna risposta; nd, non determinato; RTX, rituximab; IFN, interferone; RIBA, ribavirina. Modificata da Ferri et al., 2013.¹³

carne di nuove.^{27,54} L'associazione IFN+ribavirina (RIBA) è molto più efficace ottenendo remissioni della neuropatia fino al 70%.⁵⁵ Persino un caso di CIPD, grave neuropatia demielinizzante HCV-correlata, ha risposto altrettanto bene alla associazione IFN+RIBA.⁵⁶ La triplice associazione IFN+RIBA+DAA (*direct acting antiviral*) è promettente, ma mancano studi mirati sulla neuropatia.

Terapia patogenetica

Il cortisone a dosi medio-basse si è dimostrato inefficace nel trattamento della MC; i boli di steroide sono indicati, insieme a ciclofosfamide e plasmaferesi, nelle forme gravissime con possibile impegno del SNC. Non esistono studi sull'uso della colchicina nella neuropatia periferica; va peraltro ricordato che tale farmaco è in grado di provocare degenerazione assonale e neuromiopia.

Di recente il rituximab (RTX), usato per la prima volta per la MC nel 1999 da una equipe italiana,⁵⁷ è stato proposto nei non responder o non tolleranti alla terapia antivirale e nelle forme severe, con impegno motorio o con mononeuropatia multipla. In effetti analizzando due revisioni della letteratura sull'uso di RTX nella MC ed estrapolando i soli casi di neuropatia (Tabella 2), si evidenzia una risposta completa al RTX nel

36-39% dei pazienti neuropatici, contro il 44-70% per la nefropatia e il 64-73% per la vasculite cutanea, con un totale di effetti indesiderati gravi del 6-7%.^{13,58} L'associazione IFN+RIBA+RTX sembra offrire ulteriori vantaggi.⁵⁹

Terapia sintomatica

Il dolore nella MC può essere di tipo nocicettivo, neuropatico o misto. Il trattamento sintomatico del dolore in corso di MC ha ricevuto pochissima attenzione da parte dei ricercatori, se si eccettua una recentissima review del Gruppo Italiano per lo Studio della Crioglobulinemia.⁶⁰ Se il dolore nocicettivo risente positivamente delle terapie eziopatogenetiche, per quello neuropatico è spesso necessario ricorrere, come in altre neuropatie periferiche, agli antidepressivi, agli anticonvulsivanti e agli analgesici ad azione centrale.

Bibliografia

1. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. IgG and IgM cryoglobulin and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966;40:828-36.
2. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.

3. Sindic CJ. Infectious neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2013;26:510-5.
4. Chacko JM, Spinner WD. Paraproteinemic neuropathies. *J Clin Neuromusc Dis* 2006;7:185-97.
5. Collins MP. The vasculitic neuropathies: an update. *Curr Opin Neurol* 2012;25:573-85.
6. Nèel A, Perrin F, Decaux O, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am J Hematol* 2014;89:156-61.
7. Terrier B, Marie I, Lacraz A et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J Autoimmun* 2015;65:74-81.
8. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepatol* 2012;19:301-6.
9. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol* 2005;32:484-8.
10. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM* 1995;88:115-26.
11. Montagnino G. Reappraisal of the clinical expression of mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol* 1988;10:1-19.
12. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol* 1992;19:889-95.
13. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patient with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011;11:48-55.
14. Santoro L, Manganelli F, Briani C, et al. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:626-9.
15. Bonetti B, Scardoni M, Monaco S, et al. Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinemia. *Virchows Arch* 1999;434:533-5.
16. Ciompi ML, Marini D, Siciliano G, et al. Cryoglobulinemic peripheral neuropathy: neurophysiologic evaluation in twenty-two patients. *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 329-36
17. Schaublin GA, Michet CJ, Dyck PJ, et al. An update on the classification and treatment of vasculitic neuropathy. *Lancet Neurol* 2005;4:853-65.
18. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1410-4.
19. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
20. Zaltron S, Puoti M, Liberini P, et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:391-5.
21. Nemni R, Sanvito L, Quattrini A, et al. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1267-71.
22. Paoletti V, Donnarumma L, De Matteis A, et al. Peripheral neuropathy without cryoglobulinemia in patients with hepatitis C virus infection. *Panminerva Med* 2000;42:175-8.
23. Gemignani F, Melli G, Inglese C, et al. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *J Peripher Nerv Syst* 2002;7:59-64.
24. Cavallo R, Roccatello D, Menegatti E, et al. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *J Neurol* 2009;256:1076-82.
25. Authier FJ, Pawlotsky JM, Viard JP, et al. High incidence of hepatitis C virus infection in patients with cryoglobulinemic neuropathy. *Ann Neurol* 1993;34:749-50.
26. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355-74.
27. Ammendola A, Sampaolo S, Ambrosone L, et al. Peripheral neuropathy in hepatitis-related mixed cryoglobulinemia: electrophysiologic follow up study. *Muscle Nerve* 2005;31:382-5.
28. Nemni R, Corbo M, Fazio R, et al. Cryoglobulinaemic neuropathy: a clinical, morphological and immunocytochemical study of 8 cases. *Brain* 1988;111:541-52.
29. Bant A, Hurowitz B, Hassan N, et al. Complex regional pain syndrome (Reflex sympathetic dystrophy) in a patient with essential mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C. *J Pakistan Med Ass* 2007;57:96-8.
30. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2015;21:2269-80.
31. Costa J, Resende C, De Carvalho M. Motor-axonal polyneuropathy associated with hepatitis C virus. *Eur J Neurol* 2003;10:183-5.
32. Ammendola A, Sampaolo S, Migliaresi S, et al. Autonomic neuropathy in mixed cryoglobulinemia. *J Neurol* 2007;254:215-9.
33. Nagakane Y, Ijichi T, Akiyama K, et al. Peripheral neuropathy involving cranial nerves in a patient with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Rinsho Shinkeigaku* 2000;40:591-5.
34. Boukhris S, Magy L, Senga-mokono U, et al. Polyneuropathy with demyelinating features in mixed cryoglobulinemia with hepatitis C virus infection. *Eur J Neurol* 2006;13:937-41.
35. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Demyelinating neuropathy in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Neuromusc Dis* 2010;11:209-12.
36. Caporale C, Capasso M, Ragno M, et al. Lewis-Sumner syndrome in hepatitis C virus infection: a possible pathogenetic association with therapeutic problems. *Muscle Nerve* 2006;34:116-21.
37. Lacomis D, Zivkovic SA. Approach to vasculitic neuropathies. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;9:265-76.
38. Hilton DA, Jacob J, Househam L, et al. Complications following sural and peroneal nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1271-2.
39. Origgi L, Vanoli M, Lunghi G, et al. Hepatitis C virus genotypes and clinical features in hepatitis C virus-re-

- lated mixed cryoglobulinemia. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28:96-9.
40. Filippini D, Colombo F, Jann S, et al. Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia: literature review and a case report. *Reumatismo* 2000;54:150-5.
 41. De Martino L, Sampaolo S, Tucci C, et al. Viral RNA in tissues of patients with hepatitis C infection and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 2003;27:102-4.
 42. Authier FJ, Bassez G, Payan C, et al. Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology* 2003;60:808-12.
 43. Tredici G, Petruccioli MG, Cavaletti G, et al. Sural nerve bioptic findings in essential cryoglobulinemic patients with and without peripheral neuropathy. *Clin Neuropathol* 1992;11:121-7.
 44. Cavaletti G, Petruccioli MG, Crespi V, et al. A clinicopathological and follow up study of 10 cases of essential type II cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:886-9.
 45. Vital C, Vital A, Canron MH, et al. Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16 year retrospective study of 202 cases. *J Peripheral Nerv Syst* 2006;11:20-9.
 46. Chad D, Pariser K, Bradley WG, et al. The pathogenesis of cryoglobulinemic neuropathy. *Neurology* 1982;32:725.
 47. Taieb G, Maisonobe T, Musset L, et al. Cryoglobulinemic peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection: clinical and anatomical correlations of 22 cases. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:509-14.
 48. Bonetti B, Invernizzi F, Rizzuto N, et al. T-cell-mediated epineurial vasculitis and humoral-mediated microangiopathy in cryoglobulinemic neuropathy. *J Neuroimmunol* 1997;73:145-54.
 49. Saadoun D, Bieche I, Maisonobe T, et al. Involvement of chemokines and type 1 cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. *Arthritis Rheum* 2005;52:2917-25.
 50. Saadoun D, Bieche I, Authier FJ, et al. Role of matrix metalloproteinases, proinflammatory cytokines, and oxidative stress-derived molecules in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. *Arthritis Rheum* 2007;56:1315-24.
 51. Alpa M, Ferrero B, Cavallo R, et al. Anti-neuronal antibodies in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev* 2008;8:56-8.
 52. Mestre TA, Correia de Sà J, Pimentel J. Multifocal central and peripheral demyelination associated with hepatitis C virus infection. *J Neurol* 2007;254:1754-6.
 53. Benstead TJ, Chalk CH, Parks NE. Treatment for cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 [Epub ahead of print].
 54. Lidove O, Cacoub P, Hausfater P, et al. Cryoglobulinemia and hepatitis C: worsening of peripheral neuropathy after interferon alpha treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:403-6.
 55. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long term follow up study. *Arthritis Rheum* 2006;54:3696-706.
 56. Corcia P, Barbereau D, Guennoc AM, et al. Improvement of a CIDP associated with hepatitis C virus infection using antiviral therapy. *Neurology* 2004;63:179-80.
 57. Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Haematologica* 1999;84:1157-8.
 58. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008;67:283-7.
 59. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 2010;116:343-53.
 60. Scarpato S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Pain management in cryoglobulinaemic syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:77-89.

La sindrome secca

Giovanni Italiano

U.O.C. Medicina Interna, A.O.C. S. Anna e Sebastiano, Caserta, Italia

Introduzione

La sindrome di Sjögren è una epitelite cronica autoimmunitaria che colpisce principalmente le ghiandole esocrine (prevalentemente lacrimale e ghiandole salivari), ma altre lesioni epiteliali non esocrine possono essere osservati in un ampio numero di pazienti.¹ Inoltre autoanticorpi, immunocomplessi circolanti e lesioni vasculitiche possono compromettere vari organi o apparati, come il sistema nervoso centrale o periferico, la cute, i polmoni o i reni complicando il decorso della malattia. Ciò giustifica l'inclusione della sindrome di Sjögren tra le malattie autoimmunitarie² distinguendo la forma primaria (PSS) da quella secondaria, associata a un'altra malattia autoimmune sistemica, quale lupus sistemico, artrite reumatoide o sclerosi sistemica.³ La presenza di infiltrati linfomonocitari focali negli organi bersaglio, in particolare nelle ghiandole salivari e lacrimali, è considerato il segno distintivo della malattia. Il dato istologico ci consegna un agglomerato di cellule infiammatorie, principalmente linfociti, intorno agli acini e alle strutture duttali delle ghiandole. La presenza di almeno 50 cellule mononucleate è convenzionalmente accettato per il focus.⁴ La biopsia delle ghiandole salivari minori (MSG) eseguita sul labbro inferiore consente di ottenere un numero sufficiente di lobuli da consentire una analisi istologica del tessuto.

Sono stati proposti criteri di punteggio minimo necessario per definire una diagnosi di sindrome di Sjögren.⁵⁻⁸

Al momento si è concordi nel classificare come sindrome di Sjögren primaria una condizione istolo-

gica definita da una scialoadenite focale alla biopsia delle MSG (con un punteggio di messa a fuoco >1 per 4 mm² di tessuto ghiandolare) o la presenza di autoanticorpi specifici.⁹

Ghiandole salivari e lacrimali non sono il tessuto esclusivo della sindrome secca giacché essa potrebbe interessare anche altre ghiandole esocrine del corpo.¹⁰

Nella sarcoidosi, dove è stato descritto un quadro di una scialoadenite granulomatosa focale, l'esame istologico delle ghiandole salivari minori può essere dirimente.¹¹ Anche le infezioni da virus dell'epatite C (HCV)¹² e da HIV¹³ possono mostrare nelle diverse fasi della malattia una sindrome secca con le caratteristiche istologiche della scialoadenite focale, ma la presenza stessa della infezione da HCV o da HIV costituisce un criterio di esclusione della sindrome di Sjögren primaria.⁹ Nella pratica clinica, tuttavia, la presenza di una sindrome secca potrebbe generare dei dubbi diagnostici per cui la ricerca di infezioni virali e l'istologia anche con tecniche di immunocistochemica ci consente di definire la diagnosi differenziale. Cionondimeno è noto che alcune infezioni virali possono avere le ghiandole salivari come possibili localizzazioni, e che scialoadeniti focali possono essere il risultato di un processo patologico locale nuovo che supporta la teoria - spesso proposta, ma mai completamente dimostrata - che qualche agente virale potrebbe innescare la cascata immunopatologica nella PSS.¹⁴

Caratteristiche immunopatologiche

I pazienti con infezione cronica da HCV sviluppano manifestazioni extraepatiche. Studi epidemiologici hanno rivelato che il 38-76% dei pazienti con infezione cronica da HCV può sviluppare almeno una manifestazione extraepatica. Queste manifestazioni extraepatiche includono principalmente i disordini autoimmunitari come la crioglobulinemia mista, la sindrome di Sjögren e i disturbi autoimmunitari della tiroide.¹⁵⁻²⁰

Una correlazione tra la sindrome di Sjögren e l'infezione da HCV è stata postulata per la prima volta da Haddad *et al.* che nel 1992 descrissero in uno studio prospettico modifiche istologiche coerenti con scialoadenite tipica della sindrome di Sjögren nel 58% di pazienti affetti da infezione cronica da HCV, che soffrivano di xerostomia e non di xeroftalmia.²¹ Nel 2007

Corrispondente: Giovanni Italiano, U.O.C. Medicina Interna, A.O.C. S. Anna e Sebastiano, via Ferdinando Palasciano, 81100 Caserta, Italia.
Tel.: +39.3277158350.
E-mail: gioita62@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Italiano, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:29-32

Ferri e altri autori proposero il termine di sindrome da HCV per definire una condizione clinica in cui il virus del HCV è associato ad una serie di manifestazioni cliniche,²² precisando che la sindrome sicca può essere associata all'infezione da HCV con o senza crioglobulinemia. Come già ricordato da Visconti e Nardi nel capitolo introduttivo di questo Quaderno, Ferri *et al.* segnalano che l'associazione tra infezione da HCV e sindrome di Sjögren è indicata da studi di coorte per cui al momento va classificata come *possibile*.²³

È stato peraltro dimostrato che HCV sembra avere un tropismo speciale per le ghiandole lacrimali e salivari dove si localizza principalmente nel citoplasma delle cellule epiteliali.^{24,25} La scialoadenite focale cronica, simile a quella di sindrome di Sjögren, può essere osservata in circa il 50% dei pazienti con infezione cronica da HCV, con un quadro clinico più lieve rispetto alla PSS.²⁶

L'esame istologico di ghiandole salivari nei pazienti HCV infetti presenta aspetti diversi rispetto ai pazienti con PSS. L'infiltrazione linfocitica può essere situata nella zona pericapillare piuttosto che intorno ai dotti ghiandolari. Inoltre manca il danno del tessuto ghiandolare o, se è presente, è lieve.^{27,28}

Le sottopopolazioni linfocitarie presenti negli infiltrati ghiandolari mostrano una predominanza dei linfociti CD8 pos; tuttavia il rapporto CD4/CD8 è solitamente inferiore a quella osservata nei pazienti con sindrome sicca rispetto a quelli con sindrome primaria di Sjögren.²⁸ Non c'è dimostrazione di traslocazione e l'espressione di peptidi autoantigenici dell'epitelio ghiandolare salivare non trova un corrispettivo anticorpale nel siero dei pazienti HCV infetti.²⁹

Il meccanismo patogenetico della scialoadenite focale nei pazienti con infezione da HCV non è stato finora chiarito. Topi transgenici per le proteine E1 ed E2 del rivestimento di HCV sviluppano una esocrinopatia che coinvolge le ghiandole salivari e lacrimali a dimostrazione che esiste un ruolo diretto di queste proteine nello sviluppo di una scialoadenite focale HCV relata.³⁰

È ipotizzabile inoltre che l'infezione da HCV delle cellule epiteliali salivari possa essere l'evento iniziale sufficiente ad indurre l'attivazione di immunità innata con la conseguente produzione di citochine infiammatorie quali gamma interferone e interleuchina-2, così come avviene negli epatociti.³¹

Caratteristiche immunologiche e biochimiche

Le sieropositività per gli anticorpi anti-sindrome di Sjögren-A/Ro e -B/La sono molto più basse nei pazienti con sindrome sicca associata a virus dell'epatite C (SS HCV-associata) rispetto ai pazienti con SS primaria.^{32,33}

La prevalenza di crioglobuline ed il fattore reumatoide sono più alti nel siero dei pazienti con SS HCV-associata che in quelli con SS primaria.³²⁻³⁴ È interessante notare che la coesistenza di crioglobulinemia in SS HCV-correlata può favorire lo sviluppo di malattie linfoproliferative tra cui il linfoma non-Hodgkin a cellule B.³⁵ L'analisi biochimica ha rivelato una maggiore frequenza di ipocomplementemia nei pazienti con SS HCV-associata di rispetto alla SS primaria.^{33,36}

Lo squilibrio di Th1/Th2, vale a dire scarsa risposta Th1 e intensa risposta Th2, è maggiore nella SS HCV-correlata.³³ Uno studio recente ha rivelato che una gammopatia monoclonale IgMk potrebbe aiutare a distinguere la SS HCV-associata rispetto alla SS primaria.^{37,38}

Conclusioni

La diagnosi differenziale tra alcune manifestazioni extraepatiche della sindrome da virus dell'epatite C è possibile sulla base di alcune caratteristiche cliniche e sierologiche (Tabella 1).³⁹

Alcuni importanti reperti possono essere utilmente impiegati per una diagnosi corretta: le caratteristiche istopatologiche e la gravità del coinvolgimento delle

Tabella 1. Principali caratteristiche della scialoadenite focale nella sindrome di Sjögren primaria e nei pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite C.

Variabile	Sindrome di Sjögren primaria	Infezione da HCV
Sindrome sicca	Presente	Presente
Tumefazione parotidea	Moderata-severa	Lieve-moderata
Manifestazioni extraghiandolari	Principalmente polmonari, gastrointestinali, renali, neurologiche	Principalmente gastrointestinali e muscoloscheletriche
Fenotipo dell'infiltrato linfocitico	CD4+ T cell	CD4+ T cell
Autoanticorpi	Elevate frequenza di FR, ANA, anti SSA/Ro anti SSB/La	FR, molto bassa la frequenza di ANA, anti SSA/Ro e anti SSB/La
HLA	B8, DR2, DR3	DR11(DR5)

HCV, virus dell'epatite C; FR, fattore reumatoide; ANA, anticorpi anti nucleo. Modificata da Vitali, 2011.³⁹

ghiandole salivari, gli autoanticorpi specifici (anti-SSA/SSB), che si ritrovano raramente nella sindrome sicca associata a HCV e inserita, o meno, in una sindrome crioglobulinemica. Al contrario vasculite cutanea leucocitoclastica, coinvolgimento degli organi viscerali (ad es. epatite, glomerulonefrite membranoproliferativa), ridotta frazione C4 del complemento e infezione da HCV sono molto rari nella sindrome di Sjögren primaria.

Bibliografia

- Mitsias D, Kapsogeorgou EK, Moustopoulos HM. The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesion: lesson from Sjögren syndrome (autoimmune epithelitis). *Lupus* 2006;15:255-61.
- Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheum* 2005;17:558-65.
- Theander E, Jacobsson LTH. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:935-97.
- Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984;27:147-56.
- Pennec YL, Leroy JP, Jouquan J, et al. Comparison of labial and sublingual salivary gland biopsies in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990;49:37-9.
- Pijpe J, Kalk WWI, van der Wal JE, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2007;46:335-41.
- Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1968;21:656-60.
- Tarpley TM, Anderson LG, White CL. Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;37:64-74.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
- Lindahl G, Hedfors E. Focal lymphocytic infiltrates of salivary glands are not confined to Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986;61:52-5.
- Drosos AA, Voulgari PV, Psychos DN, et al. Sicca syndrome in patients with sarcoidosis. *Rheumatol Int* 1999;18:177-80.
- Jorgensen C, Legouff MC, Perney P, et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996;39:1166-71.
- Itescu S, Brancato LJ, Winchester R. A sicca syndrome in HIV infection: association with HLA-DR5 and CD8 lymphocytosis. *Lancet* 1989;2:466-8.
- Venables PJ, Rigby SP. Viruses in the etiopathogenesis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;50:3-5.
- Pawlotsky JM, Yahia MB, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-8.
- Hadziyannis SJ. Non hepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. *Dig Dis Sci* 1996;41:63s-74s.
- Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004;40:341-52.
- Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* 2000;79:47-56.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
- Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:6518-28.
- Haddad J, Deny P, Munoz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialoadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-3.
- Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* 2007;39 Suppl 1:S13-21.
- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis virus C syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol* 2015;7:327-43.
- Toussiro E, Le Huede G, Mougin C, et al. Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2002;29:2382-5.
- Arrieta JJ, Rodriguez-Ingo E, Ortiz-Movilla N, Bartolome J, Pardo M, Manzarbeitia F, Oliva H, Macias DM, Carreno V. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am J Pathol* 2001;158:259-64.
- Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, et al. Prevalence and characteristics of Sjögren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *J Rheumatol* 2001;28:2245-51.
- Carrozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part I: sialadenitis and salivary glands lymphoma. *Oral Dis* 2008;14:123-30.
- Freni MA, Artuso D, Gerken G, et al. Focal lymphocytic aggregates in chronic hepatitis C: occurrence, immunohistochemical characterization, and relation to markers of autoimmunity. *Hepatology* 1995;22:389-94.
- Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:447-5.
- Koike K, Moriya K, Ishibashi K, et al. Sialadenitis histologically resembling Sjögren's syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:233-6.
- Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest* 2009;119:1745-54.
- Jorgensen C, Legouff MC, Perney P, et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996;39:1166-71.
- Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al.

- Th1/Th2 cytokine imbalance in patients with Sjögren syndrome secondary to hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:56-63.
34. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Zeron MPB, et al. Viral etiopathogenesis of Sjögren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmun Rev* 2002;4:238-43.
 35. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:161-70.
 36. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome: a clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine* 2001;80:1-8.
 37. Brito-Zeron P, Retamozo S, Gandia M, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun* 2012;39:43-8.
 38. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus. *Infection Clin Dev Immunol* 2012;2012:871401.
 39. Vitali C. Immunopathologic differences of Sjögren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Res Therapy* 2011;13:233.

Non-commercial use only

Il fenomeno di Raynaud

Fernando Gallucci, Anna Parisi, Rosario Buono

U.O.S.C. Medicina Interna 3, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli, Italia

Introduzione

Il fenomeno di Raynaud (FR) è stato descritto per la prima volta da Maurice Raynaud nella sua tesi del 1862 *De la gangrène symétrique des extrémités*, in cui sostenne che le persone esposte al freddo potevano avere un'ischemia transitoria delle estremità, correlata ad una esagerata risposta del sistema nervoso centrale.^{1,2}

Tale fenomeno, che rientra tra le acrosindromi vascolari intermittenti, è un disturbo della circolazione cutanea, caratterizzato da episodi parossistici reversibili di vasospasmo a carico, generalmente, dei piccoli vasi periferici delle dita delle mani e/o dei piedi. Frequentemente, però, può essere interessato dal fenomeno anche il microcircolo dei padiglioni auricolari, del naso e della lingua.³

Il FR si manifesta clinicamente con una variazione del colore della cute, con una prima fase bianca ischemica seguita da una fase cianotica secondaria alla stasi ematica e, infine, da una fase rossa di iperemia associata a dolore (Figura 1).

La crisi acroasfittica è tipicamente scatenata dal freddo e talora da stress emotivi ma può comparire anche dopo variazioni minori di temperatura, come avviene in occasione dell'ingresso in un edificio climatizzato in un caldo giorno d'estate.^{4,5} Altri triggers sono rappresentati dall'assunzione di farmaci come i β -bloccanti, da microtraumi prolungati da vibrazioni o che interessino i polpastrelli per digitazione (typing) o, ancora, da traumi di intensità maggiore, dal fumo di sigaretta e dalla presenza di patologie delle arterie, come le vasculiti.⁶

La diagnosi si basa, inizialmente, su segni e sintomi clinici.^{2,7}

Il FR viene distinto in FR primario, caratterizzato da un decorso relativamente benigno e FR secondario che si associa o precede una patologia sistemica del tessuto connettivo.^{4,8}

Se vi è il sospetto di trovarsi di fronte ad un FR secondario, sono necessari un approfondimento laboratoristico e una valutazione vascolare per formulare la diagnosi della malattia di base.

Il FR primario è generalmente simmetrico, non si associa a necrosi, i pazienti sono sieronegativi per ANA e presentano un quadro videocapillaroscopico normale o con alterazioni aspecifiche, mentre i pazienti con FR secondario possono soffrire di pitting digitale, ulcerazioni e gangrena secca, con quadro videocapillaroscopico patologico.^{4,9}

Fenomeno di Raynaud secondario a crioglobulinemia

Tra le forme di FR secondario, vengono annoverate anche quelle correlate alle crioglobulinemie miste (CM), compresi i tipi II e III dovuti a complessi immuni composti da immunoglobuline (Ig)G policlonali e IgM monoclonali e policlonali, rispettivamente, cioè le forme che possono essere associate a malattie infettive [come l'infezione da virus dell'epatite C (HCV)] oltre che a patologie immunologiche e neoplastiche. La sindrome da crioglobuline HCV-relata è caratterizzata da una vasculite sistemica che coinvolge generalmente i piccoli vasi, danneggiati dalla deposizione sulla parete di immunocomplessi costituiti da IgM-k con attività reumatoide legate ad anticorpi IgG anti HCV, con attivazione della cascata del complemento; proprio la presenza di crioglobuline giocherebbe un ruolo fondamentale nel determinare il FR. In queste forme, infatti, anche se la manifestazione cutanea più frequente è la porpora (circa il 60% dei casi), si può osservare con notevole frequenza (circa il 25-30%) il FR, generalmente meno grave rispetto alle manifestazioni in corso di crioglobulinemia di tipo I: pur coinvolgendo tutte le estremità, non è in genere associato a turbe trofiche ed è presumibilmente riferibile a disfunzione endoteliale con riduzione del tono vasodilatatore e prevalenza del tono vasocostrittore.¹⁰ Sebbene le crioglobuline possano condurre anche ad una grave gangrena acrale, generalmente, nelle forme

Corrispondente: Fernando Gallucci, U.O.S.C. Medicina Interna 3, A.O.R.N. A. Cardarelli, via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli, Italia.
Tel.: +39.3385046936.
E-mail: fernandogallucci@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Gallucci et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:33-39

II e III è raro il loro riscontro a concentrazioni elevate; infatti, con maggiore frequenza, vengono rilevati bassi titoli di crioglobuline che si presume rivestano una scarsa rilevanza prognostica.¹¹

Il possibile coinvolgimento dell'HCV nei meccanismi eziopatogenetici delle turbe vascolari è stato da tempo oggetto di discussione. In uno studio del 1995, gli autori riportavano l'osservazione di quattro pazienti affetti da epatite HCV-relata con turbe vascolari, tre dei quali presentavano un FR.¹²

In un altro studio dello stesso anno, veniva descritto il caso di un paziente affetto da malattia epatica cronica con una storia clinica datata da circa sei anni di attacchi ripetuti di astenia, febbre, artralgie, variazioni del colore della cute con FR e neuropatia. La diagnosi conclusiva era di: vasculite leucocitoclastica, orticaria acuta, crioglobulinemia tipo II con FR e consumo di C4, polineuropatia periferica, sindrome *sicca* ed infezione cronica da virus dell'epatite C.¹³

Nella diagnosi differenziale tra FR primario e secondario a patologie reumatologiche, assume importanza fondamentale il ruolo della videocapillaroscopia ungueale.^{14,15} Non sono, però, molti gli studi condotti sulla valutazione del microcircolo mediante tale metodica strumentale nei pazienti con crioglobulinemia. I dati presenti in letteratura, frutto di osservazioni non recenti, pur evidenziando alterazioni del microcircolo non hanno dimostrato patterns videocapillaroscopici diagnostici nella crioglobulinemia, a differenza di quanto riscontrato nella sclerosi sistemica (SSc).¹⁶

In uno studio condotto nel 1985 in un esiguo campione di pazienti con crioglobulinemia mista essenziale (all'epoca non era ancora stato scoperto il virus dell'epatite C e molte forme di crioglobulinemia in realtà HCV-relate erano etichettate come essenziali)¹⁷ è stata riscontrata un'ampia variabilità del quadro videocapillaroscopico con patterns che andavano dalla normalità fino alla presenza di marcate alterazioni della struttura

del microcircolo. Inoltre, il quadro videocapillaroscopico non correlava con la presenza del FR.¹⁸

Un altro studio più recente¹⁹ è stato condotto in 29 pazienti con CM (28 dei quali con positività per HCV - 14 casi con genotipo 1b, 10 con genotipo 2a/2c e 2 con genotipo 4; il genotipo non era stato determinato negli altri due casi); nella popolazione studiata, 18 pazienti erano affetti da CM tipo II (IgMk-IgG), mentre gli altri 11 dal tipo III. Non era stata riscontrata alcuna altra patologia associata, in particolare nessuna connettivopatia. Il FR era presente in 8 (28%) dei 29 pazienti.¹⁹

Nei pazienti dello studio, la videocapillaroscopia aveva evidenziato diverse alterazioni del microcircolo, alcune delle quali di frequente riscontro in numerose malattie del connettivo come la dermatomiosite e, molto più frequentemente, la SSc.²⁰ Anomalie di frequente riscontro (Figura 2) erano rappresentate da alterazioni della tipica disposizione a palizzata dei capillari che apparivano di lunghezza ridotta e da fenomeni neoangiogenetici, quali tortuosità ed ectasie apicali. Alterazioni meno comuni comprendevano emorragie, ectasie diffuse fino al riscontro di capillari giganti ed aree avascolari (Tabella 1). Il coinvolgimento del microcircolo era particolarmente marcato nei pazienti con complicanze nefritiche.

Le alterazioni del microcircolo riscontrate nella CM potrebbero essere correlate ad eventi ischemici dovuti sia alle turbe emoreologiche conseguenza dell'iperviscosità, che all'infiltrazione perivascolare subclinica leucocitaria dei vasi tributari di piccolo e medio calibro.²¹

I fenomeni neoangiogenetici potrebbero rappresentare un tentativo di compenso del deficit nutritivo circolatorio. Questo studio non ha mostrato correlazioni significative tra le anomalie videocapillaroscopiche e l'età dei pazienti o la durata della malattia a differenza di quanto riscontrato per altri parametri clinici e biochimici nei pazienti con infezione da HCV.²² Le anomalie



Figura 1. Fenomeno di Raynaud.

videocapillaroscopiche erano particolarmente numerose nei pazienti affetti da CM con coinvolgimento renale, un noto fattore prognostico negativo.²³

Terapia

Nonostante i recenti progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici del FR abbiano permesso lo sviluppo di ulteriori approcci terapeutici, il trattamento medico di questa patologia rimane spesso ancora insoddisfacente. Esso dipende fortemente dall'etiologia del FR e dai singoli sintomi ad esso associati con particolare riferimento alle lesioni trofiche. Sia nelle forme primarie che in quelle secondarie, le modifiche dello stile di vita sono al primo posto nell'algoritmo del trattamento: andrà adeguatamente coperto il corpo evitando l'esposizione al freddo, andrà possibilmente sospesa l'assunzione di eventuali farmaci vasocostrittori ed interrotto il fumo di sigarette.

Si instaura, quindi, un trattamento farmacologico se le misure generali non sono sufficienti a ridurre gli episodi ischemici, evenienza particolarmente frequente nelle forme secondarie, nelle quali la strategia

terapeutica dipende molto dall'individuazione e dal trattamento adeguato della malattia di base.²⁴

Non essendovi un protocollo specifico per il trattamento del FR secondario a CM, si adoperano le principali opzioni terapeutiche in uso anche nel FR secondario ad altre patologie (in primis la SSc, in

Tabella 1. Alterazioni videocapillaroscopiche in pazienti con crioglobulinemie miste (n=29).

	N (%)
Alterazioni morfologiche	27 (93)
Alterazioni dell'orientamento delle anse	18 (62)
Riduzione della lunghezza delle anse	17 (59)
Neoangiogenesi	20 (69)
Visibilità del plesso venoso subpapillare	13 (45)
Emorragie	10 (34)
Megacapillari	2 (7)
Aree avascolari	2 (7)

Modificata da Rossi et al., 2004.¹⁹

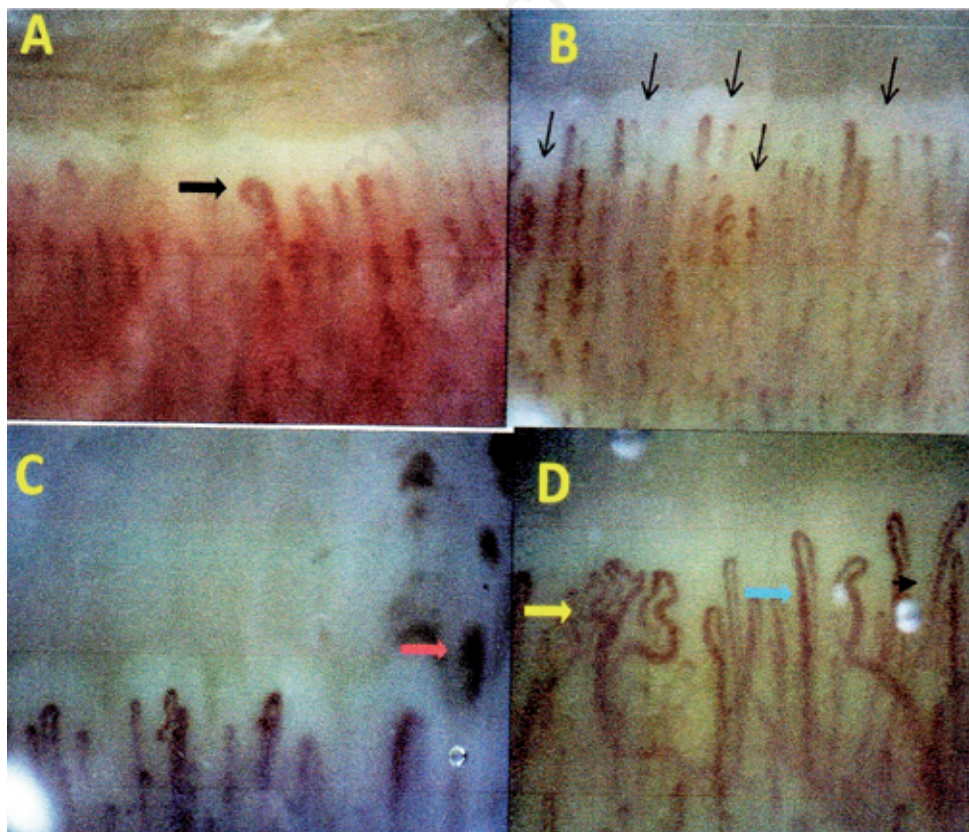


Figura 2. Quadri videocapillaroscopici riscontrati in pazienti con crioglobulinemie miste. A) Megacapillare (freccia nera); B) Tortuosità diffuse (freccie nere sottili); C) Emorragie e depositi di emosiderina (freccia rossa). D) Ramificazioni con arborescenze (freccia gialla) ed ectasie delle anse efferenti (freccia azzurra).

quanto rappresenta la forma secondaria più studiata) con particolari scelte dettate dal peculiare meccanismo patogenetico e dalle possibili controindicazioni che caratterizzato la CM HCV-relata.

Calcioantagonisti

I calcioantagonisti (nifedipina e amlodipina) hanno dimostrato di ridurre la frequenza e la severità degli attacchi ischemici, anche se con risultati più evidenti soprattutto nel FR associato alla SSc.²⁵ In realtà, vi è una maggiore risposta nella forma primitiva rispetto alla secondaria nella quale, spesso, i pazienti sono refrattari al trattamento ed il danno può progredire a volte con fenomeni di gangrena per cui si rende necessario il ricorso a terapie specifiche.²⁶

Si utilizza soprattutto la nifedipina, in quanto è la molecola più studiata nei grandi trial e per la quale esistono delle evidenze cliniche con la sua forma long-acting piuttosto che in quella *short-acting*, prestando attenzione agli effetti collaterali (ipotensione, vasodilazione, edemi periferici e cefalea). L'uso di calcioantagonisti long-acting come la felodipina, l'amlodipina o la nitrendipina è controverso.²⁷

Antiaggreganti piastrinici ed anticoagulanti

Nei pazienti con FR con ulcere e/o fenomeni trombotici, sono stati adoperati diversi farmaci antitrombotici, quali aspirina e dipiridamolo, anticoagulanti orali ed, in alcuni casi selezionati di SSc, la terapia trombolitica.^{28,29}

Anche se l'efficacia della terapia antiaggregante con aspirina (75 o 81 mg/die) non è ben documentata per l'assenza di ampi studi dedicati, viene comunque suggerito l'uso di basse dosi di aspirina in tutti i pazienti con FR secondario e storia di ulcere ischemiche o di eventi trombotici. Alcuni autori raccomandano l'uso del dipiridamolo per le sue proprietà antiaggreganti, vasodilatatrici ed antiossidanti che potrebbero migliorare il tono vascolare; comunque, non vi sono esperienze documentate da studi controllati con l'uso del dipiridamolo o con l'antiaggregante piastrinico clopidogrel per casi così complessi di FR con ischemia digitale.

L'uso degli anticoagulanti o della terapia trombolitica è riservata alla fase acuta di un evento ischemico in pazienti con patologia vascolare occlusiva o embolica associata a nuovo episodi trombotico.³⁰ La terapia anticoagulante con eparina può essere adoperata per brevi periodi durante una crisi acroasfittica. L'uso a lungo termine di eparina a basso peso molecolare, in un piccolo studio controllato con placebo ha dimostrato una riduzione della gravità del FR dopo 4 e 20 settimane di trattamento.²⁹

Prostaglandine

Nel trattamento del FR vanno considerate anche le prostaglandine per la loro azione antimiotica, antiag-

gregante piastrinica e di inibizione dell'abnorme reattività vascolare. Per ovviare alla loro breve emivita, sono stati introdotti analoghi sintetici come l'iloprost, caratterizzati da una più lunga emivita. In particolare questo farmaco ha anche dimostrato la possibilità di bloccare la migrazione dei leucociti, di ridurre l'espressione di alcune molecole di adesione e di proteggere dal danno endoteliale attraverso la riduzione del rilascio dei radicali liberi dell'ossigeno. Inoltre, dal punto di vista clinico migliora le lesioni trofiche cutanee che possono complicare il FR³¹ e, nella forma secondaria a sclerodermia, è stato dimostrato con la capillaroscopia un incremento dei capillari periferici, una regressione delle aree avascolari e dell'edema pericapillare, oltre alla riduzione del numero dei megacapillari ed alla parziale regressione del grado di attività della malattia sclerodermica, forse per riduzione dell'espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare.³²

Nei pazienti con FR secondario, il trattamento con illoprost ogni 6 settimane ha ridotto significativamente lo score di severità del FR rispetto al calcio-antagonista nifedipina ($P=0,002$).³³ Inoltre, in uno studio multicentrico su 131 pazienti con sclerosi sistemica, l'iloprost ha migliorato lo stesso indice (riduzione del 39% vs 22%, $P=0,005$) ed ha favorito la guarigione delle ulcere digitali rispetto a placebo.³⁴

Gli effetti collaterali, dose-dipendente, di questa classe di farmaci dipendono dalla vasodilatazione periferica con cefalea, flushing e nausea. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, le prostaglandine possono provocare edema polmonare per cui non se ne raccomanda l'uso ambulatoriale in questi pazienti. Il trattamento con basso dosaggio di prostaglandine (0,5 ng/kg di peso corporeo per min di illoprost) si è dimostrato ugualmente efficace rispetto al trattamento con alte dosi (2,0 ng/kg di peso corporeo al min di illoprost) in pazienti con SSc.³⁵

Inibitori della fosfodiesterasi

Gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo V (PDE-V), che mediano gli effetti vasodilatatori attraverso l'accumulo di guanosina monofosfato ciclico nelle cellule muscolari lisce vascolari, sono stati indicati nel trattamento della disfunzione erettile e più recentemente nell'ipertensione polmonare.³⁶ Il trattamento con questi farmaci dell'ipertensione polmonare secondaria a malattia del tessuto connettivo ha dimostrato di migliorare anche i sintomi del FR associato. In uno studio monocentrico condotto in 16 pazienti con FR secondario resistente alla terapia con farmaci vasodilatatori, il trattamento per 4 settimane con 50 mg di sildenafil due volte al giorno ha determinato la riduzione del numero di attacchi (35 ± 14 vs 52 ± 18 , $P=0,0064$) e la media dello score di gravità del FR ($2,2\pm 0,4$ vs $3,0\pm 0,5$, $P=0,0386$); inoltre, il flusso di sangue capillare è migliorato in

modo significativo ($P=0,0004$) rispetto al placebo.³⁷ Altre evidenze hanno confermato che il sildenafil è in grado di ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi nei pazienti con FR secondario.^{38,39} Il tadalafil, un altro inibitore della PDE-V, si è rivelato utile nel trattamento di un paziente con FR secondario *non responder* al sildenafil.⁴⁰

Antagonisti del recettore dell'endotelina

Di più recente introduzione è il bosentan, antagonista del recettore dell'endotelina ma con indicazione riservata ai pazienti con FR secondario a SSc, nei quali ha dimostrato di essere in grado di prevenire la formazione delle ulcere digitali.⁴¹ In uno studio più recente, il farmaco si è rivelato in grado di ridurre significativamente ($\Delta-1,3$, $P=0,0126$) le crisi asfittiche dopo 24 settimane di trattamento. Anche il *Raynaud's condition score* ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo ($\Delta-1,4$, $P=0,0279$), così come la scala visiva analogica del dolore ($\Delta-1,5$, $P=0,0016$). Il bosentan, quindi, può rappresentare una valida alternativa per il trattamento del FR secondario grave nei pazienti nei quali la terapia con prostanoidi è controindicata o rifiutata.⁴²

ACE-inibitori e sartani

Gli ACE-inibitori ed i sartani possono determinare un miglioramento nei pazienti con FR, anche se non esistono prove conclusive di una loro superiorità nei confronti dei vasodilatatori adoperati comunemente.⁴³

α -bloccanti

I farmaci α -bloccanti, come la prazosina, svolgono un ruolo importante nella regolazione del sistema simpatico sul tono vascolare ed anche sulla termoregolazione cutanea inibendo il recettore alfa-1 adrenergico postsinaptico con conseguente vasodilatazione periferica. In una meta-analisi di studi clinici condotti su pazienti con FR secondario a SSc, la prazosina ha ridotto in misura significativa la severità e la frequenza delle crisi acrosfittiche.⁴⁴

Inibitori della ρ -chinasi

Fasudil, un potente inibitore della ρ -chinasi (coinvolta nella modulazione indotta dal freddo della traslocazione del sottotipo $\alpha 2c$ del recettore adrenergico della membrana plasmatica, con effetti sulla funzione endoteliale e sullo sviluppo dell'aterosclerosi)⁴⁵ ha mostrato di aumentare il flusso ematico NO-dipendente dell'avambraccio e di prevenire la vasocostrizione aortica in un modello animale.^{46,47}

Statine

Gli effetti pleiotropici mostrati dalle statine sulla funzione endoteliale possono rivelarsi utili anche nel

trattamento del FR. In pazienti con FR secondario a SSc, è stata aggiunta atorvastatina alla dose giornaliera di 40 mg ($n=56$) o placebo ($n=28$) alla terapia vasodilatatrice in corso.⁴⁸ Il numero complessivo di ulcere digitali è risultato significativamente ridotto nel gruppo trattato anche con statina, con un miglioramento della qualità della vita. Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, dunque, costituiscono un'opzione terapeutica promettente, soprattutto in aggiunta ai vasodilatatori, ma è necessario un numero maggiore di dati per valutare il ruolo preciso di questa classe di farmaci nella terapia del FR.

