

Sulla Mailing List di maggio: ruolo della terapia farmacologica e della plasmateresi nel trattamento della crioglobulinemia associata al virus dell'Epatite C

A. Limido¹, R. Misiani², M. Fraticelli³, M. D'Amico³

¹Moderatore Mailing List SIN - Unità Operativa Nefrologia, Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, Gallarate

²Unità Operativa Medicina, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo

³Unità Operativa Nefrologia, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como

From the Mailing List of the Italian Society of Nephrology: Pharmacological therapy and plasma exchange in the treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis

The Mailing List SociSIN (ML-SIN) is beginning to develop, beside more experienced organisational topics, there is also some discussion on clinical topics.

During the month of May, some messages requesting the opinion of experienced Colleagues on the use of plasma exchange in the cryoglobulinaemia correlated with HCV have risen an interesting debate on this argument.

This issue of the review dedicated to the ML-SIN presents a short introduction dedicated to the definition, the main characteristics and the therapeutic bases of the cryoglobulinaemia associated to HCV.

The messages on this topic are then summarised and, finally, the opinion of an expert on the matter is reported. The expert is chosen on the basis of the importance of his international scientific contribution to this particular topic. (G Ital Nefrol 2004; 21: 374-8)

KEY WORDS: Mailing list, Nephrology, Cryoglobulinaemia, Glomerulonephritis, Hepatitis C virus

PAROLE CHIAVE: Mailing list, Nefrologia, Crioglobulinemia, Glomerulonefrite, Virus epatite C

La Mailing List SociSIN (ML-SIN) comincia a sviluppare, accanto ai più sperimentati temi organizzativi, anche la discussione su argomenti più prettamente clinici.

Nel corso del mese di maggio i messaggi di Aristide Torre di Nocera Inferiore e di Marilena Cara di Campo-sanpiero, che chiedevano il parere di Colleghi esperti sull'utilizzo della plasmateresi nella crioglobulinemia correlata all'HCV hanno dato l'avvio ad un dibattito a più voci su questo argomento.

In questo numero della rubrica dedicata alla ML-SIN, dopo una breve premessa dedicata alla definizione, alle principali caratteristiche e alle basi terapeutiche della crioglobulinemia associata ad HCV, verranno riassunti i messaggi inviati dagli iscritti sull'argomento e il parere in

materia di un esperto, identificato tenendo conto della rilevanza del suo contributo scientifico pubblicato in ambito internazionale sul tema oggetto di discussione.

Infezione da HCV e crioglobulinemia

L'infezione da HCV può essere associata a diverse patologie ematologiche, espressione del tropismo del virus C verso i B-linfociti, fra le quali si annoverano patologie linfoproliferative e la crioglobulinemia mista essenziale. Quest'ultima è caratterizzata dalla presenza in circolo, sotto forma di immunocomplessi crioprecipitabili, di un'immunoglobulina monoclonale (di regola IgM-k) con

attività di fattore reumatoide diretta contro una IgG policlonale. La deposizione degli immunocomplessi circolanti nei vasi di piccolo e medio calibro è responsabile delle manifestazioni cliniche, usualmente lesioni cutanee purpuriche e vasculitiche, astenia e artralgie. Frequente è inoltre l'interessamento renale, sotto forma di glomerulonefrite, e la neuropatia periferica (mononeurite multipla).

L'infezione da HCV sembra giocare un ruolo eziopatogenetico in gran parte dei pazienti con crioglobulinemia essenziale. È stato dimostrato (1-3) che nel 95% dei pazienti con tale patologia sono presenti uno o più segni di infezione da HCV, quali anticorpi circolanti anti-HCV, presenza di IgG policlonale anti-HCV nei crioprecipitati e di HCV RNA nel plasma e nel crioprecipitato.

Ulteriori prove della relazione causale con l'HCV vengono dalla dimostrazione di anticorpi anti-HCV nelle pareti dei vasi di biopsie cutanee di pazienti con vasculite cutanea e crioglobulinemia mista essenziale e dal fatto che alla riduzione della viremia HCV, in pazienti che rispondono alla terapia con interferone alfa, corrisponde una riduzione dei livelli di criocrito e un miglioramento delle lesioni vasculitiche (3-5).

L'interessamento renale nei pazienti con infezione da HCV si manifesta comunemente come una glomerulonefrite membrano-proliferativa con alcuni caratteri distintivi, immunologici (presenza di crioglobulinemia mista di tipo II, alto titolo del fattore reumatoide, ipocomplementemia C₄) e istologici (infiltrazione monocitaria, trombi intraluminari, deposizione glomerulare di IgM monoclonale con similarità strutturale dei depositi glomerulari e delle crioglobuline circolanti).

