

CASO CLINICO

Paziente con cirrosi epatica HCV correlata e sviluppo di artrite psoriasica indotta da IFN- α .

Opzioni terapeutiche e volontà del paziente

IFN- α induced psoriatic arthritis and HCV-related liver cirrhosis. Therapeutic options and patient's opinion

A. Cauli, G. Porru, A. Vacca, A. Mameli, V. Ibba, V. Mura, M. Piga, A. Mathieu

Cattedra di Reumatologia II, Università degli Studi di Cagliari

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection in the setting of Psoriatic Arthritis is an additional variable to be considered in the therapeutic approach to the disease because of the complications of an immunosuppressive treatment in the course of a chronic infection and the possible hepatotoxicity of many drugs conventionally used to treat psoriatic arthritis. The case reported explores the therapeutic options in a patient with IFN- α induced psoriatic arthritis, characterised by severe arthritis and psoriasis but also the concomitant presence of HCV chronic hepatitis, in light of the patient's concerns.

Reumatismo, 2008; 60(1):57-60

INTRODUZIONE

La terapia dell'artrite psoriasica (APs) è notevolmente mutata nel corso degli ultimi anni grazie alla possibilità di intervenire sulla evoluzione della malattia attraverso nuovi farmaci che si sono rivelati capaci non solo di controllare il quadro clinico ma soprattutto di rallentare o bloccare l'instaurarsi del danno anatomico. Queste prospettive terapeutiche si sono realizzate grazie all'avvento degli agenti inibitori bloccanti il TNF-alfa, mediatore cardine del processo flogistico cronico articolare e cutaneo dei pazienti con APs (1). Capita molto frequentemente che l'approccio terapeutico sia condizionato dalle patologie concomitanti e dalla presenza di controindicazioni farma-

cologiche. La terapia è inoltre condizionata dalle opinioni e condizionamenti del paziente originate anche dall'interazione con i diversi specialisti ai quali si è rivolto in precedenza, soprattutto in caso di diverse comorbidity. La terapia è quindi, spesso, il risultato di una mediazione tra le convinzioni basate su evidenze scientifiche del curante, opinioni e desideri del paziente, condizionamenti dovuti a patologie coesistenti.

Il caso riportato nella sezione successiva testimonia l'efficacia clinica di un principio terapeutico sempre meno usato, il composto aurico iniettabile aurotiosolfato di sodio, in un paziente che per i motivi successivamente esposti aveva respinto altre opzioni terapeutiche.

CASO CLINICO

Si descrive il caso clinico di un paziente di 58 anni giunto alla nostra osservazione per una forma di poliartrite simmetrica e psoriasi cutanea insorte a seguito di terapia con IFN- α per infezione da HCV. Il paziente riferì che inizialmente le articolazioni

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Alberto Cauli
Cattedra di Reumatologia II
Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi di Cagliari
Policlinico Universitario
ss 554 Monserrato 09042 Cagliari
E-mail: cauli@pacs.unica.it

interessate erano state le interfalangee prossimali, le metacarpo-falangee di entrambe le mani e i polsi, ma successivamente il quadro clinico presentò prevalentemente l'interessamento di entrambe le ginocchia. Era inoltre presente prolungata rigidità mattutina e impotenza funzionale. L'anamnesi mise in evidenza la patologia epatica contraddistinta dall'infezione da HCV in atto e dal processo cirrotico con presenza di significative varici esofagee pur in un contesto di discreto e stabile compenso. L'anamnesi familiare non mise in evidenza patologie significative. L'esame obiettivo evidenziò il quadro flogistico articolare con interessamento delle sedi sopramenzionate, la psoriasi cutanea (regione retroauricolare, torace e gomiti) e la presenza di epatomegalia. Le indagini di laboratorio evidenziarono una positività ad alto titolo del fattore reumatoide, aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) e dei valori della PCR, ipergammaglobulinemia, con albumina sierica nei limiti. Non si evidenziarono alterazioni significative dei valori dell'esame emocromocitometrico, in quello standard delle urine o dei parametri ematochimici, mentre i parametri di citolisi epatica e gli indici di replicazione virale risultarono marcatamente alterati (AST 247 u/l, ALT 227 u/l, HCV RNA 2 386 620 UI/ml).

Al paziente ed allo specialista epatologo di fiducia furono proposte due opzioni terapeutiche alternative:

- a) trattamento con anti TNF-alfa;
- b) trattamento con ciclosporina-A.

Entrambe le opzioni avevano il vantaggio di agire con efficacia su entrambi i versanti interessati (articolazioni e cute), la prima presentava una teorica maggiore efficacia soprattutto sull'impegno articolare, la seconda una azione antivirale nei confronti del virus HCV (2).