Inibitori del re-uptake della serotonina

Nonostante la regolazione vasomotoria della cute delle dita possa dipendere in parte dal *re-uptake* della serotonina nel sistema nervoso centrale, in grado di interferire anche con le piastrine, il ruolo di questa sostanza nella patogenesi del FR rimane incerto. Nei pazienti con FR primario, il trattamento per 6 settimane con la fluoxetina (20 mg), un inibitore del re-uptake della serotonina (SSRI), ha migliorato la gravità e la frequenza degli attacchi acrosfittici rispetto alla nifedipina (40 mg) in modo significativo ($P<0,001$), ma gli effetti sono stati meno pronunciati nel FR secondario.⁴⁹ Anche una meta-analisi sugli effetti della ketanserina, un altro SSRI non ha dimostrato alcun effetto benefico nel FR secondario a SSc.⁵⁰ Attualmente non ci sono dati sufficienti per sostenere l'uso di routine di questa classe di farmaci nel FR.

Simpaticectomia

La simpaticectomia digitale selettiva è, invece, in grado di incrementare il flusso digitale rapidamente, di ridurre il dolore e limitare la vasocostrizione ma il suo impiego dovrebbe essere limitato solo ai casi con una severa ischemia digitale, che non rispondono alla terapia medica.²

Bibliografia

1. Raynaud M. Local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. London: New Sydenham S Society; 1862.
2. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *NEJM* 2002;347:1001-8.
3. Zeni S, Ingegnoli F. Raynaud's phenomenon. *Reumatismo* 2004;56:77-81.
4. Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ* 2012;344:e289.
5. Belch JJ. Raynaud's phenomenon: its relevance to scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991;50:839-45.
6. Wigley FM. Clinical practice: Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-8.
7. Linnemann B, Erbe M. Raynaud's phenomenon - asses-

- sment and differential diagnoses. *Vasa* 2015;44:166-77.
8. Ho M, Belch JJ. Raynaud's phenomenon: state of the art 1998. *Scand J Rheumatol* 1998;27:319-22.
 9. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-8.
 10. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Clin Liver Dis* 2008;12:611-36.
 11. Kröger K, Billen T, Neuhaus G, et al. Relevance of low titers of cryoglobulins and cold-agglutinins in patients with isolated Raynaud phenomenon. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001;24:167-74.
 12. Gembitskii EV, Glazunov AV, Zhiliaev EV, Proskurina TV. Extrahepatic syndromes (vascular manifestations) in patients HCV infection. *Klin Med (Mosk)* 1995;73:51-3.
 13. Schirren CA, Zachoval R, Schirren CG, et al. A role for chronic hepatitis C virus infection in a patient with cutaneous vasculitis, cryoglobulinemia, and chronic liver disease. Effective therapy with interferon-alpha. *Dig Dis Sci* 1995;40:1221-5.
 14. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980;23:183-9.
 15. Lambova SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int* 2009;29:1263-71.
 16. Gallucci F, Russo R, Buono R, et al. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. *Adv Med Sci* 2008;53:149-57.
 17. Pascual M, Perrin L, Giostra E, et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990;162:569-70.
 18. Wysenbeek AJ, Leibovici L, Cohen S, Weinberger A. Nailfold capillary microscopy in essential mixed cryoglobulinemia: a report of several cases. *Angiology* 1985;36:552-5.
 19. Rossi D, Mansouri M, Baldovino S, et al. Nail fold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2245-9.
 20. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nail fold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue disease. *Clin Rheumatoid* 1996;15:148-53.
 21. Stone J, Nousari HC. Essential cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:1323-34.
 22. Vassilopoulos D, Younossi ZM, Hadziyannis E, et al. Study of host and virological factors of patients with chronic HCV infection and associated laboratory or clinical autoimmune manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S101-11.
 23. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;47:618-23.
 24. Baumhake M, Boehm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vascular Health Risk Manage* 2010;6:207-14.
 25. Andrew E, Thompson, Beverly S, et al. Calcium-channel blockers for raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-47.
 26. Herrick A. Raynaud's phenomenon. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:146-55.
 27. Opie LH, Yusuf S, Kubler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;43:171-96.
 28. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol Clin* 2012;8:270-7.
 29. Denton CP, Howell K, Stratton RJ, Black CM. Long term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:499-502.
 30. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:609S.
 31. Arreghini M, Prudente P, Maglione W, et al. Tolerability, safety and efficacy of Iloprost infusion without peristaltic pump in systemic sclerosis. *Reumatismo* 2001;53:140-4.
 32. Faggioli P, Giani L, Mazzone A. Possible role of iloprost (stable analog of PG12) in promoting neoangiogenesis in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheum* 2006;24:220-21.
 33. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:503-8.
 34. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.
 35. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, et al. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 2008;35:1830-7.
 36. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:1292-7.
 37. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112:2980-5.
 38. Lichtenstein JR. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: comment on the article by Thompson et al. *Arthritis Rheum* 2003;48:282-3; author reply.
 39. Kumana CR, Cheung GT, Lau CS. Severe digital ischaemia treated with phosphodiesterase inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1522-4.
 40. Baumhaekel M, Scheffler P, Boehm M. Use of tadalafil in a patient with a secondary Raynaud's phenomenon not responding to sildenafil. *Microvasc Res* 2005;69:178-9.
 41. Secchi ME, Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Endotelinale sclerosi sistemica. *Reumatismo* 2007;50:129-34.
 42. Parisi S, Bruzzone M, Centanaro Di Vittorio C, et al. Efficacy of bosentan in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis never treated with prostanoids. *Reumatismo* 2014;65:286-91.
 43. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Escarcega RO, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmun Rev* 2008;8:62-8.
 44. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Ray-

- naud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000956.
45. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;971:1129-35.
 46. Bussemaker E, Herbrig K, Pistrosch F, et al. Role of rho-kinase in the regulation of vascular tone in hypertensive renal transplant recipients. *Atherosclerosis* 2009;207:567-72.
 47. Chan CK, Mak JC, Man RY, Vanhoutte PM. Rho kinase inhibitors prevent endothelium-dependent contractions in the rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;329:820-6.
 48. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008;35:1801-8.
 49. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1038-43.
 50. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000954.

Non-commercial use only

La nefropatia crioglobulinemica

Filippo Salvati

U.O.C. Medicina, Ospedale Renzetti, Lanciano (CH), Italia

Introduzione

Tra le varie manifestazioni extraepatiche della infezione da virus C l'interessamento renale è particolarmente importante dal punto di vista clinico e prognostico.¹⁻⁵ I pazienti affetti da infezione da virus dell'epatite C (HCV) hanno elevata probabilità di danno renale: si ritiene che il 40% dei soggetti possano presentare ridotta funzione renale o alterazioni clinico-laboratoristiche. La più frequente patologia renale riscontrata è la nefropatia crioglobulinemica, ma sono state riportate, anche se in misura minore, altre forme cliniche di coinvolgimento renale come la glomerulonefrite membranosa, la glomerulosclerosi focale, la nefropatia da immunoglobulina (Ig)A, la glomerulonefrite fibrillare immunotattoidale, la nefropatia diabetica. La nefropatia crioglobulinemica è la patologia renale non solo più frequente ma anche quella con maggiori implicazioni prognostiche e clinico-terapeutiche nei pazienti HCV positivi.

Nefropatia crioglobulinemica

Eziopatogenesi

La crioglobulinemia mista di tipo 2 è una frequente complicanza della infezione da virus C e, sebbene RNA del virus C sia stato riscontrato nelle cellule mesangiali, nelle cellule endoteliali dei capillari glomerulari, nelle cellule epiteliali e tubulari, la principale causa eziopatogenetica della nefropatia crioglobulinemica è la deposizione di crioglobuline nei capillari glomerulari e nelle cellule del messaggio. L'istologia

renale mostra il quadro di una glomerulonefrite membranoproliferativa con intensi depositi subendoteliali, infiltrati cellulari infiammatori, accumulo intracapillare di materiale eosinofilo, infiltrazione monocitica, talora doppio contorno della membrana basale. In un terzo dei pazienti si evidenzia vasculite delle piccole arterie renali. Possono anche essere evidenti crescents (semilune) extraglomerulari. Alla immunofluorescenza sono presenti depositi capillari e mesangiali di C3, IgM e IgG. Alla microscopia elettronica vi sono depositi intraluminari e subendoteliali con pattern fibrillare che probabilmente rappresentano depositi di crioglobuline (Figure 1 e 2).

Quadro clinico

I pazienti affetti da crioglobulinemia mista presentano frequentemente evidenza di coinvolgimento renale: macro e microematuria asintomatica, proteinuria senza segni clinico-laboratoristici di sindrome nefrosica e con filtrato glomerulare nella norma o lievemente ridotto, ma nel 30% dei casi clinicamente è evidente una sindrome nefritica acuta con macroematuria, proteinuria abbondante, insufficienza renale acuta oligoanurica. Nel 20% dei pazienti compare una sindrome nefrosica con il quadro clinico completo di disproteidemia, importante proteinuria con ipoalbuminemia ed edemi.

I pazienti con coinvolgimento renale soffrono per ipertensione arteriosa nell'80% dei casi.

Il decorso clinico varia da paziente a paziente, ma in generale la presenza di nefropatia conclamata incide negativamente sulla prognosi, anche se nel 10-15% dei pazienti ci può essere remissione clinica spesso temporanea e sovente la nefropatia ha un decorso clinico indolente. In molti casi il filtrato glomerulare rimane stabile per molti anni, per poi peggiorare con evoluzione finale verso il quadro uremico terminale. Il rischio di uremia terminale è maggiore in caso di ridotto filtrato glomerulare al momento della diagnosi, di splenomegalia, porpora, ipocomplementemia, popolazione geriatrica. Nei pazienti che non rispondono alla terapia la malattia glomerulare progredisce sino alla insufficienza renale terminale con necessità pertanto di trattamento sostitutivo con emodialisi o trapianto.⁶ Ma non tutti i soggetti con nefropatia crioglobulinemica arrivano al trattamento sostitutivo

Corrispondente: Filippo Salvati, U.O.C. Medicina, Ospedale Renzetti, via per Fossacesia 1, 66034 Lanciano (CH), Italia.
Tel.: +39.330.314570.
E-mail: filippo.salvati@infinito.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Salvati, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:40-45

in quanto muoiono per eventi cardiovascolari dovuti alla accelerata aterosclerosi uremica, determinata da fattori di rischio tipici della insufficienza renale: disfunzione endoteliale, anemia, alterazioni del bilancio calcio-fosforo con calcificazioni vascolari, ipertono simpatico, attivazione del sistema renina angiotensina, inattivazione dell'ossido nitrico da parte della dimetilarginina asimmetrica, infiammazione, iperomocistemia, stress ossidativo (cosiddetti fattori di rischio cardiovascolare emergenti e specifici della insufficienza renale).

Diagnosi

Nei pazienti HCV positivi andrebbero periodicamente valutate la funzione renale, la presenza di anomalie urinarie (proteinuria, microematuria) asintomatiche e di crioglobuline seriche. Viceversa i pazienti affetti da glomerulonefrite membranoproliferativa dovrebbero essere indagati circa la presenza di infezione da HCV in quanto spesso l'anamnesi non evidenzia una storia di epatopatia e le transaminasi sono normali. In presenza di alterazioni urinarie e/o insufficienza renale con diminuzione del filtrato glomerulare andrebbero effettuati ulteriori accertamenti come *clearance* della creatinina e valutazione del filtrato con una delle formule proposte (Cocroft, MDRD, CK-Depi), elettroliti, elettroforesi plasmatica, complementemia, proteinuria delle 24 ore, ecografia renale, ricerca dei fattori reumatoidi. Dal momento che tali alterazioni possono essere dovute a diverse nefropatie, vi è in alcuni casi l'indicazione alla biopsia renale. Le indicazioni per la biopsia renale nei pazienti HCV positivi e evidenza clinico-laboratoristica di nefropatia sono solo in parte definite con chiarezza e spesso affidate all'esperienza del centro nefrologico. Ad esempio una proteinuria importante, l'ematuria e cilinduria, l'insufficienza renale possono imporre la necessità di esame bioptico, salvo i casi di monorene, di una coagulopatia, di un quadro ecografico di reni piccoli e grinzi indicativi di nefropatia avanzata non reversibile.

Terapia

Aspetti generali

La terapia della nefropatia crioglobulinemica si avvale di tre approcci fondamentali: la terapia antivirale, la terapia immunosoppressiva, il trattamento con anticorpi monoclonali specifici per ridurre la proliferazione B-linfocitaria. I farmaci nefroprotettivi e antiproteinurici come ACE-inibitori e sartani vanno in ogni caso somministrati insieme ad una adeguata terapia antiipertensiva. Così, secondo la linea guida Americana (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice-KDIGO*)^{7,8} e, in sintesi, la terapia antivirale con interferone-pegilato (Peg-IFN) e ribavirina dovrebbe essere iniziata nei pazienti con moderata protei-

uria, funzione renale stabile e istologia alla biopsia renale indicativa di moderate lesioni glomerulari. I pazienti con proteinuria in range nefrosico, danno renale progressivo, alterazioni istologiche severe e altre patologie d'organo come ulcere cutanee, ischemia intestinale, neuropatia, alveolite emorragica dovrebbero essere sottoposti a trattamento con rituximab (375 mg/m²) una volta alla settimana per quattro settimane, ciclofosfamida (2 mg/kg/die per 2-4 mesi), boli di steroidi (metilprednisolone 0,5-1 g/die per tre giorni), pla-

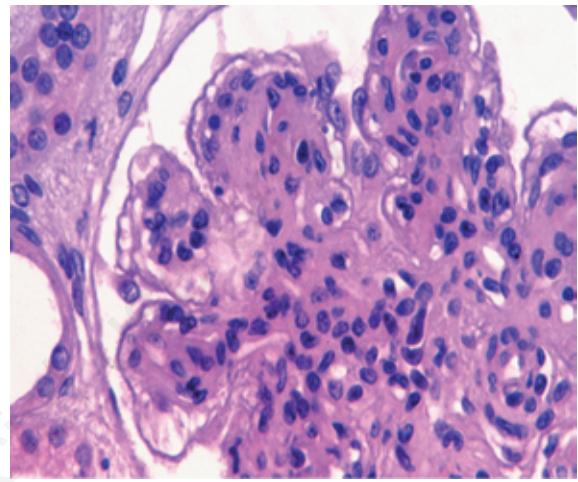


Figura 1. Quadro istologico di glomerulo nefrite membranoproliferativa (in crioglobulinemia). Riprodotta da Archivio Digitale della Fondazione Giuseppe D'Amico per la Ricerca sulle Malattie Renali, Milano, con permesso del Presidente.

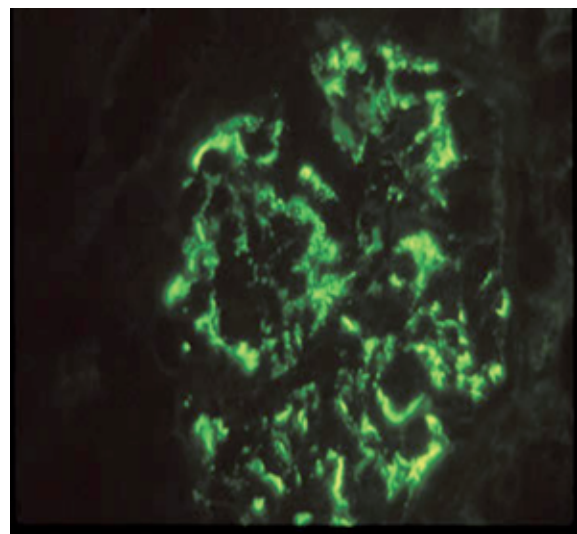


Figura 2. Immunofluorescenza su biopsia renale di nefropatia crioglobulinemica. Riprodotta da Archivio Digitale della Fondazione Giuseppe D'Amico per la Ricerca sulle Malattie Renali, Milano, con permesso del Presidente.

smaferesi (3 L di plasma tre volte a settimana per 2-3 settimane). La terapia usualmente raccomandata con Peg-IFN della vasculite crioglobulinemica consiste in Peg-IFN- α -2a (180 μ g) o Peg-IFN- α -2b (1,5 μ g/kg) una volta a settimana per 48 settimane insieme a 1000-1200 mg/die di ribavirina nei genotipi 1 e 4; nei genotipi 2 e 3 terapia con Peg-IFN- α -2 insieme con 800 mg/die di ribavirina per 24 settimane.

Nei pazienti con nefropatia crioglobulinemica severa la terapia con Interferone andrebbe però iniziata solo dopo la fase acuta per evitare la recrudescenza della vasculite⁹ e il dosaggio deve essere regolato sulla base del filtrato glomerulare, come esplicitato successivamente, ove vi siano già segni clinico-laboratoristici di insufficienza renale; nei pazienti con genotipo 1 e 4, che presentano scarsa risposta terapeutica all'interferone, va valutato accuratamente il rapporto beneficio/rischio.

Terapia antivirale

Nel dettaglio la terapia antivirale specifica della glomerulonefrite crioglobulinemica si fonda sull'ipotesi che con l'eliminazione del virus C o la riduzione della viremia, intervenendo sulla causa etiologica della patologia crioglobulinemica, si possa annullare o ridurre il danno parenchimale renale. Pertanto la terapia soprattutto iniziale si fonda preminentemente sull'interferone α o sul suo analogo pegilato anche in associazione con la ribavirina. Negli iniziali studi effettuati solo con IFN nella crioglobulinemia HCV-correlata si aveva una risposta virologica (negativizzazione o riduzione della viremia) in un buon numero di pazienti, ma con risultati non conclusivi sull'outcome renale: nei pazienti responders si aveva spesso riduzione della proteinuria, ma senza influenza sulla funzione renale, che continuava a deteriorarsi o rimaneva stabile.¹⁰ Successivamente la terapia di associazione con IFN e ribavirina ha migliorato la percentuale di risposte virologiche sostenute (assenza di HCV RNA nel siero dopo almeno 6 mesi dal termine della terapia) dal 20% della monoterapia al 40-45%. L'uso dell'analogo pegilato dell'IFN α , Peg-IFN α , ha migliorato ulteriormente la efficacia in termini di risposte virologiche sostenute. Pertanto tale terapia di associazione costituisce oggi il *golden standard* per il trattamento dell'infezione da HCV e vari reports ne indicano l'efficacia nella glomerulonefrite crioglobulinemica HCV-correlata, soprattutto in termini di riduzione della proteinuria.^{11,12} Tuttavia, in mancanza di ampi studi clinici controllati e randomizzati, non è possibile definire il ruolo della terapia antivirale nel modificare l'outcome renale dei pazienti affetti da GN crioglobulinemica secondaria ad infezione da HCV. Il regime terapeutico attualmente raccomandato nel trattamento dell'epatite cronica C si basa su iniezioni sottocutanee monosettimanali di Peg-IFN- α -2a o -2b e una dose orale giornaliera di ribavirina suddivisa in due som-

ministrazioni. In presenza di coinvolgimento renale la durata raccomandata della terapia antivirale dovrebbe essere di 48 settimane, indipendentemente dal genotipo virale. La *clearance* della ribavirina risulta ridotta nei pazienti con alterata funzionalità renale; pertanto i pazienti con *clearance* della creatinina (CLcrea) <50 mL/min non devono essere trattati con ribavirina. Un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale cronica è richiesto anche per la terapia con Peg-IFN- α , a causa della sua lunga emivita. L'insufficienza renale è associata ad una lieve diminuzione della *clearance* del farmaco e ad un prolungamento della sua emivita. Pertanto, prendendo come riferimento terapeutico il Peg-IFN- α -2a, si possono consigliare per una CLcrea >50 mL/min nel genotipo 1 dosi di Peg-IFN- α -2a di 180 μ m/ settimana, di ribavirina di 1200 mg/die (1000 mg/die se peso corporeo <75 kg); nel genotipo 2 stesse dosi di Peg-IFN- α -2a e 800 mg/die di ribavirina; nei pazienti con CLcrea <50 mL/min solo Peg-IFN- α -2a alla dose di 180 μ m/settimana; nei pazienti in dialisi solo Peg-IFN- α -2a alla dose di 125 μ m/settimana.

Una viremia basale elevata (HCV RNA >2 milioni di copie/mL), la persistenza di viremia dopo 4-12 settimane dall'inizio del trattamento e il genotipo virale 1b sono fattori predittivi di ridotta risposta. Gli effetti collaterali e avversi legati alla terapia si presentano in circa l'80% dei pazienti. Da tenere presente in particolare l'anemia emolitica legata all'uso della ribavirina. La terapia è controindicata nei pazienti con cirrosi epatica scompensata, malattia psichiatrica, malattia cardiovascolare severa, anemia severa, leuco-piastripenia. Vi sono solo dati preliminari con pochi pazienti sull'impiego degli inibitori delle proteasi: l'associazione alla terapia standard con IFN e ribavirina di telaprevir (375 mg tre volte al giorno per 12 settimane) o boceprevir (800 mg tre volte al giorno per 44 settimane) ha dimostrato miglioramento della funzione renale e massiccia riduzione della proteinuria.¹³

Terapia immunosoppressiva

La terapia antivirale con interferone e ribavirina non sempre eradica completamente la viremia e spesso si hanno ricadute.

L'IFN è controindicato nelle fasi di riacutizzazione della malattia e nella fase acuta infiammatoria, non riuscendo ad avere effetto sulla attività infiammatoria immunomediata responsabile del danno renale e del suo progredire. La terapia con farmaci immunosoppressori ha lo svantaggio di poter riaccendere o incrementare la replicazione virale. Vari protocolli sono stati proposti in diversi studi, peraltro di piccole dimensioni: attualmente si ritiene che, nei casi di patologia severa sia clinica sia correlata ad alterazioni istologiche gravi alla biopsia renale, sia consigliabile il trattamento immunodepressivo con boli di steroidi

(1 g/die di metilprednisolone per tre giorni) e ciclofosfamide (2 mg/kg die).

Effetti collaterali della terapia immunosoppressiva, oltre al rischio dell'incremento della replicazione virale, sono l'ipertensione arteriosa, il rischio di infezioni e, eventualmente, di neoplasie.^{14,15}

Anticorpi monoclonali e deplezione B-linfocitaria con rituximab

Il rituximab (anticorpo monoclonale anti CD 20) inibisce la sintesi delle crioglobuline e delle IgM specifiche. Il suo uso terapeutico nella nefrite crioglobulinemica ha dimostrato un marcato effetto sulla riduzione della proteinuria senza peraltro grossi rischi di riaccensione della replicazione virale e si è dimostrato superiore, in associazione a IFN e ribavirina, alla terapia antivirale standard nei confronti dell'impatto sulle lesioni renali. Il dosaggio più spesso usato è di 375 mg/m² una volta a settimana per quattro settimane.^{16,17}

Vi sono anche sporadici reports sulla possibilità che il rituximab possa anche migliorare la funzione renale in termini di aumento del filtrato glomerulare.

Recentemente il rituximab è stato approvato dal Ministero della Salute e dall'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) per la terapia della glomerulonefrite crioglobulinemica.

Plasmaferesi

La plasmaferesi è un utile approccio terapeutico nella nefropatia crioglobulinemica nelle fasi acute e

in presenza di malattia severa, in quanto riesce a rimuovere le crioglobuline e gli immunocomplessi circolanti. La metodologia dovrebbe prevedere tre sedute con rimozione di 3 L di plasma tre volte a settimana.¹⁸

In conclusione si propone un algoritmo per la terapia della nefropatia crioglobulinemica elaborato da un gruppo nefrologico italiano (Figura 3).¹⁹

Altre nefropatie correlate al virus C

Glomerulonefrite membranosa

Circa l'8% dei pazienti con glomerulonefrite membranosa sono HCV positivi. In questi pazienti la presentazione clinica e l'istologia renale sono perfettamente sovrapponibili a quanto riscontrato nella glomerulonefrite membranosa idiopatica. In genere sono assenti crioglobuline, ipocomplementemia e fattori reumatoidi. Il 3,6% dei pazienti HCV sottoposti a trapianto renale presenta glomerulonefrite membranosa e ciò ipotizza una correlazione tra questa nefropatia e la infezione da virus C nel post trapianto.^{20,21}

Glomerulosclerosi focale

È stata descritta una associazione tra glomerulosclerosi focale e virus C. Il quadro clinico è quello di una sindrome nefrosica con insufficienza renale. La terapia antivirale con IFN da solo o insieme a ribavirina ha dimostrato ottima risposta terapeutica con re-

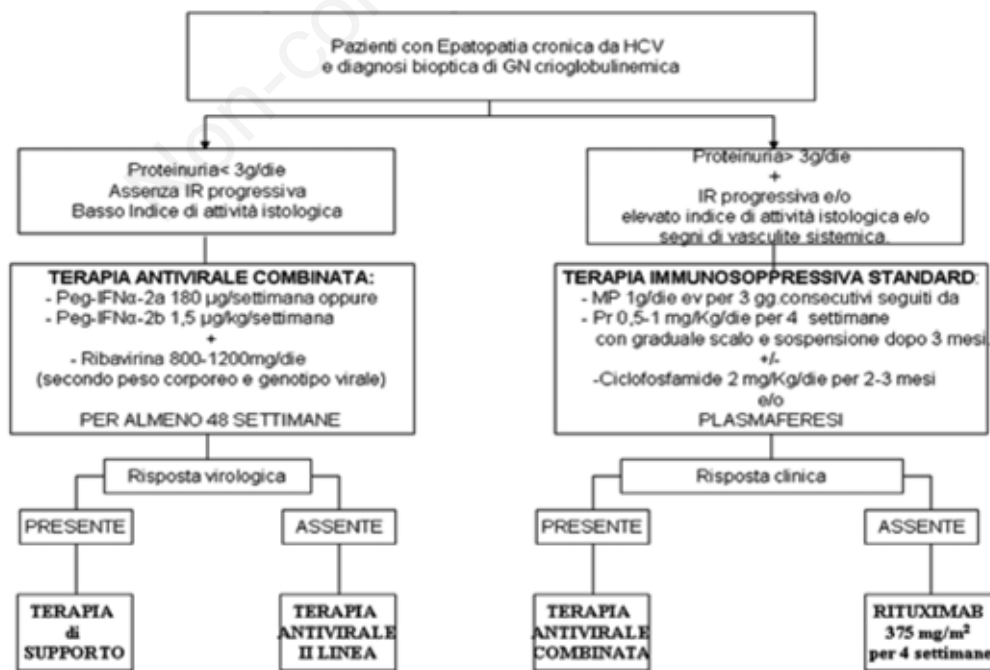


Figura 3. Algoritmo proposto per la terapia della glomerulonefrite crioglobulinemica. Riprodotta da Figura n. 1 di Laurino et al., Giorn Ital Nefrol 2009¹⁹, con permesso dell'Editore.

missione della sindrome nefrosica e stabilizzazione del quadro clinico-laboratoristico.²²

Nefropatia da immunoglobulina A

Sono riportati in letteratura alcuni casi di glomerulonefrite da IgA con buona risposta alla terapia antivirale con interferone da solo o associato a ribavirina.

Glomerulonefrite immunotattoide fibrillare

Questo particolare tipo di glomerulonefrite in genere si associa, oltre che all'infezione da virus C, a disordini linfoproliferativi, malattie infettive o del connettivo, carcinomi.

L'istologia renale in questi casi è caratterizzata da depositi extracellulari di microfibrille nel mesangio e nei capillari glomerulari, che alla immunofluorescenza risultano composti da IgG e C3. Il quadro clinico dei pazienti è costituito da ipertensione, edemi, sindrome nefrosica, microematuria.²³

Nefropatia diabetica

È stata ipotizzata una correlazione tra infezione da virus C e diabete mellito: i pazienti con età superiore a 40 anni e portatori di virus C hanno una probabilità tripla di essere affetti da diabete mellito rispetto alla popolazione non infetta. Dopo trapianto renale i pazienti HCV positivi hanno una alta prevalenza di diabete mellito. Peraltro in una casistica di migliaia di soggetti trapiantati non è stata trovata correlazione sicura tra HCV e nefropatia diabetica come causa di danno o di insufficienza renale. È stato suggerito che la ridotta sensibilità all'insulina e la disfunzione β -cellulare possano contribuire alla intolleranza al glucosio e alla insulinoresistenza nei pazienti HCV positivi. Dal punto di vista clinico i pazienti diabetici HCV positivi presentano un maggiore declino della funzione renale in termini di filtrato glomerulare rispetto ai diabetici non HCV.²⁴

Infezione da virus dell'epatite C e trapianto renale

Le più frequenti complicanze cliniche post trapianto renale correlate al virus C sono l'incidenza di diabete mellito, la malattia da rigetto cronico e le glomerulonefriti post-trapianto come la glomerulonefrite membranosa-proliferativa (la più frequente), membranosa o a lesioni minime, la glomerulosclerosi focale, le microangiopatie trombotiche. La presenza di anticorpi anti HCV pre-trapianto è un fattore predittivo di eventi avversi. Il trapianto potrebbe avere effetti negativi sulla progressione della malattia epatica nei soggetti HCV positivi. La valutazione e la

gestione del paziente HCV-sieropositivo, se potenziale candidato al trapianto di rene, deve necessariamente passare attraverso la ricerca dell'HCV-RNA. In assenza di viremia e di segni clinici e biochimici di disfunzione epatica, il paziente potrà essere inserito in lista attiva. In tutti i casi di viremia positiva dovrebbe essere eseguita una biopsia epatica per definire il grado di attività e lo stadio della malattia. In presenza di epatite cronica aggressiva in evoluzione cirrogena va considerata la possibilità di avviare il paziente a un programma di trapianto combinato di rene e fegato. In tutti gli altri casi dovrebbe essere proposto un trattamento antivirale. Nel paziente dializzato la risposta alla terapia con solo IFN si verifica mediamente nel 40% dei casi. Purtroppo, la scarsa tollerabilità della terapia porta a un elevato drop-out. In caso di mancata risposta entro tre mesi, l'IFN va sospeso e, se non sono presenti segni clinici e biochimici di epatocitolisi o insufficienza epatica, il paziente potrà essere inserito in lista attiva dopo 4 settimane dalla fine della terapia. Lo stesso vale in caso di sospensione del trattamento per intolleranza. Pertanto anche i pazienti che non hanno risposto al trattamento o che non sono riusciti a completarlo possono essere trapiantati se non vi sono segni clinici di riaccensione ed evoluzione dell'epatite, eventualità infrequente nel dializzato. In futuro queste strategie potrebbero essere modificate grazie all'introduzione di nuovi farmaci antivirali inibitori delle proteasi o delle polimerasi. I risultati a lungo termine del trapianto di rene da donatore HCV in ricevente HCV sono buoni sia in termini di sopravvivenza del paziente e del rene sia in termini di evoluzione dell'epatopatia. Dunque l'impiego di reni da donatori HCV in riceventi HCV-RNA positivi può essere considerato una strategia sicura ed efficace per aumentare la disponibilità di reni utilizzabili per il trapianto e il trattamento con antivirali deve essere attuato in tutti i pazienti HCV con viremia positiva potenziali candidati al trapianto renale stesso.^{25,26}

Infezione da virus dell'epatite C e trapianto di fegato

L'interessamento renale potrebbe avere effetti negativi sul decorso del trapianto di fegato nei pazienti HCV positivi. Dopo trapianto di fegato i pazienti HCV presentano maggiore incidenza di proteinuria e crioglobulinemia, ma senza significative differenze nel declino dalla funzione renale rispetto ai pazienti non HCV positivi. La glomerulonefrite membranoproliferativa dopo trapianto è molto più frequente nei soggetti HCV.²⁷ In caso di comparsa di insufficienza renale avanzata può essere proposto il trapianto renale anche nei pazienti HCV positivi già sottoposti a trapianto di fegato.²⁸

Bibliografia

1. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:69-82.
2. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
3. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54:650-71.
4. Morales J, Morales E, Andr s A, Praga M. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:205-11.
5. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:465-70.
6. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;47:618-23.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(109):S1-99.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:200-8.
9. Otha S, Yokoyama H, Wada T, et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1040-8.
10. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339: 1485-92.
11. Bruchfeld A, Lindahl K, St hle L, et al. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1573-80.
12. Alric L, Plaisier E, Th bault S, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis* 2004;43:617-23.
13. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, et al. Peg-IFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. *Ann Rheum Dis* 2014;73:831-7.
14. Quigg RJ, Bathwaite M, Gardner DF, et al. Successful cyclophosphamide treatment of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 1995;25: 798-800.
15. Garini G, Allegri L, Lannuzzella F, et al. HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Acta Biomed* 2007;78:51-9.
16. Bestard O, Cruzado JM, Ercilla G, et al. Rituximab induces regression in of hepatitis C virus-related membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2320-4.
17. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:842-6.
18. Koziolok MJ, Scheel A, Bramlage C, et al. Effective treatment of hepatitis C-associated immune-complex nephritis with cryoprecipitate apheresis and antiviral therapy. *Clin Nephrol* 2007;67:245-9.
19. Laurino S, Borrelli S, Catapano F, et al. Terapia della glomerulonefrite secondaria a crioglobulinemia HCV correlata. *Giorn Ital Nefrol* 2009;3:318-27.
20. Rollino C, Roccatello D, Giachino O, et al. Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 1991;59:319-20.
21. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 1997;63:1634-9.
22. Sperati CJ. Stabilization of hepatitis C associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis with interferon alpha-2a and ribavirin. *Clin Nephrol* 2013;80: 231-4.
23. Guerra G, Narayan G, Rennke HG, Jaber BL. Crescentic fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection. *Clin Nephrol* 2003;60:364-8.
24. Soma J, Saito T, Taguma Y, et al. High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:690-9.
25. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-63.
26. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, et al. Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3166-74.
27. Abrahamian GA, Cosimi AB, Farrell ML, et al. Prevalence of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6: 185-90.
28. Molmenti EP, Jain AB, Shapiro R, Scantlebury V, Lee R, Totsuka E, Flohr J, Rakela J, Fung JJ. Kidney transplantation for end-stage renal failure in liver transplant recipients with hepatitis C viral infection. *Transplantation* 2001;71:267-71.

I linfomi

Marco Laccetti

U.O.C. Medicina Interna 4, Dipartimento di Medicina Generale e Polispecialistica, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli, Italia

Introduzione

Il virus dell'epatite C (HCV) è uno dei sei virus definiti cancerogeni per l'uomo dalla *International Agency for Research on Cancer* (IARC) sulla base di evidenze biologiche, epidemiologiche e terapeutiche che mettono in stretta correlazione HCV con il carcinoma epatocellulare ed il linfoma non-Hodgkin (NHL). Come già detto in precedenza HCV è un piccolo virus ad RNA a singolo filamento con una polarità positiva di cui si distinguono sei genotipi maggiori che presentano differenze nella sequenza inferiori al 30-35% ed è in grado di sfuggire all'immunità innata ed acquisita dell'ospite per cui circa l'80% dei pazienti non elimina completamente il virus dando luogo ad un elevato numero di infezioni croniche: una infezione di lunga durata sembrerebbe alla base della evoluzione verso forme francamente linfomatose di una crioglobulinemia mista di tipo II,¹⁻³ malattia che aumenta di 35 volte il rischio di sviluppare NHL⁴ dopo almeno 6 anni dal suo esordio, mentre tale condizione non può essere invocata nei NHL cosiddetti idiopatici di cui è comunque stata stabilita una stretta correlazione epidemiologica con la infezione da HCV. In 8 studi di coorte, prospettici si è infatti assistito allo sviluppo di linfoma in coorti di soggetti HCV+ seguiti nel tempo con eccesso di rischio di NHL due volte superiore alla popolazione di controllo in 3 di essi,⁵⁻⁹ mentre in un studio italiano¹⁰ caso-controllo con confronto di prevalenza HCV+ in pazienti NHL vs controlli sani si è registrato una *odds ratio* di 3.1. Nel 2013 uno studio osservazionale prospettico¹¹ condotto da 10 centri ematologici lombardi dal 2008 al 2012 ha coinvolto 241 pazienti consecutivi con NHL e HCV+ mettendo in rilievo come

la diagnosi di HCV+ precedeva nel 69% dei casi la diagnosi di NHL (con una mediana di 11 anni), che alla diagnosi il 90% dei pazienti mostrava HCV-RNA+ e che crioglobulinemia e componente monoclonale erano associate ($P=0,002$) con istotipi indolenti o a basso grado, che hanno un andamento clinico più lento e rispondono bene alle cure (anche se possono ripresentarsi e quindi hanno a volte bisogno di essere ritrattati). La più forte evidenza della relazione fra HCV e NHL deriva comunque dalla osservazione clinica della regressione del tumore a seguito della terapia antivirale per HCV.¹² Non sono però del tutto chiari i meccanismi patogenetici di tale relazione per cui rimangono in piedi numerose ipotesi (Tabella 1).¹³⁻¹⁸

Aspetti istopatologici

Sebbene si possano riscontrare tutti i tipi istologici, certamente i linfomi di derivazione dai B linfociti ne rappresentano la stragrande maggioranza. Vale la pena precisare qui come solo una quota minoritaria di pazienti HCV+ con linfoma abbiano un reperto pregresso di malattia linfoproliferativa monoclonale di incerto significato (MLDUS): ciò ad ulteriore conferma del fatto che l'insorgenza di un linfoma franco non rappresenta necessariamente un'evoluzione della MLDUS preesistente, potendo evidentemente il virus agire sulla linfomagenesi per vie alternative.¹⁹⁻²⁶ Le casistiche descritte in letteratura riportano differenti incidenze dei vari istotipi:²⁶ al di là delle diversità, che possono riflettere diversi approcci diagnostico-classificativi, si può asserire che le varietà più diffuse sono certamente quelle dei linfomi di derivazione dai B-linfociti periferici con carattere indolente o a basso grado. Tra questi ultimi, si ricordano quelli di maggiore riscontro: il linfoma centrofollicolare (LCF), la leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti, l'immunocitoma, il linfoma della zona marginale (LZM). Il linfoma centrofollicolare rappresenta la varietà di più frequente riscontro, insorge usualmente nella linfoghiandola e deriva dalle cellule del centro germinativo del follicolo linfoide: istologicamente forma follicoli neoplastici, omogenei per dimensioni e forma con centri germinativi scarsamente polarizzati, composti da centroцити e da centroblasti. La relativa proporzione della quota di grandi cellule (centroblasti), consente di effettuare un grading

Corrispondente: Marco Laccetti, U.O.C. Medicina Interna 4, Dipartimento di Medicina Generale e Polispecialistica, A.O.R.N. A. Cardarelli, via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli, Italia.
Tel.: +39,349.6735473.
E-mail: laccetti@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Laccetti, 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:46-51

del tumore identificandone tre gradi a crescente aggressività. Dallo studio di validazione della classificazione R.E.A.L. condotto dal *National Cancer Institute*²⁷ emerge la raccomandazione alla distinzione tra i gradi I (quota centroblastica entro il 25%) e II (quota centroblastica dal 25 al 50%) da un lato, ed il grado III dall'altro (quota centroblastica superiore al 50%), mostrando questi due sottogruppi significatività prognostica.

Aspetti fenotipici

Relativamente al fenotipo, le cellule del LCF esprimono antigeni B-associati (CD19, CD20, CD22, CD79a), unitamente alla molecola CD10 ed al prodotto del gene *bcl-6*. Oltre il 95% dei LCF (soprattutto i gradi I e II), esprime intensamente il prodotto dell'oncogene *bcl-2*. La quota di cellule in ciclo mitotico (rilevata mediante l'uso di anticorpi diretti contro l'antigene nucleare di proliferazione Ki-67) è variabile da caso a caso, per quanto usualmente elevata nei casi a grado citologico III. Relativamente al genotipo, circa il 70% dei casi mostra una traslocazione genica tra i cromosomi 14 e 18 con sovratrascrizione del gene *bcl-2* e sovraespressione del prodotto, fenomeno che si traduce in una potenziata azione anti-apoptotica. Nella popolazione neoplastica risultano regolarmente riarrangiati i geni che codificano per le catene pesanti delle immunoglobuline. Con il termine LYM si raggruppano tre varietà di linfoma: ad insorgenza nodale (più raro), ad insorgenza splenica ed extranodale (noto anche come linfoma MALT originando dal cosiddetto tessuto linfoide associato alla mucosa - MALT).²⁸ Il LYM è una delle forme più comunemente riscontrate nei pazienti HCV-positivi, soprattutto nella varietà MALT.^{29,30} Quest'ultimo è tessuto linfoide organizzato in follicoli congenitamente presente nell'intestino come placche del Peyer, il quale si acquisisce negli organi mucosi/epiteliali a seguito di infezioni e/o pro-

cessi autoimmuni. La più frequente sede di un LYM-tipo MALT è lo stomaco, dove è nota una correlazione con l'infezione da *Helicobacter pylorii* (HP). Seguendo l'ipotesi fisiopatologica oggi suggerita per i LYM-tipo MALT gastrici, si è prospettato per l'HCV un analogo ruolo quale possibile trigger di una risposta immunologica inizialmente policlonale (corrispondente istologicamente all'acquisizione del tessuto MALT), sulla quale successivamente si inserirebbero alterazioni genomiche dei linfociti B con progressiva restrizione clonale (fase intermedia di oligoclonalità) fino al raggiungimento di uno stato monoclonale francamente linfomatoso. Va comunque sottolineato come l'HCV e l'HP non siano agenti infettivi necessariamente esclusivi l'uno dell'altro, essendo stata riportata in letteratura anche la loro coesistenza in casi di LYM. Fra i LYM tipo-MALT, esistono dati relativi a possibili correlazioni tra il virus dell'epatite C nei soggetti con sindrome secca (vedi oltre), complicati da linfoma³¹ e tra linfomi ad insorgenza primitiva cutanea in soggetti con infezione da HCV.^{32,33} Sotto il profilo morfologico, il LYM deriva dai linfociti della zona marginale, più periferica, del follicolo e come tale si accresce inizialmente espandendo tale porzione del follicolo. Esso si compone di piccoli linfociti con citoplasma relativamente ampio e chiaro con nucleo ovalare o lievemente inciso, con variabili di differenziazione in senso plasmacellulare. È possibile il rilievo di un minoritaria quota di grandi cellule che, laddove numericamente abbondanti e in aggregati di più di 10-15 elementi, indicano un'evoluzione verso linfomi aggressivi a grandi cellule. Nella varietà extranodale MALT è utile sottolineare, per l'impatto clinico, la multifocalità. Della varietà nodale va ricordata la rarità e la conseguente necessità di escludere che si tratti in realtà di un interessamento nodale da parte di una forma extranodale. Della varietà splenica si rammenta il frequente e subdolo interessamento del midollo osseo con diffusione quasi esclusivamente intravascolare, la cui

Tabella 1. Ipotesi patogenetiche.