Non è ancora chiaro se il danno renale sia mediato dalla deposizione di immunocomplessi contenenti antigeni HCV o da autoanticorpi indotti dall'HCV contro strutture glomerulari (6-8).

Le manifestazioni cliniche (9, 10) sono presenti all'esordio della malattia in circa un quarto dei casi, ma successivamente si sviluppano in oltre il 50% dei pazienti e vanno dalle anomalie urinarie isolate alla sindrome nefrosica conclamata (20%), spesso (25-40%) con episodi ricorrenti di sindrome nefritica acuta (ematuria, ipertensione e insufficienza renale acuta).

La maggioranza dei pazienti con nefropatia ha un decorso lento e la progressione all'uremia sembra essere più rara che nella corrispondente forma idiopatica di glomerulonefrite membrano-proliferativa.

Prima della dimostrazione dell'associazione con l'HCV, il prednisone e i farmaci citotossici (ciclofosfamide e clorambucil) sono stati impiegati come terapia di mantenimento nelle forme a lenta progressione e nei trattamenti più aggressivi, riservati ai casi con malattia acuta severa, caratterizzata da insufficienza renale acuta, necrosi cutanee periferiche e grave neuropatia.

In questi casi è stata utilizzata la plasmaferesi in aggiunta a steroidi (boli giornalieri da 1 g di metilprednisolone

per 3 giorni, seguiti da terapia orale convenzionale con prednisone) e ciclofosfamide per prevenire il rebound anticorpale (11).

L'impiego di questi protocolli terapeutici consente una stabilizzazione della funzione renale ma espone al rischio potenziale di aumento della replicazione virale dell'HCV.

Attualmente il trattamento dell'infezione cronica da HCV prevede l'uso di alfa-interferone, da solo o, nei casi resistenti, in associazione con la ribavirina.

Vi è sempre maggiore evidenza che un efficace trattamento antivirale porti, non solo a riduzione della viremia (HCV-RNA plasmatico), ma anche a riduzione dei livelli di crioglobuline circolanti e a potenziale remissione clinica delle lesioni vasculitiche cutanee e delle manifestazioni renali (4, 5, 12). Il dosaggio ottimale e la durata della terapia antivirale restano ancora da chiarire. La sospensione della terapia con alfa-interferone si associa spesso a recidive e l'impiego della ribavirina è limitato in caso di insufficienza renale severa e di anemia (5, 13).

Il dibattito sulla ML-SIN

Il dibattito sulla ML-SIN si è sviluppato dopo i messaggi di Aristide Torre di Nocera Inferiore e di Marilena Cara di Camposanpiero, che chiedevano il parere di Colleghi esperti sull'utilizzo della plasmaferesi nella crioglobulinemia correlata all'HCV.

In particolare i quesiti riguardavano l'eventuale identificazione di un valore di criocrito indicatore alla plasmaferesi e le strategie terapeutiche alternative alla terapia farmacologica tradizionale (cortisone + ciclofosfamide), quali l'interferone, associato o meno ad altri farmaci antivirali, come la ribavirina.

Hanno risposto la Dottoressa Patrizia Scaini di Brescia, il Dottor Stefano Passalacqua di Roma ed il Professore Carlo De Pascale di Napoli i cui interventi sono sintetizzati al termine dell'articolo.

Commento

Diversi Autori italiani hanno dato un contributo importante alle conoscenze sulla crioglobulinemia HCV correlata ed in particolare sul coinvolgimento renale. Abbiamo chiesto, sull'argomento, un contributo al dottor Rocco Misiani, nefrologo e direttore della U.O. di Medicina dell'Ospedale di Bergamo, i cui studi si sono focalizzati in particolare sugli aspetti connessi alla terapia della crioglobulinemia associata al virus dell'epatite C.

Le manifestazioni cliniche della crioglobulinemia mista HCV correlata sono considerate l'espressione di una malattia da immunocomplessi dotati della peculiare caratteristica della crioprecipitabilità.

Una immunoglobulina di classe M con attività di fattore reumatoide è la componente fondamentale dell'immuno-complesso, in quanto ne condiziona la crioprecipitabilità, la deposizione in vari organi e gli effetti lesivi che ne conseguono.

La produzione di questa immunoglobulina è solitamente opera di un singolo clone di linfociti B che proliferano e vengono attivati dall'HCV o per invasione cellulare diretta o attraverso stimolazione antigenica.

Sulla base di queste considerazioni eziopatogenetiche si possono individuare tre obiettivi terapeutici:

- blocco della formazione delle crioglobuline
- rimozione delle crioglobuline
- controllo delle manifestazioni cliniche.

