

Terapia attuale della sindrome crioglobulinemica HCV-correlata

Current therapeutic strategies for HCV-associated cryoglobulinemia

F. Iannuzzella, G. Garini

Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università di Parma

SUMMARY

Cryoglobulinemia refers to the presence in serum of immunoglobulins, that reversibly precipitate at low temperatures. Cryoglobulins are classified according to their immunochemical properties as type I, composed of a single monoclonal immunoglobulin, and types II and III, referred as mixed cryoglobulinemia (MC), composed by a mixture of monoclonal (type II) and polyclonal (type III) IgM that have rheumatoid factor activity and bind to polyclonal IgGs. MC is a systemic vasculitis with cutaneous and multiple organ involvement including chronic hepatitis, membrano-proliferative glomerulonephritis, and peripheral neuropathy. In more than 90% of patients, MC is associated with chronic hepatitis C virus (HCV) infection, which is considered the triggering factor of the disease. Patients with HCV-related MC may be managed by means of etiological, pathogenetic or symptomatic therapeutic modalities. The choice of the more appropriate treatment is strictly related to the assessment of disease activity, and to the extent and severity of organ involvement. This paper reviews the currently available therapeutic strategies for MC syndrome, emphasizing the importance of HCV eradication, and the safety/efficacy of new biologic therapies for selective control of cryoglobulin-producing B-cells.

Reumatismo, 2008; 60(3):163-173

INTRODUZIONE

Le crioglobuline miste (CM) sono immuno-complessi costituiti da IgM monoclonali (tipo II) o policlonali (tipo III) con attività di fattore reumatoide (FR) diretta contro IgG policlonali (1). Circa il 34-50% dei pazienti con infezione da virus C dell'epatite (HCV) presenta una CM, ma solo nel 5-15% dei casi compaiono manifestazioni cliniche ascrivibili a sindrome crioglobulinemica (SC) (2).

La SC è una malattia multisistemica ad andamento cronico, il cui substrato anatomopatologico è

rappresentato da una vasculite dei vasi di medio e piccolo calibro causata dalla deposizione intravasale di crioprecipitati e dalla successiva attivazione della cascata complementare.

La patogenesi della CM non è chiara, ma sembra coinvolgere complesse relazioni fra HCV e sistema immunitario (3-5). A livello epatico e midollare è talora documentabile una proliferazione B cellulare FR-positiva, che si ritiene stimolata e guidata da HCV.

La proliferazione B cellulare, che sottende alle CM di tipo II, ha carattere indolente (6, 7), ma nel 5-10% dei casi può evolvere, in presenza di particolari fattori genetici e/o ambientali, in linfoma non-Hodgkin (LNH) (8-11).

In questa breve rassegna saranno esaminati gli aspetti clinici, diagnostici, prognostici e terapeutici della SC HCV-correlata. Un' enfasi particolare verrà data all' approccio terapeutico, che in questi ultimi anni, grazie al progredire delle conoscenze e all' introduzione di nuovi farmaci, è stato profondamente modificato.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Giovanni Garini

Dipartimento di Clinica Medica

Nefrologia e Scienze della Prevenzione

Università di Parma

Via Antonio Gramsci, 14

43100 Parma

E-mail: giovanni.garini@unipr.it

QUADRO CLINICO

Il quadro clinico della SC, descritto per la prima volta da Meltzer e Franklin nel 1966 come sindrome caratterizzata da porpora, astenia ed artralgie (12), non si limita a questa triade, ma assume connotati più vasti, potendo coinvolgere vari organi e apparati.

Manifestazioni cutanee

Le manifestazioni cutanee sono in assoluto le più comuni (13, 14). Circa il 90% dei pazienti con SC presenta all'esordio una porpora palpabile, non pruriginosa, intermittente con *poussées* subentranti (7-10 giorni) e carattere ortostatico, che si localizza preferibilmente agli arti inferiori, dove possono comparire in un terzo dei casi ulcere cutanee dolorose e di difficile guarigione. Quando la porpora regredisce residua una pigmentazione bruno-ocracea della cute da depositi di emosiderina. La porpora è sostenuta da un processo di vasculite leucocitoclastica che coinvolge i vasi di piccolo calibro del derma, soprattutto capillari e venule postcapillari (15).

Fra le manifestazioni dermatologiche, relativamente frequenti sono anche l'edema, l'orticaria, l'acrocianosi e la livedo reticularis. Turbe vasomotorie, tipo fenomeno di Raynaud, si osservano in circa il 20% dei pazienti e riguardano soprattutto le estremità (mani e piedi), ma possono anche coinvolgere labbra, orecchie, punta del naso. L'evoluzione in gangrena è rara. La videocapillaroscopia periungueale può evidenziare segni specifici di ridotta densità capillare ed aree emorragiche (16).

Manifestazioni reumatologiche

Le artralgie sono presenti in più del 70% dei casi (13, 17). Sono localizzate alle articolazioni interfalangee prossimali, alle metacarpofalangee e alle ginocchia. Solo di rado sono coinvolte le anche, i gomiti o altre giunture. Si tratta in genere di dolori intermittenti, non migranti e a distribuzione simmetrica. Mancano invece le modificazioni della mobilità o della dolorabilità e la progressione temporale proprie dell'osteoartrite o dell'artrite reumatoide.

Manifestazioni neurologiche

L'interessamento neurologico è perlopiù rappresentato da una multimononeuropatia sensitivo-motoria simmetrica o asimmetrica, caratterizzata da ipoestesia, parestesie e disestesie urenti, sindrome delle gambe senza riposo. Nelle forme conclama-

te l'obiettività neurologica rivela un deficit di sensibilità e di forza diffuso agli arti. Talora la neuropatia può risultare particolarmente grave con marcata impotenza funzionale, che può evolvere in tetraparesi (18).