Proliferazione indotta dall'antigene:^{13,14,15}

- Modello patogenetico HP e linfoma gastrico MALT
- CM e NHL HCV+: evidenza di selezione genetica (permutazione somatica, reattività BCR e AgHCV)
- Legame tra proteina virale E2 e recettore CD81
- CD81/CD19/CD21. Complesso costimolatorio di BCR
- Segnali intracellulari proliferativi IL6 BlyS miR-26B con iperattivazione NF-kB pathway

Replicazione virale intracellulare:^{16,17}

- Replicazione HCV nei linfociti B *in vivo*
- Evidenza *in vitro*: topi transgenici esprimenti genoma HCV in linfociti B sviluppano NHL alto grado
- Iperattivazione NF-kB

Hit and run theory:^{18,13}

- Mutazioni di geni oncosoppressori indotte dal virus entrato transitoriamente nei linfociti B
- Studi *in vitro* scarse evidenze *in vivo*

CM, crioglobulinemia mista; NHL, linfoma non-Hodgkin; HCV, virus dell'epatite C; BCR, recettore cellule B.

presenza, pur ponendo la malattia in uno stadio IV, non incide significativamente sull'esito della splenectomia quale approccio terapeutico. Riguardo alla variante splenica, nell'ottica di sottolineare il possibile ruolo patogenetico dell'HCV nella linfoma genesi ci sono segnalazioni sulla regressione di casi di linfoma marginale splenico a seguito del trattamento con antivirali.³⁴⁻³⁷ È stata anche descritta la regressione di tale linfoma e la scomparsa di cellule B periferiche alberganti la traslocazione t a seguito di terapia antivirale nonostante l'inefficacia di un precedente trattamento chemioterapico.³⁸ Sotto il profilo fenotipico il LYM esprime gli antigeni B-associati (CD19, CD20, CD22, CD79a), mostra restrizione monotipica delle immunoglobuline citoplasmatiche e di superficie e variabile positività per gli antigeni CD68, CD43, DBA.44 e Ki-B3/CD45R, con esclusiva coespressione di immunoglobuline (Ig)M ed IgD nella forma splenica. La proteina bcl-2 è variabilmente e debolmente espressa e la frazione di crescita è usualmente bassa. Negative le molecole CD5 e CD10. Relativamente al genotipo, la maggior parte dei dati a disposizione riguarda i LYM extranodali, ed in special modo quelli gastrici in virtù della frequente associazione con l'infezione da HP e la favorevole risposta delle forme in stadio precoce all'antibiotico-terapia. Nei LYM MALT sono state riportate anomalie cromosomiche, quali la trisomia del cromosoma 3, la traslocazione t(1;14), la traslocazione t(11;18) e mutazioni del gene *bcl-10*. Relativamente alla t(11;18) è stato recentemente riportato³⁹ che sia associata agli stadi più avanzati e alle forme che, pur essendo in stadio precoce, non sono responsive alla terapia eradicante. Mutazioni del gene *BCL10* sono invece descritte nei casi più avanzati.^{40,41} Il linfoma a piccoli linfociti/leucemia linfatica cronica e l'immunocitoma sono linfomi B a decorso clinico indolente che possono occorrere in corso di infezione da HCV, seppur infrequentemente, il profilo morfologico e fenotipico di questi due istotipi è analogo a quello descritto per le MLDUS, a cui pertanto si rimanda. Ovviamente, in presenza di un linfoma, lo studio molecolare dei geni che codificano per le catene pesanti delle immunoglobuline evidenzia un riarrangiamento monoclonale. Sebbene raramente, alcuni dei pazienti HCV-positivi con gammopatia monoclonale sono inquadrabili per caratteristiche clinico-patologiche in un mieloma plasmacellulare. Sotto il punto di vista anatomico-patologico si tratta usualmente di plasmocitomi a basso grado citologico, in stadio I: ciò significa che la proliferazione plasmacellulare consta di elementi ad abito maturo che si distribuiscono nell'interstizio a singole cellule od in microaggregati, quantitativamente occupanti una percentuale variabile dal 10 al 20% degli spazi intertrabecolari.^{42,43} Tra i linfomi di derivazione B-linfocitaria quelli a decorso aggressivo, citologicamente composti da grandi cellule ad

elevata frazione mitotica e genericamente indicati come linfomi a grandi cellule di tipo diffuso, sono di rara osservazione. Quando la composizione cellulare appaia discretamente uniforme se ne possono identificare alcune sottovarietà che comunque non sembrano incidere significativamente sul decorso della malattia. Il fenotipo è quello di elementi B-linfocitari che pertanto esprimono i marcatori di linea B (CD19, CD20, CD22, CD79a), con incostante espressione delle immunoglobuline di superficie e citoplasmatiche ed elevata frazione di cellule in ciclo (positive per l'antigene nucleare associato alla proliferazione Ki-67). Altre molecole relative a prodotti di geni coinvolti nella regolazione dell'apoptosi e/o differenziazione della linea B-linfocitaria, quali la proteina bcl-2 o bcl-6, possono essere espressi senza che peraltro questo implichi necessariamente la corrispondente presenza di riarrangiamenti dei suddetti geni a livello molecolare. A livello genotipico circa il 30% dei casi di linfoma B a grandi cellule risulta portare il riarrangiamento dell'oncogene bcl-2, dato che può essere indicativo di derivazione centrofollicolare e possibilmente associato ad una peggiore prognosi.⁴⁴ In un altro 40% dei casi risulta riarrangiato il gene *bcl-6* che risulterebbe, invece, associato ad una buona risposta alle terapie convenzionali.

Strategia terapeutica

Le linee guida internazionali suggeriscono che il trattamento dei NHL a basso grado o indolenti nei pazienti HCV+ che non necessitano di terapia antilinfoma convenzionale sia una terapia antivirale standard di prima linea.⁴⁵ La risposta ematologica è direttamente correlata alla *clearance* virale e rappresenta, come detto, la più forte conferma del ruolo etiopatogenetico di HCV. Un recente studio⁴⁶ su 100 pazienti affetti da NHL indolente trattati con interferone (IFN) α (33 pazienti) e IFN pegilato α (Peg-IFN- α) (67 pazienti) si è ottenuta una *clearance* di HCV nell'80% dei casi con una risposta correlata direttamente alla *sustained virological response* (SVR) con $P < 0,001$. Recentemente è stata anche proposta una terapia IFN-free con sofosbuvir un inibitore della proteina NS5B che ha mostrato una rapida efficacia, una copertura di tutti i genotipi di HCV, una elevata barriera alla insorgenza di resistenze, una ridotta tossicità ematologica (minimi effetti sui livelli di emoglobina) ottenendo nei diversi studi in associazione con altri antivirali percentuali altissime, fino al 100%, di SVR.⁴⁷⁻⁵⁰

Diversa è la situazione invece nei NHL aggressivi HCV+. Essi rappresentano purtroppo l'istotipo più frequentemente associato ad HCV, rispetto alle forme HCV- si presentano con frequente interessamento splenico ed extranodale e spesso sono una evoluzione da B-NHL a basso grado. La terapia antivirale non si è

Tabella 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

Grado	ECOG performance status
0	Paziente completamente attivo, in grado di compiere tutte le attività precedenti la malattia, senza restrizioni
1	Paziente limitato in attività ambulatoriali fisicamente molto faticose, in grado di svolgere lavori di carattere sedentario, ad es., lavori in casa, lavoro in ufficio
2	Paziente in grado di svolgere attività ambulatoriali semplici ed autosufficiente, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa, per circa il 50% delle ore di veglia
3	Paziente autosufficiente ma in modo limitato; costretto a letto o in poltrona per più del 50% delle ore di veglia
4	Paziente completamente disabile, non in grado di occuparsi di se stesso; completamente costretto a letto o su una sedia

mostrata efficace: ed è pertanto necessario affidarsi ad una immuno-chemioterapia (R-CHOP) gravata da una grave tossicità epatica specie nel caso di ipertransaminasemia prima del trattamento e che comunque può comportare un incremento dei livelli di HCV-RNA anche se tale incremento non sembrerebbe predittivo di peggioramento della tossicità epatica. Proprio per valutare prognosticamente l'impatto di una immunochemioterapia in termini di epatotossicità è stato recentemente proposto un *hepatitis C prognostic score* (HPS)⁵¹ che sembrerebbe più preciso del *international prognostic index* (IPI), esso prende in considerazione tre parametri: i) l'*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance* >2 (Tabella 2); ii) albuminemia <3,5 g/dL; iii) HCV-RNA >10⁶ IU/mL.

Un valore HPS di 0 identifica un basso rischio, mentre per valori di 2-3 il rischio è da considerarsi alto.

Nella ricerca di una strategia terapeutica più efficace nei NHL di alto grado è allo studio un protocollo integrato⁵¹ per cui una terapia antivirale con ribavirina (Peg-IFN- α -RBV) standard di prima linea viene associata a R-CHOP o in modo sequenziale nei pazienti con risposta completa alla terapia (tale schema sarebbe in grado di migliorare la sopravvivenza, ridurre il rischio di recidiva e di evoluzione verso la cirrosi) o in modo concomitante (terapia antivirale con sofosbuvir+RBV o altri agenti anti virali durante il ciclo R-CHOP) sempre allo scopo di combattere la malattia anche sotto l'aspetto eziopatogenetico attraverso la *clearance* di HCV. Tali schemi sono ancora oggetto di valutazione e potrebbero rappresentare, se fosse confermata la loro efficacia e tollerabilità, una valida arma nel trattamento di questa grave complicanza dell'infezione da HCV.

International prognostic index

L'IPI impiega 5 fattori di rischio che influenzano in modo indipendente la prognosi: età, stadio Ann Arbor, livelli di lattato deidrogenasi (LDH), performance status, numero di localizzazioni extranodali. Per i pazienti più giovani (di età fino a 60 anni) si impiega il più semplice IPI *age-adjusted* che si basa su soli tre fattori (sta-

dio: I-II malattia localizzata vs III-V malattia avanzata; livello di LDH: entro la norma vs superiore alla norma; performance status: ambulatoriale vs non ambulatoriale). Lo score IPI *age-adjusted* consente di identificare in base all'assenza o presenza di questi fattori di rischio 4 categorie prognostiche: basso rischio (nessun fattore), basso-intermedio (un fattore), alto intermedio (due fattori), alto (tre fattori).

Bibliografia

- Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994;84:3047-53.
- Ferri C, Monti M, La Civita L, et al. Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's B-cell lymphoma complicating mixed cryoglobulinaemia. *Eur J Clin Invest* 1994; 24:781-4.
- Dammacco F, Gatti P, Sansonno D. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and non-Hodgkin's lymphoma: an emerging picture. *Leuk Lymphoma* 1998; 31:463-76.
- Monti G, Pioltello P, Saccardo F, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Int Med* 2005;165:101-5.
- Ohsawa M, Shingu N, Miwa H, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. *Int J Cancer* 1999;80:237-9.
- Franceschi S, Polesel J, Rickenbach M, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma: findings from the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2006;95:1598-602.
- Waters L, Stebbing J, Mandalia S, et al. Hepatitis C infection is not associated with systemic HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: a cohort study. *Int J Cancer* 2005;116:161-3.
- Amin J, Dore GI, O'Connell D, et al. Cancer incidence in people with HBV or HCV infection: a large community-based linkage study. *J Hepatol* 2006;845:197-203.
- Giordano TP, Henderson H, Landgren O, et al. Risk of NHL and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with HCV. *JAMA* 2007;297:2010-7.
- Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003;102:996-9.

11. Rattotti S. NHL associated with HCV+: a perspective multicentric observational study. In: 55th ASH Annual Meeting and Exposition, December 7-10. New Orleans, LA: American Society of Hematology; 2013.
12. Ng Patrick P, Kuo C, Wang S, et al. B-cell receptors expressed by lymphomas of HCV patients. *Blood* 2014; 123:1512-5.
13. Machida K, Cheng KT, Sung VM, et al. Hepatitis C virus induces a mutation phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4262-7.
14. Pham TN, King D, Macparland SA, et al. HCV replicates in the same immune cells subset in chronic hepatitis C and occult infection. *Gastroenterology* 2008;134:812-22.
15. Sung VN. Establishment of B-cell lymphoma cell lines persistently infected with HCV in vivo and in vitro. *J Virol* 2003;77:134-46.
16. Kasama Y, Sekiguchi S, Saito M, et al. Persistent expression of the full genome of HCV in B cells induces development of B cell lymphoma in vivo. *Blood* 2010;116:4926-33.
17. Kasama Y, Mizukami T, Kusunoki H, et al. B cell intrinsic HCV expression leads to B-cell lymphomagenesis and induction of NT-kB signalling. *PLoS One* 2014; 20:9.
18. Tucci FA, Broering R, Johansson P, et al. B cells in chronically HCV infected individuals. *J Virol* 2013;87: 2956-62.
19. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-4.
20. Luppi M, Grazia Ferrari M, Bonaccorsi G, et al. Hepatitis C virus infection in subsets of neoplastic lymphoproliferations not associated with cryoglobulinemia. *Leukemia* 1996;10:351-5.
21. Pioltelli P, Zehender G, Monti G, et al. HCV and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1996;347:624-5.
22. Ferri C, Pileri S, Zignego AL. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin's lymphoma. In: Geodert J, ed. *Infectious causes of cancer. Targets for intervention*. Totowa, NJ: The Human Press Inc.; 2000. pp 349-368.
23. Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, et al. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1998;109:600-9.
24. Luppi M, Longo G, Ferrari MG, et al. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell nonHodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia. *Ann Oncol* 1998;9:495-8.
25. Silvestri F, Baccarani M. Hepatitis C virus-related lymphomas. *Br J Haematol* 1997;99:475-80.
26. De Vita S, Sacco C, Sansonno D, et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:776-82.
27. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-18.
28. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
29. De Vita S, Sansonno D, Dolcetti R, et al. Hepatitis C virus within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1995;86:1887-92.
30. Luppi M, Longo G, Ferrari MG, et al. Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma of MALT type. *Br J Haematol* 1996;94:373-5.
31. Mariette X. Lymphomas complicating Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1007-10.
32. McKiernan S, Pilkington R, Ramsay B, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: an association of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:669-72.
33. Viguier M, Rivet J, Agbalika F, et al. B-cell lymphomas involving the skin associated with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol* 2002;41:577-82.
34. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
35. Agnello V, Mecucci C, Casato M. Regression of splenic lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:2168-70; author reply 2168-70.
36. Emens LA, Sulkowski MS. Regression of splenic lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:2168-70; author reply 2168-70.
37. Mazzaro C, Little D, Pozzato G. Regression of splenic lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:2168-70; author reply 2168-70155.
38. Hermin O, Lefrère F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2002; 347:89-94.
39. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res*. 1997;57:3944-8.
40. Bertoni F, Cavalli F, Cotter FE, Zucca E. Genetic alterations underlying the pathogenesis of MALT lymphoma. *Hematol J* 2002;3:10-3.
41. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001;98:182-7.
42. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, et al. Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol* 1987;87:342-55.
43. Pileri S, Poggi S, Baglioni P, et al. Histology and immunohistology of bone marrow biopsy in multiple myeloma. *Eur J Haematol Suppl* 1989;51:52-9.
44. Offit K, Lo Coco F, Louie DC, et al. Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1994;331:74-80.
45. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus Conference. Marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T cell lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:857-77.
46. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B cell lymphomas associated with HCV infection. A Study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Onc* 2014;25:1404-10.
47. Gane EJ, Stedman CA, Hiland RH, et al. Nucleotide

- polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34-64.
48. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere M, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
 49. Afdhal M, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-92.
 50. Sulkowsky MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370:211-21.
 51. Merli M, Visco C, Spina M, et al. Outcome prediction of diffuse large B cell lymphomas associated with hepatitis C virus. A study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2014;25:489-96.

Non-commercial use only

La patologia articolare

Tito d'Errico, Maria Varriale, Camilla Ambrosca, Sergio Tassinario

Medicina Interna, Ospedale S. Maria del Popolo degli Incurabili, ASL Napoli 1 Centro, Napoli, Italia

Introduzione

Una patologia articolare si può manifestare sia nella crioglobulinemia mista (CM) sia in un'epatopatia cronica (EC) da virus dell'epatite C (HCV) in assenza di crioglobuline.^{1,2} Con un'indagine retrospettiva sono stati studiati 157 pazienti con CM e 155 pazienti con EC ed è stata rilevata la presenza di artrite in 28 casi di EC (15%) e in 12 casi di CM.³

Nella sindrome crioglobulinemica l'impegno articolare più frequente è costituito da artralgie (>90% dei casi). Si può avere anche una sinovite lieve, fugace, priva di ritmo circadiano e senza rigidità mattutina; le sedi interessate sono le articolazioni di una o entrambe le mani (prevalentemente le interfalangee prossimali, distali e le metacarpofalangee), i polsi e le ginocchia.^{4,5} Sono anche descritte forme a maggiore aggressività che impongono una diagnosi differenziale con altre condizioni infiammatorie articolari a impronta immunoflogistica.

In corso d'infezione da HCV sono descritte due tipi di sinovite: una forma mono/oligoarticolare intermittente che coinvolge le piccole e medie articolazioni (quasi sempre associata a positività delle crioglobuline), e una forma poliarticolare simmetrica, all'esordio indistinguibile clinicamente dall'artrite reumatoide (AR).⁶⁻⁸ A queste si aggiunge una terza forma descritta da diversi autori, che hanno riportato una significativa prevalenza di infezione da HCV in pazienti affetti da artrite psoriasica (APs);^{9,10} è anche documentato, negli stessi lavori, che la prevalenza di HCV nei pazienti con psoriasi non è significativamente superiore rispetto alla popolazione generale.

Corrispondente: Tito d'Errico, Medicina Interna, Ospedale S. Maria del Popolo degli Incurabili, ASL Napoli 1 Centro, via Maria Longo 50, 80138 Napoli, Italia.
Tel.: +39.339.8250431.
E-mail: titoderrico1963@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright T. d'Errico et al., 2016

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:52-55

In letteratura la maggioranza dei lavori ha valutato l'artrite da HCV nel contesto della sindrome crioglobulinemica, le cui caratteristiche sono rappresentate da sinovite tipicamente asimmetrica, non erosiva, non associata a noduli reumatoidi, che può coinvolgere sia le piccole che le grandi articolazioni; sul piano sierologico i pazienti con questo tipo di artrite presentano una crioglobulinemia di tipo II, con presenza del fattore reumatoide ad alto titolo e assenza di anticorpi anticitrullina.^{3,11}

Poliartrite simmetrica simil-reumatoide e poliartrite associata a crioglobulinemia mista in pazienti con epatopatia cronica correlata a virus C

La poliartrite simmetrica HCV correlata è generalmente meno severa dell'artrite reumatoide, tipicamente non o poco erosiva e non associata a positività degli anticorpi anti peptide citrullinato; tuttavia la diagnosi differenziale all'esordio tra queste forme e una vera AR è difficile, poiché il quadro clinico è molto simile;¹² neanche i criteri classificativi dell'*American College of Rheumatology* per l'AR risolvono questo problema, poiché l'artrite HCV correlata può in molti casi soddisfare tali criteri; gli indici di flogosi possono essere moderatamente alterati o nella norma, i noduli reumatoidi assenti; la rigidità mattutina e il fattore reumatoide possono essere presenti in entrambe le forme. Alcuni autori hanno descritto segni di erosività articolare (20-30%) anche nella poliartrite da HCV; in questi casi non può essere esclusa una fortuita associazione tra HCV e una vera AR. A questo proposito, va ricordato che alcuni studi italiani (in Italia la prevalenza di HCV negli adulti è particolarmente elevata, dal 3,2 al 24,6%) hanno rilevato un aumento della prevalenza di HCV in pazienti con AR;¹³ in questi pazienti inoltre la malattia reumatoide è risultata più aggressiva. Un importante contributo per distinguere le due principali forme di artrite prima definite, è dato dalla presenza degli anticorpi anticheratina (un lavoro di Kessel ha rilevato che questi anticorpi erano presenti in oltre il 60% dei pazienti con AR e solo nell'8% dei pazienti con artrite da HCV),¹⁴ e dal dosaggio degli anticitrullina presenti solo nelle forme di AR.

Molti altri agenti virali possono realizzare una artrite

non erosiva simmetrica, ma queste forme vanno in remissione in poche settimane e non assumono mai carattere di cronicità e quindi facilmente differenziabili.

Studi clinici in epoca pre-HCV già evidenziarono la possibile comparsa di manifestazioni articolari, solo occasionalmente qualificate come artrite reumatoide, in corso di epatopatie croniche allora definite non A non B. In seguito alla scoperta dell'HCV un numero crescente di studi, ha riproposto l'associazione fra artrite ed epatite, frequentemente HCV correlata e spesso secondaria ad emotrasfusione. Sin da allora un'elevata prevalenza di infezione da HCV è stata dimostrata in casistiche di pazienti con artrite reumatoide.¹³

Nei pazienti con CM l'esordio della poliartrite si verifica tardivamente, circa 7 anni dopo l'insorgenza della malattia epatica. Le articolazioni impegnate con maggiore frequenza sono le ginocchia e le caviglie, l'artrite è intermittente e non ha caratteri di aggressività. In corso di CM HCV correlata, l'artrite è stata descritta come manifestazione verosimilmente secondaria alla deposizione sinoviale di immunocomplessi, e in genere con caratteristiche clinico-evolutive diverse dall'artrite reumatoide classica. Di solito la sinovite crioglobulinemica è oligo o monoarticolare, impegna tipicamente le articolazioni prossime alle sedi dove si sviluppa la porpora palpabile.¹⁵ Alcuni studi mostrano che i sintomi riferibili ad artrite sono descritti in un limitato numero di pazienti crioglobulinemici, mentre la prevalenza dell'artrite nei pazienti con EC è relativamente più elevata. Nella recente letteratura si conferma il dato secondo il quale nei due sottogruppi di malati HCV positivi, senza e con CM, i primi presentano una artrite con impegno poliarticolare, simmetrico ed erosivo (Figura 1), mentre in quelli con CM l'artrite è prevalentemente monoarticolare e a prognosi benigna.¹⁶

L'artrite dei pazienti crioglobulinemici può essere



Figura 1. Poliartrite simmetrica in corso di infezione da virus dell'epatite C.

prevalentemente correlata al disordine autoimmune, che è alla base della malattia, e non ad una partecipazione diretta del virus. Tale ipotesi patogenetica prende spunto da alcune osservazioni cliniche, innanzitutto il comportamento degli episodi di artrite, che per intensità e durata è paragonabile a quello delle altre manifestazioni cliniche della CM, quali la porpora palpabile, la neuropatia e il fenomeno di Raynaud.^{13,17} Le sedi articolari coinvolte dal processo artritico, tipicamente le caviglie, possono essere corrispondenti alle zone di eruzione purpurica, e la remissione degli episodi artritici non lascia reliquati. Detto ciò, è più facilmente spiegabile come l'andamento del processo artritico nella sindrome crioglobulinemica sia relativamente più benigno rispetto a quello presentato dai pazienti con EC, come peraltro confermano i dati riportati da diversi autori; è necessario quindi che anche l'approccio terapeutico deve essere adeguato a queste caratteristiche cliniche.

Artrite psoriasica in pazienti con epatopatia cronica da virus C

Attualmente sono descritti due modelli di artrite HCV-correlata. Il primo può simulare perfettamente il quadro clinico di RA, mentre il secondo consiste in una forma di mono-oligoartrite intermittente, frequentemente associata alla presenza di crioglobuline nel siero.¹⁶ Nel 1999, Tartaglione e collaboratori hanno trovato una prevalenza (12%) di infezione da HCV in pazienti italiani con APs.^{9,10} Questo risultato potrebbe portare ad ipotizzare l'HCV come agente scatenante di alcuni casi APs. Se la diagnosi differenziale tra AR e artrite HCV correlata potrebbe essere semplificata dal rilievo di anticorpi anticheratina e degli anticorpi anti peptidi ciclici citrullinati, che sono più frequenti nell'AR, la differenziazione tra APs e artrite HCV correlata può essere molto più difficile. Nei pazienti con artrite da HCV e psoriasi, la difficoltà della diagnosi aumenta quando segni come la dattilite, la spondilite, il coinvolgimento della parete toracica, l'entesopatia, e altre manifestazioni cliniche o radiologiche tipiche dell'APs sono assenti;¹⁰ in Italia, dove l'artrite psoriasica non è una malattia rara, il rischio di una diagnosi errata è più elevato che altrove, anche per l'elevato riscontro dell'infezione da HCV nella popolazione generale.^{18,19} Il polimorfismo MICA-A 9 è stato trovato significativamente elevato nei pazienti con APs; questa osservazione potrebbe aprire la strada a differenziare meglio l'APs da altre malattie infiammatorie articolari.^{20,21} Attualmente le difficoltà diagnostiche tra i due modelli di artrite HCV (poliarticolare simmetrica simil-AR e mono-oligoarticolare intermittente associata a CM) e APs persistono, nonostante l'utilizzo di criteri classificativi e diagnostici e di più sensibili mezzi di indagine. La coesistenza di psoriasi e infe-

zione HCV in pazienti con artrite rappresenta sicuramente una sfida per il clinico e la diagnosi differenziale resta spesso difficile (Figura 2).¹⁹

Terapia e conclusioni

Le differenti caratteristiche clinico-evolutive dell'artrite nella CM inducono a trattare solo i pazienti affetti da EC con terapie prolungate, che prevedono l'uso di farmaci anti-infiammatori non-steroidi, corticosteroidi e farmaci di fondo (cloroquina, D-penicillamina);²² mentre per i pazienti crioglobulinemici l'uso di farmaci sintomatici o un aggiustamento della dose dello steroide risulta spesso sufficiente per il controllo dell'artrite sia mono che oligo-articolare. Alla terapia di mantenimento e/o sintomatica, vengono spesso associate diete a basso contenuto di antigeni e la colchicina a dosaggio medio-basso (1/2 o 1 mg/die); tali pratiche consentono di mantenere la remissione clinica.²³

La terapia antivirale rappresenta un importante strumento in pazienti con infezione cronica da HCV, dato che l'eradicazione virale è stata associata a miglioramento della sindrome crioglobulinemica con buona ricaduta sull'impegno articolare. L'uso di α -interferone (α -IFN), pur rappresentando un razionale approccio terapeutico per l'HCV, in alcuni pazienti affetti da EC con e senza CM è responsabile di una esacerbazione o di una riattivazione dell'artrite, che obbliga all'immediata sospensione del farmaco e ad incrementare le dosi di steroide. Questa risposta al farmaco non è al momento spiegabile: è ipotizzabile una differenza legata al genotipo virale con cui l' α -IFN interagirebbe e/o una peculiare predisposizione genetica dei soggetti con artrite sensibili al trattamento con α -IFN.



Figura 2. Sinovite del gomito in paziente psoriasico con infezione da virus dell'epatite C.

La soppressione della viremia è associata ad un miglioramento e/o scomparsa delle manifestazioni cliniche e di laboratorio della sindrome crioglobulinemica.^{24,25} Il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta determina una scomparsa dei sintomi correlati alla malattia nella maggioranza dei pazienti. L'eradicazione virale dovrebbe quindi essere presa in considerazione in tutti i pazienti affetti da manifestazioni cliniche lievi e/o moderate, in assenza di controindicazioni maggiori. Le linee guida attuali con i nuovi antivirali per la terapia dell'epatopatia cronica HCV correlata si applicano anche ai pazienti con sindrome crioglobulinemica.²⁶

Bibliografia

1. Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999;31:369-76.
2. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multi-department Virus C. Arthritis Rheum* 1999; 42:2204-12.
3. Fadda P, la Civita L, Zignego AL, Ferri C. Epatite C e artrite: studio clinico-sierologico dell'artrite in pazienti con e senza sindrome crioglobulinemica. *Reumatismo* 2002;54:316-23.
4. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Articular manifestations of mixed cryoglobulinemia. *Semin Arthritis Rheum* 1981;10:224-9.
5. Ueno Y, Kinoshita R, Kishimoto I, Okamoto S. Polyarthritides associated with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1994;33:289-91.
6. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, et al. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus* 2000;9: 83-91.
7. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:53-60.
8. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *Q J Med* 1995;88:115-26.
9. Palazzi C, Olivieri I, Petricca A, Salvarani C. L'artrite reumatoide o psoriasica poliartrite simmetrica? Una diagnosi differenziale difficile. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:3-4.
10. Tartaglione E, Vatteroni ML, Martini P, et al. Infezione da virus dell'epatite C: prevalenza nella psoriasi e artrite psoriasica. *J Rheumatol* 1999;26:370-2.
11. Della Rossa A, Trevisani G, Bombardieri S. Cryoglobulins and cryoglobulinemia. diagnostic and therapeutic considerations. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998;16:249-64.
12. Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:295-9.
13. Palazzi C, Olivieri I, Cacciatori P, et al. Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:2-6.
14. Kessel A, Rosner IO, Zuckerman E, et al. L'uso di anti-

- corpi antikeratina per distinguere tra artrite reumatoide e poliartrite associata a infezione da epatite C. *Rheumatol* 2000;27:610-2.
15. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
 16. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and beyond. *Rheumatology* 2007;46:572-78.
 17. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, et al. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1748-57.
 18. Olivieri I, Palazzi C, Padula A. Virus e artrite dell'epatite C. *Rheum Dis Clin Nord Am* 2003;29:111-22.
 19. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, et al. Hepatitis C virus infection in psoriatic arthritis. *Care Res* 2015;53:223-5.
 20. Gonzalez S, Martinez-Borra J, Torre-Alonso JC, et al. Il MICA-A9 tripletta polimorfismo nella regione transmembrana conferisce suscettibilità aggiuntivo allo sviluppo di artrite psoriasica ed è indipendente dell'associazione di Cw* 0602 nella psoriasi. *Arthritis Rheum* 1999;42:1010-6.
 21. Palazzi C, Olivieri I, Petricca A, Salvarani C. L'artrite reumatoide o psoriasica poliartrite simmetrica? Una diagnosi differenziale difficile. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:3-4.
 22. Ferri C, Antonelli A, Colaci M, et al. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Res Ther* 2012;14:215.
 23. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus infected patients. *Autoimm Rev* 2011;10:444-54.
 24. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon-alpha-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994;330:751-6.
 25. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
 26. Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, et al. An update on the management of epatitis C virus-related arthritis. *Exp Opin Pharmacother* 2014;15:2039-45.

Sindrome da iperviscosità

Andrea Fontanella,¹ Luca Fontanella²

¹Medicina Interna, Ospedale del “Buon Consiglio” Fatebenefratelli, Napoli; ²Centro per le Malattie del Fegato, Ospedale del “Buon Consiglio” Fatebenefratelli, Napoli, Italia

Introduzione

La sindrome da iperviscosità è una patologia caratterizzata dall'aumento della viscosità del sangue e dal conseguente rallentamento del flusso ematico nei vasi. Tale condizione clinica è correlata a diverse patologie quali: policitemia vera, gammopatie monoclonali, mieloma multiplo, linfomi e macroglobulinemia di Waldenström (MW). Non è stata studiata una correlazione diretta tra la sindrome da iperviscosità e l'infezione cronica da virus C (HCV), anche se l'infezione da HCV può essere associata ad alcune patologie ematiche che comportano un aumento della viscosità sanguigna. Inoltre l'infezione da HCV sembra essere correlata ad alcune condizioni patologiche summenzionate quali linfomi, gammopatie monoclonali, macroglobulinemia, che comportano uno stato d'iperviscosità ematica.

Purtroppo i meccanismi patogenetici sono poco conosciuti e sia in letteratura sia nella ricerca vi sono pochi studi a riguardo. Lo scopo di tale articolo è quello di analizzare le principali condizioni che comportano uno stato d'iperviscosità e verificare la possibile correlazione con l'infezione cronica da HCV.

Fisiopatologia

Il sangue, come tutti i fluidi, è dotato di una sua peculiare resistenza allo scorrimento che viene definita viscosità. Quest'ultima può essere meglio descritta come una misura della forza che è necessario

applicare a uno strato piano di fluido, facendolo muovere con una determinata velocità rispetto a un piano fisso posto a distanza determinata. Un fluido in un tubo scorre a velocità diverse: quella minima è nel bordo della sezione (a causa dell'attrito) e la massima è al centro. La viscosità è quello sforzo tangenziale che, esercitato sulla parete, permette una velocità costante su tutta la sezione. Ovviamente le condizioni che si realizzano all'interno di un vaso sanguigno sono differenti da quelle ideali sopra descritte; nel sangue la resistenza allo scorrimento è determinata da due principali componenti: i) elementi corpuscolati, come i globuli rossi, i bianchi e le piastrine, anche se in pratica sono solo i globuli rossi a influenzare la viscosità ematica in quanto costituenti principali della porzione corpuscolata; ii) proteine plasmatiche, la cui concentrazione influenza la viscosità. Le proteine maggiormente responsabili dell'aumento della viscosità plasmatica sono le immunoglobuline (Ig)M e le IgA, data la loro alta tendenza ad aggregarsi e a formare macromolecole. La possibilità di causare una sindrome da iperviscosità dipende dalle proprietà fisico-chimiche degli isotopi delle immunoglobuline. È necessario fare, però, una distinzione tra queste due classi d'immunoglobuline, infatti le IgM sono dei pentameri ad alto peso molecolare (950.000), che inducono conseguenze cliniche anche a concentrazioni basse, mentre le IgA, essendo strutture dimeriche, provocano una sindrome da iperviscosità solo quando raggiungono concentrazioni molto elevate. Anche le IgG sembrerebbero essere coinvolte in casi di sindrome da iperviscosità ma, essendo strutture monomeriche, sono responsabili di tale condizione clinica solo in casi estremamente rari.

La viscosità del plasma generalmente varia tra 1,4 e 1,8 centipoise (cP). Non vi è un cut-off preciso per la sindrome da iperviscosità, ma in genere la sintomatologia si presenta per valori superiori a 4 o 5 cP, corrispondenti a un valore di IgM ≥ 30 g/L, a livelli IgG ≥ 40 g/L e di IgA ≥ 60 g/L.¹

La sindrome da iperviscosità si osserva, quindi, in tutte quelle patologie che posso alterare l'equilibrio della componente solida e liquida del sangue.

Non essendo presente in letteratura alcuna pubblicazione che dimostri una correlazione diretta tra l'infezione da HCV e la sindrome da iperviscosità, lo

Corrispondente: Andrea Fontanella, Medicina Interna, Ospedale del “Buon Consiglio” Fatebenefratelli, via A. Manzoni 220, 80123 Napoli, Italia.
Tel.: +39.081.5981157.
E-mail: andreafontanella52@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Fontanella e L. Fontanella, 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:56-59

scopo del nostro lavoro sarà quello di descrivere le condizioni patologiche più frequentemente correlate all'aumento della viscosità ematica e la loro correlazione con l'infezione cronica da HCV. Tra le principali patologie associate alla sindrome da iperviscosità, menzioniamo: crioglobulinemia mista, macroglobulinemia di Waldenström, mieloma multiplo, gammopatie monoclonali di incerto significato (MGUS).

Virus dell'epatite C e crioglobulinemia

La crioglobulinemia è stata già ampiamente discussa nei precedenti capitoli ed è la manifestazione extraepatica da HCV più documentata e accertata.²⁻⁴ Si tratta di una malattia da immunocomplessi circolanti, la cui evenienza è secondaria a un processo linfoproliferativo B-cellulare. La crioglobulinemia può essere distinta in tre sottogruppi, secondo la classificazione di Brouet *et al.*:⁵ tipo I, indotto da una Ig monoclonale, tipo II o crioglobulinemia mista essenziale e tipo III o crioglobulinemia mista policlonale; queste ultime due caratterizzate da IgG policlonali e da IgM ad attività di fattore reumatoide, rispettivamente monoclonali e policlonali.

La crioglobulinemia di tipo I si trova tipicamente in pazienti con malignità ematologiche (leucemia, mieloma e macroglobulinemia di Waldenström), mentre quella di tipo II o III può essere associata a malattie infettive (infezione HCV), neoplastiche o sistemiche varie.

Il crioprecipitato nella crioglobulinemia tipo I è di solito formato da IgG o IgM, anche se, raramente, sono stati osservati casi di crioprecipitazione di IgA e, ancora più eccezionalmente, di catene leggere proteiche. Le crioglobuline tipo I si associano alla mancanza del fattore reumatoide e non attivano facilmente il complemento. I processi patogenetici nella crioglobulinemia semplice sono correlati, di solito, alle malattie linfoproliferative concomitanti.

In taluni pazienti le paraproteine sono anche, in tutto o in parte, crioprecipitabili: in questi casi, il freddo rappresenta una importante causa scatenante la sintomatologia. I polimeri immunoglobulinici (soprattutto a IgA) possono essere responsabili, oltre che della stasi vascolare, anche di gravi turbe dell'emostasi. Hanno infatti la capacità di interagire aspecificamente con la superficie piastrinica e di complessarsi con i fattori della coagulazione: l'interferenza con il sistema emocoagulativo si aggiunge alla stasi vascolare provocando manifestazioni trombotico/emorragiche. In ogni caso, la viscosità plasmatica deve essere aumentata di almeno tre volte rispetto ai valori normali prima che insorgano disturbi circolatori e/o trombotici.

Vale a tale punto ricordare che nel paziente cirrotico si è sempre prestata attenzione al rischio emorragico, ma solo l'1% dei pazienti con trombocitopenia

severa richiede trasfusione di piastrine⁶ (N.B. il 76% dei cirrotici è piastrinopenico). Il tempo di generazione di trombina (con e senza trombomodulina) dimostra che i pz cirrotici hanno una ipercoagulabilità massima nel Child Pugh di grado C (0,86; 0,7-1,06). I livelli di Fattore VIII e di Fattore di vW aumentano nella cirrosi Child-Pugh di grado C. I livelli di Prot C sono inversamente proporzionali al grado di compromissione epatica.⁷ Tale condizione d'ipercoagulabilità trova la sua espressione nel fatto che il 54% dei pazienti cirrotici realizza trombosi portale. Inoltre uno studio retrospettivo su >21.000 pazienti ricoverati con cirrosi epatica (follow-up 8 anni): 0,5% dei pazienti ha un tromboembolismo venoso non splancnico, indipendente dall'*international normalized ratio*, dall'etiologia della cirrosi e dalla conta piastrinica.⁸

Virus dell'epatite C e macroglobulinemia di Waldenström

La MW è una malattia linfoproliferativa conica a cellule B a basso grado di malignità, è caratterizzata dalla presenza nel siero di una componente monoclonale IgM associata a una infiltrazione linfatica del midollo osseo. La componente monoclonale IgM presente nel siero è il prodotto della proliferazione linfoplasmocitaria a livello midollare. La MW è associata spesso a manifestazioni cliniche da iperviscosità (MW: 10-30% circa dei casi);⁹ generalmente tale condizione si verifica per concentrazioni di IgM superiori a 3 g/dL e con maggiore frequenza per valori superiori ai 5 g/dL.

La correlazione tra infezione cronica da HCV e MW non è stata sufficientemente studiata; possibili meccanismi potrebbero includere un'attività citochino-mediata e una stimolazione diretta dei linfociti B da parte del HCV. Un studio di Santini nel 1993 evidenzia una correlazione tra MW e infezione HCV: l'autore riscontrò in sei pazienti affetti da MW la presenza d'infezione cronica da virus C.¹⁰ Un altro studio più recente, pubblicato nel 2008 e condotto su 2819 pazienti svedesi e danesi affetti da linfoma, dimostrò che l'infezione da HCV era associata a un aumentato rischio di linfoma non-Hodgkin [*odds ratio* (OR) 2,2; *confidence interval* (CI) 0,9-5,3] e, in particolare, di MW (OR 5,2; CI 1,0-26,4). Un ulteriore studio, condotto da Silvestri su 470 pazienti affetti da LNH a cellule B con presenza e assenza di manifestazioni da crioglobulinemia, evidenziò che su 16 dei 17 pazienti che presentavano un MW vi era la presenza di positività per anticorpi anti-HCV.¹¹

Sono, d'altronde, presenti in letteratura diversi lavori che dimostrano una non significativa correlazione tra l'infezione HCV e lo sviluppo di MW. In uno studio condotto da Veneri, sono stati analizzati 227 pazienti consecutivi che presentavano una componente

monoclonale IgM. Di questo gruppo, 60 pazienti (26,4%) erano affetti da MW. Solo il 6,6% di questi ultimi presentava positività per anti-HCV. L'autore conclude dicendo che tale dato non è indicativo di alcuna correlazione, ma afferma che i suoi risultati sono inferiori a quelli di altri studi e che il numero dei pazienti analizzati era troppo esiguo.¹² Un ulteriore studio pubblicato nel 2007 e condotto su 100 pazienti affetti da MW non evidenziò in alcun paziente la positività per anticorpi HCV.¹³

Un'associazione diretta tra MW e infezione da HCV rimane ancora alquanto dubbia e sembra sia indispensabile una maggiore e più approfondita analisi.

Virus dell'epatite C e mieloma multiplo

Il mieloma multiplo è una malattia tumorale conseguente alla proliferazione e all'accumulo di plasmacellule neoplastiche immature all'interno del midollo osseo. L'incidenza annua è di circa 3-4 casi su 100.000, variando tuttavia da paese a paese: da 1 caso annuo su 100.000 in Oriente, si passa a 4 casi su 100.000 nella maggior parte dei paesi occidentali. In Italia il mieloma multiplo rappresenta l'1,2% di tutti i tumori diagnosticati tra gli uomini e l'1,3% tra le donne, con un'incidenza media annuale di 9,5 casi ogni 100.000 uomini e 8,1 ogni 100.000 donne.

Tale patologia induce un'ipogammaglobulinemia effettiva o funzionale, dovuta al fatto che un singolo clone di plasmacellule anomale produce un eccesso di immunoglobuline (o di una porzione della molecola immunoglobulinica) di un unico tipo, sopprimendo le altre classi immunoglobuliniche normali. In più del 50% dei pazienti affetti, le proteine monoclonali sono IgG, nel 20% sono IgA, nel 12% sono IgM (macroglobulinemia di Waldenström) e nel 2% sono IgD. È raro che la proteina monoclonale sia della classe IgE. Proprio per la prevalente quota IgG e IgM, il mieloma multiplo risulta meno frequentemente associato a una sindrome da iperviscosità, difatti tale patologia è maggiormente associata a un aumento delle IgA ed è, quindi, necessaria una concentrazione superiore agli 8 g/dL per determinare una sindrome da iperviscosità.

Non è stata sufficientemente studiata un'associazione tra l'infezione da HCV e lo sviluppo di mieloma multiplo, in letteratura si possono trovare pochi articoli che hanno indagato l'incidenza di infezione in tali pazienti. Uno studio di Teng, esaminò 155 pazienti affetti da mieloma multiplo tra il 2003 e il 2008 ed evidenziò che vi era la presenza di infezione da HCV nel 9% dei casi. Lo scopo dello studio, però, non era quello di trovare una correlazione tra i due stati patologici, ma sottolineava l'importanza di individuare la presenza del virus per i rischi che si sarebbero potuti presentare durante una terapia immunosoppressiva.¹⁴

Uno studio condotto da Duberg nel 2005 cercò di

indagare l'associazione tra infezione da virus dell'epatite C e mieloma multiplo, linfoma non-Hodgkin, tumore tiroideo, leucemia linfatica cronica, leucemia linfatica acuta, linfoma di Hodgkin. Lo studio valutò un campione particolarmente numeroso analizzando una coorte di 27.150 persone infette da HCV. Durante il periodo che andava dal 1990 al 2000 si evidenziano 50 casi di linfoma non-Hodgkin, 15 casi di mieloma multiplo, 14 casi di leucemia linfatica acuta, 8 casi di tumore tiroideo, 6 casi di leucemia linfatica cronica e 1 caso di linfoma di Hodgkin. Il rischio di linfoma non-Hodgkin e di mieloma multiplo risultò significativamente aumentato tra le persone infette da HCV da più di 15 anni (rapporto standardizzato di incidenza=1,89 e 2,54, rispettivamente).¹⁵

Virus dell'epatite C e gammopatie monoclonali di incerto significato

Le gammopatie monoclonali sono quadri clinico-laboratoristici caratterizzati dalla proliferazione e dall'accumulo nel midollo osseo di un clone plasmacellulare sintetizzante immunoglobuline identiche per caratteristiche isotipiche (stessa classe di Ig) e idiotipiche (stesso sito di legame con l'antigene nella regione variabile), complete o incomplete, rilevabili nel siero e/o nelle urine.

