

VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA ED INFEZIONE DA HCV

Dr. Ciro MANZO

**Responsabile Ambulatorio di Medicina Interna e
Servizio di Reumatologia ex Ospedale “Mariano
Lauro” – Sant’Agnello (NA)**

La possibilità che in corso di infezione da virus possa comparire un’ulcera cutanea non è affatto infrequente.

Spesso (ma non solo !) l’ulcera cutanea rappresenta un’ulcera vasculitica la cui formazione è secondaria alla formazione delle c.d. “Crioglobuline”.

CHE COS’ E’ LA CRIOGLOBULINA ?

La crioglobulina (Crio-) è una immunoglobulina (di classe IgG oppure IgM) che ha la caratteristica di precipitare a basse temperature (< 37° C) e di ritornare in soluzione a temperature > 37 °.

A seconda della natura mono- oppure policlonale della Crio-, si distinguono classicamente tre tipi di Crio- :

TIPO 1 : Crio- solo monoclonale

TIPO 2 : Crio- mono e policlonale

TIPO 3 : Crio- solo policlonale.

Nel 1992 il gruppo di Musset ha descritto un 4° tipo di Crio- indicato come variante 2- 3 (IgM oligoclonale – IgG policlonale) ed interpretato come il risultato di una possibile transizione della Crio- dal tipo 3 al tipo 2.

QUALI SONO I RAPPORTI TRA CRIO- ED INFEZIONE DA VIRUS C ?

Il virus epatitico C (HCV) costituisce l'agente etiologico di almeno l' 80% delle forme di Crio- di tipo 2 (assai meno frequentemente può costituire causa di Crio- di tipo 3).

Questa specifica forma di Crio- di tipo 2 era denominata in passato "Crioglobulinemia mista essenziale (CME)". Attualmente la diagnosi di CME andrebbe riservata esclusivamente alle forme ad etiologia ancora ignota.

E' da sottolineare il concetto che una Crio- di tipo 2 non è esclusiva dell'HCV, potendo osservarsi anche in corso di neoplasie (quali la Macroglobulinemia di Waldentrom) o di altre malattie infettive.

In alcuni studi più del 50% dei pazienti con infezione da HCV presenta Crio-. Spesse volte i livelli di Crio- sono bassi, con un criocrito quasi mai superiore al 10%. Spesse volte la presenza di

Crio- è un dato esclusivamente laboratoristico, in assenza di apparenti manifestazioni cliniche correlate.

Più in generale, nella Crio-HCV la quantità di Crio circolanti correla debolmente con la gravità delle manifestazioni cliniche.

COME FA L' HCV A DETERMINARE LA FORMAZIONE DELLE CRIOGLOBULINE ?

Il virus C è spiccatamente linfotropo ed in particolare è in grado di infettare cellule linfatiche di tipo B sia periferiche che midollari.

Le cause che spingono l'infezione da HCV ad imboccare la "via linfatica" sono complesse ed ancora oggetto di svariate ipotesi di lavoro.

Il filone di ricerca più consolidato focalizza l'attenzione sull'attivazione, attraverso meccanismi di riarrangiamento genico, di meccanismi anti-apoptosici con la conseguenza di favorire la sopravvivenza e la proliferazione dei cloni linfocitari B infettati dall'HCV. La proliferazione B- linfocitaria è alla base della produzione dei vari autoanticorpi ed immunocomplessi, tra cui le Crio-

COME FA LA CRIO- A DETERMINARE LA FORMAZIONE DI UN' ULCERA CUTANEA ?

La precipitazione della Crio- a basse temperature determina la formazione di immunocomplessi con attivazione preferenziale della via alterna del

complemento >>vasculite >>occlusione dei piccoli vasi >>ulcera.

La vasculite crio- coinvolge i vasi del microcircolo. Istologicamente si tratta di una vasculite leucocitoclastica.

La formazione dell'ulcera vasculitica è preceduta e/o accompagnata da altre manifestazioni cutanee quali la porpora palpabile ed il fenomeno di Raynaud.