La formazione delle crioglobuline può essere inibita dai farmaci antivirali che vanno considerati a tutti gli effetti come una terapia causale, oppure dai farmaci immunosoppressori che agiscono sui linfociti B.

La terapia antivirale prevede di regola la combinazione di interferone alfa (o meglio interferone peghilato) e ribavirina.

I problemi che possono nascere in presenza di insufficienza renale e/o anemia, vengono solitamente superati mediante opportuna riduzione delle dosi dei farmaci e/o aggiunta di eritropoietina.

La terapia antivirale è l'unica forma di trattamento che offre la possibilità di una guarigione definitiva non solo della crioglobulinemia ma anche dell'epatite cronica. Ciò potrebbe comportare la prevenzione della cirrosi epatica, dell'epatocarcinoma e del linfoma a cellule B.

Purtroppo, la terapia antivirale fallisce nel 20-50% dei casi (a seconda del genotipo HCV), richiede spesso alcuni mesi prima di raggiungere il massimo dell'effetto e talora può provocare aggravamento di alcune manifestazioni cliniche. Pertanto, la sua utilizzazione in prima battuta è sconsigliabile nei pazienti con sindrome crioglobulinemica severa e/o rapidamente evolutiva.

In questi casi è necessario abbattere immediatamente la concentrazione delle crioglobuline nel siero, indipendentemente dal valore di criocrito.

Ciò può essere ottenuto mediante plasmferesi o altre tecniche più selettive di depurazione plasmatica.

Purtroppo, l'effetto terapeutico della sola plasmferesi è generalmente di breve durata, se non si associano farmaci che bloccano la produzione delle IgM monoclonali da parte dei linfociti B.

La terapia antilinfocitaria si avvale dei corticosteroidi ad alte dosi, dei citostatici non selettivi e più recentemente del rituximab, anticorpo monoclonale con effetto specifico sui linfociti B. Una volta superata la fase di acuzie della malattia, si potrà intraprendere la terapia antivirale che, come si è detto, è la sola capace di indurre guarigione.

Il trattamento antilinfocitario e la plasmferesi avranno ancora indicazione qualora la terapia antivirale fosse inefficace, controindicata o mal tollerata.

Non bisogna infine dimenticare l'utilità di una serie di provvedimenti destinati al controllo delle varie manifestazioni cliniche della crioglobulinemia. Ad esempio, nel caso della glomerulonefrite crioglobulinemica, l'uso di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina può assumere una rilevanza terapeutica che va oltre la loro efficacia anti-ipertensiva.

Riassunto

La Mailing List SociSIN (ML-SIN) comincia a sviluppare, accanto ai più sperimentati temi organizzativi, anche la discussione su argomenti più prettamente clinici.

Nel corso del mese di maggio alcuni messaggi che chiedevano il parere di Colleghi esperti sull'utilizzo della plasmferesi nella crioglobulinemia correlata all'HCV hanno dato l'avvio ad un dibattito a più voci su questo argomento.

In questo numero della rubrica dedicata alla ML-SIN, dopo una breve premessa dedicata alla definizione, alle principali caratteristiche e alle basi terapeutiche della crioglobulinemia associata ad HCV, vengono riassunti i messaggi inviati dagli iscritti sull'argomento e il parere in materia di un esperto, identificato tenendo conto della rilevanza del suo contributo scientifico pubblicato in ambito internazionale sul tema oggetto di discussione.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti i partecipanti alla discussione sulla Mailing List, in particolare la Dr. Cara e il Dr. Torre, per aver dato vita al dibattito, e la Dr. Scaini, il Prof. De Pascale e il Dr. Passalacqua per i loro stimolanti contributi.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Aurelio Limido
U.O. Nefrologia
Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate
21013 Gallarate (VA)
e-mail: alimido@tin.it

Bibliografia

1. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992 Nov 19; 327 (21): 1490-5.
2. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992 Oct 1; 117 (7): 573-7.
3. Lunel F, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994 May; 106(5): 1291-300.
4. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon-alfa-2° therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994 Mar 17; 330 (11): 751-6.
5. Misiani R, Bellavita P, Baio P, et al. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1558-60.
6. Ferro C, Marzo E, Longombardo G, et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993 Mar 1; 81(5): 1132-6.
7. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, Schena FP, Dammacco F. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997; 25: 1237-44.
8. Fornasieri A, Armelloni S, Bernasconi P, et al. High binding of immunoglobulin M rheumatoid factor from type II cryoglobulins to cellular fibronectin: a mechanism for induction of in situ immune complex glomerulonephritis? *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 476-83.
9. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650-71.
10. Barbiano di Belgiojoso G, Ferrario F, Landriani N. Virus-related glomerular diseases: Histological and clinical aspects. *J Nephrol* 2002; 15: 469-79.
11. Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Semin Nephrol* 2002 Jul; 22(4): 309-18.
12. Johnson RJ, Gretch DR, Courser WG, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1700-4.
13. Rossi P, Bertani T, Baio P, et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int* 2003; 63: 2236-41.