La maggior parte della componente monoclonale (CM), oltre il 50% dei casi, si identifica con le cosiddette MGUS.

Tale definizione, coniata già diversi anni fa, indica un'entità nosologica in cui, pur non essendo il rilevamento della CM associato alla presenza di mieloma multiplo o altri disordini specifici correlati, si riscontra un rischio aumentato di evoluzione verso tali discrasie plasmacellulari rispetto alla popolazione generale.

La presenza di immunoglobuline monoclonali, può aumentare la viscosità del sangue, soprattutto nel caso di iperespressione di IgM a meno frequentemente in caso di aumento delle IgG e IgA.

Anche in questo caso, in letteratura non sono presenti molti studi su una correlazione tra infezione cronica da virus C e la MGUS e, inoltre, i pochi studi realizzati sono stati effettuati su piccoli campioni e i risultati sono spesso discordanti.

Tawfik *et al.* in uno studio pubblicato nel 2013 analizzarono prospettivamente 200 pazienti anti-HCV positivi e 100 pazienti anti-HCV negativi. Una componente monoclonale fu riscontrata nel 2% dei pazienti HCV positivi e nello 0% dei pazienti HCV-negativi con una significatività superiore allo 0,05. Lo studio conclude affermando che vi è una correlazione significativa tra l'infezione da HCV e la MGUS.¹⁶

Un altro studio del 2004 di Al-Shenmari *et al.* arriva a una conclusione contraria alla precedente analisi. Nel suddetto studio, furono analizzati

prospettivamente 100 pazienti affetti da infezione cronica da HCV. Di tale gruppo 59 pazienti presentavano una banda policlonale mentre 41 presentavano un pattern normale, ma nessuno presentava una gammopatia monoclonale. Lo studio conclude sostenendo che non vi è una significativa evidenza di gammopatia monoclonale nei pazienti affetti da HCV.¹⁷

Uno studio italiano meno recente pubblicato nel 1998 analizzò 337 pazienti consecutivamente di cui 239 HCV positivi e 98 HCV negativi. Un banda monoclonale fu riscontrata nell'11% dei pazienti HCV positivi e solo nell'1% degli HCV negativi con una significatività dello 0,004. Si evidenziò, inoltre, una prevalenza di gammopatia monoclonale nei pazienti infetti da genotipo 2 a/c (50% in confronto a 18%; P=0,009).¹⁸

La sintomatologia, la clinica e la terapia di queste condizioni sono naturalmente correlate a quelle della patologia principale che l'ha indotta.

Di per se i principali sintomi legati alla sindrome da iperviscosità possono comprendere aspetti del tutto aspecifici come l'astenia, sintomi legati ai disordini emorragici come epistassi e gengivorragia o protrombotici, tanto sul versante arterioso che su quello venoso, disordini oculistici quale riduzione della vista, diplopia, anormalità del fondo (distensione, tortuosità e trombosi della retina, emorragie retiniche, edema papillare). Si segnalano, inoltre sintomi di natura neurologica come: cefalea, atassia, vertigini, sonnolenza, convulsioni, coma e stroke. In casi meno frequenti, l'ipercoagulabilità del plasma può provocare patologie cardiache quali l'ischemia acuta miocardica.^{19,20}

Solo molto raramente sono stati riportati anche casi di priapismo.²¹

Bibliografia

1. Somer T. Rheology of paraproteinaemias and the plasma hyperviscosity syndrome. *Baillieres Clin Haematol* 1987;1:695-723.
2. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992;117:573-7.
3. Ferri C, Monti M, La Civita L, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993;82:3701-4.
4. Zignego AL, Ferri C, Giannini C, et al. Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol* 1997;142:545-55.
5. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
6. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008;48:1000-7.
7. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-11.
8. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-8.
9. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:467-71.
10. Santini GF, Crovatto M, Modolo ML, et al. Waldenström macroglobulinemia: a role of HCV infection? *Blood* 1993;82:2932.
11. Silvestri F, Barillari G, Fanin G, et al. Hepatitis C virus infection among cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic B cell non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 1997;82:314-7.
12. Veneri D, Aqel H, Franchini M, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in IgM type monoclonal gammopathy of uncertain significance and Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2004;77:421.
13. Leleu X, O'Connor K, Ho AW, et al. Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenström's Macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2007;82:83-4.
14. Teng C-J, Liu H-T, Liu C-Y, et al. Chronic hepatitis virus infection in patients with multiple myeloma: clinical characteristics and outcomes. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:2055-61.
15. Duberg AS, Nordström M, Törner A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005;41:652-9.
16. Tawfik NM, El Deeb M, Nasr AS. Monoclonal gammopathy among patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Med Sci* 2013;345:366-8.
17. Al-Shemmari SH, Siddique I, Hassan F, et al. Monoclonal gammopathy among patients with chronic hepatitis C infection. *Med Princ Pract* 2004;13:88-90.
18. Andreone P, Zignego AL, Cursaro C, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1998;129:294-8.
19. Kwaan HC, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:199-208.
20. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:467-71.
21. Rosenbaum EH, Thompson HE, Glassberg AB. Priapism and multiple myeloma. Successful treatment with plasmapheresis. *Urology* 1978;12:201-2.

Diagnosi

Generoso Uomo, Fernando Gallucci

U.O.S.C. Medicina Interna 3, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli, Italia

Introduzione

Il termine *crioglobulinemia*, dal punto di vista semantico, indica la presenza di immunoglobuline (Ig) che precipitano nel siero a varie temperature, tutte sempre al di sotto di 37°C. Si tratta quindi di un riferimento ad un dato di laboratorio mentre quando ci si trova di fronte a pazienti sintomatici per danno d'organo secondario ad accumulo di crioglobuline o fenomeni vasculitici immuno-mediati, innescati dalla presenza delle stesse crioglobuline, è più corretto parlare di *sindrome o malattia crioglobulinemica*. La classificazione di riferimento delle crioglobulinemie si fonda sulla composizione delle immunoglobuline presenti nel crioprecipitato, che consentono di distinguere tre sottogruppi: i) crioglobuline monoclonali IgG o IgM caratterizzano il *tipo I*; ii) crioglobuline monoclonali IgM (o più raramente IgG o IgA) con attività di fattore reumatoide e Ig policlonali, prevalentemente IgG, caratterizzano il *tipo II*; iii) crioglobuline Ig policlonali (tutti gli isotipi) con attività di fattore reumatoide e Ig monoclonali, principalmente IgM, caratterizzano il *tipo III*.^{1,2}

Per i motivi su esposti le crioglobulinemie di tipo II e III vengono indicate con il termine di crioglobulinemie miste (CM).

Esiste anche un'altra forma di CM definita *tipo II-III* con presenza di IgM oligoclonali o una miscela di IgM policlonali e monoclonali, verosimile stadio intermedio di passaggio da una CM di tipo III ad una CM di tipo II.^{3,4}

La crioglobulinemia tipo I costituisce il 10-15% di tutte le forme crioglobulinemiche; è comunemente as-

sociata a disordini ematologici ben definiti quali mieloma multiplo, malattia di Waldenström e linfomi non-Hodgkin.⁵ Nella Tabella 1 sono indicate le caratteristiche cliniche più importanti di questa forma morbosa che esula sostanzialmente dalla presente trattazione, principalmente focalizzata sulle problematiche diagnostiche relative alle CM.

Diagnosi clinica delle crioglobulinemie miste

In estrema sintesi, il *work up* diagnostico delle CM si basa sulla stretta integrazione di dati clinici e di laboratorio. La maggior parte dei pazienti affetti da CM sviluppa sintomi in un contesto clinico abbastanza variegato in relazione al coinvolgimento di vari organi e apparati. La classica triade di porpora+astenia+artralgie⁶ si riscontra in circa l'80% dei pazienti all'esordio di malattia.

Le reazioni cutanee sono frequenti e molti pazienti sono visti in prima istanza da dermatologi per lesioni purpuriche e ulcere delle dita dei piedi o delle mani, meno di frequente per orticaria, acrocianosi, *livedo reticularis*, fenomeno di Raynaud. La porpora (Figura 1) è espressione di fenomeni vasculitici a carico dei vasi di piccolo calibro del derma.

Le lesioni ulcerose (Figura 2), che compaiono in 1/3 circa dei casi, sono espressione di ischemia progressiva da interessamento delle piccole arterie con necrosi inizialmente parcellare e poi più estesa, sono dolorose, tendono a cronicizzare risultando di difficile guarigione e sono spesso sede di sovrapposizioni infettive.

Per la valutazione del *peso* della porpora nel ragionamento diagnostico, è stato proposto uno *score* semplice (*purpura scoring system*⁷) che prevede un punteggio 1 in presenza di meno di dieci *spots* purpurici agli arti inferiori, di 2 per dieci o più *spots* sempre agli arti inferiori, di 3 in caso di estensione delle lesioni al tronco o arti superiori e di 4 in presenza di ulcere cutanee e/o gangrena.

La comparsa di lesioni cutanee floride si accompagna nei due/terzi circa dei casi a sintomi generali quali febbre, astenia, mialgia ed artralgie.

L'interessamento articolare è presente nella quasi totalità dei pazienti affetti da CM HCV-relata e nella metà circa dei casi di CM non HCV-relata (Tabella 1). Le artralgie si manifestano di preferenza a livello delle

Corrispondente: Generoso Uomo, U.O.S.C. Medicina Interna 3, A.O.R.N. A. Cardarelli, via Cardarelli 9, 80131 Napoli, Italia.
Tel.: +39.081.7472101 - Fax: +39.081.7472104.
E-mail: gene.uomo@virgilio.it ; generoso.uomo@aocardarelli.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Uomo e F. Gallucci, 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:60-64

articolazioni interfalangee prossimali, metacarpofalangee, gomiti e ginocchia. Si tratta in genere di dolori intermittenti, non migranti e a distribuzione simmetrica senza segni clinici di infiammazione locale e/o ipomobilità. In meno del 10% dei casi sono stati riportati sinovite palpabile e una vera e propria artrite non-erosiva oligo- o mono-articolare con coinvolgimento delle articolazioni prossime alle sedi di eruzione purpurica.³ La risposta alla terapia steroidea è buona con risoluzione della artrite in tempi brevi, senza reliquati.⁸

Altre manifestazioni cliniche possibili nelle CM sono in rapporto all'interessamento renale, cardiocircolatorio, emoreologico e del sistema nervoso, tutti argomenti approfonditi, così come quello della vasculite cutanea e della patologia articolare, in altri articoli del presente volume monografico e a cui si rimanda il lettore.

Diagnosi di laboratorio delle crioglobulinemie miste

Il ruolo del laboratorio è fondamentale nel confermare il sospetto diagnostico. Indagini laboratoristiche specifiche per sospetto di CM andrebbero prospettate per pazienti con patologie multiorgano inspiegate con interessamento di cute, fegato, rene, sistema nervoso, apparato articolare e sintomi costituzionali quali astenia, malessere generale, febbre.⁹ Va ricordato che la presenza delle crioglobuline può essere un fenomeno transitorio data la ampia variabilità della formazione di immunocomplessi crioprecipitabili e pertanto può essere necessaria la ripetizione in più occasioni della ricerca delle crioglobuline nei pazienti con alto indice di sospetto di malattia. La determinazione delle crioglobuline sieriche è una metodica relativamente complessa ed elaborata, richiedente necessariamente l'applica-

zione di una corretta metodologia sia in fase preanalitica che analitica. In particolare, deve essere *in primis* rispettata la cosiddetta *catena del caldo*. Il prelievo va fatto a digiuno, in un paziente acclimatato, con una siringa pre-riscaldata a 37°C, in provette prive di anticoagulante e gel separatore ed un volume di campione di almeno 15-20 mL, da incubare a 37°C fino a retrazione del coagulo e poi centrifugare sempre a 37°C per separare il siero.^{10,11} È importante che la temperatura del campione non scenda mai sotto i 37°C fino a quando la separazione del siero sia completata per evitare una precipitazione prematura. Un non-corretto *handling* del campione in fase preanalitica è responsabile di falsi negativi in percentuali non trascurabili di pazienti affetti da CM.⁹ La crioprecipitazione si determina nella maggior parte dei casi in 48-72 ore o più tardivamente nelle CM HCV-correlate; in queste ultime situazioni in alcuni Laboratori si attende fino a 7 giorni prima di licenziare un referto come negativo.¹² Il crioprecipitato viene evidenziato visivamente e può essere riportato analiticamente in tre modi: come criocrito (percentuale del volume totale), contenuto proteico o contenuto immunoglobulinico. Per motivi pratici e per la comprovata validità clinica (nella diagnosi, nel decorso, nel *follow up*) si utilizza di routine la determinazione del criocrito. Il crioprecipitato viene poi opportunamente *trattato*, solubilizzato a 37°C ed analizzato per la identificazione e tipizzazione delle crioglobuline attraverso immunofissazione elettroforetica con autoanticorpi anti IgG, IgA, IgM κ e λ e anti C3-C4 (Figura 3).

Una corretta standardizzazione metodologica è importante per isolare e tipizzare crioglobuline presenti anche in basse concentrazioni sieriche. A questo proposito, va segnalato che in linea generale non si registra una correlazione fra gravità della sindrome clinica da CM e livelli di crioglobuline sieriche. L'assenza di cor-

Tabella 1. Caratteristiche clinico-epidemiologiche generali della crioglobulinemia tipo I nel confronto con le CM HCV- e non-HCV-relate.

	Crioglobulinemia tipo I	CM HCV-relata	CM non-HCV-relata
Sesso femminile	50-60%	50-70%	65-75%
Età media alla diagnosi (anni)	60-70	50-60	55-65
Neoplasie	95-100%	0-3%	5-25%
Impegno articolare*	25-30%	95-100%	25-45%
Porpora cutanea	65-75%	95-100%	70-80%
Ulcere cutanee	25-30%	25-30%	10-20%
Neuropatia periferica ^o	40-50%	75-85%	40-55%
Interessamento gastroenterico	0%	10-20%	5-7%
Interessamento polmonare	0%	10-20%	5-7%
Interessamento SNC	0%	5-20%	2-5%

CM, crioglobulinemia mista; HCV, virus dell'epatite C; SNC, sistema nervoso centrale. *Artralgie e/o artriti; ^osensitive o sensitivo-motorie.

relazione viene spiegata sulla base del ruolo patogenetico svolto da altri immuno-complessi non crio-precipitabili e/o dalla formazione *in situ* di immunocomplessi con variabili concentrazioni di virioni HCV.³

La determinazione dei fattori C3 e C4 del complemento sierico sono elementi addizionali utili nella diagnostica di laboratorio. Livelli ridotti di attività complementare sono riscontrabili nella quasi totalità dei pazienti con il tipico pattern di bassi livelli sierici di C4 e normali (in genere ai limiti inferiori del *range* di normalità) di C3, indipendentemente dalla gravità delle CM. È stato osservato e segnalato un brusco incremento dei livelli di C4 fino a valori discretamente elevati in pazienti con CM che sviluppano un linfoma a cellule B.⁹

Altri dati di laboratorio utili e necessari per una corretta definizione diagnostica delle CM, oltre quelli generali ematici ed urinari, sono la determinazione del fattore reumatoide, la titolazione di alcuni autoanticorpi (ANA, anti-ENA, ANCA, ASMA, anti-LKM1) e i marcatori virologici HCV ed HBV.¹³

Criteria diagnostici integrati delle crioglobulinemie miste

Nella Tabella 2 sono indicati i criteri diagnostici aggiornati del Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie.¹⁴ Vengono proposti criteri sierologici, istologici e clinici, a loro volta distinti in maggiori e minori. In base a tale schema tassonomico è possibile porre diagnosi di sindrome crioglobulinemica definita quando sono soddisfatti i criteri maggiori oppure un criterio maggiore e quattro minori, di cui almeno due clinici. I pazienti con diagnosi definita secondo questo schema, ma senza malattie identificabili sottostanti, dovrebbero essere etichettati come affetti da CM *essenziale*. Il problema resta la correlazione con l'infezione da virus epatitico C, dal momento che alcuni pazienti HCV RNA negativi nel siero possono mostrare positività della ricerca del materiale genetico virale direttamente nel crioprecipitato e quindi essere inquadri erroneamente come affetti da CM essenziale e non HCV-relata.¹⁰



Figura 1. Lesioni purpuriche in corso di crioglobulinemie miste (osservazioni personali): A) a piccoli elementi; B) con possibilità di comparsa anche in zone non foto-esposte; C) in varie fasi di evoluzione; D) associate a soffiusioni emorragiche.

Di recente⁴ è stata proposta per le vasculiti crioglobulinemiche una cosiddetta *classificazione preliminare per items*, a nostro giudizio molto utile nella pratica clinica, basata su tre domini (soggettivo, oggettivo e di laboratorio):

- Il primo *item* è relativo ad un questionario su sintomi soggettivi; è positivo se vi è risposta positiva ad almeno due delle seguenti domande rivolte al paziente: i) ricordi uno o più episodi di comparsa di piccole lesioni rosse cutanee particolarmente a livello degli arti inferiori? ii) ricordi di aver notato lesioni rosee cutanee agli arti inferiori che alla loro scomparsa hanno lasciato un colorito brunoastro?

iii) ricordi se il tuo medico ti ha mai detto che hai avuto una epatite virale?

- Il secondo *item* è basato sulla presenza di sintomi oggettivi (presenti o passati) ed è positivo se sono presenti almeno tre dei seguenti: i) sintomi costituzionali (astenia, fibromialgia, febbre); ii) interessamento articolare (artralgie, artrite); iii) interessamento vascolare (porpora, ulcere cutanee, vasculite necrotizzante, sindrome da iperviscosità, fenomeno di Raynaud; iv) interessamento neurologico (neuropatia periferica, interessamento nervoso centrale).
- Il terzo *item* è relativo alla presenza di anomalie di

Tabella 2. Criteri proposti per la definizione diagnostica delle crioglobulinemie miste.

Criteri	Sierologici	Istologici	Clinici
Maggiori	Crioglobuline Livelli C4 ridotti	Vasculite leucocitoclastica	Porpora
Minori	Fattore reumatoide + HCV + HBV +	Infiltrati clonali B-cellulari	Epatite cronica Glomerulonefrite MP Neuropatia periferica

HCV+o HBV +: presenza di marcatori di HCV (anti HCV ± HCV RNA) o HBV (HBV DNA o HBsAg); MP, membrano-proliferativa.



Figura 2. Ulcere digitali e sovra-malleolari in corso di crioglobulinemie miste (osservazioni personali): A, B) isolate senza altre manifestazioni dermatitiche; C) associate ad eritema locale con porpora puntiforme; e D) nel contesto di porpora in varia fase evolutiva per *poussèe* ripetute.

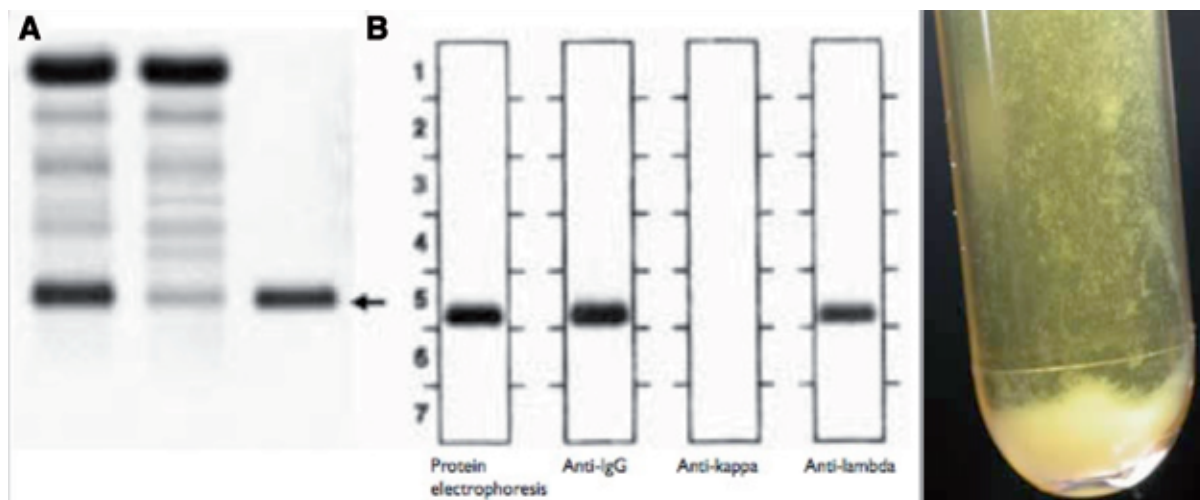


Figura 3. Immunofissazione elettroforetica (A) con tipizzazione delle immunotipo delle crioglobuline (B) derivate dal crioprecipitato (lato destro della figura).

laboratorio ed è positivo se al momento della diagnosi sono presenti almeno due dei seguenti dati: i) bassi livelli di C4; ii) positività per il fattore reumatoide; iii) positività per una componente M sierica.

I criteri di diagnosi sono soddisfatti se sono positivi almeno due dei tre *items* in un paziente con crioglobulinemia accertata (positività delle crioglobuline sieriche verificata in almeno due prelievi a distanza di 12 settimane l'uno dall'altro).

I criteri sopra elencati sono molto utili anche in tema di diagnostica differenziale con altre affezioni morbose che possono presentare positività per crioglobuline sieriche in percentuali variabili (infezione da HIV, endocardite batterica, malattie autoimmuni sistemiche, linfoma non-Hodgkin a cellule B, leucemia linfocitica cronica).^{5,15,16}

Conclusioni

Nonostante lo scenario eziologico, clinico-patologico e prognostico delle CM sia abbastanza variegato e complesso, una diagnosi precoce può consentire una *management* efficace di queste affezioni. A questo scopo, l'integrazione di criteri clinici e laboratoristici, specifici per la CM ma anche per la valutazione del coinvolgimento multiorgano tipico delle forme più gravi di malattia, è assai utile nella pratica clinica internistica.

Bibliografia

- Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
- Trendelenburg M, Schifferli JA. Cryoglobulins are not essential. *Ann Rheum Dis* 1998;57:3-5.
- Dammaco F, Sansonno D, Piccola F, et al. The cryoglobulin: an overview. *Eur J Clin Invest* 2001;31:628-38.
- De Vita D, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1183-90.
- Braun GS, Horster S, Wagner KS, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. *Postgrad Med J* 2007;83:87-94.
- Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966;40:828-36.
- Retamozo S, Brito-Zeron P, Bosch X, et al. Cryoglobulinemic disease. *Oncology* 2013;27:1098-105.
- Damoiseau J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13:359-62.
- Motychova G, Murali M. Laboratory testing for cryoglobulin. *Am J Haematol* 2011;86:500-2.
- Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:10-8.
- Ko HM, Hernandez-Preran JC, Zhu H, et al. Morphologic features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:740138.
- Vermeersch P, Gijbels K, Marien G, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008;54:39-43.
- Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:25-41.
- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins (review). *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
- Tampaki M, Kostinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:12372-80.
- Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:502156.

Terapia antivirale

Pier Giorgio Rabitti,¹ Filippo Lampasi²

¹Dipartimento Medico Polispecialistico, U.O.S.C. Medicina Interna 1, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli; ²Dipartimento dei Trapianti Fegato e Rene e delle Patologie Gastroenterologiche, U.O.S.C. Epatologia, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli, Italia

Introduzione

Dalla storia naturale del virus dell'epatite C (HCV) sappiamo che il 30-40% dei pazienti con infezione cronica da HCV non sviluppa epatite cronica, che la cirrosi si sviluppa nel 20% circa dei casi dopo una mediana di 40 anni dall'infezione ed infine che la mortalità (per complicanze della cirrosi e/o epatocarcinoma) è inferiore al 5%.¹ Ricordiamo che fattori di cronicizzazione dell'infezione da HCV sono: età superiore a 40 anni, coinfezione HBV o HIV, consumo d'alcool, sesso maschile, sindrome metabolica, gravità istologica alla presentazione della malattia, genotipo 1b del virus.

Curare l'infezione da HCV vuol dire comunque prevenire le complicanze epatiche ed extraepatiche della malattia. La terapia mira ad interrompere i processi necrotici-infiammatori del fegato che portano alla fibrosi, alla cirrosi, all'epatocarcinoma (HCC),² ma impedisce anche l'insorgere delle gravi manifestazioni extraepatiche che assieme a quelle epatiche possono portare a morte il paziente: vasculite crioglobulinemica, linfoma non-Hodgkin, e altri disordini linfoproliferativi, artralgie, porpora, glomerulonefriti membranoproliferative, neuropatie periferiche, vasculiti del sistema nervoso centrale.

Nei cirrotici l'eradicazione del virus non elimina le complicanze quali insufficienza epatica, ipertensione portale e comparsa di HCC, ma ne riduce l'incidenza.

Trattare la malattia vuol dire anche ridurre la trasmissione e, nelle coinfezioni con il virus HIV, significa potere combattere meglio il virus dell'immunodeficienza umana.

Corrispondente: Pier Giorgio Rabitti, Dipartimento Medico Polispecialistico, U.O.S.C. Medicina Interna 1, A.O.R.N. A. Cardarelli, via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli, Italia.
Tel.: +39.081.7472131.
E-mail: piergiorgio.rabitti@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P.G. Rabitti e F. Lampasi, 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:65-73

La storia terapeutica

Fino al 2011 la terapia standard vedeva associati due farmaci: l'interferone pegilato α (Peg-IFN) e la ribavirina (RBV) per un periodo di 6-12 mesi. Con questa terapia, nei soggetti con genotipo 1, si aveva una risposta sostenuta (SVR: *sustained virological response*), intesa di norma come periodo di 24 settimane in cui il virus non veniva individuato nel sangue del paziente, nel 50% dei pazienti dell'Europa Occidentale e del 40% dei pazienti dell'America del Nord. La migliore risposta si aveva col genotipo 2 ($>80\%$); col genotipo 3, 5 e 6 ($\approx 80\%$); col genotipo 4 valori intermedi agli ultimi due gruppi.

Nel 2011 sono stati introdotti due nuovi farmaci, telaprevir e boceprevir, da usare associati al Peg-IFN e alla ribavirina per curare il genotipo 1. Entrambi i farmaci agiscono direttamente sul virus (DAA: *direct-acting antivirals*) inibendo l'enzima *serin-proteasi NS3/4A* (proteine non strutturali) e bloccando la replicazione virale; non possono essere usati da soli perché inducono rapida resistenza virale.

Nei soggetti *naïve* la triplice terapia migliora la SVR fino a valori del 65%-70%.

Questa triplice associazione può essere usata nei pazienti *naïve*, nei pazienti in cui la terapia Peg-IFN e ribavirina è fallita, nella recidiva d'infezione dopo trapianto epatico e nelle epatopatie croniche compensate compresa la cirrosi (Child-Pugh A).

Nel 2014 tre nuovi farmaci ad azione diretta sul virus (DAA) vengono introdotti in Europa dopo autorizzazione dell'EMA (Agenzia Europea per il Farmaco): i) il sofosbuvir (SOF), inibitore nucleosidico, pan-genotipico, dell'enzima *RNA polimerasi RNA-dipendente (NS5B)*, blocca la replicazione virale. Non può essere usato da solo e deve essere somministrato con Peg-IFN e/o ribavirina; ii) il simeprevir (SMV) inibitore, di seconda generazione, dell'enzima *serin-proteasi NS3/4A* attivo per i genotipi 1 e 4, usato solo in associazione con Peg-IFN e/o ribavirina. Nel caso del suo utilizzo per il genotipo virale 1a deve essere eseguito un test di verifica per escludere il polimorfismo NS3 Q80K, poco responsivo al farmaco; iii) il daclastavir (DCV) è un potente inibitore pan-genotipico del complesso *NS5A* (primo farmaco ad inibire questa proteina non strutturale) essenziale per la replicazione del virus.

Non deve essere usato mai da solo e può essere usato in associazione col sofosbuvir, ribavirina e interferone. Il trattamento con la combinazione di questo farmaco riduce il tempo di trattamento a 3-6 mesi.

Ciascuno di questi tre farmaci può essere utilizzato in triplice combinazione con Peg-IFN e ribavirina ottenendo così una SVR del 60%-100% con effetti collaterali minori, cosa che non avviene se usati in combinazione con telaprevir o boceprevir.

Sofosbuvir, simeprevir e daclastavir sono stati utilizzati, in Europa nel 2014, in combinazione tra loro senza il Peg-IFN, per alcuni pazienti con malattia avanzata (fibrosi con score METAVIR F3 o F4) che rientravano in programmi nazionali, al fine di offrire loro una terapia orale, più efficace e con meno effetti collaterali (studio COSMOS).³

Nel novembre del 2014 l'EMA ha autorizzato l'uso del sofosbuvir in combinazione col ledipasvir (LDV), nuovo inibitore della NS5A in una unica compressa per l'eradicazione dei genotipi 1, 4, 5 e 6 e in combinazione con la ribavirina per il genotipo 3. La stessa associazione è stata usata nella coinfezione HCV e HIV senza ridurre l'azione degli antiretrovirali utilizzati per l'infezione da HIV.

Nel 2015 infine in Europa è stato autorizzato il dasabuvir (DAS), inibitore non nucleosidico della RNA polimerasi - RNA dipendente, da usare con l'associazione di tre farmaci: paritaprevir (PAR), inibitore della proteasi NS3/4A, più ritonavir (RTV), inibitore dell'enzima che degrada il paritaprevir, più ombitasvir (OMB), inibitore della proteasi NS5A. Questo cocktail di farmaci è attivo nel genotipo 1 e 4 e in caso di coinfezione HCV-HIV.

Nel luglio 2015 l'EMA ha accettato la domanda per l'immissione in commercio di una associazione farma-

cologica in unica compressa di grazoprevir/elbosvir, inibitori rispettivamente della NS3A/4A e della NS5A, utilizzati nel genotipo 1.

Come si può vedere nel breve tempo di 5-6 anni la terapia per l'infezione del HCV è stata rivoluzionata non solo per i risultati ottenuti nell'eradicazione del virus ma anche per la minor durata del trattamento (3-6 mesi contro 12 mesi) e per il miglior profilo di sicurezza.

Chi curare e come?

L'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) nelle raccomandazioni per il trattamento dell'epatite C⁴ indica una tipologia di paziente che deve avere priorità nel trattamento dell'infezione da HCV coi nuovi farmaci antivirali: i) pazienti con fibrosi (F3) o cirrosi (F4) anche in fase di scompenso; ii) pazienti con coinfezione HCV/HIV; iii) pazienti con coinfezione HCV/HBV; iv) pazienti con indicazione al trapianto epatico; v) pazienti con recidiva d'infezione da HCV dopo trapianto epatico; vi) pazienti con significative manifestazioni cliniche extraepatiche; vii) pazienti con profonda astenia invalidante; viii) individui infetti a rischio di trasmettere il virus HCV: tossicodipendenti con uso di droghe per *via* parenterale, uomini omosessuali con pratiche sessuali ad alto rischio, donne in età fertile che desiderino procreare, pazienti in emodialisi, individui in regime carcerario.

Rimangono comunque le indicazioni terapeutiche per tutti gli individui infetti sia *naïve* che trattati senza successo in fase di compenso o scompenso della malattia epatica. Si sconsiglia la terapia solo nei pazienti con aspettativa di vita limitata a causa di comorbidità non correlate a quella epatica.

Tabella 1. Farmaci per il trattamento del virus dell'epatite C.

Farmaco	Formulazione	Posologia
Peg-IFN- α 2a	Soluzione iniettiva contenente: 180,135 o 90 mg di principio attivo	180 μ g per <i>via</i> sottocutanea una volta la settimana; la dose può essere ridotta a seconda delle necessità
Peg-IFN- α 2b	Soluzione iniettiva contenente 50 μ g di principio attivo per 0,5 mL	1,5 μ g/kg una sola volta la settimana; la dose può essere ridotta a seconda delle necessità
Ribavirina	Capsule da 200 mg	Due capsule al mattino e tre alla sera con peso <75 kg Tre capsule mattino e sera se il peso >75 kg
Sofosbuvir	Compresse da 400 mg	Una compressa al mattino
Simeprevir	Capsule da 150 mg	Una capsula al mattino
Daclastavir	Compresse da 30 o 60 mg	Una compressa al mattino
Sofosbuvir/ledipasvir	Compresse da 400 mg di sofosbuvir e 90 mg di ledipasvir	Una compressa al mattino
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Compresse da 75 mg di paritaprevir, 12,5 mg di ombitasvir e 50 mg di ritonavir	Due compresse in unica soluzione al mattino
Dasabuvir	Compresse da 250 mg	Una compressa due volte al di: mattino e sera

Tradotto da: *European Association for the Study of the Liver*, 2015.⁴

Quali farmaci usare e in che modo?

In Europa i farmaci usati per il virus HCV sono riassunti in Tabella 1.

Dagli studi di fase III: ION-1, ION-2 e ION-3^{5,6} emergono gli schemi terapeutici per ciascun genotipo, riassunti nelle Tabelle 2 e 3.

In Italia sono candidabili al trattamento solo le seguenti categorie di pazienti (Commissione Tecnica Scientifica dell'AIFA/AISF):⁷ i) pazienti con cirrosi

in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico e nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi; ii) pazienti con recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishak) o fibrosante colestatica; iii) pazienti con epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B); iv)

Tabella 2. Schedule di trattamento per pazienti con infezione da HCV e coinfezione HCV/HIV con epatite cronica senza cirrosi, naïve o non responder al trattamento con Peg-IFN- α e ribavirina (RBV).

Genotipo	Peg-IFN α +RBV+ sofosbuvir	Peg-IFN α +RBV+ simeprevir	Sofosbuvir +RBV	Sofosbuvir +ledipasvir	Ritonavir, paritaprevir, ombitasvir +dasabuvir	Ritonavir, paritaprevir e ombitasvir	Sofosbuvir e simeprevir	Sofosbuvir e daclatasvir
1a	12 sett.	12 sett. nei naïve o recidiva	NO	8-12 sett. senza RBV	12 sett. con RBV	NO	12 sett. senza RBV	12 sett. senza RBV
1b	12 sett.	24 sett. nei parzialmente/non responder	NO	8-12 sett. senza RBV	12 sett. senza RBV	NO	12 sett. senza RBV	12 sett. senza RBV
2	12 sett.	NO	12 sett.	NO	NO	NO	NO	-
3	12 sett.	NO	24 sett.	NO	NO	NO	NO	-
4	12 sett.	12 sett. nei naïve o recidiva 24 sett. nei parzialmente/non responder	NO	12 sett. senza RBV	NO	12 sett. con RBV	12 sett. senza RBV	12 sett. senza RBV
5 o 6	12 sett.	NO	-	12 sett. senza RBV	NO	NO	NO	12 sett. senza RBV

Tradotto da: European Association for the Study of the Liver, 2015.⁴

Tabella 3. Schedule di trattamento per pazienti con infezione da HCV e coinfezione HCV/HIV con epatite cronica in fase di cirrosi compensata (Child-Pugh A), naïve o non responder al trattamento con Peg-IFN-a e ribavirina (RBV).

Genotipo	Peg-IFN α +RBV+ sofosbuvir	Peg-IFN α +RBV+ simeprevir	Sofosbuvir +RBV	Sofosbuvir +ledipasvir	Ritonavir, paritaprevir, ombitasvir +dasabuvir	Ritonavir, paritaprevir e ombitasvir	Sofosbuvir e simeprevir	Sofosbuvir e daclatasvir
1a	12 sett.	12 sett. nei naïve o recidiva	NO	12 sett. con RBV o 24 sett. senza RBV	12 sett. con RBV	NO	12 sett. senza RBV	12 sett. senza RBV
1b	12 sett.	24 sett. nei parzialmente/non responder	NO	12 sett. con RBV o 24 sett. senza RBV	12 sett. senza RBV	NO	12 sett. senza RBV	12 sett. senza RBV
2	12 sett.	NO	12 sett.	NO	NO	NO	NO	-
3	12 sett.	NO	24 sett.	NO	NO	NO	NO	-
4	12 sett.	12 sett. nei naïve o recidiva 24 sett. nei parzialmente/non responder	NO	12 sett. senza RBV	NO	12 sett. con RBV	12 sett. senza RBV	12 sett. senza RBV
5 o 6	12 sett.	NO	-	12 sett. senza RBV	NO	NO	NO	12 sett. senza RBV

Tradotto da: European Association for the Study of the Liver, 2015.⁴

Tabella 4. Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico e nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.

Sottogruppo: genotipo 1a, 1b naïve o già trattato con IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A con qualsiasi tipo di risposta al precedente trattamento	
PAR/OMB/RTV+DAS+RBV 12-24 settimane	Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti <i>sub-ottimali</i> e <i>sconsigliati</i> . La durata del trattamento è di 12 settimane nei genotipi 1b; di 24 settimane negli 1a. Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare la ribavirina
SOF+DCV+RBV 12 settimane SOF+DCV 24 settimane oppure SOF+LDV+RBV 12 settimane SOF+LDV 24 settimane	Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti <i>sub-ottimali</i> e <i>sconsigliati</i> . L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla; si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se già trattati
SOF+SMV+RBV 12 settimane	Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti <i>sub-ottimali</i> e <i>sconsigliati</i> . Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare la ribavirina. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile
Sottogruppo: genotipo 1a, 1b naïve o già trattato con IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+DCV+RBV 12 settimane SOF+DCV 24 settimane oppure SOF+LDV+RBV 12 settimane SOF+LDV 24 settimane	Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti <i>sub-ottimali</i> e <i>sconsigliati</i> . L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla
Sottogruppo: genotipo 2 naïve o già trattato con IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A o B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+RBV 12/16 settimane	Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. Nel paziente con cirrosi e precedente fallimento a Peg-IFN e Ribavirina si consiglia l'estensione a 16 settimane di terapia. Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale
Sottogruppo: genotipo 3 naïve o già trattato con IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A o B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+DCV±RBV 24 settimane	Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, in cui sembra possa garantire maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'opzione con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla. Il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh è suggerito in ogni caso sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale
Sottogruppo: genotipo 4 naïve o già trattato con IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh A con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
PAR/OMB/RTV+RBV 24 settimane	Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti <i>sub-ottimali</i> e <i>sconsigliati</i> . Tale regime va considerato nei pazienti che possono tollerare la ribavirina
SOF+DCV+RBV 12 settimane SOF+DCV 24 settimane	Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti <i>sub-ottimali</i> e <i>sconsigliati</i> . L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla
SOF+LDV+RBV 12 settimane SOF+LDV 24 settimane	Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti <i>sub-ottimali</i> e <i>sconsigliati</i> . L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla
SOF+SMV+RBV 12 settimane	Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti <i>sub-ottimali</i> e <i>sconsigliati</i> . Tale regime va considerato in pazienti in grado di tollerare la ribavirina. Alcuni dati recenti suggeriscono che l'estensione della terapia a 24 settimane possa essere utile nei pazienti che non tollerano la ribavirina; tale opzione tuttavia al momento non è rimborsabile
Sottogruppo: genotipo 4 naïve o già trattato con IFN/RBV con cirrosi Child-Pugh B con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+DCV+RBV 12 settimane SOF+DCV 24 settimane oppure SOF+LDV+RBV 12 settimane SOF+LDV 24 settimane	Rappresenta un'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici definiti <i>sub-ottimali</i> e <i>sconsigliati</i> . L'opzione di terapia a 12 settimane con ribavirina va considerata in pazienti in grado di tollerarla

Fonte dei dati: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), 2014.⁷

pazienti con epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak); v) pazienti in lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di un'attesa in lista di almeno 2 mesi; vi) pazienti con epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishak); vii) pazienti con epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente Ishak).

Nelle Tabelle 4-9 per i suddetti pazienti, candidabili alla terapia e suddivisi nei diversi sottogruppi, sono riportati i trattamenti ottimali indicati dal Documento della Commissione AISF/AIFA, il cui obiettivo è quello di *suggerire, alla luce delle evidenze scientifiche, ad oggi disponibili, l'impiego dei farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAA) nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica,*

*secondo i criteri di rimborsabilità approvati dall'Agenda Italiana del Farmaco. Ciò allo scopo di massimizzare il beneficio clinico per i pazienti e di fare in modo che la corretta allocazione delle risorse favorisca, nel breve termine, l'accesso alla terapia con i DAA di tutti i pazienti affetti da epatite C cronica.*⁷ Si ricorda che il trattamento del paziente in classe B di Child-Pugh deve avvenire sotto stretto monitoraggio dei parametri della funzionalità epatica e in centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata; non è escluso, infatti, che la malattia possa progredire pur in presenza dell'abbattimento della replicazione virale. Un attento monitoraggio è raccomandabile anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva con flare epatitico 5%-10%.⁷

Tabella 5. Terapia del paziente con recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o S3 Ishak) o con variante fibrosante colestatica.

Sottogruppo: genotipo 1a, 1b naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF+DCV±RBV 12-24 settimane Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Uno schema di SOF+DCV+RBV per 24 settimane è suggerito per il trattamento delle forme di epatite ricorrente ad impronta colestatica

SOF+LDV+RBV 12 settimane Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV è consigliata in tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici

SOF+SMV±RBV 12 settimane Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV, non mandatoria per il genotipo 1b, può essere suggerita nei pazienti con malattia avanzata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è indispensabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il SMV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh

Sottogruppo: genotipo 2 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF+RBV 12-16 settimane Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. La durata di 16 settimane è consigliata per i pazienti con fibrosi $\geq F3$ o con ricorrenza di epatite di tipo fibrosante colestatica

Sottogruppo: genotipo 3 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF+DCV+RBV 12-24 settimane Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti e con assenza di significative interazioni con i principali farmaci immunosoppressori. Può essere utilizzata anche nelle fasi avanzate di malattia epatica (classi B e C). Nei pazienti con F4 o con precedente fallimento ad altre terapie è consigliato prolungare il trattamento a 24 settimane

Sottogruppo: genotipo 4 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF+DCV+RBV 12 settimane Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV

SOF+LDV+RBV 12 settimane Rappresenta una terapia estremamente efficace e ben tollerata. L'aggiunta della RBV è mandatoria per tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici

SOF+SMV+RBV 12 settimane Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è indispensabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il SMV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh

Fonte dei dati: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), 2014.⁷

La terapia antivirale del paziente trapiantato di fegato va gestita dall'epatologo con provata esperienza nel campo; con le nuove strategie terapeutiche, ad elevata efficacia e buona tollerabilità, l'uso dell'interferone deve essere abbandonato (Tabella 5).

I nuovi regimi terapeutici, senza interferone, sono stati impiegati principalmente nel trattamento delle forme di ricorrenza epatitica, nel fegato trapiantato con fibrosi \geq F2. Oggi vi è un forte razionale biologico e clinico per iniziare un trattamento più precoce rispetto allo stadio F2, tuttavia, come priorità assoluta, è necessaria la stabilità clinica del paziente e il raggiungimento di livelli stabili dell'immunosoppressione.

Gli schemi terapeutici presentati in Tabella 6 riguardano pazienti non cirrotici e sono stati ottenuti per estrapolazione dei dati di sicurezza ed efficacia nel paziente con epatite cronica senza malattia extraepatica; per i pazienti con cirrosi si rinvia ai relativi schemi per la specifica categoria (Tabelle 7-9).

In caso di pazienti in lista per trapianto epatico con

cirrosi MELD<25 e/o con HCC, la terapia va gestita da epatologi esperti di pazienti con malattia epatica avanzata in collaborazione con epatologi dei centri di trapianti (Tabella 8); come già accennato in precedenza i nuovi schemi più sicuri ed efficaci non devono assolutamente contemplare l'uso dell'interferone. Dagli studi in letteratura sull'uso del SOF e RBV per eradicare il virus prima di un trapianto ne viene che è necessario mantenere una soppressione virale di almeno 30 giorni continuativi prima dell'impianto del nuovo fegato. La scelta degli schemi terapeutici deve rispondere all'esigenza di tempi brevi di durata della terapia, con un tempo stimato di attesa per il trapianto che permetta l'eradicazione del virus.