Sia l'ulcera che la porpora sono tipicamente localizzate agli arti inferiori, ma in soggetti allettati a permanenza possono localizzarsi anche a livello sacrale e/o dorsale.

La *PORPORA PALPABILE* rappresenta la manifestazione cutanea più frequente della Crio- : in alcune casistiche viene riportata con una frequenza pari al 100%. La palpabilità della porpora è dovuta ai fenomeni di stravasamento cellulare



La frequenza dell'ulcera cutanea da vasculite crio- è invece nettamente inferiore : nelle casistiche più numerose, non supera il 13 - 16 %.



ESISTONO MANIFESTAZIONI EXTRA-CUTANEE IN CORSO DI CRIO- HCV ?

Si. Le più frequenti sono rappresentate dalla astenia e dalle artralgie.

L' **ASTENIA** può essere di entità tale da interferire significativamente con le abituali attività lavorative del paziente.

Le **ARTRALGIE** hanno carattere per lo più simmetrico e non migrante ; interessano prevalentemente le grosse articolazioni.

Meno frequentemente si tratta di artriti franche. Tuttavia, quando esse sono presenti, per la concomitante positività del Fattore Reumatoide, pongono delicati problemi di diagnosi differenziale con l'Artrite Reumatoide.

La triade **ASTENIA-PORPORA- ARTRALGIE** (nota in letteratura come Triade di Meltzer-Franklin) deve fortemente far sospettare una Crio-
Un'ulcera cutanea associata a tale triade deve far porre il forte sospetto diagnostico (salvo prova contraria) di ulcera vasculitica da Crio-

Meno frequente è l'interessamento del SNP con quadri di neuropatia e del rene (con quadro di glomerulonefrite membrano-proliferativa).

L'interessamento renale è di solito tardivo e compare a molti anni di distanza dalle prime manifestazioni della Crio- Condiziona pesantemente la prognosi ed anche l'approccio terapeutico (vedi Terapia). Non sempre esiste un rapporto tra l'entità delle manifestazioni laboratoristiche e la gravità della nefropatia : in altre parole, una modesta proteinuria associata ad ematuria non esclude la presenza di una glomerulonefrite attiva.

La neuropatia si presenta, per lo più, con il quadro clinico della mononeuropatia multipla a carattere recidivante ed aggiuntivo. Si tratta di neuropatie sensitivo-motorie le cui manifestazioni possono, paradossalmente, aggravarsi durante la terapia interferonica.

ESISTE UNA RELAZIONE TRA CRIO- E DANNO EPATICO DA HCV ?

No. La comparsa di Crio- in paziente con infezione cronica da HCV non si accompagna necessariamente a danno epatico.

In alcune statistiche italiane, una percentuale variabile dal 25 al 50% di pazienti con Crio-HCV non presenta alcuna evidenza (né laboratoristica né istologica) di danno epatico.

E' POSSIBILE CHE LA CRIO- SIA DOVUTA ALL' HCV ANCHE SE LA RICERCA DEGLI ANTI-HCV SIA NEGATIVA ?

Si. L' AISF (Associazione Italiana Studio Fegato) raccomanda la ricerca dell' HCV-RNA in soggetti con Crio- e negatività degli anti-HCV.

Ciò perché le manifestazioni crio- possono comparire durante il c.d. "periodo finestra" (e cioè in quel periodo – che può durare fino a due mesi – compreso tra l'esposizione al virus e la determinabilità di anticorpi nel siero) oppure perché trattasi di paziente immunodepresso.

Invero, la regola generale vuole che la comparsa della Crio- e delle manifestazioni correlate rappresenti un evento per solito tardivo nella storia naturale dell'infezione da HCV.

QUALI DATI DI LABORATORIO SONO UTILI ?

Logicamente, la ricerca ed il riscontro delle Crio- è fondamentale per la diagnosi.

La funzionalità epatica – come già accennato – può essere perfettamente rispettata.

Anche il quadro proteico può essere normale. In particolare, è da tener presente che la normalità delle gammaglobuline (e/o l'assenza di ipergammaglobulinemia) può essere soltanto apparente : molte volte, infatti, nel soggetto con Crio- la ripetizione del QPE a "freddo" evidenzia la presenza di una ipergammaglobulinemia assente nel QPE "standard".