Il paziente, sulla base del parere del proprio specialista epatologo, espresse notevoli timori sulle possibili conseguenze dell'azione immunosoppressiva dei farmaci precedentemente citati e espresse l'intendimento di non assumere terapie rivolte a contrastare l'artrite ritenendo che la nota patologia epatica dovesse essere considerata prioritariamente, evitando ogni approccio terapeutico per il quale non vi fossero elementi di formale indicazione o non fossero escluse formalmente controindicazioni generali. Fu quindi proposto al paziente in seconda istanza terapia con arotiosolfato sodico (Fosfocrisolo®) e infiltrazione corticosteroidica di entrambe le ginocchia, approccio che accettò in considerazione della differente categoria farmacologica del composto aurico rispetto agli agenti im-

munosoppressori. La risposta terapeutica al solo composto aurico, a diciotto mesi dalla sua introduzione, si è rivelata completa e stabile, con piena soddisfazione del paziente non più condizionato nella propria attività lavorativa e nelle attività quotidiane. La componente cutanea della malattia fu trattata con successo per via topica.

DISCUSSIONE

Il caso clinico riportato evidenzia innanzitutto la possibilità, peraltro già ben nota, che l'IFN utilizzato nella terapia delle infezioni da HCV induca psoriasi e artrite associata (3-5).

Il punto da noi intenzionalmente focalizzato è stato quello della gestione terapeutica, condizionata come spesso succede nelle malattie reumatiche, da patologie concomitanti preesistenti, dalle controindicazioni farmacologiche assolute e relative e infine, ma non meno importanti, dai timori e dai voleri del paziente.

L'epatite cronica HCV-correlata rappresenta un potenziale ostacolo nella gestione ottimale delle patologie flogistiche articolari e cutanee in ragione delle possibili complicazioni nel corso di un regime terapeutico di tipo immunosoppressivo, con prodotti tradizionali o innovativi, instaurato in tale situazione, nonché dalla varia incidenza di epatotossicità documentata con alcuni farmaci convenzionali (DMARDS) (6, 7). Da tale problematica non sono esenti i farmaci antagonisti del TNF- α che, proprio in seguito al forte impatto positivo sul controllo di malattia e il conseguente loro sempre più frequente utilizzo nella pratica reumatologica, sono stati oggetto di numerosi approfondimenti ed esperienze circa il loro sicuro utilizzo in corso di epatopatie croniche da HCV (8-10). La prima opzione terapeutica proposta prevedeva il trattamento con farmaci in grado di antagonizzare il TNF-alfa in considerazione delle numerose segnalazioni di pazienti con infezione da HCV trattati con farmaci di questa classe senza conseguenze negative sull'infezione virale epatica (17-20). Inoltre va aggiunto il fatto che l'utilizzo dei farmaci anti-TNF- α in tali casi appare ancor più interessante e incoraggiante alla luce delle evidenze riportate circa la patogenesi della distruzione epatocitaria in corso di HCV, mediata dalla disregolazione di alcune citochine infiammatorie tra cui il TNF α (11-13), e che essi esercitano un importante effetto terapeutico anche sulle manifestazioni psoriasiche.

Recenti evidenze in vitro o cliniche nel campo dei

trapianti d'organo o in corso di patologie immunomediate (14) sottolineano peraltro la possibilità che la Ciclosporina-A possa essere efficace nel controllo dell'infezione da HCV attraverso meccanismi diversi dalla azione immunosoppressiva (15, 16). Su queste basi era stata proposta inizialmente l'opzione terapeutica con questo farmaco che si presentava in grado di contrastare il processo flogistico articolare, cutaneo e contemporaneamente l'infezione da HCV.

Escluse comunque, per le ragioni già riportate, le prime due opzioni terapeutiche (e la loro eventuale combinazione), la terapia con aurotiosolfato sodico in monoterapia si è dimostrata efficace nel controllo dei sintomi e dei segni clinici in questo paziente che, in virtù della severa comorbidità e dei timori conseguenti aveva respinto approcci terapeutici più aggressivi. Peraltro la ben nota tollerabilità ed efficacia di tale farmaco nel controllo della malattia, rendevano ragionevole tale scelta (21, 22), pur se non considerata attuale dalle più recenti linee guida terapeutiche.