La Tabella 9 si riferisce ai pazienti, non cirrotici, con epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR \geq 2 (o corrispondente Ishak): in questa categoria di pazienti dobbiamo considerare solo regimi terapeutici privi d'interferone (ricordiamo l'effetto favorente il rigetto dell'IFN). In caso

Tabella 6. Terapia del pazienti con epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B).

Sottogruppo: genotipo 1a, 1b naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
PAR/OMB/RTV+DAS±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti. In soggetti con infezione sostenuta dal genotipo 1b non vi è l'indicazione all'utilizzo della ribavirina, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la ribavirina
SOF+DCV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta di RBV può essere necessaria in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con Peg-IFN e RBV
SOF+LDV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a Peg-IFN e RBV. In caso di eventi avversi o condizioni cliniche che determinino la sospensione precoce del trattamento, si consideri che una durata della terapia di 8 settimane potrebbe essere sufficiente nel paziente che presentino una bassa carica virale al basale
SOF+SMV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedente fallimento a terapia con Peg-IFN e RBV
Sottogruppo: genotipo 2 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+RBV 12 settimane	Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici
Sottogruppo: genotipo 3 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+DCV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a Peg-IFN e ribavirina, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la ribavirina.
SOF+RBV 24 settimane	Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naïve
Sottogruppo: genotipo 4 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
PAR/OMB/RTV+RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti e richiede l'utilizzo della ribavirina
SOF+DCV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Si consiglia l'estensione a 24 settimane di terapia nei pazienti che hanno fallito un trattamento con Peg-IFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV
SOF+LDV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti
SOF+SMV±RBV 12 settimane	Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione simile rispetto alle altre terapie IFN-free. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con Peg-IFN e ribavirina

Fonte dei dati: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), 2014.⁷

Tabella 7. Terapia del paziente con epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak).

Sottogruppo: genotipo 1a, 1b naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
PAR/OMB/RTV+DAS±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti. In soggetti con infezione sostenuta dal genotipo 1b non vi è l'indicazione all'utilizzo della ribavirina, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la ribavirina
SOF+DCV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta di RBV può essere necessaria in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con Peg-IFN e RBV
SOF+LDV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a Peg-IFN e RBV. In caso di eventi avversi o condizioni cliniche che determinino la sospensione precoce del trattamento, si consideri che una durata della terapia di 8 settimane potrebbe essere sufficiente nel paziente che presentino una bassa carica virale al basale
SOF+SMV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedente fallimento a terapia con Peg-IFN e RBV
Sottogruppo: genotipo 2 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+RBV 12 settimane	Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici
Sottogruppo: genotipo 3 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+DCV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a Peg-IFN e ribavirina, per i quali questa combinazione è al momento rimborsata in Italia. Sono in corso studi per definire la necessità di associare la ribavirina
SOF+RBV 24 settimane	Questo profilo garantisce una elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naïve
Sottogruppo: genotipo 4 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
PAR/OMB/RTV+RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti e richiede l'utilizzo della ribavirina
SOF+DCV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Si consiglia l'estensione a 24 settimane di terapia nei pazienti che hanno fallito un trattamento con Peg-IFN e RBV. Sono in corso studi per definire la necessità di RBV
SOF+LDV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti
SOF+SMV±RBV 12 settimane	Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione simile rispetto alle altre terapie IFN-free. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con Peg-IFN e ribavirina

Fonte dei dati: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), 2014.⁷

Tabella 8. Terapia del paziente in lista per trapianto epatico con cirrosi MELD<25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di attesa in lista di almeno 2 mesi.

Sottogruppo: genotipo 1a, 1b naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+DCV+RBV 12 settimane oppure SOF+LDV+RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Può essere utilizzata anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV
SOF+SMV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV, non mandatoria per il genotipo 1b, è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie. Questa associazione è da considerare con cautela in quanto sono pochi i dati di sicurezza, nella cirrosi classe B di Child
Sottogruppo: genotipo 2 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+RBV 12-16 settimane	Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia che di minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici
Sottogruppo: genotipo 3 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+DCV+RBV 12 settimane	Questo schema terapeutico può rivelarsi molto utile nel paziente in lista per trapianto, in quanto permette di garantire una probabilità di risposta non significativamente diversa rispetto allo schema a 24 settimane. Può essere utilizzato nei pazienti con cirrosi epatica in classe B di CPT e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV
Sottogruppo: genotipo 4 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento	
SOF+DCV+RBV 12 settimane oppure SOF+LDV+RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. Può essere utilizzata anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV
SOF+SMV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV, non mandatoria, è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie. Questa associazione è da considerare con cautela in quanto sono pochi i dati di sicurezza, nella cirrosi classe B di Child-Pugh
PAR/OMB/RTV+RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia ottimale per i pazienti con malattia epatica in classe A. Non vi sono dati ad oggi che supportino il suo impiego nei pazienti con malattia epatica in classe B di Child-Pugh

Fonte dei dati: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), 2014.⁷

di pazienti con cirrosi dobbiamo fare riferimento agli schemi specifici per questa classe di pazienti.

In merito, infine, alla terapia del paziente con epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente Ishak), bisogna ricordare che questi pazienti, con genotipi 1b, 1a e 4, vengono trattati perché *naïve* o *relapser* a Peg-IFN e RBV; lo schema terapeutico è identico per tutti e tre: Peg-IFN+RBV+SMV 24 settimane (SMV 12 settimane). In questi pazienti tale scheda rappresenta una terapia con buon profilo di efficacia, pur gravata dagli effetti indesiderati dell'IFN, in attesa che questa categoria possa essere inclusa in regimi terapeutici senza IFN. Nei pazienti con genotipo 1a lo schema terapeutico è efficace in assenza della mutazione Q80K.

E nei pazienti che non hanno risposto alla terapia con i nuovi farmaci antivirali di I e II generazione ad azione diretta sul virus, che cosa possiamo fare?

I pazienti, con genotipo 1 trattati con Peg-IFN, RBV e boceprevir o telaprevir senza successo, possono essere trattati con sofosbuvir/daclatavir⁸ o con sofosbuvir/ledispavir⁹ in associazione alla RBV per 12 settimane oppure per 24 settimane senza RBV. I pazienti, che non hanno risposto alla terapia con i nuovi farmaci diretti di II generazione, senza IFN, bisogna ritrattarli con una combinazione di farmaci che non abbia cross-resistenza con i farmaci usati in prece-

Tabella 9. Terapia del paziente con epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishak).

Sottogruppo: genotipo 1a, 1b naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF+DCV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere la RBV. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV
SOF+LDV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. Nei pazienti con cirrosi è consigliato aggiungere la RBV. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici
SOF+SMV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV, non mandatoria nel genotipo 1b, può essere suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie e/o con malattia avanzata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è consigliabile la sua sostituzione con tacrolimus. Questa associazione è da considerare con cautela in quanto sono pochi i dati di sicurezza, nella cirrosi classe B di Child-Pugh

Sottogruppo: genotipo 2 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF+RBV 12-16 settimane	Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, sia in termini di efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. La durata di 16 settimane è consigliata nei pazienti con cirrosi
-------------------------	--

Sottogruppo: genotipo 3 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF+DCV±RBV 12-24 settimane	Rappresenta lo schema terapeutico di scelta in quanto di durata più breve. Può essere utilizzato nei pazienti con cirrosi epatica in in classe B di Child-Pugh e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV
SOF+RBV 24 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata ma con durata più lunga rispetto alla terapia con DCV nei pazienti senza cirrosi

Sottogruppo: genotipo 4 naïve o già trattato con IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

SOF+DCV+RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e con assenza di significative interazioni farmacologiche con i farmaci immunosoppressori. L'aggiunta della RBV è mandatoria per tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV
SOF+LDV+RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia ad elevata efficacia e ben tollerata. L'aggiunta della RBV è mandatoria in tutte le tipologie dei pazienti. Questo schema è utilizzabile anche nei pazienti con malattia epatica avanzata (classe C di Child-Pugh) e nei pazienti con infezione sostenuta dai genotipi 5 e 6 di HCV. Vi sono potenziali interazioni farmacologiche con i principali immunosoppressori per i quali è consigliato un monitoraggio attento dei livelli plasmatici
SOF+SMV±RBV 12 settimane	Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questi pazienti. L'aggiunta della RBV, non mandatoria, può essere suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie e/o con malattia avanzata. Il SMV possiede importanti interazioni farmacologiche con la ciclosporina per cui è consigliabile la sua sostituzione con tacrolimus. In aggiunta, il SMV è controindicato nella malattia epatica in classe C di Child-Pugh

Fonte dei dati: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), 2014.⁷

denza ed utilizzare almeno un farmaco di un'altra classe, assieme a un farmaco ad alta barriera genetica di resistenza. In questi ultimi casi si possono utilizzare le indicazioni nella scheda usata per i pazienti cirrotici sia per quanto attiene la durata della terapia sia per quanto attiene l'associazione con la RBV. Nei fallimenti terapeutici con sofosbuvir RBV con o senza Peg-IFN si suggerisce di ripetere un ciclo di terapia con i farmaci di seconda generazione che includa il sofosbuvir.

Nota conclusiva

Gli studi clinici con i nuovi farmaci antivirali sono in continuo *progress* ed è probabile che nel momento in cui questo lavoro sarà dato alla stampa molti altri trial saranno stati pubblicati anche in riviste prestigiose. Tuttavia bisogna ponderare bene il valore degli stessi e considerarli utili solo dopo che siano stati presi in considerazione per il loro impiego da Strutture istituzionali quali FDA, EMA, AIFA o siano stati validati da Società scientifiche di prestigio quali AASLD, EASL, AISF.

Bibliografia

1. Cartabellotta A. Costo e costo-efficacia del sofosbuvir nel trattamento dell'epatite C. *Evidence* 2015;7:e1000112.
2. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-3.
3. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-65.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2015;63:199-236.
5. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98.
6. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-88.
7. Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia. Pubblicato on line il 17/12/2014. Aggiornamento del 26/5/2015. Disponibile su: <http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2015.aspx>
8. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.
9. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93.

Diabete mellito

Ada Maffettone, Massimo Rinaldi

U.O.D. Metabolica, U.O.C. Medicina ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico, A.O. dei Colli plesso Monaldi, Napoli, Italia

Introduzione

Negli Stati Uniti attualmente il diabete è la causa più comune di danno epatico nelle cosiddette cirrosi criptogenetiche ed è la terza causa responsabile di trapianto epatico.^{1,2} Nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) è spesso possibile ritrovare l'intero spettro delle epatopatie, dalla steatosi non alcolica [*non alcoholic fatty liver diseases* (NAFLD)] alla cirrosi, all'epatocarcinoma, all'insufficienza epatica acuta. Nel *Verona Diabetes Study*³ la cirrosi rappresentava la quarta causa di morte e il 4,4% delle morti diabete-correlate. Vari studi hanno evidenziato un'elevata prevalenza di anticorpi anti-virus dell'epatite C (HCV) nei pazienti con DMT2; tale prevalenza varia dal 2 sino al 12%.⁴ Due studi italiani^{5,6} hanno evidenziato come il cosiddetto *fenomeno del rialzo degli enzimi epatici* in corso di diabete non sia sempre e solo legato alla presenza della steatosi (pressoché costante nei diabetici obesi), ma anche alla possibile e frequente associazione tra DMT2 e positività per anticorpi anti-HCV. Uno di questi due studi ha evidenziato come, in oltre il 50% dei casi di coesistenza tra HCV, diabete e rialzo degli enzimi epatici, la presenza dell'infezione virale era misconosciuta o sottovalutata. La correlazione tra HCV e DMT2 riveste, quindi, un importante aspetto clinico: un lieve rialzo delle transaminasi nei pazienti con DMT2 non deve essere frettolosamente *etichettato* come conseguenza della steatosi epatica spesso presente in tali pazienti, ma deve necessariamente indirizzare il medico alla ricerca di una eventuale infezione da virus epatitico.⁷ Inoltre, la presenza di DMT2 nei soggetti portatori di HCV ri-

spetto ai non portatori del virus è più frequente di ben tre volte. Tale associazione è presente già nelle fasi iniziali della epatopatia da HCV, quindi prima che si possa chiamare in causa il diabete indotto dall'epatopatia avanzata (diabete epatogeno o diabete in corso di epatite cronica e/o cirrosi). La coesistenza di diabete ed epatopatia determina, comunque, anche problematiche di ordine terapeutico, in quanto i farmaci antidiabetici orali possono avere limitazioni di uso in presenza di epatopatia più o meno avanzata e, d'altronde, la coesistenza del diabete in corso di epatopatia da virus C causa spesso maggiori problemi e risultati meno favorevoli per la terapia antivirale.

Legami tra virus dell'epatite C e diabete di tipo 2: possibili spiegazioni

La prevalenza di anticorpi anti-HCV nella popolazione con DMT2 oscilla tra l'1,78 e il 12,1%.⁸ Tale dato non risulta però confermato quando si prende in considerazione il diabete tipo 1 (DMT1) in cui la presenza di anticorpi anti-HCV è simile a quella della popolazione generale. I dati raccolti dal *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) in due riprese, tra il 1988 ed il 1994 e tra il 1999 e il 2010, indicano che vi è una associazione tra infezione da HCV e diabete nella popolazione con età >40 anni. Nel primo periodo l'*odds ratio* (OR) era 3,77; 95% intervallo di confidenza (CI), 1,80-7,87; nel secondo periodo l'HCV era indipendentemente associato al diabete con un OR 2,31; 95% CI, 1,18-4,54 e per di più era anche associato a due parametri della sindrome metabolica: l'insulino-resistenza (OR 2,06; 95% CI, 1,19-3,57) e l'ipertensione arteriosa (OR 2,06; 95% CI, 1,30-3,24).^{9,10} Tali dati indicano chiaramente che l'associazione tra infezione da HCV, diabete e disturbi del metabolismo dei carboidrati non può essere casuale. A questo punto i ricercatori si sono posti il quesito su quale sia l'origine temporale dell'associazione morbosa, in altre parole se siano i pazienti diabetici che si infettano più frequentemente con il virus C (maggior numero di pratiche sanitarie a cui sono sottoposti) o se sia il virus C che provoca le alterazioni metaboliche e induce la comparsa del diabete. Molti studi propendono per questa seconda ipotesi sulla base dei seguenti rilievi: i) non vi è una maggiore prevalenza di infezione da HCV nei soggetti

Corrispondente: Ada Maffettone, U.O.D. Metabolica, U.O.C. Medicina ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico, A.O. dei Colli plesso Monaldi, via L. Bianchi, 80131 Napoli, Italia. Tel.: +39.081.7062685. E-mail: adamaff@hotmial.com ; ada.maffettone@ospedalideicolli.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Maffettone e M. Rinaldi, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:74-79

con DMT1 nei quali, in genere, la malattia insorge in età giovanile e, pur perdurando tutta la vita, non si associa a comparsa di positività per anticorpi anti-HCV, se non in eguale proporzione rispetto alla popolazione non diabetica;⁸ ii) la prevalenza di infezione da virus B, che ha modalità di diffusione simili a quelle del virus C, non è differente nei pazienti diabetici rispetto a quelli non diabetici;⁸ iii) in alcuni studi in cui si sono presi in considerazione pazienti diabetici HCV positivi che avevano subito trasfusioni di sangue, si è evidenziato che le trasfusioni erano avvenute 10-20 anni prima dell'insorgenza del diabete;¹¹ iv) in altri studi osservazionali su diabetici tipo 2 con positività per HCV, in cui si è potuta documentare la sequenza e la temporalità di insorgenza delle due malattie, nel 73% dei casi la diagnosi di infezione da HCV precedeva quella del diabete.⁷

La prevalenza del DMT2 tra i pazienti HCV infetti si presta ad altre osservazioni e considerazioni: i) l'età, l'obesità, la familiarità per diabete, le origini Afro-Americane, la co-infezione con HIV sono tutti fattori associati allo sviluppo del DMT2 in pazienti con infezione da HCV; ii) non vi sono sufficienti evidenze che l'associazione diabete e infezione da HCV dipenda da uno specifico genotipo dell'HCV;^{8,12} iii) in molti studi si è osservata una prevalenza statisticamente significativa di diabete (da 4,9 a 33%) in caso di epatite cronica HCV correlata (ma non di cirrosi), rispetto a soggetti affetti da epatite cronica non di origine virale (da 0 a 12%).⁸ Tali differenze, invece, erano molto minori e quasi sempre non significative quando si confrontavano popolazioni di cirrotici HCV positivi e non, pur in presenza di una prevalenza di pazienti diabetici e cirrotici più elevata (da 19,6 a 50% dei casi). Ciò sta a significare, probabilmente, che con il progredire della patologia ed il peggioramento della funzionalità epatica aumenta la quota di *diabete epatogeno*; iv) la comparsa di diabete dopo trapianto di rene o di fegato è una complicanza frequente [*post transplantation diabetes mellitus* (PTDM)].¹³ La prevalenza di PTDM in trapiantati di fegato HCV positivi va dal 40 al 64% dei casi ed è significativamente più elevata rispetto alla popolazione dei soggetti trapiantati di fegato per patologie non HCV correlate. Quindi la presenza di HCV risulta essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di PTDM.¹⁴

Tutti questi dati sono a favore dell'ipotesi che l'HCV sia la causa dell'insorgenza del diabete e non una conseguenza dello stesso.

Meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo di diabete di tipo 2 in presenza di virus dell'epatite C

Molti studi hanno cercato di chiarire attraverso quali meccanismi il virus dell'epatite C è in grado di determinare lo sviluppo di DMT2 nei pazienti infetti.

Sono stati individuati e documentati ampiamente tre fenomeni: i) insulino-resistenza; ii) steatosi epatica; iii) fibrosi epatica.

Insulino-resistenza

L'HCV determina un aumento dell'insulino-resistenza (IR). Tale fenomeno, che spesso si associa ad incremento della fibrosi epatica, è precoce. Livelli più elevati di insulinemia, c-peptide e indice HOMA-IR sono stati rilevati in soggetti HCV positivi (rispetto a controlli appaiati per sesso, età, indice di massa corporea e circonferenza addominale) con stadio di fibrosi 0-1.¹⁵ Questo stato di IR sembrava essere specifico di alcuni genotipi del virus (1 e 4), mentre il genotipo 3 presentava valori di HOMA-IR più bassi e risultava correlato a livelli più alti di HCV RNA, cioè a uno stato di maggiore replicazione virale. Tali dati sono estremamente interessanti dal punto di vista clinico in quanto la riduzione della carica virale, ottenuta attraverso terapia antivirale, contribuiva a ridurre lo stato di IR.¹⁶

Secondo osservazioni più recenti, l'IR osservata in corso di infezione da HCV non sarebbe tanto legata all'infezione e alla presenza del virus in quanto tale, quanto piuttosto allo stato di infiammazione cronica da esso provocato. A riprova di ciò si è evidenziato come l'aumentato rischio di IR sia correlato a livelli elevati degli enzimi epatici e non alla carica virale.¹⁷⁻²⁰

Dati sperimentali, ottenuti con valutazioni su frammenti bioptici di soggetti con epatite cronica da HCV, hanno evidenziato una interferenza diretta del virus con la cascata del segnale insulinico.²¹ È stata infatti dimostrata una riduzione di 2 volte della fosforilazione del substrato 1 del recettore insulinico (IRS-1) e una riduzione di 2,5 volte dell'attività della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K). Altri esperimenti *in vitro* suggeriscono una interazione diretta del core del virus C con le tappe post-recettoriali dell'azione insulinica, in particolare una aumentata degradazione proteosomiale di IRS-1 e IRS-2 attraverso l'attivazione del SOCS-3 (*suppressor of cytokine signaling-3*). Fra l'altro l'attivazione del SOCS-3, oltre ad influenzare l'IR, influenzerebbe anche la risposta alla terapia antivirale.²¹

Lo stato infiammatorio cronico legato all'infezione da HCV attiva una serie di mediatori chimici e citochine [*tumor necrosis factor* (TNF- α), interleuchine 1 e 6 (IL1-6)] e lo stress ossidativo, contribuendo a generare IR.²²

Il fatto che il virus C sia di per sé responsabile dello sviluppo dell'IR è stato dimostrato in due studi che hanno preso in considerazione pazienti infetti con HCV, non obesi e non diabetici. In questa categoria di pazienti la tecnica del *clamp euglicemico iperinsulinemico* ha evidenziato la mancata soppressione di produzione del glucosio endogeno da parte del fegato a basse dosi di insulina; l'indice di IR era di tre volte superiore rispetto ai controlli sani con eguali caratteristiche. Sui campioni

di tessuto epatico di questi stessi soggetti l'attività della proteinkinasi B/Akt, responsabile degli effetti metabolici dell'insulina, risultava ridotta.²¹

Ugualmente in questi soggetti con presenza di HCV, ma non diabetici e non obesi, con la stessa tecnica di cui sopra è stata dimostrata anche la presenza di uno stato di IR periferica, con ridotta capacità da parte del tessuto muscolare all'uptake del glucosio e alla sua conseguente ossidazione.^{23,24}

Le varie ipotesi di genesi dell'IR in corso di infezione epatica da HCV sono sintetizzate nella Figura 1.

Gli studi più significativi con i principali risultati sull'associazione HCV e diabete sono sintetizzati nella tabella elaborata dalla NHANES e riportata da Negro *et al.*¹²

Steatosi epatica

La presenza di steatosi è un rilievo frequente nei pazienti diabetici, soprattutto se obesi. Tale situazione può evolvere verso la NAFLD e nei casi più gravi verso la *non alcoholic steato-hepatitis*. Però in corso di epatite cronica HCV correlata, la steatosi è un rilievo istologico comune e la prevalenza della steatosi oscilla tra il 40% e l'86% dei casi.²⁴⁻²⁶

Nei pazienti HCV sono stati identificati tre tipi di steatosi: i) una steatosi cosiddetta *metabolica*, associata alla contemporanea presenza di sindrome metabolica; ii) una steatosi *legata alla presenza del virus*, senza alcun co-fattore noto di steatogenesi, direttamente legata agli effetti citolitici del virus C.²⁶ Tale forma di steatosi è predominante in caso di infezione

da HCV genotipo 3. La sua severità correla con il livello di replicazione virale ed essa scompare alla scomparsa del virus dopo terapia antivirale; iii) un terzo tipo che si può considerare una *via di mezzo*, tra la prima e la seconda a *genesì mista*: virale e metabolica. Questa entità sarebbe legata direttamente all'*interferenza della core protein* virale sul percorso intra-cellulare e post-recettoriale dell'insulina. Questo tipo di steatosi è più frequente in corso di infezione da genotipo 1b e per essa è stato coniato da alcuni autori il termine di *virus associated steato-hepatitis*.

La steatosi indotta da HCV è stata riprodotta in via sperimentale e la sua genesi sarebbe da attribuire ad una interferenza del virus con l'assemblaggio delle lipoproteine a densità molto bassa.²⁷

Fibrosi epatica

La fibrosi rappresenta lo stadio evolutivo finale del danno istologico epatico di qualsiasi origine e contribuisce in maniera determinante allo scompaginamento dell'architettura del lobulo epatico. L'HCV, come detto in precedenza, provoca uno stato di IR che a sua volta si associa a fibrogenesi accelerata con conseguente evoluzione verso la cirrosi e ridotta risposta alla terapia antivirale.²⁸⁻³² Molti meccanismi sono stati chiamati in causa per spiegare il ruolo dell'IR nel determinare l'incremento della fibrosi. L'iperinsulinemia, di per sé, stimola la produzione di cellule stellate che, a loro volta, incrementano la secrezione di matrice extracellulare.³³ Inoltre l'insulina e l'iperglicemia sono in grado di stimolare l'espressione del fattore di

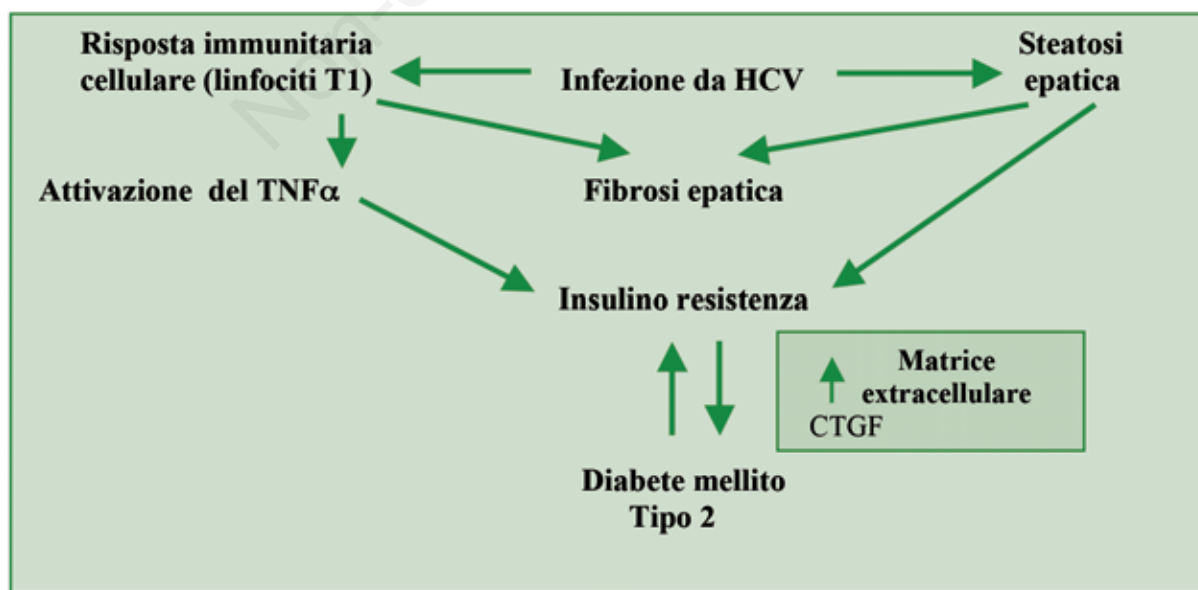


Figura 1. Ipotesi di sviluppo dell'insulino-resistenza e del diabete in corso di infezione da virus dell'epatite C (HCV). TNF, tumor necrosis factor; CTGF, connective tissue growth factor. Modificata da Lecube et al., 2006.⁸

crescita del tessuto connettivo, una citochina coinvolta nella progressione della fibrosi sia nel fegato che in altri tessuti. L'infezione da genotipo 3 sembra caratterizzarsi, oltre che per una maggior incidenza di steatosi, anche per una progressione più rapida della fibrosi. Questo dato è stato messo in relazione al più frequente sviluppo di carcinoma epatocellulare (HCC) nei soggetti infetti con il genotipo 3 del virus in presenza di cirrosi. Infine nel genotipo 3 la presenza di fibrosi è associata ad un maggior tasso di recidiva dopo terapia antivirale.³⁴

Infezione da genotipo 3 e diabete

Il genotipo 3 del virus C colpisce 54,3 milioni di persone nel mondo, è il secondo genotipo più diffuso ed è particolarmente presente nel subcontinente indiano e nel sud est asiatico. Esso, però, non si associa più degli altri genotipi allo sviluppo di diabete, né ad un grado più elevato di IR. L'infezione da genotipo 3 è caratterizzata, invece, da un particolare tipo di steatosi più frequente e severa, direttamente legata alla presenza del virus²⁶ oltre che da una progressione più rapida della fibrosi. In uno studio retrospettivo su 384 pazienti l'infezione da genotipo 3 è stata associata ad una maggiore incidenza di HCC legata probabilmente al più alto grado di fibrosi.³⁵

Infezione da virus dell'epatite C, diabete ed epatocarcinoma

L'epatopatia HCV correlata è una condizione ad alto rischio per lo sviluppo di HCC. L'obesità di per sé aumenta di 2 volte il rischio di epatocarcinoma, il DMT2 lo aumenta di tre volte; la presenza contemporanea di DMT2 e HCV aumenta il rischio di HCC di 37 volte e la presenza di DMT2, obesità e infezione da virus B/C aumenta il rischio di epatocarcinoma di 100 volte.³⁶ Il controllo della glicemia in parte scongiura il rischio di sviluppo dell'HCC, mentre l'incidenza di cancro-cirrosi è più alta in presenza di emoglobina glicata (HbA1c) >7% rispetto ai pazienti con HbA1c <7%.³⁷

Valutazioni terapeutiche

Nell'ambito della terapia dell'infezione epatica da virus C e la stretta connessione con il DMT2 vanno fatte alcune considerazioni.

Esistono sostanzialmente due aspetti del problema: i) quale terapia antidiabetica è più indicata per contrastare l'IR e lo sviluppo del diabete; ii) quale terapia antivirale scegliere per agire oltre che sulla eradicazione del virus anche sulle complicanze metaboliche extraepatiche provocate dall'infezione.

Terapia ipoglicemizzante

Anche in presenza di infezione da virus C e diabete l'intervento sullo stile di vita è utile. In uno studio durato 3 mesi, la riduzione del peso e l'aumento dell'attività fisica in soggetti con HCV hanno ridotto il livello degli enzimi epatici e, nei casi sottoposti a biopsia, si è evidenziata una riduzione del grado di steatosi, di fibrosi e dei segni istologici di flogosi.³⁸ Poiché il legame tra HCV e DMT2 ha inizio da un aumentato stato di IR, i farmaci più indicati sono gli insulino-sensibilizzanti quali la metformina e il pioglitazone che hanno anche effetti positivi sulla steatosi. Questi due farmaci, agendo sull'IR, si pensa possano influenzare positivamente anche la risposta alla terapia antivirale. Purtroppo i pochi studi effettuati sull'associazione tra insulino-sensibilizzanti e antivirali hanno dato risultati contraddittori.³⁹ Però, considerato che l'associazione tra diabete e infezione da HCV aumenta il rischio di epatocarcinoma di circa 2 volte, va segnalato uno studio su pazienti diabetici in cui il pioglitazone ha cancellato il rischio di HCC (OR 0,3; 95%CI, 0,1-0,7) così come anche la metformina (OR 0,3; 95%CI, 0,2-0,6), mentre l'insulina e le sulfaniluree erano associate a rischio più elevato (OR 3,1; 95%CI, 1,6-5,7).³⁶

Terapia antivirale

La presenza di IR, steatosi e fibrosi in pazienti con diabete e infezione da HCV rendono meno efficace la classica terapia antivirale con interferone e ribavirina, con una riduzione dei tassi di risposta virologica sostenuta (RVS) con HCV RNA non determinabile a 12 o 24 settimane dal termine della terapia. L'eliminazione del virus comporta anche la riduzione dello stato di IR e la regressione del diabete, in analogia a quanto accade per le altre manifestazioni extraepatiche legate all'infezione da HCV.⁴⁰

La nuova generazione degli antivirali costituiti dagli inibitori delle proteasi - inibitori ad azione diretta (DAA) - telaprevir e boceprevir - in associazione con la classica terapia interferone + ribavirina, ha mostrato una maggiore possibilità di eradicazione virale e, di conseguenza, dello stato di IR e diabete ad esso associati. In particolare uno studio con danoprevir in monoterapia, un inibitore dell'HCV serina-proteasi non strutturale 3, ha dimostrato una stretta correlazione tra riduzione della carica virale e riduzione degli indici di IR (HOMA-IR score).^{41,42} Al momento, però, la terapia con inibitori della proteasi di prima generazione (boceprevir e telaprevir), in associazione a interferone pegilato e ribavirina, è obsoleta. Vi è tutta una linea di DAAs di seconda generazione (sofosbuvir, ledipasvir, suneprevir, daclatasvir) che, usati da soli o in combinazione tra loro ed a volte con ribavirina (vedi pazienti cirrotici) - ma senza associazione con interferone - possono raggiungere li-

velli di RVS >95% anche in pazienti cirrotici o coinfecti con HIV, senza calo di RVS in presenza di diabete.⁴³⁻⁴⁵

Questi dati indicano che le nuove terapie antivirali, peraltro più costose di quelle tradizionali, inducono sia la scomparsa del virus (e quindi la guarigione epatologica) che la regressione delle complicanze metaboliche extraepatiche indotte dall'infezione da HCV. Tale considerazione potrebbe suggerire di inserire tra le *indicazioni alla prescrivibilità* delle nuove terapie antivirali anche i casi con associate manifestazioni extraepatiche dell'infezione C, incluse quelle metaboliche.

Conclusioni

Tra le manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV vanno incluse quelle metaboliche: DMT2, aumentato stato di IR, sviluppo di più estesa steatosi e fibrosi.

Il legame tra sviluppo di DMT2 e infezione da HCV è sufficientemente dimostrato e il meccanismo di genesi di questa associazione è da attribuire allo stato di IR generato dall'azione diretta della *core proteina virale* sulle vie intracellulari e recettoriali dell'insulina. Il diabete e lo stato di IR rendono più problematica e meno efficace la classica terapia antivirale (interferone+ribavirina).

L'associazione DMT2, IR, obesità aumenta di molto la possibilità dello sviluppo di HCC in corso di cirrosi HCV correlata. L'uso di metformina e pioglitazone, quali farmaci ipoglicemizzanti, riduce tale rischio.

L'associazione tra DMT2 e infezione da HCV potrebbe ragionevolmente rappresentare una indicazione all'uso dei più recenti antivirali.

Una valutazione più attenta e approfondita degli aspetti glico-metabolici dei soggetti affetti da HCV (determinazione oltre che della glicemia anche dell'emoglobina glicata, dell'insulinemia e del c-peptide, dell'indice HOMA-IR, e in alcuni casi il ricorso al test orale di tolleranza al glucosio) è utile all'inquadramento clinico dei pazienti e al miglior indirizzo terapeutico da seguire.

Nei pazienti diabetici con rilievo di rialzo degli enzimi epatici è utile la ricerca di anticorpi anti-HCV.

Bibliografia

- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
- Pomfret EA, Fryer JP, Sima CS et al. Liver and Intestine Transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1376-89.
- de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes: The Verona Diabetes Study. *Diabet Care* 1999;22:756-61.
- Zyilkhan E, Erbas T, Simsek H, et al. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994;235:283-4.
- Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in Type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2008;31:146-52.
- Soverini V, Persico M, Bugianesi E, et al. HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus: a survey in three diabetes units in different Italian areas. *Acta Diabetol* 2011;48:337-43.
- Simo R, Hernandez C, Genesca J, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabet Care* 1996;19:998-1000.
- Lecube A, Hernandez M, Genesca J, Simo R. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. *Diabet Care* 2006;29:1140-9.
- Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-9.
- Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, et al. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:647-52.
- Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328-33.
- Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345-60.
- Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001;59:732-37.
- Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001;72:1066-72.
- Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003;125:1695-704.
- Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004;165:1499-508.
- Burman BE, Bacchetti P, Ayala CE, et al. Liver inflammation is a risk factor for prediabetes in at-risk latinos with and without hepatitis C infection. *Liver Int* 2015;35:101-7.
- Montenegro L, De Michina A, Misciagna G, et al. Virus C hepatitis and type 2 diabetes: a cohort study in southern Italy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1108-11.
- Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012;221:496-502.
- Petta S, Di Marco V, Di Stefano R, et al. TyG index, HOMA score and viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *J Viral Hepat* 2011;18:e372-80.
- Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:1384-92.
- Abenavoli L, Masarone M, Peta V, et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J Gastroenterol* 2014;20:15233-40.
- Vanni E, Abate ML, Gentilcore E, et al. Sites and me-

- chanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;50:697-706.
24. Milner KL, van der Poorten D, Trenell M, et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology* 2010;138:932-41.
 25. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. A Decalogue from the Italian association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010;42:272-82.
 26. Persico M, Iolascon A. Steatosis as a co-factor in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:1171-6.
 27. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012;56:S56-65.
 28. Camma C, Bruno S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:64-71.
 29. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64.
 30. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004;53:406-12.
 31. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-9.
 32. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis and paired liver biopsies. *Gut* 2003;52:288-92.
 33. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, et al. Insulin and insulin like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology* 1999;29:1743-51.
 34. Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C - natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:74-8.
 35. Fattovich G, Giustina G, Degos F. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type c: a retrospective follow up of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
 36. Wang P, Kang D, Cao W, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:109-22.
 37. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964-73.
 38. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.
 39. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2009;15:1537-47.
 40. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:1384-92.
 41. Kaddai V, Negro F. Current understanding of insulin resistance in hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:503-16.
 42. Serfaty L, Forns X, Goeser T, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012;61:1473-80.
 43. Younossi Z, Negro F, Serfaty L, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology* 2013;58:1897-906.
 44. Zoulim F, Liang TJ, Gerbes A, Aghemo A, et al. Hepatitis C virus treatment in the real world: optimizing treatment and access to therapies. *Gut* 2015;64:1824-33.
 45. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199-236.

Malattie cardiovascolari

Roberto Nardi, Daniele Borioni

Medicina Interna, Bologna, Italia

Introduzione

L'infezione e l'infiammazione cronica possono essere coinvolte in numerose condizioni patologiche sfavorevoli, tra cui l'aterosclerosi. Molto si è indagato sull'associazione tra malattia aterosclerotica e alcuni agenti infettivi specifici, come, ad esempio, il virus dell'epatite A, il virus *Herpes simplex*, la *Chlamydia pneumoniae* e l'HIV. Purtroppo i meccanismi patogenetici al riguardo rimangono poco chiari ed esiste tuttora un dibattito sull'effettiva esistenza di tale correlazione.¹⁻⁴ Diversi studi hanno mostrato risultati contrastanti, anche rispetto a possibili vantaggi ottenibili con terapia antinfettiva sui danni dell'aterosclerosi.⁵⁻⁸ È possibile che i risultati non univoci delle varie ricerche derivino dalla non omogeneità dei diversi disegni degli studi effettuati, ad esempio, trasversali o longitudinali, per durata del periodo di follow-up e/o per modalità di selezione della popolazione studiata (razza, etnia, entità del rischio cardiovascolare di base, numerosità del campione, ecc.).⁹

Infezione da virus dell'epatite C, sindrome metabolica, steatosi epatica ed aterogenesi: ipotesi virale, metabolica o infiammatoria?

Secondo i dati ricavati da uno studio effettuato in 19.741 partecipanti, l'epatite cronica da virus C è indipendentemente associata alla sindrome metabolica (insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2 e ipertensione) e insufficienza cardiaca congestizia, particolarmente nei soggetti più anziani, obesi e fumatori.¹⁰ In un gruppo di pazienti affetti da epatite cronica da virus

C è stata documentata, rispetto ai controlli, una maggiore prevalenza di sindrome metabolica, un maggior spessore intimale carotideo e un aumento della prevalenza di alcuni marcatori di rischio di malattia coronarica, quali la proteina C reattiva ad alta sensibilità, la molecola solubile di adesione intercellulare-1, la molecola solubile di adesione cellulare vascolare e la E-selectina solubile.¹¹ L'ipertensione arteriosa è più frequente nei pazienti affetti da *non alcoholic fatty liver diseases*. Gli ipertesi presentano frequentemente steatosi epatica che può costituire un legame tra insulino-resistenza, obesità e dislipidemia da un lato e aterosclerosi e malattie cardiovascolari dall'altro e può giocare un ruolo centrale nell'induzione e nell'aumento del rischio cardiovascolare.¹²⁻¹⁵ La steatosi epatica è frequentemente riscontrata in pazienti affetti da epatite C cronica (CHC), nell'ordine dal 40% all'80% dei casi, con percentuali attorno al 40%, dopo esclusione di tutte le cause note di steatosi epatica.¹⁶ L'infezione da virus C (HCV) ed il metabolismo lipidico sono strettamente correlati, come dimostrato dal fatto che il ciclo vitale del virus, in tutte le sue fasi (circolazione ematica del virus, *uptake* nelle cellule epatiche e successivo efflusso, replicazione), è mediato dalle molecole lipidiche.¹⁷ È verosimile che esistano o coesistano, in gran parte dei casi, due distinte vie patogenetiche, *virale* e *metabolica*, inducenti steatosi. In particolare, evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono che il genotipo 3 (G3) dell'HCV può interferire direttamente con il metabolismo lipidico attraverso almeno tre distinti, non mutuamente esclusivi, meccanismi¹⁸ (mancato bilanciamento dei processi di secrezione e degradazione, nonché incremento del processo di sintesi), mentre il genotipo 1 (G1) dell'HCV è generalmente considerato privo di qualunque attività intrinseca steatogena, agendo piuttosto come promotore dell'insulino-resistenza (IR), un fattore di rischio ben noto, in termini di steatosi.¹⁹ I pazienti HCV positivi presentano più elevati livelli di citochine proinfiammatorie (interleuchina 6 e *tumor necrosis factor α*) rispetto ai controlli.²⁰ L'infezione cronica da HCV determina infatti la produzione di citochine proinfiammatorie che, associate all'insulino-resistenza, alla steatosi epatica ed all'iterativo stress ossidativo può portare ad un processo infiammatorio cronico sistemico con possibile disfunzione endoteliale, cui

Corrispondente: Roberto Nardi, via C. Pavese 16/2, 40141 Bologna, Italia.
Tel.: +39.335.8291342.
E-mail: nardidoc48@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright R. Nardi e D. Borioni, 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:80-85

segue la formazione e la progressione della placca ateromastica.