Pressochè costanti sono inoltre una positività del Reuma test ed un abbassamento del C4 (con C3 nella norma).

La positività del Reuma test è legata alla stimolazione di cloni B- linfocitari che producono il fattore reumatoide ; l'abbassamento del C4 è dovuto ad un iperconsumo dello stesso secondario ad un'attivazione preferenziale della via alterna del complemento indotta dagli immunocomplessi contenenti la Crio-

La comparsa di proteinuria (eventualmente associata ad ematuria) deve far sospettare una nefropatia Crio- e stimolare l'attivazione di indagini specifiche, ivi inclusa la biopsia renale.

Evidentemente, in caso di epatopatia gli indici di funzionalità epatica sono più o meno seriamente alterati.

LA DETERMINAZIONE DELLE CRIOGLOBULINE

In considerazione delle peculiari caratteristiche chimico-fisiche delle Crio-, la loro determinazione deve avvenire secondo un preciso protocollo, standardizzato a livello internazionale.

Ed infatti non infrequentemente la ricerca delle Crio- può dare un esito falsamente negativo dovuto al mancato rispetto delle norme "termiche".

Il sangue deve essere prelevato con ago e siringa riscaldati e raccolto in una provetta riscaldata a 37°C e lasciato coagulare in termostato alla stessa temperatura.

Dopo centrifugazione, il siero viene tenuto in tubo di Wintrobe a +4°C per almeno 72 ore. E' da tener

tuttavia presente che in alcuni casi, la precipitazione delle Crio- avviene dopo una settimana .

LA CONTA DELLE PIASTRINE

E' di solito nella norma.

Può essere tuttavia presente una piastrinopenia (anche moderata-severa) dovuta sia alla splenomegalia (se presente) che all'azione tossica diretta dell'HCV sui megacariociti.

Nella diagnosi differenziale tra Porpora Crio- (e Porpora Vasculitica in genere) e Porpora Piastrinopenica, pertanto, la conta piastrinica può non essere dirimente. E' sempre dirimente, invece, il dato clinico in quanto la porpora vasculitica è palpabile e dolente ; quella piastrinopenica non è palpabile.

CRIO-HCV E TRASFORMAZIONE LINFOMATOSA

La possibilità che in corso di Crio-HCV si realizzi una trasformazione linfomatosa è possibile.

In casistiche italiane (Ferri, Zignego) circa il 7% dei pazienti con Crio-HCV sviluppa un linfoma.

Si tratta sempre di linfomi non Hodgkin di tipo B.

L'evoluzione in senso linfomatoso avviene per solito a molti anni di distanza dalle iniziali manifestazioni della Crio-, e sarebbe condizionata dal concorso di fattori genetici e/o ambientali.

La possibilità di trasformazione linfomatosa è ammessa per la Crio-HCV di tipo 2 e negata invece per la Crio-HCV di tipo 3.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA VASCULITE CRIO-HCV

La terapia farmacologica della vasculite Crio-HCV è complessa e non ancora definita in tutti i suoi aspetti.

La complessità nasce dalla presenza contestuale di tre fattori concomitanti : 1) presenza di una infezione virale cronica ; 2) alterata autoimmunità; 3) processo linfoproliferativo.

Un primo elemento critico è rappresentato dal possibile utilizzo dei cortisonici. Si tende infatti a ritenere che i cortisonici favoriscano, anche a bassi dosaggi, la replicazione virale e/o l' aggressività virale.

Cionondimeno, vi sono molte manifestazioni della vasculite Crio-HCV che rispondono positivamente a basse dosi di steroidi : tra questi, le manifestazioni della triade di Meltzer-Franklin e la neuropatia.

E' ancora discusso se bassi dosi di steroidi (10 mg/die di prednisone, ad es.) somministrate per brevi periodi possano modificare la storia naturale dell'infezione da HCV.