Il concetto di terapia precoce e aggressiva nelle artriti croniche è ormai condiviso in campo clinico e

prevede l'inizio rapido della terapia di fondo, la pronta modifica della stessa nel caso non si raggiunga un controllo completo della flogosi articolare e l'utilizzo dei diversi farmaci in combinazione. Tra questi farmaci un ruolo preminente spetta senza dubbio ai farmaci inibitori del TNF-alfa, in virtù dell'ottima efficacia nel controllo dei sintomi e della progressione del danno anatomico unito a una bassa incidenza di effetti collaterali, pur in presenza in scheda tecnica di una controindicazione alla loro somministrazione in corso di infezioni. Per tali motivi il loro utilizzo in corso di infezioni virali croniche merita ulteriori valutazioni prima di poter trarre conclusioni definitive e vedere modificate a tale riguardo le schede tecniche.

In conclusione sottolineiamo che l'approccio terapeutico deve avvalersi di tutti i principi farmacologici per i quali si disponga di adeguata esperienza e dati scientifici. La loro utilizzazione adattata al singolo paziente, a prescindere da scelte fondate sulla maggiore o minore "modernità" di tali presidi terapeutici, può consentire di gestire al meglio il singolo caso e di ottenere risultati soddisfacenti per efficacia a breve e a lungo termine.

RIASSUNTO

L'infezione cronica da HCV in corso di artrite psoriasica rappresenta una ulteriore variabile da considerare per le possibili complicanze di una terapia immunosoppressiva e della possibile epatotossicità di molti DMARDs utilizzati nel trattamento della artrite psoriasica. Il caso riportato esplora le diverse opzioni considerate (anti TNF-alfa, ciclosporina-A) e la strategia infine utilizzata (Fosfocrisolo + corticosteroidi intraarticolari) a causa delle remore del paziente e del consulente epatologo all'instaurazione di una terapia immunosoppressiva; tale strategia alternativa ha comunque condotto alla remissione completa dell'interessamento articolare.

Parole chiave - Artrite psoriasica, IFN, HCV, Ciclosporina-A, anti TNF-alfa, terapia.

Key words - Psoriatic arthritis, IFN, HCV, Cyclosporin-A, anti TNF-alpha, therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: (suppl. II) ii74-7.
2. Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M. Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1127-9.
3. Olivieri I, Padula A, Ciancio G, La Civita L. Psoriatic arthritis and alpha-interferon. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 175.
4. Piqueras Alcol B, de Diego Lorenzo A, Pérez Roldán F, Baños Díaz E, Clemente Ricote G. Interferon-alpha and development of psoriatic arthropathy. *An Med Interna* 1996; 13: 512-3.
5. Chung A, Older SA. Interferon-alpha associated arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1844-5.
6. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, D'Agostino L, Nicolucci A, Pennese E, Petricca A. Hepatitis C virus infection in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 223-5.
7. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RW, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 363-8.
8. LH Calabrese, N Zein, D Vassilopoulos. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B,

- and HIV infections. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 18-24.
9. Thiele DL. Is anti-TNF therapy safe in patients with rheumatic disease who also have concurrent B or C chronic hepatitis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 130-1.
 10. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1294-7.
 11. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 800-4.
 12. Kakumu S, Okumura A, Ishikawa T, Yano M, Enamoto A, Nishimura H et al. Serum levels of IL-10, IL-15 and soluble necrosis factor alpha (TNF-alfa) receptors in type C chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 458-63.
 13. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Grote D, Berthelot P, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol* 1999; 30: 185-91.
 14. Galeazzi M, Bellisai F, Manganelli S, Morozzi G, Sebastiani GD. Cyclosporine A for the treatment of autoimmune disorders in HCV infected patients. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 493-8.
 15. K Watashi, M Hijikata, M Hosaka, M Yamaji, K Shimotohno. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1282-8.
 16. El-Farrash MA, Aly HH, Watashi K, Hijikata M, Egawa H, Shimotohno K. In vitro infection of immortalized primary hepatocytes by HCV genotype 4a and inhibition of virus replication by cyclosporin. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 127-33.
 17. Aslanidis S, Vassiliadis T, Pyrpasopoulou A, Douloumpakas I, Zamboulis C. Inhibition of TNF-alpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 261-4.
 18. Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, Karafoulidou A, Boki K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007; 34: 1353.
 19. Cecchi R, Bartoli L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF-alpha therapy (etanercept). *Dermatol Online J* 2006; 12: 4.
 20. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 97-9.
 21. Dequeker J, Verdickt W, Gevers G, Vanschoubroek K. Longterm experience with oral gold in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 1984; 3 (Suppl 1): 67-74.
 22. Barbieri P, Ciompi ML, Bini C, Pasero G. Long term experience with oral gold in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 274-5.