Virus dell'epatite C e possibili meccanismi di aterogenesi

I meccanismi di aterogenesi ipotizzati come maggiormente coinvolti nell'induzione di uno stato infiammatorio sistemico nell'infezione da HCV sono i seguenti: i) aumento delle citochine; ii) *cross talking* tra epatociti infetti e cellule stellate; iii) azione diretta da parte della proteina *core* con attivazione dei monociti; iv) aumento dello stress ossidativo indotto dal virus HCV sia locale che sistemico: le proteine virali modificano le caratteristiche di membrana soprattutto mitocondriali e determinano alterazione della catena respiratoria, con aumento delle *reactive oxygen and nitrogen species* [specie reattive dell'ossigeno (ROS), specie reattive derivate dall'azoto (RNS)].²¹ La perdita di equilibri tra ROS e meccanismi antiossidanti induce l'attivazione delle cellule di Kupffer con evoluzione del processo fibrotico e mutazione del DNA cellulare. Il ruolo dei lipidi nella sindrome dismetabolica da HCV e, in particolare, la concentrazione plasmatica delle lipoproteine a bassa densità (LDL), sembra essere marginale, mentre sembrano importanti le caratteristiche chimiche delle LDL che, subendo un continuo insulto ossidativo (LDL ossidate), inducono più rapidamente danni all'endotelio, dando inizio al quadro ateromastico.²²

I possibili meccanismi di aterogenesi correlati alla presenza di un'epatite cronica HCV sono schematicamente riportati nella Figura 1.²³

Infezione da virus dell'epatite C e mortalità cardiovascolare

In uno studio effettuato in pazienti australiani con diagnosi di infezione da HCV è stata evidenziata un'umentata mortalità sia per cause cardio-circolatorie che per tutte le cause.²⁴ In un altro studio retrospettivo è stato verificato un aumentato rischio di mortalità cardio-vascolare nei soggetti con anticorpi positivi HCV rispetto a quelli negativi, con una *hazard ratio* (HR) di 2,21 [95% intervallo di confidenza (IC), 1,41-3,46].²⁵ Contrariamente a questi studi, una ricerca condotta in Germania non ha evidenziato alcuna associazione tra infezione da HCV e gli *endpoint* di danno aterosclerotico, comprendenti infarto miocardico, ictus, ispessimento medio-intimale, placche e stenosi carotidea.²⁶

Infezione da virus dell'epatite C e malattia coronarica

L'associazione tra HCV e malattia coronarica [*coronary artery disease* (CAD)], in particolare, è controversa. I dati disponibili sull'associazione fra HCV e malattia coronarica sono spesso contrastanti e risen-

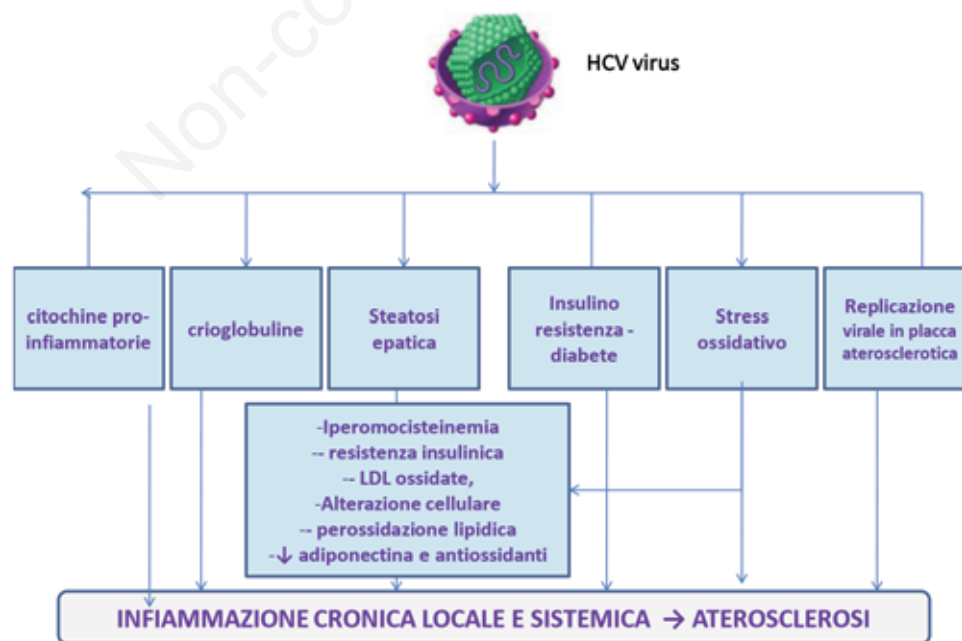


Figura 1. Possibili meccanismi aterogeni in corso di infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV). LDL, lipoproteine a bassa densità.

tono ancora una volta delle differenze nelle popolazioni esaminate, con possibili fattori di confondimento nell'analisi multivariata dei risultati.²⁷⁻³⁰ In uno studio condotto in 82.083 soggetti infetti da HCV in confronto con 89.582 HCV-non infetti, è emerso che gli HCV positivi sono più giovani, con minori livelli di lipidi plasmatici e più bassi valori di pressione arteriosa sistemica, ma con più elevato rischio di CAD: le ragioni di tale aumentato rischio richiederebbero ulteriori approfondimenti da parte di studi mirati.³¹ In uno studio su larga scala effettuato in più di 160.000 persone, di cui circa la metà affetta da infezione da HCV per valutare la relazione tra epatite C e malattia coronarica si è evidenziato che tra i soggetti senza epatite C vi era una maggiore probabilità di ipertensione arteriosa, di iperdislipidemia con più elevati valori di LDL colesterolo e di trigliceridi plasmatici, a fronte però di circa il 25 per cento di più alto rischio cardiovascolare di malattia coronarica nei soggetti HCV positivi, verosimilmente per lo stato pro infiammatorio, l'attivazione immunitaria e della coagulazione nelle persone con epatite C.³² Tali dati sono stati confermati in un altro studio, da cui si evince che i pazienti sieropositivi HCV avevano una più alta incidenza di eventi coronarici rispetto ai controlli (4,9% vs 3,2%, $P < 0,001$); nella coorte HCV+, i pazienti con HCV RNA positività avevano una maggiore incidenza di ipertensione, diabete mellito, obesità e malattie polmonari croniche, pur in presenza di valori di colesterolo plasmatico inferiori rispetto ai pazienti HCV negativi ($P < 0,001$). I pazienti HCV RNA+ mostravano una significativamente più elevata incidenza di eventi coronarici rispetto a quelli che erano solo HCV anticorpi positivi senza RNA rilevabile (5,9% vs 4,7%, $P = 0,04$). Nelle analisi di regressione logistica multivariata, sia l'HCV positività anticorpale (*odds ratio* 1,32, IC 1,09-1,60 95%, $P < 0,001$) che l'HCV RNA positività (*odds ratio* 1,59, IC 1,13-2,26 95%, $P < 0,001$) erano indipendenti dai tradizionali fattori di rischio per eventi coronarici. In sostanza è stata evidenziata una maggiore incidenza di eventi coronarici nei pazienti con HCV sieropositività, molto più elevata nei pazienti con HCV RNA rilevabile rispetto ai pazienti con sola HCV positività: ciò confermerebbe il legittimo dubbio che il profilo lipidico non possa sempre essere uno strumento utile nella stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con infezione da HCV.³³ In una revisione sistematica di sei studi, uno di questi ha suggerito che l'infezione da HCV può addirittura costituire un fattore protettivo contro la malattia coronarica, mentre i restanti cinque studi hanno mostrato una tendenza verso una correlazione positiva tra HCV e malattia coronarica,³⁴ confermando l'opportunità che i medici devono essere consapevoli della possibile associazione fra HCV e cardiopatia ischemica.

Infezione da virus dell'epatite C e fibrillazione atriale

L'infezione da HCV può essere associata a disfunzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra ed aritmie cardiache.³⁵ I pazienti affetti da epatite C hanno un rischio maggiore di fibrillazione atriale a causa di un aumentato rischio cardiovascolare. L'infiammazione cronica indotta dall'epatite C potrebbe avere un ruolo importante. Sono necessari studi prospettici che possano approfondire l'entità epidemiologica e la natura di tale associazione, secondo un nesso di causalità plausibile.³⁶

Infezione da virus dell'epatite C, rigidità arteriosa ed aterosclerosi carotidea

La sieropositività per HCV è stata associata in alcuni studi alla presenza di ispessimento arterioso medio-intimale e di placca carotidea, indipendentemente da altri fattori di rischio per aterosclerosi,^{37,38} ma nella valutazione di tali risultati dovrebbe essere considerato il fatto che non sono stati approfonditi il ruolo della steatosi e della vasculite indotte da HCV, né tantomeno quello dei rispettivi genotipi nello sviluppo di lesioni vascolari.³⁹ In 7514 soggetti sottoposti a controlli sanitari annuali, tra cui la velocità dell'onda del polso (*pulse wave velocity*), è stato dimostrato che l'HCV sieropositività rappresenta un fattore significativo indipendente - per tale misura - della rigidità arteriosa.⁴⁰ Diversi studi hanno esaminato se vi è un'associazione tra infezione da HCV e aterosclerosi carotidea. Boddi *et al.* hanno dimostrato che l'HCV RNA era presente all'interno delle placche carotee.⁴¹ La prevalenza di placca carotidea è risultata più elevata tra i soggetti che erano positivi per anticorpi-HCVMo antigene core dell'HCV rispetto ai controlli.⁴² La presenza di placche carotee è stata più frequentemente riscontrata in pazienti con infezione HCV+ rispetto agli HCV- (41,9% vs 22,9%, $P < 0,001$), con possibilità di rilevare un sottogruppo di pazienti con epatite cronica HCV con fibrosi epatica avanzata a più alto rischio di sviluppare lesioni aterosclerotiche.⁴³ Tali rilievi non sono stati però confermati in altri studi.⁴⁴⁻⁴⁶ In una revisione sistematica finalizzata a studiare l'associazione tra HCV e patologia carotidea aterosclerotica, sono stati selezionati 11 studi per un totale di 12.265 pazienti, di cui 655 HCV positivi: questi ultimi hanno presentato una maggiore probabilità di avere una placca carotidea rispetto ai pazienti HCV negativi (48,2% vs 20,7%, $P = 0,05$). Le conclusioni degli AA propendono *prudentemente* di dover disporre studi prospettici su più larga scala e di più lungo termine per confermare ulteriormente l'associazione tra stato HCV+ e aterosclerosi carotidea.⁴⁷ Da una recente analisi sistematica, basata su 190 pubblicazioni iniziali, sono

stati selezionati 16 articoli originali potenzialmente rilevanti, di cui sette ammissibili e cinque utilizzati nella successiva meta-analisi. Da tale ricerca si evince che il rischio dei pazienti con epatite cronica C di sviluppare un ispessimento carotideo intimale e di placche carotidiche, rispetto ad una persona non infetta, è rispettivamente di circa 4,03 e 3,94 volte.⁴⁸

Infezione da virus dell'epatite C e ictus ischemico

In uno studio prospettico di coorte effettuato in 23.665 pazienti, è risultato che nei soggetti HCV positivi il rischio di morte cerebrale ha un *odds ratio* di 2,18 (95% CI, 1,50-3,16) dopo aggiustamento dei fattori di rischio convenzionali.⁴⁹ Similmente, altri dati hanno riferito che la prevalenza di HCV-anticorpo positività era significativamente più alta tra i pazienti con ictus (26,8%) rispetto ai pazienti di controllo (6,6%), con un *odds ratio* di 2,04.⁵⁰ Il rischio cumulativo di ictus sembra essere significativamente maggiore nelle persone con epatite C rispetto a quelle senza infezione (2,5% vs 1,9%, $P < 0,0001$). L'*hazard ratio* aggiustato per il rischio di ictus per le persone con infezione da epatite C è risultato pari a 1,27 (95% CI, 1,14-1,41) rispetto a quelle senza infezione HCV.⁵¹ In una metanalisi del 2013 è stato ipotizzato che l'infezione da HCV possa aumentare il rischio di ictus, anche se sono necessari ulteriori studi prospettici per confermare tale associazione e verificarne i meccanismi biologici sottesi.⁵² Come dato aggiuntivo sembra che la terapia con interferone possa ridurre notevolmente il rischio di ictus nel *follow up* fino a cinque anni nei pazienti con HCV, anche dopo aggiustamento dei fattori prognostici noti (HR aggiustato 0,39, 95% IC, 0,16-0,95; $P = 0,039$), suggerendo la possibilità che il controllo dell'infezione da HCV potrebbe essere di beneficio per la prevenzione dell'ictus.⁵³ In sostanza, i dati disponibili sembrano propendere per un più elevato e più precoce rischio di ictus ischemico nei pazienti con infezione da HCV, in cui l'infiammazione gioca un ruolo chiave.⁵⁴ Un'ulteriore causa patogenetica ipotizzata per lo *stroke* ischemico è stata individuata nel ruolo di una vasculite cerebrale ANCA positiva, con presenza costante di anticorpi anti-proteinasi 3 (anti-PR3-ANCA).⁵⁵

Infezione da virus dell'epatite C e arteriopatia periferica

In uno studio effettuato su 7641 pazienti HCV positivi e 30.564 controlli è stato dimostrato che il rischio di sviluppare una *peripheral arterial disease* (PAD) nell'infezione da HCV è 1,43 volte più elevato (95% IC, $P = 1,23-1,67$) rispetto ai pazienti non-HCV. Il rischio aggiustato di sviluppo di PAD aumenta con

l'età: rispetto ai pazienti più giovani di età fra 20 e 34 anni aumenta di 3,96 volte nei pazienti con infezione da HCV di età compresa tra 35-49 anni e diventa addirittura 11,7 volte maggiore nei soggetti di età 65 anni e oltre. La presenza di una *Chronic Kidney Disease/End-Stage Renal Disease* (CKD/ESRD) definisce il più alto rischio di PAD (HR=1,80, 95% IC, $P = 1,29-2,53$).⁵⁶

Non bisogna dimenticare gli effetti della terapia del virus dell'epatite C sul sistema cardiovascolare

Da tempo sono noti gli effetti della terapia con interferone (IFN) ed interferone pegilato e le loro complicanze vascolari, in particolare sull'ipertensione polmonare.⁵⁷ Viceversa, in uno studio finalizzato a valutare gli effetti della terapia combinata con interferone pegilato e ribavirina sulle *performances* sisto-diastoliche del ventricolo sinistro in pazienti con epatite cronica C, non è stato possibile documentare alterazioni significative della funzione cardiaca.⁵⁸ Una possibile pericolosa associazione tra farmaci utilizzati nella terapia dell'infezione da HCV (quali il ledipasvir/sofosbuvir) o il sofosbuvir (combinato con un altro farmaco antivirale ad azione diretta per il trattamento dell'epatite C) ed amiodarone si rende responsabile di una severa bradicardia sintomatica, con sintomi come lipotimia, vertigini o sensazione di testa vuota, malessere generale, debolezza, stanchezza eccessiva, mancanza di respiro, dolori al petto, problemi di confusione o di memoria.⁵⁹ Va ricordato, infine, che un trattamento antivirale efficace, di durata non inferiore alle 16 settimane, può ridurre il rischio di insufficienza renale e di ictus ischemico.⁶⁰

La valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da virus dell'epatite C richiede un approccio individuale, a seconda della complessità del caso

Da tempo FADOI sostiene che la valutazione del rischio CV nel paziente complesso non si esaurisce a una mera applicazione di scale preordinate di rischio: in questi casi essa richiede un approccio personalizzato, in funzione di una valutazione omnicomprensiva dei diversi elementi in causa.⁶¹ Nella valutazione del rischio CV nei pazienti con infezione da HCV è possibile che tradizionali strumenti comunemente impiegati, quali lo *score di Framingham*, possano essere inadeguati o insufficienti.⁶² In uno studio condotto su pazienti affetti da epatite cronica HCV, suddivisi per percentili crescenti di severità al *fibroscan*, è stato dimostrato che una condizione di fibrosi avanzata in corso di malattia da HCV (valori di fibrosi al *fibroscan* superiori a 11,5

KPa) ha un forte potere predittivo, pari a quasi l'80%, per una condizione di disfunzione endoteliale, con maggiore propensione all'aterosclerosi, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolare presenti.⁶³

Conclusioni

Nonostante non vi siano evidenze consolidate e definitive sul ruolo dell'infezione da HCV nei meccanismi dell'aterogenesi, gli internisti dovrebbero essere consapevoli dei disturbi cardiovascolari come possibile comorbidità, complicanze e/o esiti di danno iatrogeno farmacodipendente, tra i pazienti con infezione cronica da HCV, adoperandosi il più possibile per una valutazione multidimensionale di ogni singolo paziente, al fine di ridurre i fattori di rischio CV e, in particolare, i rischi correlati al trattamento nei pazienti con infezione da HCV.

Bibliografia

- Mendy A, Vieira ER, Gasana J. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with premature cardiovascular diseases: a population-based cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2013;231:18-21.
- Jitsuiki K, Yamane K, Nakajima M, et al. Association of Chlamydia pneumoniae infection and carotid intima-media wall thickness in Japanese Americans. *Circ J* 2006;70:815-9.
- Ng B, Macpherson P, Haddad T, Dwivedi G. Heart failure in HIV infection: focus on the role of atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:174-9.
- Laek B, Szklo M, McClelland RL, et al. The prospective association of Chlamydia pneumoniae and four other pathogens with development of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) *Atherosclerosis* 2013;230:268-74.
- Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, et al. Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Circulation* 2002;106:2428-33.
- Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999;99:1540-7.
- Zahn R, Schneider S, Frilling B, et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. *Circulation* 2003;107:1253-9.
- Jaff MR, Dale RA, Creager MA, et al. Anti-chlamydial antibiotic therapy for symptom improvement in peripheral artery disease: prospective evaluation of rifalazil effect on vascular symptoms of intermittent claudication and other endpoints in Chlamydia pneumoniae seropositive patients (PROVIDENCE-1). *Circulation* 2009; 119:452-8.
- Ishizaka NY, Yamkado M. Atherosclerosis as a possible extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8:1-5.
- Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, et al. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:647-52.
- Roed T, Kristoffersen US, Knudsen A, et al. Increased prevalence of coronary artery disease risk markers in patients with chronic hepatitis C - a cross-sectional study. *Vascular Health Risk Manage* 2014;10:55-62.
- Donati G, Stagni B, Piscaglia F, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004;53:1020-3.
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
- Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014;61:S69-78.
- Sselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006;55:123-30.
- Greco M. Lipidomica dell'epatite cronica da HCV e della NAFLD. Associazione tra acidi grassi e sfingolipidi epatici con il danno d'organo. Tesi di Dottorato, Università di Palermo, 2012.
- Clement S, Negro F. Hepatitis C virus: the viral way to fatty liver. *J Hepatol* 2007;46:985-7.
- Cammà C, Petta S. Insulin resistance in HCV mono-infected and in HIV/HCV co-infected patients: looking to the future. *J Hepatol* 2009;50:648-51.
- Oliveira CPMS, Kappel CR, Siqueira ER, et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol* 2013; 164:221-6.
- Paracha ZU, Fatima K, Alqahtani M, et al. Oxidative stress and hepatitis C virus. *Viro J* 2013;10:251.
- Giorgio R, Gargiulo A, Guida I, Nuzzo MG. Epatite C e aterosclerosi. In: XIV Congresso regionale FADOI Campania. *Ital J Med* 2015;9(s1):10.
- Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20:3410-7.
- Amin J, Law MG, Bartlett M, et al. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006;368:938-45.
- Guiltinan AM, Kaidarova Z, Custer B, et al. Increased all-cause, liver, and cardiac mortality among hepatitis C virus-seropositive blood donors. *Am J Epidemiol* 2008;167:743-50.
- Volzke H, Schwahn C, Wolff B, et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis* 2004;174:99-103.
- Arcari CM, Nelson KE, Netski DM, et al. No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction. *Clin Infect Dis* 2006;43:e53-6.
- Lin MS, Guo SE, Chen MY, et al. The impact of hepatitis C infection on ischemic heart disease via ischemic electrocardiogram: a cross-sectional observational study. *Am J Med Sci* 2013;347:478-84.
- Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, et al. Hepatitis C

- virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis* 2009;49:225-32.
30. Forde KA, Haynes K, Troxel AB, et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hepat* 2012;19:271-7.
 31. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis* 2009;49:225-32.
 32. Carter M. Hepatitis C increases risk of cardiovascular disease. *Aidsmap.com*; 12 June 2009. Available from: <http://www.aidsmap.com/Hepatitis-C-increases-risk-of-cardiovascular-disease/page/1434688/>
 33. Venkata N, Pothineni KC, Delongchamp R, et al. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2014;114/12:1841-5.
 34. Roed T, Lebech AM, Kjaer A, Weis N. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: a systematic review of the literature. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32:421-30.
 35. Demir M, Demir C. Effect of hepatitis C virus infection on the left ventricular systolic and diastolic functions. *Southern Med J* 2011;104/8:543-6.
 36. Paydak H, Pothineni NV, Vallurupalli S, Mehta J. Hepatitis C patients have a higher risk of atrial fibrillation. *Cardiologyonline.com*, available from: http://www.cardiologyonline.com/wchd2014/Abstracts/P500_503/1127%20Paydak.doc
 37. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 2002;359:133-5.
 38. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut* 2010;59:1135-40.
 39. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, et al. Steatosi associata al virus dell'epatite C e steatosi metabolica. *Patologie diverse o sovrapposte?* *Ann Ital Med Int* 2005;20:10-22.
 40. Tomiyama H, Arai T, Hirose K, et al. Hepatitis C virus seropositivity, but not hepatitis B virus carrier or seropositivity, associated with increased pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2003;166:401-3.
 41. Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol* 2010;47:72-5.
 42. Ishizaka Y, Ishizaka N, Takahashi E, et al. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ J* 2003;67:26-30.
 43. Petta S, Torres D, Fazio G, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012;55:1317-23.
 44. Bilora F, Rinaldi R, Boccioletti V, et al. Chronic viral hepatitis: a prospective factor against atherosclerosis. A study with echo-color Doppler of the carotid and femoral arteries and the abdominal aorta. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:1001-4.
 45. Kiechl S, Egger G, Mayr M, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation* 2001;103:1064-70.
 46. Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A, et al. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. *J Gastroenterol* 2013;48:93-100.
 47. Aslam F, Alam M, Lakkis NM. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. *Atherosclerosis* 2010;209:340-3.
 48. Olubamwo OO, Onyeka IN, Miettola J, et al. Hepatitis C as a risk factor for carotid atherosclerosis - a systematic review. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015 [Epub ahead of print].
 49. Lee MH, Yang HI, Wang CH, et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke* 2010;41:2894-900.
 50. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012;221:496-502.
 51. Liao CC, Su TC, Sung FC, Chou WH, Chen TL. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. *PLoS One* 2012;7:e31527.
 52. He H, Rongyan K, Zhendong Zhao M. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e81305.
 53. Hsu CS, Kao JH, Chao YC, et al. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:415-23.
 54. Adinolfi LE, Restivo L, Guerrero B, et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke, *Atherosclerosis* 2013;231:22-6.
 55. Cojocaru IM, Cojocaru M, Burcin C, Ischemic stroke accompanied by anti-PR3 antibody-related cerebral vasculitis and hepatitis C virus infection. *Rom J Intern Med* 2007;45:47-50.
 56. Hsu YH, Muo CH, Liu CY, et al. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing peripheral arterial disease: a 9-year population-based cohort study. *J Hepatol* 2015;62:519-25.
 57. Karbasi-Afshar R. Treatment of hepatitis C virus infection and associated vascular complications: a literature review. *IJMS* 2014;39:238-46.
 58. Almagary R, Elhamady W, Mousa N, Abotaleb S. Is combination therapy for chronic hepatitis C toxic for cardiac function? *Hepat Mon* 2012;12:e6254.
 59. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug; 24/3/2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>
 60. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2015;64:495-503.
 61. Campanini M, Pinna G, Nardi R. The FADOI - Federation of Associations of Hospital Internal Medicine Doctors - position paper on cardiovascular prevention in the higher risk complex patients. *Ital J Med* 2015;9:387-404.
 62. Radulescu MA, Munteanu DU, Arama V, et al. The risk of cardiovascular disease in a cohort of chronic hepatitis C patients. *Rev Rom Boli Infec* 2014;XVII:197-201.
 63. Barone M, Viggiani MT, Amoroso A, et al. Endothelial dysfunction correlates with liver fibrosis in chronic HCV infection. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:682174.

Malattie dermatologiche

Domenico Galasso,¹ Domenico D'Amico²

¹U.O. di Medicina Interna; ²U.O. di Dermatologia, A.O. Pugliese Ciaccio, Catanzaro, Italia

Malattie cutanee e infezione da virus C

Numerose sono le malattie cutanee che si possono manifestare nel corso dell'infezione da virus C (HCV). Esse possono provenire da due tipi di azioni del virus: i) azione diretta, causata dalla presenza di particelle virali nei cheratinociti, nei linfociti, nelle cellule dendritiche, presentanti l'antigene, e nei vasi sanguigni; ii) azione indiretta, come epifenomeno cutaneo secondario di disturbi immunitari, da formazione di immuno-complessi e processi autoimmuni.

Vi può poi essere un danno cutaneo derivante dalla compromissione funzionale di altri organi e quindi non strettamente correlato al virus.

L'associazione terapeutica degli interferoni (IFN) con ribavirina da una parte ha migliorato le prospettive terapeutiche dell'infezione da HCV, dall'altra può essere responsabile di lesioni cutanee assai numerose e diverse. Nel complesso le principali malattie dermatologiche conseguenti all'infezione da HCV o alla sua terapia sono: prurito, psoriasi, vitiligine, lupus discoide cronico, lichen, eritema necrolitico acrale, porfiria cutanea tarda, morfea, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, panarterite nodosa, malattia di Behçet, eritema polimorfo.¹⁻⁵ Non tratteremo la sindrome di Sjögren o sindrome secca e la patologia cutanea da vasculite, che costituiscono l'argomento specifico di altri capitoli di questo Quaderno.

Il *prurito* in corso di infezione da HCV ha una differente rilevanza nelle diverse casistiche, con percentuali che vanno dallo 0,7% in Francia al 18,6% in Turchin e al 39% in Giappone.⁶

La *psoriasi* è una malattia infiammatoria cronica, immunomediata (linfocita T mediata), che determina

un'alterazione del ciclo di differenziazione dei cheratinociti e formazione di squame cutanee. Coinvolge egualmente entrambi i sessi, e può manifestarsi a qualsiasi età. Il quadro clinico classico è caratterizzato da chiazze eritemato desquamative. Secondo alcuni studi, la psoriasi è più frequente nei pazienti con infezione da HCV; talora può peggiorare dopo l'uso di INF nel trattamento dell'epatite cronica.⁷

La *vitiligine* è una malattia cutanea, che colpisce circa l'1% della popolazione. Accanto ad una forma familiare, esistono forme acquisite su base autoimmune. Un'associazione tra la vitiligine e la terapia con IFN è stata segnalata, ed è possibile che gli IFN inducano la comparsa di anticorpi anti-melanociti o l'attivazione delle cellule T citotossiche. Un'altra ipotesi collega la vitiligine ad un meccanismo neurotossico, facilitato dagli stessi IFN; in tali casi le manifestazioni della vitiligine sono a distribuzione metamERICA unilaterale.^{8,9}

Il *lupus discoide cronico* è la variante clinica più comune di lupus eritematoso. Interessa soprattutto le donne oltre i 40 anni di età. Le lesioni della pelle sono causate o aggravate dall'esposizione ai raggi ultravioletti. L'evoluzione è insidiosa e le manifestazioni cutanee assumono carattere cronico. Si tratta di lesione discoide, con atrofia centrale ed eritema roseo violaceo periferico, a cui si possono associare fittoni cornei centrali. Colpiscono spesso il volto, in particolare le guance e il naso, o il cuoio capelluto dove danno luogo ad atrofie cicatriziali. Possono essere interessati anche: orecchio, labbra e mucosa orale. Possibili esiti cicatriziali ipo o ipercromici con teleangectasie.^{10,11}

Il *lichen planus* è una malattia muco-cutanea di origine immunitaria, che colpisce circa l'1% della popolazione generale. La prevalenza delle manifestazioni orali varia tra lo 0,1% e il 2,2%. Si osserva, prevalentemente, in soggetti di sesso femminile (rapporto uomini/donne 2:3) in varie fasce di età, a partire dai 20 anni, e con una maggiore prevalenza tra i 50 e i 70 anni. Il nome di questa malattia deriva dall'aspetto a strie arborescenti, simile ai licheni che crescono sulle rocce o sulla corteccia degli alberi. La patogenesi del lichen planus è strettamente collegata a un'alterata immunoregolazione, mediata dai linfociti T citotossici, che determina un danno dei cheratinociti. Queste cellule, per ragioni non ancora chiare, vanno incontro a una modificazione degli antigeni di membrana, che in-

Corrispondenti: Domenico Galasso e Domenico D'Amico, A.O. Pugliese Ciaccio, viale Pio X 83, 88100 Catanzaro, Italia.
E-mail: domenico.galasso@libero.it ; domenicodamico@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright D. Galasso e D. D'Amico, 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:86-90

nesca una risposta citotossica da parte dei linfociti T. Si hanno infiltrati infiammatori, con prevalenza di cellule CD4 positive, degenerazione vacuolare dell'epitelio basale più profondo con corpi acidofili, che potrebbero essere cheratinociti in apoptosi.

Numerosi sono i possibili fattori patogeni, dagli agenti chimici a quelli biologici o farmacologici, alle intolleranze alimentari (es. lattosio), a fattori infettivi, legati prevalentemente all'HCV.

Il lichen planus (Figura 1), si manifesta con lesioni mucose (orali, genitali, anali) e cutanee, come risposta cellulosa-mediata verso antigeni espressi sulle cellule epiteliali della mucosa.

Le lesioni orali si distinguono in quattro tipi principali di lichen: *reticolare*, *atrofico*, *erosivo* e *a placca*.^{12,13} Il lichen reticolare, che assume il classico aspetto di strie arborescenti (strie di Wickham), si osserva specie nel fornice vestibolare posteriore. Altre sedi, in ordine decrescente di frequenza, sono le gengive, il dorso e i margini linguali, il palato, le labbra. Una caratteristica peculiare del lichen planus, importante per la diagnosi differenziale, è la tendenza a dare lesioni bilaterali. Altre forme sono: i) il *lichen a nervatura di foglia*, con caratteristiche nervature; ii) il *lichen a spruzzo di calce*, con lesioni papulari rotondeggianti circoscritte; iii) il *lichen atrofico* che si sviluppa sul dorso linguale e causa atrofia delle papille linguali, associata a placche bianche o strie reticolari. Il lichen atrofico causa quasi sempre dolore e bruciore, specie al contatto con cibi acidi e piccanti; iv) il *lichen erosivo* è meno frequente; si localizza sulla lingua e sulle gengive e ha l'aspetto di aree eritematose e ul-

cerate, circondate ai margini da strie reticolari. Le lesioni ulcerative gengivali necessitano, quasi sempre, di una conferma istopatologica, in quanto possono simulare altre malattie, come il pemfigo volgare e il pemfigoide delle membrane mucose; v) il *lichen a placca* si può osservare in qualsiasi zona della mucosa orale, e simula la leucoplachia; le lesioni cutanee hanno l'aspetto di papule di color rosso scuro, di forma tondeggianti o poligonale, e causano prurito. Le sedi anatomiche di predilezione sono il dorso, il petto e le superfici flessorie di entrambi gli arti, e si caratterizzano per l'intenso prurito; vi) il *lichen* nella sua variante *sclero-atrofica*, può anche colpire le mucose genitali e il letto ungueale.¹⁴

L'*eritema necrolitico acrale* è una dermatopatia a placche, rara, talora associata con l'epatite C, più spesso con tumori endocrini. Si manifesta con prurito, o sensazione di bruciore, rash eritematoso ipercheratosico, che più spesso colpisce le superfici acrali dei piedi e delle mani, nella regione dorsale. Inizialmente colpisce le pieghe (inguine, glutei, ascelle), con comparsa di vescicole, bolle, erosioni, croste, che si estendono in direzione centrifuga. Le lesioni tendono a confluire ed essere sede di infezione. Le croste e le cicatrizzazioni determinano iperpigmentazione.

Dal punto di vista istopatologico, è molto simile alla psoriasi.¹⁵ Si ha, infatti, una dermatite caratterizzata da degenerazione vacuolare dei cheratinociti basali, seguita dalla comparsa di cheratinociti in necrosi e scarso infiltrato infiammatorio. La compromissione dello strato basale dà l'impressione che l'epidermide inizi con uno strato di cellule squamose. Nel derma



Figura 1. Lichen verrucoso e lichen cavo orale. Infezione da virus dell'epatite C (osservazioni personali).

papillare si possono osservare edema, capillari dilatati e infiltrati linfo-istiocitari perivascolari.

La *porfiria cutanea tarda* (PCT) è dovuta ad un disordine metabolico da deficit enzimatico (uroporfobilinogeno decarbossilasi epatica). Si manifesta con fragilità della cute, comparsa di vescicole o bolle. L'associazione con l'HCV è stata riscontrata in oltre un terzo dei pazienti affetti da PCT,¹⁶ ma in realtà la prevalenza della HCV-sieropositività varia moltissimo nelle differenti casistiche, da circa il 10% al 90%. Si distingue una forma di tipo I, con iperfragilità cutanea, scatenata dalla esposizione solare o da traumi minimi. Dal punto di vista istologico si hanno depositi di eosinofili PAS+, perivascolari, e periannessiali, nel derma papillare, ispessimento della membrana basale, sclerosi delle fibre collagene dermiche, e depositi di immunoglobuline (IgM, IgG, C3 e mucopolisaccaridi, sia a livello della membrana basale, che intorno ai vasi. La patogenesi del danno cutaneo: effetto delle radiazioni (400/410 nm), accumulo di porfirine nella cute, foto eccitazione, delezione nel DNA mitocondriale dei neutrofili, attivazione del complemento, danno tissutale col ruolo attivo delle proteasi (chimo-tripsina) nella formazione delle bolle.

La *morfea* (Figura 2) può associarsi all'infezione da HCV ed è caratterizzata da chiazze di sclerosi cutanea, singole o plurime, talora confluenti (morfea generalizzata). È una malattia del connettivo, con ispessimento e sclerosi del derma, dovuta all'eccessiva deposizione di fibre collagene; la pelle è indurita e rigida. Le placche hanno colore bianco-avorio, talora sono confluenti, e nelle fasi attive i bordi sono violacei per l'alone infiammatorio, con placche iper-

pigmentate e cute atrofica. I fasci di collagene sono ispessiti, a livello del derma e del grasso sottocutaneo con atrofia ghiandolare. Si ha proliferazione di linfociti e monociti, con aumento delle cellule T-helper, e



Figura 2 . Morfea in paziente con infezione da virus dell'epatite C (osservazione personale).

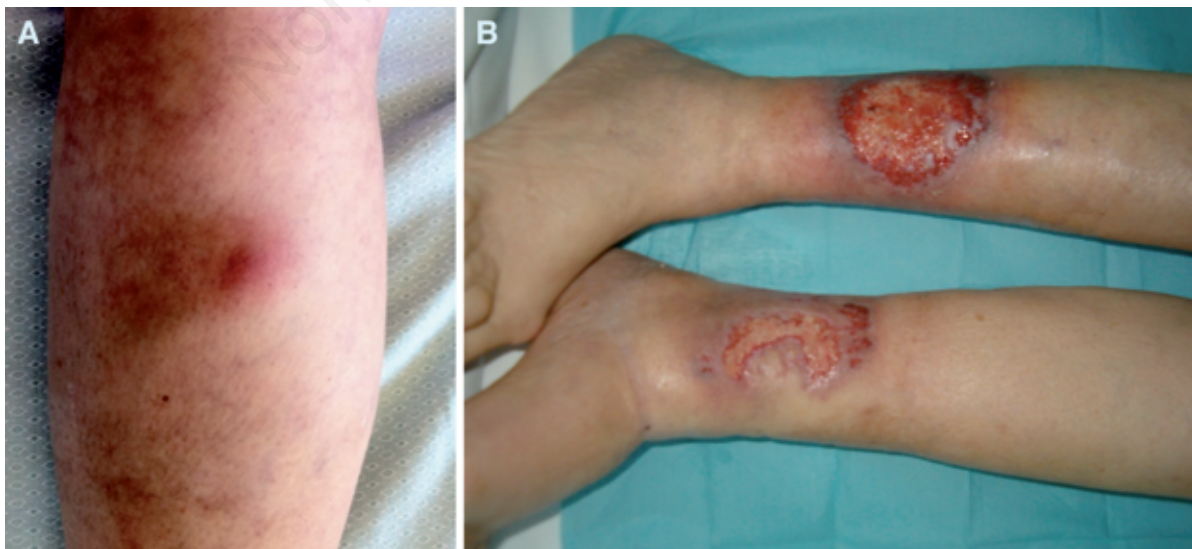


Figura 3. A) Eritema nodoso; B) Pioderma gangrenoso in paziente con infezione da virus dell'epatite C (osservazioni personali).

stimolo dei B linfociti, produzione di autoanticorpi. La sclerodermia localizzata ha una prognosi buona, in quanto poco evolutiva e solitamente esente da impegni viscerali. Possono essere presenti alterazioni immunologiche, quali la positività degli anticorpi anti-nucleo. Possono associarsi altre forme di connettiviti, quali sindrome di Sjögren, polimiositi, lupus eritematoso sistemico.^{17,18}

Esiste uno stretto rapporto tra *pioderma gangrenoso* (PG) (Figura 3B) e patologie sistemiche associate.

L'HCV, come l'HIV, costituiscono un valido esempio. Il PG è una dermatosi neutrofila infiammatoria sterile, caratterizzata da ulcere cutanee ricorrenti, associate a un essudato emorragico o muco-purulento. L'esatta prevalenza del PG non è nota. L'incidenza stimata varia tra 1 e 3,3 ogni 330.000 soggetti. L'incidenza maggiore si verifica tra i 20 e i 50 anni e le femmine sono colpite di più rispetto ai maschi. Si distinguono diverse forme cliniche: ulcerativa, pustolosa, bollosa e vegetante (superficiale). Dal punto di vista clinico la malattia esordisce con pustole sterili, che progrediscono rapidamente e che evolvono in ulcere molto dolorose, di profondità e grandezza variabili, dai bordi violacei o bluastri non definiti, circondate da eritema. Sono maggiormente colpiti gli arti inferiori, ma possono essere interessate anche altre parti del corpo e le mucose. Il decorso clinico può essere mite o maligno, cronico o ricorrente, con una significativa morbidità.^{19,20}

L'*eritema nodoso* (Figura 3A) è caratterizzato da lesioni che compaiono tipicamente sulla faccia anteriore delle gambe, anche se possono localizzarsi in altre sedi (faccia posteriore arti inferiori, braccia, nuca). Si presentano come dei noduli dolenti, arrossati, di dimensioni variabili, talora fra loro confluenti. Nel giro di alcune settimane il dolore si fa meno intenso e il colore delle lesioni vira verso il violaceo, per poi risolversi. In genere si ha la guarigione entro 4-5 settimane, ma le manifestazioni cutanee possono recidivare.^{21,22}

La *panarterite nodosa* è stata descritta nella sua forma classica nel 1866 da Kussmaul e Maier.

La panarterite, o poliarterite nodosa, comprende la forma *classica* e la forma *micro*. È una vasculite necrotizzante sistemica, che interessa le arterie muscolari di piccolo e medio calibro. Coinvolge principalmente le arterie renali e viscerali; molto rara la sua localizzazione polmonare. A livello cutaneo nel 43% dei casi dà rash, porpora, noduli, infarti cutanei, livedo reticularis, fenomeno di Raynaud.²³

L'associazione della *malattia di Behçet* con il virus C è da considerarsi rara, tra lo 0,3% e l'1,8%. È una vasculite sistemica a decorso cronico e ad interessamento multiorgano. Colpisce a livello cutaneo, i piccoli vasi (arteriole e venule). Malattia da immunocomplessi, con necrosi fibrinoide dei vasi, infiltrati flogistici di PMN o di mononucleati e detriti di materiale nucleare, che

provviene dalla distruzione di queste cellule, da cui deriva il termine di leucocitoclasia, possibili trombosi venose, e, meno frequentemente, arteriose.

Più raramente: trombosi venosa profonda, aneurismi venosi, tromboflebiti superficiali, trombosi artero-venose profonde. Le ulcere orali tipo afta sono il sintomo di esordio nel 66-71%, dei casi e sono rilevabili in oltre il 97% dei casi durante il decorso della malattia. Più raramente, le ulcere orali sono di tipo erpetiforme. Le afte, singole o multiple, sono dolorose, persistono per circa due settimane, guariscono senza reliquati cicatriziali, ma hanno tendenza a recidivare. Le ulcere genitali compaiono nel 60-70% dei casi. Hanno aspetto simile alle afte orali. Di solito sono più grandi e profonde, più dolorose, persistono più a lungo, guariscono con esiti cicatriziali. Può concomitare orchiepididimite nel 4-11%. È efficace la terapia steroidea.²⁴⁻²⁷

L'*eritema multiforme* o *eritema polimorfo* nella manifestazione clinica più severa si identifica con la sindrome di Stevens-Johnson. È una reazione mucocutanea acuta, caratterizzata da lesioni cutanee a *coccarda* o a *bersaglio*, del diametro di 1-3 cm, simmetricamente distribuite alle estremità, talora sormontate da bolle. Le lesioni a coccarda tipiche sono costituite da tre anelli concentrici, con un disco centrale eritematoso e talora purpurico, un anello intermedio edematoso più chiaro, ed un anello più esterno eritematoso.

Le lesioni a coccarda atipiche rilevate, presentano due soli anelli, uno periferico edematoso, ed un disco centrale appena depresso. L'aspetto flogistico, può attenuarsi o scomparire, e poi riattivarsi, dando luogo ad ulteriori variazioni morfologiche, con aspetto policiclico, o anulare delle lesioni.^{28,29}

Conclusioni

Il quadro clinico dell'impegno cutaneo in corso di HCV è pleiomorfo. Occorre attentamente valutare i numerosi aspetti clinici e il ruolo della patogenesi delle lesioni. I farmaci utilizzati, IFN e ribavirina, da una parte hanno migliorato il decorso della malattia, ma in altri casi hanno causato o peggiorato alcuni quadri clinici dermatologici. I nuovi antivirali, dal sofosbuvir agli altri in studio, come simeprevir, dasbuvir ed altri, avranno il merito di migliorare la prognosi della malattia da HCV e di non essere chiamati in causa su alcune possibili manifestazioni cutanee.

Bibliografia

1. Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus associated. *Metabolic Brain Dis* 2004;9:357-81.
2. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis C virus infec-

- tion: a prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
3. Fachinelli LR, Resende Silva EC, et al. Hepatitis C and cutaneous alterations. *Rev Soc Brasileira Med. Trop* 2012;45:770-3.
 4. Schwartz RA, Birnkrant AP. Cutaneous manifestations of hepatitis C. *Medscape* - updated: Oct 9, 2015. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1134161-overview>
 5. Borg FAY, Isenberg DA. Syndromes and complications. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:61-6.
 6. Bernengo MG. Sindrome HCV 10 anni dopo "up to date": le manifestazioni dermatologiche. 13° Conv. Patologia Immune e Malattie orfane, 21-23 gennaio 2010, Torino. Disponibile su: <http://www.slideshare.net/cmld/bernengomaria-grazia-torino-13-convegno-patologia-immune-emalattie-orfane-21-23-gennaio-2010-modalit>
 7. Mehls SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *Am Acad Dermatol* 2003;49:S44-50.
 8. Simsek H. Interferon-induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. *Dermatol* 1996;193:65-6.
 9. Arva V, Bansal M. Vitiligo at injection of PEG-IFN- α 2a in two patients with HCV. *Dermatol* 2010;2:156-64.
 10. Schiano TD, Te HS, Thomas RM, et al. Results of steroid-based therapy for the hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2984-91.
 11. Cainelli F, Vento S. Treatment of autoantibody-associated HCV. *Am J Gastroent* 2002;97:1862-3.
 12. Taghavi Zenouz A, Mehdipour M, Gholizadeh N, et al. Evaluation of relationship between lichen planus and HCV antibody. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect* 2010;4:10-13.
 13. Carrozzo M, Francia Di Celle P, et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2001;144:803-8.
 14. Shengyean L, Songpo Y, Wen W, et al. HCV and lichen planus. *Arch Dermatol* 2009;145:1040-7.
 15. Geria AN, Holcomb KZ. Necrolytic acral erythema. *Cutis* 2009;83:309-14.
 16. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Le manifestazioni extraepatiche del virus dell'epatite C: inquadramento e gestione clinica. Cap. 7. Roma: AISF; 2009. pp 35-39.
 17. Badri T, El Euch D, Maamouri N, et al. Generalized cutaneous morphea in a patient with post Hepatitis C cirrhosis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2007;16:40-1.
 18. Ledeir de Oliveira F, Kelmer Cortes de Barros Silveira L, Rambaldi ML, Barbosa FC. Localized scleroderma associated with chronic hepatitis C. *Dermatol Med* 2012;2012:743-896.
 19. Lucchina S, Parvex SL, Biegger P, Fusetti C. FK-506 ointment: an effective adjuvant therapy to treat a dramatic case of pyoderma gangrenosum of unilateral hand. *Chin J Traumatol* 2009;12:181-3.
 20. Carron PN, Yerly S, Ksontini R, et al. [Pyoderma gangrenosum: diagnostic and therapeutic challenge]. *Rev Med Suisse* 2008;10:1938-40. [Article in French]
 21. Hebel JL. Erythema nodosum. *Medscape* - updated: Mar 3, 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1081633-overview>
 22. DermNet NZ. Erythema nodosum. Available from: <http://www.dermnetnz.org/vascular/erythema-nodosum.html>
 23. Bravi P, Martini P. Polyarteritis nodosa cutanea: a case report. *Reumatismo* 2003;55:108-11.
 24. Olivieri I, Padula A, Pierro A, et al. Le manifestazioni reumatologiche. In: Olivieri I, Ferri S, Pasero G, eds. *La malattia di Behçet*. Roma: Società Editrice Universo; 1995. pp 49-57.
 25. Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, et al. Behçet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Rheum* 1999;26:2469-72.
 26. Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, et al. Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study. *Arthritis Rheum* 2007;57:171-8.
 27. Aksu K, Kabasakal Y, Saiyner A, et al. Prevalences of hepatitis A, B, C and E viruses in Behçet's disease. *Reumatologia* 1999;38:1279-81.
 28. Ayangco L, Rogers RS III. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 2003;21:195-205.
 29. Kaur S, Handa S. Erythema multiforme following vaccination in an infant. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:251-3.