L'opinione di Patrizia Scaini *

Trattandosi di crioglobulinemia HCV-correlata, il trattamento dovrebbe prevedere la terapia antivirale (interferone e ribavirina), ogni qualvolta sia possibile, in assenza di controindicazioni, preceduto da terapia steroidea che controlli l'attività della nefrite.

I risultati dell'esperienza di Brescia sono incoraggianti e limiterebbero nettamente l'indicazione alla terapia citotossica o plasmferetica. I dati della letteratura, pur confermando la capacità della plasmferesi di controllare, a breve, la sintomatologia, riportano una più elevata mortalità in questo gruppo. In particolare sono da sottolineare i rischi di complicanze infettive, favorite dalla terapia immunosoppressiva indispensabile per prevenire l'effetto rebound.

Quando esistano controindicazioni alla terapia antivirale, o la stessa non sia tollerata, o ancora quando la malattia sussista anche dopo eradicazione del virus, vi può essere indicazione ad altri trattamenti, fra i quali viene suggerita la terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab).

Il valore di criocrito di per se non deve essere considerato una indicazione al trattamento.

La risposta clinica deve guidare la sospensione o il mantenimento di una dose minima di terapia steroidea e l'inizio del trattamento antivirale. L'associazione interferone e ribavirina si sarebbe dimostrata più efficace nell'indurre una scomparsa sostenuta della viremia e sarebbe da preferire al solo interferone.

Nell'esperienza di Brescia, su circa 50 pazienti con quadro di presentazione severa, solo 4 sono stati trattati con immunosoppressore e nessuno con plasmferesi. La sopravvivenza rene e paziente è risultata sovrapponibile a

quella di analoghe casistiche della letteratura.

**La Dottoressa Patrizia Scaini lavora presso la U.O. di Nefrologia, Spedali Civili di Brescia.*

L'opinione di Stefano Passalacqua *

Parte dalla considerazione che il problema eziopatogenetico della malattia rappresenti un aspetto del problema, e che la sintomatologia legata ai danni da crioglobulinemia richieda una gestione a parte. L'epatopatia HCV relata va trattata con interferone da solo o in associazione a ribavirina, i sintomi ed il quadro clinico da crioglobulinemia (neuropatia e ulcere cutanee) rispondono nella sua esperienza molto bene ai trattamenti di aferesi (plasmaexchange o, meglio, filtrazione a cascata) che, consentendo la rimozione di immunocomplessi circolanti, sarebbero utili anche in caso di coesistente patologia renale.

Facendo riferimento alle linee guida sull'impiego dell'aferesi terapeutica segnala che quella della crioglobulinemia è presentata come indicazione di prima scelta.

Anche per Passalacqua è confermato lo scarso valore del criocrito rispetto all'impegno clinico nel condizionare le scelte terapeutiche.

**Il Dottor Stefano Passalacqua lavora presso la U.O. di Nefrologia e dialisi C.I. Columbus - Università Cattolica S. Cuore, Roma.*

L'opinione di Carlo de Pascale *

Concorda che il trattamento razionale della crioglobulinemia mista HCV-correlata è la terapia antivirale, ma sottolinea come questa, nella sua esperienza, sia accompagnata da un alto numero di insuccessi.

L'uso del rituximab sarebbe promettente ma presenterebbe ancora alcune limitazioni cliniche e soprattutto di attuazione pratica.

Il farmaco ha un elevato costo, non è ancora registrato per l'uso nella crioglobulinemia e non può quindi essere utilizzato con rimborso a carico del SSN.

Per de Pascale, se gli anticorpi monoclonali potrebbero rappresentare il futuro, la plasmateresi rappresenta al momento un efficace, insostituibile e relativamente economico presidio per la correzione della complessa sintomatologia della crioglobulinemia, così come ad oggi l'uso di

cortisonici e/o ciclofosfamide ad alte dosi rimane indicato per il trattamento della glomerulonefrite crioglobulinemica con insufficienza renale rapidamente progressiva.

Anche in questo intervento viene suggerito di non utilizzare i valori di criocrito né come criterio di ammissione alla plasmateresi, né come indice di efficacia, in quanto scarsamente correlato all'attività clinica di malattia.

** Il Professor Carlo De Pascale lavora presso la Divisione di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Cotugno di Napoli.*