Tale dubbio è ancora più evidente nelle forme (non eccezionali) il cui la Crio- non si accompagna ad alcuna evidenza (laboratoristica, ecografica e/o istologica) di danno epatico. Tale eventualità, come già accennato, può osservarsi in $\frac{1}{4}$ dei casi.

Vi sono poi manifestazioni (ulcere cutanee, glomerulonefrite...) in cui l'impiego dello steroide a dosaggi elevati si impone, sia pure per brevi periodi ed eventualmente associato a plasmferesi.

Un secondo momento critico è rappresentato dalla terapia antivirale (interferone alfa + ribavirina).

Tale approccio terapeutico, di tipo "etiologico", infatti determina una risposta favorevole in circa il 60 - 65% dei pazienti. Ma in molti di quelli che rispondono favorevolmente, alla sospensione della terapia si osserva una recidiva con ricomparsa delle manifestazioni Crio- tanto che si può stimare che soltanto il 25% dei pazienti trattati rimane in remissione duratura.

La terapia antivirale, inoltre, come ben noto non è scevra di effetti collaterali. Tra l'altro, in corso di terapia interferonica, come già accennato, può esservi un peggioramento della neuropatia Crio- Ed ancora, nella glomerulonefrite attiva, tale trattamento anche quando riesce ad abbattere i livelli viremici e della Crio-, non riesce a prevenire e/o arrestare la progressione del danno renale.

In questo caso, infatti, trova specifica indicazione il trattamento con Steroidi in boli ed Alchilanti (specie la Ciclofosfamide : 1.5 - 2 mg/Kg/die) che vanno somministrati per lo stretto tempo necessario ad ottenere un controllo clinico-laboratoristico della nefropatia (abbassamento della creatinina sierica, assenza di cilindri urinari, riduzione della proteinuria e degli eventuali edemi associati).

Alla terapia immunosoppressiva fa poi seguito la terapia antivirale.

Un terzo elemento critico è infine rappresentato dall'elevata incidenza di recidive.

Anche nel caso di terapia antivirale, l'incidenza di recidive è molto elevata.

Recidive sono possibili anche con il ricorso alla plasmaferesi ed anzi, se la plasmaferesi non viene accompagnata e "sostenuta" dalla terapia immunosoppressiva, le recidive sono frequenti e precoci.

In definitiva, la terapia etiologica rimane quella da preferire, ma in presenza di manifestazioni cliniche importanti (tra cui la stessa Ulcera Vasculitica) il ricorso alla terapia immunosoppressiva è lecita, necessaria e (nel caso della glomerulonefrite Crio-) insostituibile.

L'eventuale presenza di danno epatico evidentemente realizza un ulteriore problema nella gestione farmacologica.

La gestione dell'ulcera cutanea vasculitica merita qualche considerazione : è oramai chiaro che l'approccio "vincente" è quello che vede l'associazione tra la terapia topica e quella sistemica anche in termini di riduzione del dolore (nelle ulcere vasculitiche particolarmente invalidante). Ma anche in questo caso, la percentuale di recidive è elevato.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI ESSENZIALI

BROUET JC, CLAUVEL JP, DANON F, KLEIN M, SELIGMANN M : “Biological and clinical significance of cryoglobulins”, Am J Med 1974; 57:775-88

MUSSET L, DIEMERT MC, TAIBI F, THI HUONG DU L, et al. : “Characterization of cryoglobulins by innumoblotting”, Clin Chem 1992; 38:798-802

AGNELLO V. : “The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection” Springer Semin Immunopathol 1997; 19:111-29

GENTILINI P: “Il fegato”, UTET ed, 2002, pagg. 451-459

GARINI G., ALLEGRI L, VAGLIO A, BUZIO C : “La glomerulonefrite crioglobulinemica associata ad infezione da virus dell’epatite C “ Prog Reum 2004; 3(5) : 265-273

FERRI C, MASCIA MT, GHINOI A et al. : “La vasculite crioglobulinemica” Progr. Reum 2004; 5(1): 52-53

GONZALEZ EB, CONN DL : “Mixed cryoglobulinemia” in Kelley’s Textbook of Rheumatology – 6° ed., 2001, pag. 1201