Malattie neurologiche e psichiatriche

Michele Imparato

U.O. Medicina Interna e Centro Studi Fegato, Ospedale del "Buon Consiglio" Fatebenefratelli, Napoli, Italia

Introduzione

Il fegato non è l'unico organo bersaglio dell'infezione, ma numerose sono le sedi extraepatiche che vengono interessate dall'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV), e, tra queste, ampiamente descritto in letteratura è il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP). La patogenesi della patologia extraepatica da HCV non è ancora chiarita completamente; un ruolo preminente viene attribuito alla risposta infiammatoria sistemica, non solo intra-epatica, associata a tale infezione cronica, caratterizzata dall'attivazione di diversi pathways come le citochine, la risposta immunitaria cellulo-indotta, *etc.* In altri casi inoltre sembra che l'HCV abbia un ruolo diretto nella lisi cellulare, soprattutto nei disordini neurologici. Il SNC rappresenta, come per altre infezioni virali, infatti un sito favorevole alla replicazione di HCV, tanto che nello stesso paziente possono essere identificate nel tessuto cerebrale sequenze genomiche di HCV differenti da quelle isolate a livello epatico, come se si trattasse di due infezioni indipendenti con evoluzione differente.

Numerose sono le patologie neuropsichiatriche associate con l'infezione cronica da HCV, incidenti cerebrovascolari in primis, ma anche disordini autoimmuni, sindromi encefalopatiche, mielite, encefalomielite, malattia di Parkinson (?), decadimento cognitivo, depressione, ansia e astenia. La severità di tali disturbi non risulta associata alla gravità dell'interessamento epatico, tanto che a volte le manifestazioni extraepatiche di HCV divengono clinicamente preminenti rispetto all'epatopatia, e sono indipendenti dall'encefalopatia epatica.¹

Corrispondente: Michele Imparato, U.O. Medicina Interna e Centro Studi Fegato, Ospedale del "Buon Consiglio" Fatebenefratelli, via A. Manzoni 220, 80123 Napoli, Italia.
Tel.: +39.339.2560038.
E-mail: micheleimparato@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Imparato, 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:91-95

Accidenti cerebrovascolari

Alcuni dati riferiti in questo paragrafo sono riportati in altri capitoli del Quaderno (malattie cardiovascolari, diabete mellito, *etc.*). È stato però ritenuto utile riprenderli anche nel capitolo specificamente dedicato alle malattie neurologiche in corso di infezione da HCV in maniera da consentire - a coloro che ne fossero interessati - un approccio globale a questo argomento, non organizzato in base ai fattori di rischio e ai meccanismi, che inducono o favoriscono il manifestarsi di incidenti cerebrovascolari acuti.

Nei pazienti con infezione cronica da HCV la prevalenza degli incidenti cerebrovascolari acuti e cronici risulta più alta che nella popolazione generale, e in molti casi tali eventi possono essere associati alla presenza della crioglobulinemia mista.²⁻⁴ Due studi retrospettivi (2012 e 2014) hanno valutato l'incidenza di stroke nella popolazione generale e nei pazienti con infezione cronica da HCV ed entrambi hanno individuato nell'infezione da HCV un chiaro fattore di rischio per lo sviluppo di stroke, con un *odds ratio* (OR) rispettivamente di 1,76 e 9,61.^{5,6} Liao *et al.*⁷ hanno poi confermato tale associazione in uno studio prospettico pubblicato nel 2012. Questa associazione è poi confermata da uno studio italiano, condotto da Adinolfi *et al.*, che hanno dimostrato una più alta prevalenza di infezione da HCV nei pazienti con stroke, rispetto ai controlli, 26,8% vs 6,6%, differenza risultata significativa all'analisi statistica.⁸ L'eradicazione della carica virale dopo trattamento con interferone (IFN) (HCV-RNA assente nel siero dopo 12 settimane dalla fine della terapia) si è dimostrata di contro efficace nel ridurre il rischio di stroke. In che modo l'infezione cronica da HCV risulti essere un fattore di rischio per stroke non è al momento ancora chiarito, ma numerosi studi individuano nella formazione delle placche ateromatiche dei distretti carotidei un possibile linkage tra queste due patologie, sia indirettamente che direttamente. L'infezione da HCV determina uno stato infiammatorio cronico che partecipa al rimodellamento della parete arteriosa ed alla formazione della placca carotidea attraverso l'attivazione, sia sistemica appunto che locale, della flogosi. Inoltre l'HCV ha dimostrato di colonizzare e replicare all'interno delle lesioni ateromatiche suggerendo quindi la possibilità che tale virus abbia un

ruolo diretto nella formazione e quindi anche nella sua destabilizzazione della placca carotidea.⁹ Non stupisce quindi che la carica virale di HCV si sia dimostrata essere un fattore di rischio indipendente per la precoce formazione delle placche aterosclerotiche. Non va dimenticato poi che l'infezione cronica da HCV di per sé predispone a talune patologie metaboliche, diabete mellito *in primis*, attraverso l'insulino-resistenza con conseguente alterazione dell'omeostasi glicidica e lipidica, fattore di rischio questo universalmente riconosciuto per lo stroke.^{10,11} L'HCV sembra avere anche un ruolo diretto nel determinismo della patologia cerebrovascolare, dal momento che è stata ben documentata nelle cellule endoteliali della barriera emato-encefaliche non solo la presenza di tutti i recettori cellulari conosciuti per HCV (LDLR e CD 81 *in primis*), ma anche una attiva replicazione virale, tanto che già *da solo* l'HCV potrebbe essere causa di ostruzione del microcircolo cerebrale.¹²

Disturbi infiammatori del sistema nervoso centrale

L'HCV è responsabile non solo di un danno a carico delle arterie cerebrali, ma anche di un danno *parenchimale*, a carico sia delle cellule grigie che della sostanza bianca del SNC. Ben descritte in letteratura sono la leucoencefalite da HCV^{13,14} con manifestazioni cliniche variabili, dalla quadriparesi spastica alla disfunzione sfinterica e alle alterazioni della sensibilità, la mielite trasversa¹⁵ responsabile di varie alterazioni sensitive, motorie ed autonome e infine l'encefalomielite disseminata acuta.¹⁶ In questa ultima patologia, caratterizzata da multipli focolai infiammatori, distribuiti soprattutto nella sostanza bianca cerebrale e cerebellare, il ruolo di HCV sarebbe quello di provocare la demielinizzazione attraverso la risposta infiammatoria all'infezione (HCV come trigger). Le manifestazioni cliniche dell'encefalomielite sono varie e dipendenti dall'estensione e dalla localizzazione dei focolai di flogosi e comprendono alterazioni dello stato di coscienza, agitazione psicomotoria, emiparesi, emianopsia, disartria, afasia ed altri sintomi focali.

Disturbi cognitivi

In circa un terzo di tutti i pazienti HCV positivi è descritto un disturbo cognitivo, ad espressività variabile, generalmente lieve o moderato, che assume caratteristiche di maggiore severità in quei soggetti con funzioni cognitive già compromesse.¹⁷⁻¹⁹ La sfera dei disturbi descritti e associati a tale infezione cronica è molto eterogenea e infatti comprende una moltitudine di sintomi, come l'incapacità a concentrarsi, la riduzione delle funzioni mnesiche, la riduzione delle ca-

pacità di ragionamento nell'attendere a un determinato incarico, la riduzione della capacità di formulare un pensiero o un ragionamento astratto, l'inappropriatezza della risposta verbale. Per quanto poi riguarda l'associazione con lo sviluppo della demenza Chiu *et al.* hanno pubblicato nel 2014 i risultati di uno studio prospettico condotto su oltre 58.000 pazienti HCV positivi in cui hanno dimostrato che l'incidenza di un decadimento cognitivo demenziale significativamente maggiore nei soggetti HCV positivi rispetto ai controlli,²⁰ anche se altri studi sono più che necessari per confermare tale linkage. In letteratura infatti sono presenti numerosi studi che smentiscono un ruolo diretto di HCV nel determinismo del decadimento cognitivo²¹ e tra questi va citato il lavoro del gruppo di Hilsabeck,¹⁷ che non ha riportato differenze significative nel pattern dei deficit cognitivi tra i pazienti con epatite cronica HCV relata e con quelli con epatopatia cronica da altra causa.

Neuropatie periferiche

Nonostante non vi siano evidenze di replicazione dell'HCV nel SNP, a differenza del SNC, comune è nei pazienti con tale infezione cronica la comparsa di neuropatie periferiche che possono estrinsecarsi clinicamente in modo molto vario (neuropatia sensitiva/motoria, polineuropatia, *etc.*). Le neuropatie periferiche sono frequenti soprattutto nei pazienti HCV positivi con crioglobulinemia mista, ma possono comparire anche nei pazienti senza crioglobulinemia, e in questi casi generalmente la neuropatia, oltre ad avere una incidenza minore (9% *vs* 45%), si caratterizza per una minore severità clinica.^{22,23} In entrambe le forme di neuropatia la patogenesi è sempre immunomediata, caratterizzata da una vasculite che interessa i piccoli vasa nervorum, o da un'arterite necrotizzante dei vasi di calibro maggiore con ischemia secondaria del nervo periferico. Le manifestazioni cliniche sono, come già detto, variabili. Il quadro clinico più spesso associato alla crioglobulinemia mista è quello di una polineuropatia sub-acuta sensitiva, meno frequentemente sensitivo/motoria, distale e simmetrica, generalmente localizzata agli arti inferiori, avvertita dal paziente come un formicolio che progredisce col tempo verso un vero e proprio bruciore urente fortemente invalidante. In molti casi i pazienti nel tentativo di placare le sintomatologie immergono le gambe nell'acqua fredda, peggiorando ulteriormente la progressione della malattia attraverso l'ulteriore precipitazione delle crioglobuline nei vasa nervorum. La sintomatologia progredisce così verso l'ipoestesia, la parestesia ed i crampi muscolari.^{24,25}

Accanto a queste forme *tipiche* di neuropatia HCV correlata ne sono state descritte in letteratura nume-

rose altre *atipiche* come le mononeuriti multiple, le polineuropatie motorie, le neuropatie autonome, la sindrome di Lewis-Summer e l'atassia sensitiva.²⁶⁻³⁰

Disturbi psichiatrici

Nei pazienti HCV positivi frequenti sono i disturbi psichiatrici correlati all'infezione, con uno spettro clinico variabile. Molto spesso tali pazienti lamentano una riduzione, a causa anche solo della consapevolezza del loro status, nella qualità della vita (HRQoL), dovuta alla paura del contagio e della prognosi della patologia, e tendono a modificare le relazioni sociali e familiari a isolarsi e a modificare le proprie abitudini alimentari. In questi casi il paziente ha un umore depresso, si sente emarginato socialmente e con poca speranza per il futuro.³¹⁻³² Di contro l'eradicazione dell'infezione virale si correla positivamente con il miglioramento del HRQoL.^{33,34} Nei pazienti arruolati nei trial clinici, compresi quelli IFN free si è osservato infatti un incremento del HRQoL in quelli che avevano raggiunto l'eradicazione dell'HCV dopo 12 settimane dal termine della terapia.

L'astenia è il sintomo più frequente nei pazienti con infezione da HCV, inteso come stanchezza mentale e fisica accompagnata da deficit dell'attenzione, difficoltà di concentrazione, depressione, cefalea e disturbo del sonno.³⁵ Fattori di rischio per la comparsa di astenia sono l'età avanzata e il sesso femminile.^{36,37}

Tra le sindromi psichiatriche frequenti sono l'ansia e la depressione tanto che episodi ricorrenti di questi disturbi dell'umore interessano circa il 15% dei pazienti HCV positivi, come segnalato da Carta *et al.* nel 2012.³⁸ In un altro studio condotto da Navines su 500 soggetti HCV positivi, in accordo con i criteri del DSM-IV, il 18,2% dei pazienti presentava un disturbo dell'umore in senso depressivo, il 7% una sindrome ansiosa, il 6,4% una depressione maggiore melanconica e il 5,8% attacchi di panico.³⁹

Malattia di Parkinson

L'ipotesi, che HCV possa determinare lesioni citopatiche dirette nella substantia nigra, fa ritenere possibile un aumento del rischio della malattia di Parkinson (MP) nei soggetti con infezione da HCV. Un altro dato che può mettere in correlazione l'infezione da HCV e la MP è costituito dalla sovraespressione di mediatori dell'infezione in entrambe queste condizioni patologiche.

Su questo argomento nel dicembre 2015 sono stati pubblicati due lavori clinici eseguiti a Taiwan.

Nel primo sono stati analizzati i dati ottenuti da un programma di screening in un campione di 62.276 pazienti ed è stata documentata con modelli di regres-

sione logistica un'associazione significativa tra infezione da HCV e MP [OR grezzo=1,91; 95% intervallo di confidenza (CI)=1,48-2,47. OR corretto=1,39; 95%CI=1,01-1,80]. In questo studio è stata indagata anche la differenza delle citochine rilasciate dal meningeo in presenza o in assenza dell'infezione da HCV.⁴⁰

Il secondo riporta i risultati di uno studio di coorte ottenuti dal *Taiwan National Health Insurance Research Database* tra il 2000 e il 2010 confrontando 49.967 pazienti con epatiti croniche virali e 199868 soggetti senza epatiti croniche virali. Con un modello proporzionale di Cox sono stati calcolati per i pazienti con HCV un *hazard ratio* (HR) grezzo per la possibilità di sviluppare la MP=2,50 (95% CI=2,07-3,02) e un HR corretto per età, sesso e comorbidità=1,29 (95%CI=1,06-1,56).⁴¹

In entrambi gli studi non è stata rilevata un'associazione significativa tra infezione da HBV e MP.

Età neonatale e sviluppo neurologico

Uno studio retrospettivo, condotto in Florida su tutti i bambini nati vivi in una piccola cittadina locale dal 1998 al 2009, ha valutato l'associazione tra infezione materna da HCV e sviluppo neurologico neonatale patologico valutato sulla presenza alla nascita di almeno una delle seguenti diagnosi: cefaloematoma, distress fetale, ritardo d'accrescimento, convulsioni neonatali, patologia del plesso brachiale. Il rischio di presentare alla nascita uno qualsiasi delle diagnosi è risultato più alto nei figli di madri HCV positive rispetto a quelle negative (7,2% vs 4,2%), in particolare per quel che riguarda il ritardo di accrescimento.⁴²

Terapia antivirale e patologia psichiatrica

È stato in precedenza segnalato che l'eradicazione di HCV in termini di risposta virologica sostenuta (RVS), indotta dalla terapia standard con interferone pegilato e ribavirina, è efficace nel ridurre il rischio di stroke correlato all'infezione virale e nel determinare anche il miglioramento, sino alla scomparsa, di tutti i sintomi psichiatrici, che possono accompagnare, con un rapporto di causa/effetto, l'infezione da HCV.

Nel caso di sintomi inseriti nell'ambito della malattia crioglobulinemica anche la plasmaferesi e la terapia immunosoppressiva possono favorire il miglioramento della patologia psichiatrica.⁴³

I primi antivirali diretti ad azione antiproteasica (boceprevir e telaprevir) non sembrano influire sui risultati della terapia standard, alla quale sono stati associati. Mancano ancora dati sui farmaci attivi sulle polimerasi virali, più recenti e meglio tollerati, ma vi sono fondate motivazioni per ritenere, data la capacità

di indurre percentuali molto elevate di RVS in tutti i genotipi, che potranno avere un notevole effetto terapeutico anche sui disturbi psichiatrici HCV correlati.

D'altro canto bisogna anche segnalare che la terapia con IFN può causare o accentuare turbe psichiatriche nei pazienti in terapia per l'infezione da HCV e delle malattie da essa dipendenti.⁴⁴

Sono descritte soprattutto sindromi depressive, di entità variabile, in una significativa percentuale di casi, variabile dal 30 al 70%.⁴⁵ Talora la depressione del tono dell'umore ha causato l'idea o la messa in atto di un suicidio; in molti casi può essere utile richiedere il parere di uno psichiatra sull'opportunità di sospendere la terapia o invece di continuarla, magari con l'associazione di farmaci antidepressivi.⁴⁶

Sono riferite anche irritabilità, stati d'ansia o stati maniacali e disturbi cognitivi, che coinvolgono la memoria, la capacità di attenzione e di eloquio.⁴⁷ Ancora una volta è da raccomandare molta attenzione nella valutazione di questi disturbi che potrebbero essere influenzanti dalla variabilità del rapporto del paziente con il suo stato di malattia.

È vero però che per lo più questi disturbi regrediscono in breve tempo con la sospensione della terapia⁴⁸ e solo in taluni casi è descritta una persistenza molto lunga, dell'ordine di anni.

Conclusioni

L'infezione cronica da HCV è risultata associata a vari disordini neurologici, ma soltanto per talune patologie come lo stroke e le neuropatie periferiche sono stati condotti numerosi studi clinici, in cui il campione arruolato era omogeneo e rappresentativo. Per quanto concerne invece le altre patologie altri studi sono certamente necessari per confermare un linkage con l'infezione cronica da HCV.

Bibliografia

- Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J Gastroenterol* 2015;21:2269-80.
- Origi L, Vanoli M, Carbone A, et al. Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia. *Am J Med Sci* 1998;315:208-10.
- Adinolfi LE, Restivo L, Guerrero B, et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2013;231:22-6.
- Cacoub P, Sbai A, Hausfater P, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:631-3.
- Enger C, Forssen UM, Bennett D, et al. Thromboembolic events among patients with hepatitis C virus infection and cirrhosis: a matched-cohort study. *Adv Ther* 2014; 31:891-903.
- Gutierrez J, Elkind MSV. Chronic inflammatory diseases and stroke: evidence for heterogeneous mechanisms. *Ann Neurol* 2012;72:S6-S7.
- Liao CC, Su TC, Sung FC, et al. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. *PLoS One* 2012;7:e31527.
- Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012;221:496-502.
- Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol* 2010;47:72-5.
- White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008;49:831-44.
- Lonardo A, Adinolfi LE, Petta S, et al. Hepatitis C and diabetes: the inevitable coincidence? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:293-308.
- Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology* 2012;142:634-43.
- Seifert F, Struffert T, Hildebrandt M, et al. In vivo detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the brain in a case of encephalitis: evidence for HCV neuroinvasion. *Eur J Neurol* 2008;15:214-8.
- Bolay H, Söylemezoğlu F, Nurlu G, et al. PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:305-8.
- Aktipi KM, Ravaglia S, Ceroni M, et al. Severe recurrent myelitis in patients with hepatitis C virus infection. *Neurology* 2007;68:468-9.
- Sacconi S, Salviati L, Merelli E. Acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis C virus infection. *Arch Neurol* 2001;58:1679-81.
- Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:440-6.
- Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, et al. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:847-54.
- Kramer L, Bauer E, Funk G, et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002;37:349-54.
- Chiu WC, Tsan YT, Tsai SL, et al. Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *Eur J Neurol* 2014;21: 1068-1e59.
- Abrantes J, Torres DS, de Mello CE. Patients with hepatitis C infection and normal liver function: an evaluation of cognitive function. *Postgrad Med J* 2013;89:433-9.
- Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
- Bonetti B, Monaco S, Giannini C, et al. Human peripheral nerve macrophages in normal and pathological conditions. *J Neurol Sci* 1993;118:158-68.
- Gemignani F, Melli G, Inglese C, Marbini A. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *J Peripher Nerv Syst* 2002;7:59-64.

25. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1410-4.
26. Gemignani F, Pavesi G, Fiocchi A, et al. Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:16-20.
27. Costa J, Resende C, de Carvalho M. Motor-axonal polyneuropathy associated with hepatitis C virus. *Eur J Neurol* 2003;10:183-5.
28. Ammendola A, Sampaolo S, Migliaresi S, et al. Autonomic neuropathy in mixed cryoglobulinemia. *J Neurol* 2007;254:215-9.
29. Caporale CM, Capasso M, Ragno M, et al. Lewis-Sumner syndrome in hepatitis C virus infection: a possible pathogenetic association with therapeutic problems. *Muscle Nerve* 2006;34:116-21.
30. Boukhris S, Magy L, Senga-mokono U, et al. Polyneuropathy with demyelinating features in mixed cryoglobulinemia with hepatitis C virus infection. *Eur J Neurol* 2006;13:937-41.
31. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:209-12.
32. Amodio P, Salari L, Montagnese S, et al. Hepatitis C virus infection and health-related quality of life. *World J Gastroenterol* 2012;18:2295-99.
33. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999;29:264-70.
34. Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, et al. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002;36:812-8.
35. Goh J, Coughlan B, Quinn J, et al. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:833-8.
36. Ashrafi M, Modabbernia A, Dalir M, et al. Predictors of mental and physical health in non-cirrhotic patients with viral hepatitis: a case control study. *J Psychosom Res* 2012;73:218-24.
37. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Perry W. Biopsychosocial predictor of fatigue in chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2005;58:173-8.
38. Carta MG, Angst J, Moro MF, et al. Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression. *J Affect Disord* 2012;141:361-6.
39. Navinés R, Castellví P, Moreno-España J, et al. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire. *J Affect Disord* 2012;138:343-51.
40. Wu WY, Kang KH, Chen SL, et al. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease. *J Viral Hepat* 2015;22:784-91.
41. Tsai HH, Liou HH, Muo CH, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for Parkinson disease: a nationwide cohort study. *Neurology* 2015 [Epub ahead of print].
42. Salemi JL, Whiteman VE, August EM, et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C infection and neonatal neurological outcomes. *J Viral Hepat* 2014;21:e144-53.
43. Buccoliero R, Gambelli S, Sicurelli F, et al. Leukoencephalopathy as a rare complication of hepatitis C infection. *Neurol Sci* 2006;27:360-3.
44. Crone C, Gabriel G. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatric: risk, diagnosis, treatment and interferon-based therapy complications. *J Psychiatr Pract* 2003;3:93-110.
45. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;57:1379-90.
46. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, et al. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1091-9.
47. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, et al. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alpha-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64:708-14.
48. Valentine AD, Meyers CA, Kling M, et al. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;25:39-47.

Correlazioni tra patologia epatica e patologia tiroidea. Malattie tiroidee in corso di infezione da virus C

Marco Grandi, Carla Sacchetti, Stefano Pederzoli

Area Medica, Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo (MO), Italia

Introduzione

L'importanza fisiopatologica del fegato gioca un ruolo fondamentale nella omeostasi endocrino- metabolica dell'organismo, regolata con il classico meccanismo di feedback. Ne deriva che una modifica di uno degli attori del processo controregolativo possa determinare il malfunzionamento dell'altro. Inoltre, così come fanno per tutti gli altri parenchimi, tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃) influenzano il metabolismo degli epatociti e sono essenziali per la normale crescita, lo sviluppo e la funzione epatocitaria. Per contro il fegato è il sito metabolico degli ormoni tiroidei e quindi un suo deficit funzionale può condizionarne gli effetti sistemici. Varie malattie, infine, tra cui alcune patologie autoimmuni e/o infiltrative possono compromettere contemporaneamente entrambi gli organi.

In questo capitolo l'attenzione sarà incentrata sulle alterazioni tiroidee possibili nel corso della infezione da virus dell'epatite C (HCV), indotte o meno dal trattamento.

In sede di premesse ci è parso tuttavia utile fare un breve accenno del rapporto tiroide/fegato, indipendentemente dalla malattia indotta dal virus C.

Alterazioni epatiche in corso di patologie tiroidee

Ipotiroidismo

Di norma, specie se il deficit funzionale non è estremamente grave o poco duraturo, nei pazienti con ipotiroidismo non emergono alterazioni degli indici di epatocitolisi o di colestatici. Tuttavia la disfunzione

ghiandola può influenzare il metabolismo della bilirubina¹ così come determinare una elevazione modesta delle transaminasi; entrambe le alterazioni sono reversibili con l'ottenimento del compenso farmaco-indotto. Un ampio studio ha inoltre trovato un'associazione indipendente tra ipotiroidismo e calcoli biliari, in particolare negli uomini.² Nei pazienti con cirrosi una rara manifestazione di ipotiroidismo non controllato è rappresentata dalla comparsa di un'ascite che risponde seppure lentamente al trattamento sostitutivo; pertanto il dato funzionale tiroideo va sempre ricercato nei cirrotici che manifestino ascite senza altre cause apparenti.³

Iperitiroidismo

Si è supposto che il meccanismo di danno consista in una un'ipossia relativa, correlata all'aumentata richiesta di O₂ che la tireotossicosi può determinare nella regione perivenulare.⁴

Secondo una meta analisi sull'argomento, almeno l'80% dei pazienti con ipertiroidismo da malattia di Basedow ha evidenziato dati compatibili con un danno epatico relativamente modesto per l'aspetto citolitico e lievemente maggiore per quello colestatico, che riflette quanto evidenziato sul piano istologico: quadro infiammatorio *mild*, con modesta colestatici centrolobulare difficilmente passibili di evoluzione peggiorativa.⁵

Farmaci anti-tiroidei

Vi è da sottolineare che l'epatotossicità si osserva più frequentemente nei pazienti in trattamento con il propiltiouracile rispetto a quelli che assumono il metimazolo (27% vs 7%), è solitamente dose dipendente e su base idiosincrasica. Soprattutto per il metimazolo si manifesta più con una alterazione degli indici di colestatici che di citolisi e può perdurare anche per svariati mesi dopo l'interruzione del tireostatico.⁶ Molto raramente il quadro è così grave da portare a morte il paziente, anche quando non si può effettuare il trapianto.

Alterazioni tiroidee in corso di patologie epatiche

Nella evoluzione clinica della cirrosi, così come in moltissime altre malattie croniche, si concreta il qua-

Corrispondente: Marco Grandi, Area Medica, Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo, via F. Ruini 2, 41040 Sassuolo (MO), Italia.
Tel.: +39.0536.846111.
E-mail: m.grandi@ospedalesassuolo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M. Grandi et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:96-100

dro della *sick euthyroid syndrome* o *sindrome da bassa T₃*, tipica di soggetti malati cronici, ma anche acuti, lievi e/o gravi dal punto di vista sintomatologico, in cui l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide viene coinvolto più o meno pesantemente a seconda della maggiore o minore gravità della malattia, senza che tuttavia sia evidente alcuna patologia della tiroide. I livelli ormonali tiroidei si riducono, per prima la T₃ e, in caso di malattia prolungata e/o grave, anche la T₄, mentre l'ormone tireostimolante (TSH) resta basso o normale-basso e aumentano i livelli della reverse T₃ (rT₃), molecola metabolicamente inattiva. Non è dato di sapere se tale situazione abbia un significato *teleologico adattativo* (quello di proteggere l'organismo, debilitato da una malattia grave, nei confronti di un eccessivo catabolismo, inducibile in questi pazienti anche da livelli ormonali tiroidei normali) o esprima una sorta di meccanismo *mal-adattativo*, potendo questi cambiamenti ormonali, sia circolanti che a livello tissutale, contribuire al peggioramento della malattia.

I pazienti con epatite autoimmune o con cirrosi biliare primaria hanno un'incidenza di disfunzione tiroidea maggiore del previsto. Si può stimare che in queste due patologie autoimmuni la prevalenza delle disfunzioni tiroidee si aggiri fra il 10 ed il 15%, per arrivare fino al 25% nella steatosi epatica non alcolica; l'incidenza è invece complessivamente vicina ai 2-3 pazienti/100 persone-anno.⁷

Anche l'epatopatia alcolica è comunemente associata ad anomalie nei livelli di ormoni tiroidei circolanti, tra cui l'elevazione di T₄ e della globulina legante gli ormoni tiroidei ma con normali T₄ libero (fT₄) e TSH.

Quando vi sia l'associazione fra la tiroidite cronica autoimmune con una o più patologie autoimmuni dell'apparato gastrointestinale fra le quali sono annoverate, oltre che la gastrite autoimmune e la malattia celiaca, le epatopatie sovra citate, siamo nell'ambito nosografico della Sindrome autoimmune multipla tipo 3B.

Tutti gli aspetti che correlano la epatopatia da HCV, prima e durante il trattamento con interferone (IFN), con disfunzioni tiroidee saranno declinati a parte.

Patologie sistemiche che causano concomitanti alterazioni epatiche e tiroidee

Sono svariate le condizioni patologiche sistemiche che causano *infiltrazione* di vari organi con il risultato di una serie di patologie concomitanti epatiche e tiroidee. Fra queste vanno ricordate le neoplasie ematologiche quali il linfoma di Hodgkin ma anche la malattia da accumulo di ferro e l'amiloidosi, patologie tutte che possono presentarsi con alterazioni dei due organi.

Al pari, è utile rammentare che anche farmaci, quali l'amiodarone, la meflochina, la carbamazepina e alcuni fra gli antitumorali chemioterapici possono spesso causare concomitanti alterazioni epatiche e tiroidee.

Rapporti fra infezione da virus C, suo trattamento e disfunzioni della tiroide

Venendo ora a questo tema specifico, va sottolineato che il medesimo deve essere declinato in modo differenziato, dovendosi affrontare due tematiche fra loro diverse, seppur correlabili: l'infezione da HCV può indurre di per sé una disfunzione tiroidea o questa ultima è solo il risultato del trattamento con IFN?

A supporto epidemiologico dell'associazione *significativa* tra infezione da HCV e tireopatie vi è il rilievo di una elevata e decisamente superiore frequenza, rispetto alla popolazione *normale*, di positività autoanticorpale tiroidea nei pazienti infettati da HCV, che in alcune casistiche, seppure con una estrema eterogeneità di popolazione, raggiunge fino oltre il 30% dei pazienti.⁸⁻¹¹ Dati questi peraltro non avvalorati da altri autori.^{12,13}

A motivare il possibile meccanismo patogenetico inducente la tireopatia autoimmune da parte della infezione virale, sono state messe in campo svariate ipotesi fra le quali meritano di essere ricordate la possibile cross reattività tra antigeni virali e antigeni tireocitari sostenuta dalla omologia che alcune sequenze aminoacidiche delle proteine dell'HCV mostrano con quelle di antigeni tiroidei,¹⁴ l'alterata espressione di molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II da parte dei tireociti¹⁵ e l'effetto citopatico diretto esplicato dall'HCV a livello tiroideo.¹⁶

La più recente, sostenuta da Ferri, è quella di un circolo vizioso che la infezione da HCV indurrebbe a livello tireocitario con una iniziale up regulation dell'espressione e della secrezione tiroidea del CXCL10 capace di promuovere il reclutamento dei Th 1 linfociti, produttori dell'IFN γ e del *tumor necrosis factor* α , che agirebbero ancora a livello tireocitario sostenendo e perpetuando la secrezione di CXCL10 con il conseguente mantenimento della cascata immunitaria e quindi dell'effetto autoanticorpale e di quello clinico che da essa ne derivano.¹⁷

Sul piano clinico, questa positività autoanticorpale può esprimersi esclusivamente con la tipica alterazione strutturale ecograficamente oggettivabile in sede tiroidea, che delinea in modo patognomonico la tiroidite cronica autoimmune,¹⁸ oppure manifestarsi con un coesistente ipotiroidismo, soprattutto subclinico che pare essere la disfunzione più frequente, possibile fino a quasi il 10% di questi pazienti o al meno frequente ipertiroidismo.¹⁹

Ad ipotizzare infine che anche il tumore tiroideo (oltre all'epatocarcinoma e al linfoma non-Hodgkin), specificatamente l'istotipo papillare, potesse far parte della galassia sindromica correlata all'infezione da HCV sono stati ancora una volta autori italiani. Antonelli²⁰ nel 2002 riportò un'alta prevalenza di questa neoplasia in 139 pazienti con HCV (2,2%) confron-

tati con 835 soggetti di controllo omogenei per provenienza da zone carenti di iodio nei quali non fu riscontrato alcun tumore tiroideo. Montella²¹ ha confermato il dato riportando che, confrontati con 256 soggetti di controllo, l'*odds ratio* (OR) per neoplasia tiroidea nei pazienti infetti dal virus C è di 2,8 [95% intervallo di confidenza (CI) 1,2-6,3, P=0,01], decisamente inferiore a quella del cancro del fegato (OR=32,9, 95% CI 16,5-65,4, P<0,0001), ma non di tanto dissimile da quella del mieloma multiplo (OR=4,5, 95% CI 1,9-10,7, P=0,0004) e del linfoma non-Hodgkin (OR=3,7, 95% CI 1,9-7,4, P=0,0001). Sul piano patogenetico, la possibile spiegazione dell'oncogenicità tiroidea dell'HCV sarebbe indiretta, mediata dalla capacità del virus di interferire sul sistema immunitario con il risultato di eludere la naturale risposta di difesa nei confronti di quelle cellule che per svariati motivi evitano la propensione apoptotica e si incamminano invece verso quella della trasformazione neoplastica.²²

Le conseguenze del trattamento con interferone

Quanto riportato dagli altri colleghi in diversi capitoli di questa monografia mi esime dalla introduzione sull'IFN.

Per l'aspetto peculiare del danno tiroideo inducibile dal trattamento con l'IFN α (ma anche β) occorre ricordare i documentati effetti inibitori diretti sulla sintesi, il rilascio e il metabolismo degli ormoni tiroidei, ma nel contempo sottolineare che l'aspetto patogenetico preminente è quello relativo all'attivazione immunitaria che la citochina *deve* indurre per estrinsecare gli effetti terapeutici che si esplicano attraverso una serie di meccanismi, i principali dei quali sono: i) l'aumento dell'espressione degli antigeni del complesso MHC di classe I e delle molecole di adesione (ICAM, *etc.*) sui

tireociti; ii) l'aumento dell'attività dell'interleuchina 6, la polarizzazione Th1 e l'aumento dell'attività linfocitaria; iii) l'inibizione della sintesi della tireoglobulina, TPO, NIS nei tireociti.²³

La ribavirina, routinariamente associata a tutti i regimi con IFN, comporta un'azione sinergica nell'attivazione immunitaria, ma da sola non induce la comparsa di autoanticorpi tiroidei, potenziando invece la comparsa delle disfunzioni cliniche come emerge dalla Tabella 1 (ricavata da quanto riportato in una recente meta-analisi),²⁴ soprattutto in senso ipofunzionale.²⁵

Il punto critico è capire come l'attivazione generalizzata del sistema immunitario possa provocare un coinvolgimento organo-specifico della tiroide. È probabilmente necessario che per lo sviluppo di malattia tiroidea vi debba essere un substrato di predisposizione genetica per tireopatie autoimmuni.²⁶ Inoltre, sono considerati fattori di rischio per tireopatia in corso di terapia con IFN il sesso femminile, la presenza di anticorpi antitiroidei specie se a titolo elevato, l'età avanzata, la presenza all'ecografia di ecostruttura tiroidea ipoecogena, la familiarità per patologie tiroidee autoimmuni, una disfunzione tiroidea in corso di una precedente terapia con IFN e l'etnia asiatica.²⁷

È ormai ampiamente noto che nei pazienti infetti da HCV trattati con i regimi a base di IFN, pegilato e non, sia possibile da un lato la comparsa di una attività autoanticorpale non accompagnata da un correlato clinico-disfunzionale e dall'altro il manifestarsi del danno IFN correlato anche sul piano clinico. In estrema sintesi pur sottolineando che le variazioni del dosaggio dell'IFN così come la durata del suo trattamento, ma anche i criteri per la definizione subclinica o clinica della disfunzione tiroidea e la diversità dei metodi laboratoristici utilizzati nei vari studi, rendono non omogenei i risultati, è tuttavia possibile estrapolare i seguenti rilievi che caratterizzano il danno tiroideo da IFN: i) la comparsa del danno avviene di solito dopo 3-6 mesi di trattamento; ii) quello più comune,

Tabella 1. Sintesi dei dati della letteratura (al 2013) riguardanti gli effetti del trattamento con interferone α con o senza ribavirina sulla immunità e la funzione tiroidea in pazienti con epatopatia cronica correlata a virus C in monoterapia o in terapia combinata.

	Numero totale pazienti	% di pazienti con comparsa di AutoAc Anti tiroide durante il trattamento	% di pazienti con comparsa di disfunzione tiroidea durante il trattamento
IFN α in monoterapia*	1656	20,6 (1,9-47)	-
	16.019	-	2,7
IFN α in associazione ^o	1292	5,0 (0-33,3)	-
	3442	-	18,8

*Dati desunti da 31 studi; ^odati desunti da 25 studi: terapia di associazione con interferone (IFN) α (pegilato o no) + ribavirina (o levovirina). *Dati rielaborati da Kesavachandran et al., 2013.*²⁴

possibile fino a oltre il 30% dei pazienti trattati, è la comparsa di positività autoanticorpale tiroidea senza associata espressività disfunzionale;²⁸ iii) la comparsa di ipertiroidismo, sia da tiroidite *distruttiva*, sia quando è transitorio (alla stregua di quanto può accadere con l'amiodarone o nella tiroidite post partum), sia da malattia di Graves, si verifica fino al 3% dei trattati;²⁹ iv) l'insorgere di ipotiroidismo può accadere fino al 20%^{30,31} dei trattati, specie se con l'associazione con la ribavirina;²⁵ v) le varie espressioni del danno da IFN possono intercorrere in tempi diversi nello stesso paziente; vi) il dato relativo alla evoluzione di questo ventaglio patologico non è univoco: per alcuni, dopo alcuni mesi dalla sospensione dell'IFN vi è il completo ripristino sia laboratoristico che clinico,³¹ per altri invece l'inversione verso la normalità è solo parziale, in particolare per ciò che riguarda la persistenza autoanticorpale, possibile in maniera definitiva in oltre il 50% degli ex trattati; autoanticorpi che, anche se scomparsi possono, così come l'ipotiroidismo, ricomparire dopo molti anni;³¹ vii) se alla fine del trattamento permangono alti titoli di autoanticorpi tiroidei, vi è un rischio molto maggiore di sviluppare in seguito ipotiroidismo.³⁰

Per quanto sopra ricordato, in tutti i pazienti che necessitano di terapia con IFN, la funzione tiroidea andrebbe preventivamente valutata mediante dosaggio di TSH, fT4, fT3, andrebbe inoltre ricercata la positività o meno degli AbTPO, AbTg e TRAB e successi-

vamente sottoposta a follow-up con dosaggio del TSH e degli AbTPO ogni 2-3 mesi. Dopo la sospensione del trattamento è opportuno effettuare il controllo della funzione tiroidea fino a sei mesi.

Nella Tabella 2 sono sinteticamente ricordati i principali *passaggi* diagnostico - terapeutici che possono essere proposti nel management delle disfunzioni tiroidee IFN correlate.

Nulla di nuovo per la quota diagnostica che utilizza tutti gli accertamenti laboratoristico - ecografico - scintigrafici utilizzabili nella definizione degli stati funzionali tiroidea e nella sua identificazione eziopatogenetica.

Sul piano terapeutico, l'obiettivo primario è quello di riuscire a mantenere, magari dopo un periodo di sospensione, il trattamento con IFN che: i) nel caso di ipotiroidismo, può essere tranquillamente proseguito senza alcuna sosta; ii) ove compaia ipertiroidismo, va gestito in maniera differente a seconda della eziopatogenesi del medesimo e dell'entità clinica della disfunzione; iii) va proseguito, senza altra terapia se la tiroidite *distruttiva* è asintomatica, con l'*appoggio* del β -bloccante ove il quadro infiammatorio fosse clinicamente evidente; iv) va comunque sospeso a fronte di una forma particolarmente grave di ipertiroidismo tipo Graves, in attesa della sua eventuale risoluzione con terapia radiometabolica, che è la scelta alternativa al trattamento tireostatico classico (con possibile prosecuzione dell'IFN), spesso necessaria per il difficile compenso che si riesce ad ottenere con la prosecuzione dell'IFN.

Tabella 2. Come gestire le patologie tiroidee interferone correlate.

Patologia tiroidea	Elementi per la diagnosi	Trattamento consigliato	Trattamento antivirale (interferone)
Ipotiroidismo	TSH \uparrow	L-tiroxina	Va proseguito
<i>Tiroidite distruttiva</i>			
Asintomatica	TSH \downarrow fT4 \uparrow fT3 \uparrow Ecografia compatibile	Nessuna terapia	Proseguito se asintomatica o clinicamente controllata
Sintomatica	TSH \downarrow fT4 \uparrow fT3 \uparrow Ecografia compatibile	β -bloccante	Interrotto se clinicamente non controllata fino alla evoluzione in ipotiroidismo; quando si può tentare di riprenderlo
<i>Ipertiroidismo di Graves</i>			
Moderato	TSH \downarrow fT4 \uparrow fT3 \uparrow TSHRAb \uparrow Eco e/o scintigrafia compatibili	Tireostatici	Va proseguito
Grave	TSH \downarrow fT4 \uparrow fT3 \uparrow TSHRAb \uparrow Eco e/o scintigrafia compatibili	Trattamento radiometabolico	Va sospeso fino a eutioidismo ottenuto; poi si può tentare di riprenderlo

Bibliografia

1. Van Steenberg W, Fevery J, Wister A, et al. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology* 1989;9:314-21.
2. Vo"lzke H, Robinson DM, John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:5530-4.
3. Baker A, Kaplan M, Wolfe H. Central congestive fibrosis of the liver in myxedema ascites. *Ann Intern Med* 1972;77:927-9.
4. Thompson Jr P, Strum D, Boehm T, Wartofsky L. Abnormalities of liver function tests in tyrotoxicosis. *Mil Med* 1978;143:548-51.
5. Elias R, Dean DS, Barsness GW. Hepatic dysfunction in hospitalized patients with acute thyrotoxicosis: a decade of experience. *Endocrinology* 2012;3:1-6.
6. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2157-62.
7. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2009;29:1094-100.
8. Antonelli A, Ferri C, Pampana, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004;117:10-3.
9. Rodriguez-Torres M, Rios-Bedoya CF, Ortiz-Lasanta GA, et al. Thyroid dysfunction (TD) among chronic hepatitis C patients with mild and severe hepatic fibrosis. *Ann Hepatol* 2008;7:72-7.
10. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993;18:253-7.
11. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs. hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1445-8.
12. Boadas J, Rodriguez-Espinosa J, Enriquez J, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1995;22:611-5.
13. Metcalfe RA, Ball G, Kudesia G, et al. Failure to find an association between hepatitis C virus and thyroid autoimmunity. *Thyroid* 1997;7:421-4.
14. Martocchia A, Falaschi P. Amino acid sequence homologies between HCV polyprotein and thyroid antigens. *Intern Emerg Med* 2007;2:65-7.
15. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:1051-66.
16. Piszko P, Fleischer K, Simon K, Serafińska S. Endocrine disorders in HCV infection. *Przegl Epidemiol* 2006;60:707-14.
17. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol* 2015;7:327-43.
18. Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, Bojunga J. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008;10:897-902.
19. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, et al. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:26-34.
20. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:693-6.
21. Montella M, Crispo A, de Bellis G, et al. HCV and cancer: a case-control study in a high-endemic area. *Liver* 2001;21:335-41.
22. Okaiasu I, Fujiwara M, Hara Y, et al. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma: a study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 1995;76:2313-8.
23. Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon- α . *Am J Med* 1996;101:482-7.
24. Kesavachandran CN, Haamann F, Nienhaus A. Frequency of thyroid dysfunctions during interferon alpha treatment of single and combination therapy in hepatitis C virus-infected patients: a systematic review based analysis. *PLoS One* 2013;8:e55364.
25. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002;146:743-9.
26. Floreani A, Chiamonte M, Greggio NA, et al. Organ-specific autoimmunity and genetic predisposition in interferon-treated HCV-related chronic hepatitis patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:71-6.
27. Prummel MF, Laurberg P. Interferon- α and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:547-51.
28. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- α therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:635-42.
29. Wong V, Fu AX, George J, Cheung NW. Thyrotoxicosis induced by α -interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:793-8.
30. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. Long-term outcome of interferon- α -induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1925-9.
31. Sato K, Miyakawa M, Demura H. Reversible, extremely severe hypothyroidism in a patient with chronic hepatitis C treated with interferon- α . *Thyroid* 1996;6:249-52.

Neoplasie extraepatiche

Sirio Fiorino,¹ Andrea Domanico,² Esterita Accogli,² Daniele Borioni,³ Paolo Leandri¹

¹U.O. di Medicina Interna C, Ospedale Maggiore, Bologna; ²U.O. di Medicina Interna A, Ospedale Maggiore, Bologna; ³Medicina Interna, Bologna, Italia

Introduzione

Il virus C dell'epatite (HCV) costituisce un importante problema di salute pubblica a livello planetario, poiché si stima che più di 150 milioni di soggetti presentino una infezione cronica, causata da questo agente patogeno,^{1,2} sebbene la sua prevalenza vari ampiamente ed anche sostanzialmente a seconda delle aree geografiche e delle differenti etnie considerate. Il danno epatico persistente rappresenta una condizione ad alto rischio per lo sviluppo di cirrosi, carcinoma epatocellulare (HCC) ed insufficienza epatica.³ Sebbene il fegato rappresenti l'organo bersaglio principale dell'HCV, è ormai ben noto che questo microorganismo può essere coinvolto nella genesi di diverse condizioni patologiche extraepatiche, quali crioglobulinemia mista, porfiria cutanea tarda, glomerulonefrite membranoproliferativa, sindrome di Sjögren, tiroidite.⁴ Si ritiene che la stimolazione antigenica cronica di questo patogeno sulle popolazioni di linfociti B virus specifiche determini la produzione di anticorpi monoclonali o policlonali, con la formazione di immunocomplessi,⁵ la loro deposizione nei vasi della microcircolazione, l'attivazione del complemento ed il danno tissutale conseguente.^{4,5} Negli ultimi anni, comunque, osservazioni istologiche/molecolari ed epidemiologiche sembrano suggerire il possibile coinvolgimento di questo patogeno nella insorgenza di alcuni tipi di neoplasie extraepatiche. Negli ultimi anni, è stato suggerito che l'HCV può infettare organi e tessuti diversi dal fegato. In particolare, gli antigeni, il genoma e le sue forme intermedie di replicazione

sono state rilevate in numerose sedi extraepatiche come cuore,⁶ cistifellea,⁶ intestino,⁶ pancreas,⁶ ghiandole salivari,⁶ rene,⁷ cute,⁸ cavo orale⁹ e cellule periferiche del sangue, quali i neutrofili¹⁰ e i linfociti B e T.¹¹ Sulla base della associazione stretta, ormai ben riconosciuta, fra infezione persistente da HCV e sensibile incremento del rischio di sviluppare l'epatocarcinoma nei soggetti portatori,^{1,2} è stato suggerito che una correlazione ecologica stretta potrebbe esistere anche fra questo patogeno e la probabilità aumentata di sviluppare neoplasie in sedi extraepatiche. Pertanto, alcuni Autori hanno cominciato ad effettuare studi epidemiologici per valutare l'incidenza di alcuni tipi di neoplasie in aree geografiche del pianeta con diversa prevalenza di questo micro-organismo. Lo scopo di questa revisione della letteratura è quello di sintetizzare i dati fino ad ora disponibili sulla possibile relazione fra l'infezione da HCV ed il rischio aumentato di sviluppare tumori extraepatici. Pertanto, nel periodo compreso fra maggio e giugno 2015 è stata effettuata una ricerca sistematica, con l'impiego di due database (*MEDLINE* e *Cochrane Library*). Sono stati considerati i linfomi di Hodgkin e i linfomi non-Hodgkin, le neoplasie delle vie biliari, del rene, del pancreas, della tiroide, della mammella, del polmone, dello stomaco, del colon, della cute, del cavo orale e della prostata. Sono state utilizzate le seguenti parole chiave nella ricerca: 'hepatitis C virus', 'neoplasm/cancer/carcinoma/ tumor/malignancy', 'pancreatic-, kidney- or renal-, breast-, skin-, thyroid-, prostate-, mouth- or oral-, biliary ducts-, cholangio-, haematological-, lung-, stomach-, ed anche 'lymphomas', 'non-Hodgkin's lymphomas', 'Hodgkin's lymphomas'; e i seguenti tipi di studio: i) gli studi di coorte, quelli caso-controllo e quelli che comprendono serie di casi; ii) le ricerche pubblicate in inglese e con testo completo; iii) gli articoli dove sono stati arruolati almeno 15 pazienti. Non sono stati considerati gli editoriali, gli abstracts e i casi aneddotici. Sulla base di questi criteri predefiniti, sono state identificate e considerate nella revisione sistematica della letteratura le seguenti neoplasie: i) ematologiche (108 articoli e 6 reviews/meta-analisi); ii) vie biliari (36 articoli e 3 reviews/meta-analisi); iii) rene (8 articoli); iv) pancreas (9 articoli), 3 reviews/ meta-analisi; v) tiroide (7 articoli); vi) mammella (5 articoli); vii) polmone: (2 arti-

Corrispondente: Sirio Fiorino, U.O. di Medicina Interna C, Ospedale Maggiore, Largo Nigrisoli 2, 40100 Bologna, Italia.
Tel.: +39.051.6472379.
E-mail: sirio.fiorino@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright S. Fiorino et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:101-108

coli); viii) stomaco (2 articoli); ix) colon (3 articoli); x) cute/cavo orale (10 articoli); xi) prostata (4 articoli). Inoltre, è stata inserita una breve descrizione di ciascuno di questi tumori, se erano disponibili in letteratura almeno 5 lavori che studiassero la prevalenza dell'infezione da HCV in ciascun tipo di queste neoplasie.

Infezione da virus C e rischio di neoplasie ematologiche

Un numero consistente degli studi disponibili in letteratura hanno valutato la prevalenza dell'HCV nei pazienti affetti da diversi tipi di neoplasie di natura ematologica.¹²⁻¹⁷ Lo scopo, i criteri di inclusione, gli obiettivi, e la definizione dei soggetti arruolati come controlli variano ampiamente fra le diverse ricerche effettuate. La maggior parte degli studi, comunque è stata condotta in pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (NHL) di derivazione T-, *natural killer*- e B-linfocitaria.¹²⁻¹⁴ Negli ultimi anni è stata pubblicata nella letteratura scientifica un'ampia serie di dati che valutano la prevalenza del NHL in pazienti con infezione persistente da HCV. Tuttavia, una valutazione accurata e precisa dei risultati dei numerosi studi condotti in tutto il mondo richiede una attenta disamina di alcuni problemi di comparabilità fra le varie ricerche effettuate. Ad esempio, il sistema di classificazione dei NHL (classificazione *Working Formulation*, REAL o *World Health Organization*),¹⁵⁻¹⁷ la sensibilità e la specificità dei tipi di tests utilizzati per la valutazione della prevalenza dell'infezione da HCV nelle popolazioni considerate (ricerca degli anticorpi contro il virus con la metodica *enzyme-linked immunosorbent assay* o ELISA o RIBA di prima, seconda o terza generazione o del suo genoma con tecniche di diverse di reazione a catena della polimerasi o PCR), i criteri di inclusione/esclusione dei pazienti e dei soggetti di controllo differiscono notevolmente in questi studi a seconda dell'anno di inizio o dell'area geografica in cui questa ricerca è stata condotta.^{12,17} Tuttavia, l'ampio numero di ricerche condotte in diverse aree geografiche ed in popolazioni di etnie diverse può fornire una rappresentazione sufficientemente adeguata del potenziale ruolo dell'HCV sul rischio di sviluppare qualche istotipo di NHL. In particolare, l'infezione cronica di questo tipo di virus si associa ad un maggior rischio di sviluppo di alcuni tipi di NHL di derivazione B linfocitaria, quali il linfoma diffuso a grandi cellule B (con un odds ratio pari a 1,52 o 2,24 a seconda della ricerca),¹²⁻¹⁴ il linfoma della zona marginale della milza [con un *odds ratio* (OR) pari a 2,2 o a 2,47 a seconda degli studi]¹²⁻¹⁴ e il linfoma linfoplasmocitico (con un OR pari a 2,57) o quali il linfoma follicolare (con un OR pari a 1,88), con il linfoma di Burkitt (con un OR pari a 5,21).¹²⁻¹⁴ In sintesi, in accordo a sei meta-analisi condotte sull'argomento (Tabella 1), un rischio aumen-

tato di NHL è stato rilevato nei paesi che hanno una elevata prevalenza di infezione da HCV, quali la Spagna, l'Italia, nel Sud Europa, il Giappone e Taiwan in Asia, l'Egitto in Africa e in aree geografiche del Sud degli Stati Uniti, mentre questa associazione non è stata confermata in paesi che presentano una bassa prevalenza di infezione da HCV, quali il Regno Unito, la Germania, la Francia, la Danimarca nel Nord Europa o Canada e regioni del Nord America.^{12,17}

Virus dell'epatite C e rischio di colangiocarcinoma

Sulla base della localizzazione, il colangiocarcinoma che origina dal tratto biliare può essere classificato in due tipi principali: colangiocarcinoma intraepatico (CCI) ed extraepatico (CCE), a sua volta suddiviso in neoplasia duttale e peri-ilare.¹⁸ Questa classificazione è importante perché contribuisce a spiegare la differenza nella presentazione clinica, nella storia naturale e nel trattamento dei CCI e CCE. Al momento sono stati pubblicati studi che hanno riguardato popolazioni e aree geografiche diverse in tutto il mondo, sia in zone ad elevata prevalenza di questo tipo di tumore, come Cina, Corea, Giappone ed Egitto, sia in nazioni dove questa è relativamente bassa, come Italia, USA and Danimarca.¹⁸⁻²⁰ Questa ampia serie di dati, sintetizzati in 3 meta-analisi (Tabella 2), può dare una stima abbastanza rappresentativa della reale incidenza di questo tipo di neoplasia in tutto il mondo, anche se due elementi debbono essere considerati in questa valutazione.¹⁸⁻²⁰ In particolare, alcune di queste ricerche sono state condotte in nazioni, dove esiste una elevata prevalenza di altri agenti infettivi, che si associano ad un aumentato rischio di colangiocarcinoma, quali *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis*.^{18,19} Sono stati identificati 36 lavori, con differenti scopi, disegni, criteri di inclusione/esclusione. Sei sono stati condotti negli USA, 3 in Cina, 2 in Corea, 9 in Giappone, 4 in Thailandia, 3 in Italia, 1 in Egitto, 1 in Iran, 1 in Grecia ed altri 6 nel Nord Europa. L'infezione da HCV è stata riconosciuta essere associata come fattore di rischio per il CCI, ma non per il CCE in un grande numero di nazioni distinte nel mondo.¹⁹⁻²⁰

Virus dell'epatite C e rischio di neoplasie del pancreas

Fino a pochi anni addietro, non erano disponibili studi che valutassero il potenziale ruolo dell'HCV nello sviluppo del carcinoma del pancreas. Le possibili cause dello scarso numero di ricerche effettuate a questo scopo nel recente passato sono diverse. In particolare, la peculiare localizzazione in sede retro peritoneale di questo organo, con la conseguente difficoltà di studio,

Tabella 1. Caratteristiche delle meta-analisi, pubblicate in lingua inglese, che hanno valutato la associazione fra infezione da virus dell'epatite C e linfomi non-Hodgkin.

Autore	Rivista scientifica/ anno di pubblicazione	Titolo	Numero di studi inclusi nella meta analisi	Conclusioni principali	Fattori di comparazione considerati
Gisbert JP	Gastroenterology 2003	Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis	23	La prevalenza dell'HCV nei pazienti con B-NHL è approssimativamente più elevata del 15% di quella rilevata nella popolazione generale (1,5%) o nei pazienti con altre neoplasie ematologiche (2,9%) Questa osservazione suggerisce un ruolo dell'HCV nella eziologia del B-NHL	Età, sesso, fumo, etnia, quando disponibili
Matsuo K	Cancer Sci 2004	Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies	23	I soggetti con infezione persistente da HCV presentano un rischio aumentato di sviluppo del linfomi non-Hodgkin, sia a cellule B che a cellule T	Età e sesso, quando disponibili
Negri E	Int J Cancer 2004	B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review	15	La presenza di elevate prevalenze di Linfoma non-Hodgkin a cellule B è stata rilevata nell'Europa del Sud e dell'Est, in Giappone e negli Stati Uniti del sud, ma non in Europa del Nord o Centrale, nel Canada e nel nord degli Stati Uniti Il rischio di sviluppo di linfoma non-Hodgkin a cellule B era relativamente basso (variando da 2 a 4 volte) nella maggior parte degli studi Sebbene la percentuale dei casi di linfoma non-Hodgkin a cellule B, riconducibile all'HCV sia relativamente bassa (10% circa) anche nelle regioni con una elevata prevalenza di infezione da HCV nella popolazione generale ed estremamente bassa in altre nazioni	Età e sesso, quando disponibili
Dal Maso L	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006	Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies	18	Il rischio relativo è notevolmente aumentato per tutti i maggiori sottotipi di linfoma non-Hodgkin a cellule B e per i linfomi non-Hodgkin a cellule T La quota di linfomi non-Hodgkin, riconducibile all'infezione da HCV, varia notevolmente a seconda delle nazioni considerate e può essere considerata pari al 10% nelle aree, dove la prevalenza di HCV è elevata	Età e sesso, quando disponibili

Continua nella pagina seguente

la scarsa possibilità di rilevare le sue lesioni neoplastiche in fasi precoci e di ricercare gli antigeni o il genoma del virus nel tessuto, con le metodiche allora disponibili, hanno sicuramente contribuito a rallentare lo sviluppo di questo campo di ricerca.^{21,22} Comunque, dal 2008 in poi, sono stati condotti studi di coorte o caso-controllo

per valutare la possibile associazione fra infezione da HCV e rischio aumentato di sviluppare il carcinoma del pancreas. In particolare, due ricerche sono state effettuate in Cina, due negli USA, due in Australia, una in Svezia and una in Corea. Alcuni di questi studi, ma non altri, hanno confermato questa potenziale relazione.

Tabella 1. Segue dalla pagina precedente

Autore	Rivista scientifica/ anno di pubblicazione	Titolo	Numero di studi inclusi nella meta analisi	Conclusioni principali	Fattori di comparazione considerati
				Una associazione più debole di quella osservata per i linfomi non-Hodgkin fu trovata fra l'infezione da HCV ed il linfoma di Hodgkin	
de Sanjose S	Clin Gastroenterol Hepatol 2008	Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium	7	I risultati dello studio confermano la associazione fra l'infezione da HCV e sottotipi specifici di linfoma non-Hodgkin (linfoma diffuso a cellule B larghe, linfoma della zona marginale e linfoma linfoplasmacitico) Questo studio ha un potere statistico sufficiente per confermare questa associazione nelle popolazioni con bassa prevalenza di infezione da HCV	Età, sesso, nazione di residenza, sito di studio, area geografica, quando disponibili
Libra M	Int J Oncol 2010	Extrahepatic disorders of HCV infection: a distinct entity of B-cell neoplasia?	18 Revisione di studi italiana	I risultati dello studio confermano la associazione fra l'infezione da HCV e sottotipi specifici di linfoma non-Hodgkin a cellule B La prevalenza più elevate di anticorpi anti-HCV è stata osservata fra gli istotipi linfoplasmocitoide/ linfoplasmocitico/ immunocitoma, mentre la prevalenza più bassa è stata rilevata fra il linfoma a piccoli linfociti/leucemia linfocitica cronica Nel complesso, questi studi suggeriscono fortemente che i linfomi associati all'HCV possono essere una entità distinta ed una ulteriore caratterizzazione dei meccanismi tramite i quali l'infezione da HCV contribuisce allo sviluppo dei linfomi non-Hodgkin a cellule B può migliorare la loro diagnosi, classificazione e trattamento	Non disponibile

HCV, virus dell'epatite C; B-NHL, linfoma di Hodgkin a cellule B.

Sulla base di questi dati, sono state realizzate tre meta-analisi (Tabella 3).²¹⁻²³ In particolare, una di queste non ha rilevato alcuna associazione significativa dal punto di vista statistico fra HCV e rischio di carcinoma del pancreas, a causa del piccolo numero di studi disponibili in quel momento nella letteratura, sebbene sia stato documentato un valore borderline (rischio relativo=1,16 con 95% intervallo di confidenza fra 0,99 e 1,3),²¹ mentre le altre due hanno suggerito una associazione fra questo tipo di neoplasia e l'infezione da HCV.^{21,23} Comunque, la maggior parte degli studi considerati nelle tre meta-analisi è stata condotta in Cina o nelle regioni del Sud-Est asiatico, mentre le ricerche quindi i loro risultati si possono prevalentemente riferire a popolazioni di etnia orientale.²² Pertanto, può non essere corretto estendere queste conclusioni ad individui di differente origine etnica, poiché gli studi australiani e svedese, sono stati pubblicati fra la fine del 2013 e gli inizi del 2014 e, quindi, dopo la realizzazione delle meta-analisi.^{21,23}

Virus dell'epatite C e rischio di neoplasie della mammella

La ipotesi che alcuni virus possano essere coinvolti nella genesi del carcinoma della mammella²⁴ ha spinto alcuni autori a condurre studi epidemiologici per valutare la possibile associazione fra infezione da HCV e ri-

schio di sviluppare questo tipo di tumore.²⁵⁻²⁷ Al momento sono stati pubblicati cinque studi di coorte ed uno caso-controllo su questo argomento, due in Australia, uno negli USA, uno in Danimarca, uno a Taiwan e uno in Francia. Solo la ricerca condotta a Taiwan ha documentato la associazione fra infezione da HCV e rischio aumentato di sviluppare questo tipo di neoplasia,²⁶ mentre non sono disponibili meta-analisi su questo tema.

Virus dell'epatite C e rischio di neoplasie del rene

Già diversi anni addietro è stata riportata una relazione fra infezione da HCV e rischio aumentato di sviluppare patologie renali con gradi diversi di gravità. Questa osservazione ha contribuito a stimolare l'interesse per questo argomento.²⁷⁻³⁰ Complessivamente, sono disponibili in letteratura, al momento, quattro studi di coorte (due di questi sono stati realizzati in Australia, uno negli USA e uno in Svezia), uno caso-controllo (in Italia) e due serie di casi (uno negli USA e uno in Turchia). I risultati di queste ricerche non sono univoci, in particolare, uno studio di coorte, uno caso-controllo e uno studio con serie di casi hanno rilevato una associazione fra la infezione da HCV e un aumentato rischio di sviluppare neoplasie renali.²⁷⁻³⁰ Attualmente non sono invece disponibili meta-analisi su questo argomento.

Tabella 2. Caratteristiche delle meta-analisi, pubblicate in lingua inglese, che hanno valutato la associazione fra infezione da virus dell'epatite C e colangiocarcinoma.

Autore	Rivista scientifica/ anno di pubblicazione	Titolo	Numero di studi inclusi nella meta analisi	Conclusioni principali	Fattori di comparazione considerati
Shin HR	Cancer Sci 2010	Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors	11	L'infezione da HCV si associa ad un aumentato rischio di sviluppare il colangiocarcinoma, ma il suo possibile ruolo nello sviluppo di questo tumore richiede ulteriori ricerche	Non disponibile
Palmer WC	J Hepatol 2012	Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma	8	L'infezione da HCV si associa ad un aumentato rischio di sviluppare il colangiocarcinoma intra-epatico	Non disponibile
Zhou YM	BMC Cancer 2012	Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis	16	L'infezione da HCV si associa ad un aumentato rischio di sviluppare il colangiocarcinoma intra-epatico	Non disponibile

HCV, virus dell'epatite C.

Virus dell'epatite C e rischio di neoplasie della cute/cavo orale

Già alcuni anni addietro sono stati pubblicati alcuni studi che hanno valutato il rischio di sviluppare neoplasie della cute e del cavo orale in pazienti HCV positivi.³¹⁻³⁵ Una associazione fra carcinoma a cellule squamose del cavo orale ed infezione persistente da HCV è stata descritta già a partire dal 1995.³³ Una analogo relazione è stata suggerita già fra la fine degli anni '90 del secolo scorso ed i primi anni del 2000, nei soggetti con elevata prevalenza di anticorpi contro questo microorganismo e neoplasie della testa e del collo.³⁴ Successivamente, è stata riportata una elevata prevalenza di lichen planus orale in soggetti HCV positivi.^{31,32} La associazione fra infezione da HCV e lichen planus orale è stata confermata da tre meta-analisi, disponibili in letteratura. Fino ad oggi, sono stati pubblicati complessivamente 10 studi che riguardano questo tipo di dissociazione. Al momento non sono state pubblicate meta-analisi su questo tema.³¹⁻³⁵

Virus dell'epatite C e rischio di neoplasie della tiroide

A partire dal 1999, alcuni studi condotti in Italia hanno suggerito la esistenza di una associazione fra

infezione da HCV e rischio aumentato di carcinoma della tiroide.³⁶⁻³⁸ I dati relativi a questi studi sono riportati nel capitolo di Marco Grandi sulle malattie tiroidee potenzialmente correlate all'infezione da HCV.

Questi risultati non sono stati però confermati da ricerche disegnate allo scopo di valutare l'incidenza di tutti i tipi di neoplasie in pazienti HCV positivi, in confronto a soggetti senza infezione.³⁶⁻³⁷ Tali studi sono stati effettuati in aree geografiche e nazioni diverse dall'Italia, ma non hanno confermato una associazione fra infezione da HCV e rischio aumentato di sviluppare la neoplasia della tiroide,²⁷ come invece è emersa nel nostro Paese. Attualmente, non sono state pubblicate meta-analisi su questo argomento.

Discussione

Ormai da diversi anni, un'ampia serie di studi epidemiologici ha suggerito il coinvolgimento di diversi virus nella carcinogenesi umana. In particolare, l'HCV è stato riconosciuto come uno dei fattori causali nella insorgenza dell'HCC.^{1,2} Comunque, sebbene il fegato sia il principale bersaglio di questo patogeno, il suo tropismo per questo organo non è esclusivo. Infatti, il genoma e/o gli antigeni di questo micro-organismo sono stati rilevati in diversi siti extra-epatici. Queste osservazioni hanno suggerito la possibilità che l'infezione

Tabella 3. Caratteristiche delle meta-analisi disponibili, pubblicate in lingua inglese, che hanno valutato la associazione fra infezione da virus dell'epatite C e cancro del pancreas.

Autore	Rivista scientifica/ anno di pubblicazione	Titolo	Numero di studi inclusi nella meta-analisi	Conclusioni principali	Fattori di comparazione considerati: diabete/alcool/sigarette
Fiorino S	Pancreatology 2013	Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: a systematic review and meta-analysis	3	Nessuna relazione significativa fra la positività ad HCV e rischio aumentato di sviluppare l'adenocarcinoma pancreatico, sebbene un valore borderline è stato rilevato in questa comparazione: RR=1,16 (95%CI: 0,99-1,3)	Y/Y/Y
Xing S	Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013	Chronic hepatitis virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis	7	Più elevato rischio di sviluppare l'adenocarcinoma pancreatico nei pazienti HCV positivi: RR=1,21 (95%CI: 1,02-1,44)	Y/Y/Y
Xu JH	World J Gastroenterology 2013	Hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies	5	Più elevato rischio di sviluppare l'adenocarcinoma pancreatico nei soggetti con infezione da HCV: RR=1,26 (95%CI: 1,03-1,5)	Y/Y/Y

HCV, virus dell'epatite C; RR, rischio relativo; CI, intervallo di confidenza; Y, sì.

cronica da HCV possa associarsi ad un rischio aumentato di sviluppare neoplasie anche in organi diversi dal fegato. La presente revisione ha avuto lo scopo di sintetizzare i dati fino ad ora disponibili in letteratura su questa possibile relazione. Per alcune di queste associazioni i dati epidemiologici sembrano piuttosto convincenti, ad esempio per alcuni tipi di NHL o per il carcinoma delle vie biliari e del pancreas, mentre per altre i risultati delle osservazioni non sono univoci o sono disponibili solo pochi studi ed ulteriori ricerche saranno necessarie per confermare o meno queste possibili relazioni (carcinoma del rene, della mammella, della tiroide, della cute e del cavo orale). Tuttavia, l'assenza di queste evidenze può essere solo apparente e devono essere considerati alcuni elementi, che possono potenzialmente limitare queste conclusioni. Una serie di ricerche è rappresentata da studi di coorte retrospettivi. Questi trials, sebbene siano dotati di un adeguato potere statistico e di una adeguata durata, sono retrospettivi e l'uso di dati amministrativi, raccolti in modo routinario, dai registri che raccolgono i dati epidemiologici nazionali, può contribuire a limitare il valore delle conclusioni ottenute. Una tale modalità di ottenimento dei dati può esporre a possibili errori od omissioni nel riportare la diagnosi e/o i codici classificativi del tipo di neoplasia o della infezione virale. È inoltre da sottolineare il fatto che in alcune nazioni i registri epidemiologici riportino i dati solo di una parte della popolazione e non di quella complessiva. Anche gli studi patogenetici disponibili suggeriscono dati interessanti per comprendere l'eventuale ruolo di HCV nella genesi non solo dell'HCC, ma anche delle neoplasie extraepatiche. Come già ampiamente dimostrato per il fegato, questo patogeno potrebbe promuovere una infiammazione persistente nei tessuti degli organi, dove è stata dimostrata la presenza dei suoi antigeni o del suo genoma, inducendo la loro trasformazione neoplastica, come risultato del rimodellamento strutturale. Inoltre, l'infezione da HCV si associa ad un rischio aumentato di sviluppare iperglicemia, iperinsulinismo e diabete di tipo 2, condizioni che stimolano la crescita e la proliferazione delle cellule, e inducono la riduzione dell'apoptosi. Pertanto, saranno necessarie ulteriori ricerche epidemiologiche, condotte in differenti aree geografiche e dotate di un'adeguata numerosità del campione, insieme a studi patogenetici per chiarire definitivamente l'effettivo contributo di HCV, da solo o in associazione ad altri possibili fattori di rischio come fumo, alcool, iperinsulinemia o diabete nei processi di carcinogenesi extraepatica.

Bibliografia

- Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45-57.
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:2436-41.
- Younossi ZM, Kanwal F, Saab S, et al. The impact of hepatitis C burden: an evidence-based approach. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;3:518-31.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
- Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-73.
- Yan FM, Chen AS, Hao F, et al. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2000;6:805-11.
- Sansonno D, Lauletta G, Montrone M, et al. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin Exp Immunol* 2005;140:498-506.
- Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, et al. Detection of hepatitis C virus replication by In situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology* 2000;32:97-103.
- Carrozzo M, Quadri R, Latorre P, et al. Molecular evidence that the hepatitis C virus replicates in the oral mucosa. *J Hepatol* 2002;37:364-9.
- Crovatto M, Pozzato G, Zorzi F, et al. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C virus-infected patients are replication sites of the virus. *Haematologica* 2000;85:356-61.
- Zignego AL, Macchia D, Monti M, et al. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992;15:382-6.
- Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;125:1723-32.
- Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2078-85.
- de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:451-8.
- Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, et al. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 2004;95:745-52.
- Libra M, Polesel J, Russo AE, et al. Extrahepatic disorders of HCV infection: a distinct entity of B-cell neoplasia? *Int J Oncol* 2010;36:1331-40.
- Negri E, Little D, Boiocchi M, et al. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review. *Int J Cancer* 2004;111:1-8.
- Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012;57:69-76.
- Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of

- cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci* 2010;101:579-85.
20. Zhou Y, Zhao Y, Li B, et al. Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012;12:289.
 21. Xu JH, Fu JJ, Wang XL, et al. Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol* 2013;19:4234-41.
 22. Fiorino S, Chili E, Bacchi-Reggiani L, et al. Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2013;13:147-60.
 23. Xing S, Li ZW, Tian YF et al. Chronic hepatitis virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:575-83.
 24. Yasui Y, Potter JD, Stanford JL, et al. Breast cancer risk and "delayed" primary Epstein-Barr virus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:9-16.
 25. Larrey D, Bozonnat MC, Kain I, et al. Is chronic hepatitis C virus infection a risk factor for breast cancer? *World J Gastroenterol* 2010;16:3687-91.
 26. Su FH, Chang SN, Chen PC, et al. Association between chronic viral hepatitis infection and breast cancer risk: a nationwide population-based case-control study. *BMC Cancer* 2011;11:495.
 27. Amin J, Gidding H, Gilbert G, et al. Hepatitis C prevalence-a nationwide serosurvey. *Commun Dis Intell Q Rep* 2004;28:517-21.
 28. Budakoglu B, Aksoy S, Arslan C, et al. Frequency of HCV infection in renal cell carcinoma patients. *Med Oncol* 2012; 29:1892-95.
 29. Gonzalez HC, Lamerato L, Rogers CG, Gordon SC. Chronic hepatitis C infection as a risk factor for renal cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2015;60:1820-4.
 30. Gordon SC, Moonka D, Brown KA, et al. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1066-73.
 31. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol* 2004;40:77-83.
 32. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med* 2000;29:259-66.
 33. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, et al. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. *J Oral Pathol Med* 1995;24:354-60.
 34. Nobles J, Wold C, Fazekas-May M, et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis C virus in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2004;114:2119-22.
 35. Su FH, Chang SN, Chen PC, et al. Positive association between hepatitis C infection and oral cavity cancer: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2012;7:e48109.
 36. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:693-6.
 37. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid* 2007;17:447-51.
 38. Montella M, Pezzullo L, Crispo A, et al. Risk of thyroid cancer and high prevalence of hepatitis C virus. *Oncol Rep* 2003;10:133-6.

Sarcoidosi e malattie polmonari

Alfonso Zuccoli,¹ Nadia Corcione,² Vincenzo Nuzzo¹

¹U.O.C. di Medicina Interna, Ospedale S. Gennaro, ASL Napoli 1 Centro; ²Malattie dell'Apparto Respiratorio, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italia

Introduzione

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria cronica, a coinvolgimento sistemico, caratterizzata dalla presenza di granulomi epitelioidi tipicamente non caseificanti negli organi affetti, che rientra nel gruppo delle malattie polmonari parenchimali diffuse (*diffuse parenchymal lung disease*) di tipo granulomatoso e ad eziologia ignota.¹ La malattia ha un'incidenza, che varia a seconda dell'età (specialmente giovani adulti tra 20 e 40 anni e donne oltre i 50 anni), del sesso (leggera prevalenza in quello femminile) e dell'origine geografica (elevata prevalenza nel Nord Europa e fra gli afro-americani), stimata in circa 1/6300 negli uomini e 1/5300 nelle donne.

Collegare l'ampissima varietà di manifestazioni cliniche al complesso processo immunopatologico che determina la malattia, rappresenta di per sé un ostacolo considerevole alla identificazione di un agente eziologico della sarcoidosi.² Benché lo studio ACCESS (*a case control etiologic study of sarcoidosis*), disegnato per individuare quattro cause maggiori (genetica, ambientale, infettiva e disimmune) non abbia fatto individuare una eziologia definita,³ sono comunque note forti associazioni tra sarcoidosi e fattori genetici (polimorfismi dei geni HLA, *tumor necrosis factor*, citochine e *toll-like receptors*),^{4,5} agenti infettivi (bioaerosol microbici: *Mycobacterium*, *Propionibacterium*, Epstein-Barr virus),⁶⁻⁸ ed esposizioni ambientali (polveri organiche ed inorganiche, nanoparticoli di metalli e minerali ambientali). Verosimilmente, l'esposizione ad un antigene tutt'ora non identificato innesca nel tessuto colpito una risposta infiammatoria esuberante al-

tamente specifica che culmina nella formazione del granuloma. Dal punto di vista istologico, il granuloma presenta un'area compatta centrale formata da macrofagi e cellule epitelioidi, talvolta fuse a formare cellule multinucleate giganti tipo Langhans, e da linfociti attivati CD4+ (Th1), circondati da un vallo di linfociti CD8+ e di macrofagi con attività di cellule presentanti l'antigene; con l'evoluzione della lesione, la componente linfocitaria tende a diminuire e i granulomi vengono progressivamente sostituiti da tessuto fibroso.

Sarcoidosi, infezione da virus dell'epatite C e terapia con interferone

L'associazione tra sarcoidosi ed epatite C (HCV) è ad oggi poco indagata. Benché varie evidenze suggeriscano in particolare una associazione tra terapia antivirale e comparsa della malattia (Figure 1 e 2),⁹ pochi sono i report presenti in letteratura. Attualmente, il regime terapeutico con interferone (IFN) α +ribavirina rappresenta lo *standard of care* per il trattamento della epatite C. Nel 1987, Abdi e Colleghi descrissero il primo caso di sarcoidosi polmonare in un paziente trattato con IFN- β per un carcinoma renale;¹⁰ da allora, sono stati riportati numerosi casi di sarcoidosi in corso di terapia con IFN per plurime patologie (carcinoma renale, neoplasie ematologiche ed epatite virale). Il sistema IFN è un complesso di proteine neosintetizzate ed escrete dalle cellule dell'organismo in risposta a stimoli esterni, la cui attività determina oltre che un blocco della replicazione dei virus, anche la regolazione di numerosissime attività del sistema immunitario, soprattutto in senso di attivazione della risposta cellulare Th1-mediata, a sua volta fortemente coinvolta nella patogenesi della sarcoidosi, come sopra citato.¹¹⁻¹³ L'interessamento degli organi in corso di terapia con IFN α per epatite C è stato descritto, fra gli altri, a carico di polmoni, cute, sistema nervoso centrale e periferico e muscoli scheletrici. La risoluzione della sarcoidosi in questi pazienti si ottiene talvolta spontaneamente, senza necessità di terapia immunosoppressiva; in altri casi, l'interferone viene invece sospeso con susseguente risoluzione della sarcoidosi nell'arco di alcuni mesi. In altri casi ancora, i pazienti vengono trattati con corticosteroidi per via

Corrispondente: Alfonso Zuccoli, U.O.C. di Medicina Interna, Ospedale S. Gennaro, ASL Napoli 1 Centro, via S. Gennaro Dei Poveri 25, 80136 Napoli, Italia.
Tel.: +39.339.4998803.
E-mail: alfonso.zuccoli@virgilio.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Zuccoli et al., 2016
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2016; 4:109-111

orale, ottenendo una rapida risoluzione della sarcoidosi. Tuttavia, dal momento che gli steroidi stessi aumentano il numero di copie di HCV nel sangue (sia *in vivo* che *in vitro*), tale opzione dovrebbe essere prima attentamente valutata con un'analisi del rapporto rischio/beneficio. Come emerge dallo Studio di Ramos-Casals e Colleghi, sembra comunque che l'utilizzo di prednisone a basse dosi (<0,5 mg/kg/die) per il trattamento della sarcoidosi non si associ a significative variazioni né dei livelli di HCV RNA plasmatici né degli indici di funzionalità epatica.¹⁴ Si consideri comunque che la relativamente frequente coesistenza di sarcoidosi ed epatite C in pazienti non sottoposti a terapia antivirale, ha indotto numerosi Autori ad ipotizzare che l'infezione da HCV sia in grado di per sé di indurre la comparsa della sarcoidosi. In questi pazienti, i granulomi tendono meno frequentemente a localizzarsi a livello cutaneo, mentre il caratteristico eritema nodoso è di frequente osservazione in pz con sarcoidosi triggerata dalla terapia con interferone. Dal punto di vista eziopatologico, come osservato da Bonnet *et al.*,¹⁵ è possibile ipotizzare che la disregolazione del complesso network di citochine/chemochine indotta dall'infezione del virus dell'epatite C sia in grado di innescare in soggetti geneticamente predisposti in milieu infiammatorio caratterizzato da una marcata attivazione linfocito-macrofagica, di cui i granulomi sarcoidei rappresentano l'espressione.

Si ricordi inoltre che, oltre alla associazione con la sarcoidosi, il trattamento con interferone pegilato per l'epatite C può determinare, anche se in meno dell'1% dei casi,¹⁶ tossicità polmonare anche fatale, sia attraverso un meccanismo diretto di danno polmonare che

attraverso un meccanismo immuno-mediato. Le presentazioni clinico-radiologiche includono la polmonite interstiziale acuta, la bronchiolite obliterante-polmonite organizzativa, pleurite con versamento e riesacerbazioni di asma bronchiale. Benché la discontinuazione del trattamento appaia l'unico vero presidio efficace per la risoluzione delle suddette manifestazioni, il ricorso agli steroidi è il più delle volte necessario.¹⁷

La possibilità che altre malattie dell'apparato respiratorio possano essere correlate all'infezione da HCV si basa su poche segnalazioni, in linea di massima non sufficienti per far esprimere opinioni definitive.

Nelle linee guida 2003 dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)¹⁸ sono ricordati lavori giapponesi che descrivono una frequenza più elevata, rispetto ai controlli, dei marcatori di HCV nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (FPI)^{19,20} e alterazioni della componente cellulare del liquido di lavaggio broncoalveolare, potenzialmente indicative di un'alveolite correlata all'infezione virale.²¹

Bombardieri *et al.* hanno descritto casi di alveolite emorragica in pazienti con crioglobulinemia mista (CM) essenziale negli anni precedenti la scoperta del virus.²²

Ferri *et al.* hanno successivamente confermato il rilievo aneddotico di casi di FPI in pazienti con CM e in pazienti con infezione da HCV senza crioglobulinemia.²³ Quasi sempre l'impegno polmonare nella CM è caratterizzato da un'alveolite subclinica, che può evolvere in qualche caso in una FPI clinicamente evidente. Viene perciò ipotizzato che anche altri casi di FPI associata all'infezione da HCV possano essere dovuti a una sottostante CM.²³

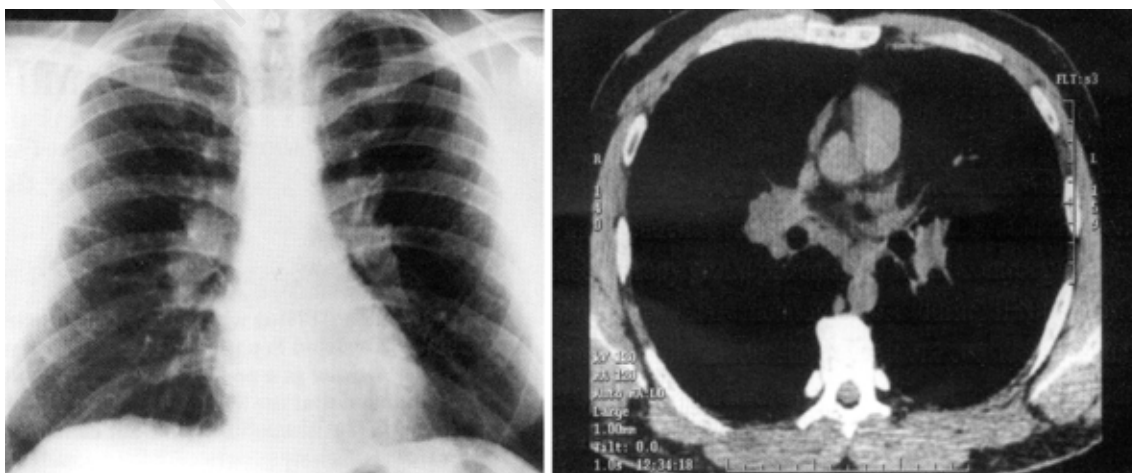


Figura 1. Radiografia del torace e tomografia del torace ad alta risoluzione dopo 9 mesi di terapia con interferone- α 2b e ribavirina (riprodotta da Salvio *et al.*, 2004⁹ con permesso).

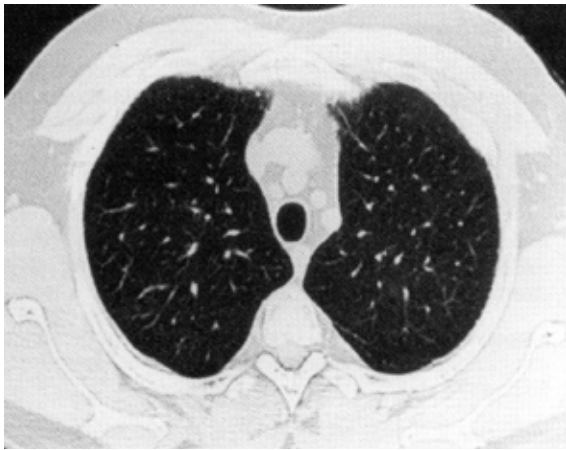


Figura 2. Tomografia del torace ad alta risoluzione 4 mesi dopo sospensione della terapia con interferone- α 2b e ribavirina e inizio della terapia con prednisone (riprodotta da Salvio et al., 2004⁹ con permesso).

Bibliografia

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
2. Saidha S, Sotirchos ES, Eckstein C. Etiology of sarcoidosis: does infection play a role? *Yale J Biol Med* 2012; 85:133-41.
3. Semenzato G. ACCESS: a case control etiologic study of sarcoidosis. *Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:83-6.
4. Smith G, Brownell I, Sanchez M, Prystowsky S. Advances in the genetics of sarcoidosis. *Clin Genet* 2008;73: 401-12.
5. Grunewald J. Review: role of genetics in susceptibility and outcome of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:380-9.
6. Alavi HA, Moscovic EA. Immunolocalization of cell-wall-deficient forms of *Mycobacterium tuberculosis* complex in sarcoidosis and in sinus histiocytosis of lymph nodes draining carcinoma. *Histol Histopathol* 1996;11:683-94.
7. Hanngren A, Odham G, Eklund A, et al. Tuberculoesteric acid in lymph nodes from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1987;4:101-4.
8. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007;30:508-16.
9. Salvio A, Mormile M, Giannattasio F, et al. Pulmonary sarcoidosis during interferon therapy: a rare or underestimated event? *Ann Ital Med Int* 2004;19:58-62.
10. Abdi EA, Nguyen GK, Ludwig RN, Dickout WJ. Pulmonary sarcoidosis following interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1987;59:896-900.
11. Schattner A. Interferons and autoimmunity. *Am J Med Sci* 1988; 295:532-44.
12. Brinkmann V, Geiger T, Alkan S, Heusser CH. Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4 + T cells. *J Exp Med* 1993;178: 1655-63.
13. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305:429-34.
14. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine* 2005;84:69-80.
15. Bonnet F, Morlat P, Dubuc J, et al. Sarcoidosis-associated hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2002;47:794-6.
16. Midturi J, Sierra-Hoffman M, Hurley D, et al. Spectrum of pulmonary toxicity associated with the use of interferon therapy for hepatitis C: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2004;39:1724-9.
17. Hegade VS, Sood R, Saralaya D, Moreea S. Pulmonary complications of treatment with pegylated interferon for hepatitis C infection-two case reports. *Ann Hepatol* 2013;12:629-33.
18. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Le manifestazioni extraepatiche del virus dell'epatite C: inquadramento e gestione clinica. Roma: AISF; 2003.
19. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Res Dis* 1992;146:266-8.
20. Ohta K, Ueda T, Ngal S, et al. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis-is hepatitis C virus involved? *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993;31:32-5.
21. Kubo K, Yamaguchi S, Fujimoto K, et al. Bronchoalveolar lavage fluid findings in patients with chronic hepatitis C infection. *Thorax* 1996;51:312-4.
22. Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, et al. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 1979;66:748-56.
23. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, et al. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1997;36:360-5.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la Rassegna (*Review*): i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredata da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncifcrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via G. Belli 7
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1751762
F. +39.0382.1750481



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via Belli 7 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via G. Belli 7, 27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Publicato: marzo 2016.