Nella metà dei casi l'esame obiettivo può da solo risultare sufficiente ad individuare i soggetti affetti da neuropatia. Lo studio elettroencefalografico presenta comunque una sensibilità maggiore, evidenziando alterazioni della conduzione in oltre l'80% dei pazienti. Il danno neurologico periferico, quasi sempre di tipo assonale, ha una genesi ischemica, legata a vasculite delle arteriole epinerviali e/o ad occlusione dei *vasa nervorum* da parte dei precipitati crioglobulinemici. Al danno assonale, che si traduce in una marcata perdita di fibre nervose, si può a volte associare un interessamento della guaina mielinica (19). Infrequente è invece il coinvolgimento del sistema nervoso centrale con emiparesi transitorie, disartria e confusione mentale.

Manifestazioni renali

L'interessamento renale è documentabile in circa il 33% dei casi di SC (20). La maggior parte dei pazienti è ipertesa e oltre la metà presenta insufficienza renale cronica lieve o moderata. Una sindrome nefritica è rilevabile in circa il 25% dei soggetti colpiti, raramente con insufficienza renale acuta. La sindrome nefrosica segna l'esordio della nefropatia nel 20% dei casi. Il quadro clinico più frequente è rappresentato da alterazioni urinarie isolate o associate a modesta riduzione della funzione renale (55%) (21).

Nel 70-80% dei casi la nefropatia presenta gli aspetti della glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) di tipo I o a depositi sottoendoteliali, caratterizzata da intensa infiltrazione di monociti, pareti capillari ispessite con apparenza di doppio contorno e da depositi endoluminali (impropriamente denominati "trombi"), che all'immunofluorescenza risultano costituiti da complemento e immunoglobuline identiche a quelle delle crioglobuline circolanti.

I trombi endoluminali costituiscono l'aspetto caratteristico e per certi versi patognomonico della GNMP crioglobulinemica (21). Di più raro riscontro sono gli aspetti istologici propri della glomerulonefrite mesangioproliferativa o proliferativa focale (22).

La glomerulonefrite crioglobulinemica presenta un decorso variabile e imprevedibile. In circa un terzo dei pazienti va incontro a remissione parziale o

completa. In un altro terzo il decorso risulta indolente con lunga persistenza delle alterazioni urinarie, ma senza significativa progressione dell'insufficienza renale. Nel 20% dei pazienti sono riportate remissioni e riacutizzazioni periodiche. L'esito in uremia con necessità di trattamento dialitico è un'evenienza relativamente poco frequente (10% dei casi) (23-25).

Altre manifestazioni e associazioni

Nei pazienti con SC si è accertato un maggiore rischio cardiovascolare rispetto ai controlli. Le indagini epidemiologiche hanno confermato l'associazione confrontando fra loro pazienti della medesima età con gli stessi fattori di rischio con e senza CM, mentre gli accertamenti *post mortem* hanno spesso evidenziato l'esistenza di una vasculite coronarica (14, 17, 20).

A livello polmonare il quadro riportato è in genere quello di un'interstiziopatia aspecifica, ma sono descritti anche casi di alveolite emorragica (26).

Dolori addominali sono riportati in oltre il 20% dei pazienti. All'esame autoptico è talora evidenziata una grave vasculite dei vasi mesenterici con infarto intestinale (27).

Nelle CM HCV-correlate è frequente il riscontro di interessamento epatico. Alla biopsia può risultare una modesta steatosi oppure un quadro di epatite cronica attiva con cirrosi, passando per le varie forme intermedie rappresentate da aggregati linfoidi portali, iperplasia sinusoidale, aggregati linfomonocitari intralobulari, necrosi dell'interfaccia o epatocitaria. È ancora incerto se i pazienti HCV+ con crioglobulinemia presentino o meno una epatopatia con evolutività diversa rispetto a quelli senza crioglobuline (28, 29).

DIAGNOSI

Per un corretto inquadramento diagnostico della SC, il Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie (GISC) ha proposto nel 1989 alcuni criteri classificativi, distinti in sierologici, patologici e clinici, a loro volta suddivisi in maggiori e minori (Tab. I).

Sulla base di tale schema tassonomico è possibile porre diagnosi di SC definita quando sono soddisfatti tutti i criteri maggiori oppure un criterio maggiore e 4 minori, di cui almeno due clinici. Un ruolo fondamentale per giungere alla diagnosi compete, in ogni caso, al laboratorio e alla diagnostica strumentale.

Tabella I - Criteri classificativi della sindrome crioglobulinemica.

<i>Criteri</i>	<i>Maggiori</i>	<i>Minori</i>
Sierologici	Crioglobuline miste Bassi livelli di C4	FR ⁺ HCV ⁺ HBV ⁺
Patologici	Vasculite leucocitoclastica	Infiltrati B clonali (epatici o midollari)
Clinici	Porpora	Epatite cronica, glomerulonefrite membranoproliferativa, neuropatia periferica, ulcere cutanee
FR = Fattore Reumatoide; HCV ⁺ o HBV ⁺ = marcatori sierologici rispettivamente dell'epatite virale C e B (anti-HCV + HCV RNA; HBV-DNA o HBsAg).		

Diagnostica di laboratorio

La ricerca delle crioglobuline con tipizzazione e quantificazione è in assoluto l'indagine più importante. Le tecniche e le procedure adottate variano da laboratorio a laboratorio e presentano in genere sostanziali differenze di sensibilità. Gli errori, che compromettono l'esito dell'esame, si verificano comunque più spesso durante l'invio del prelievo per inadeguata conservazione del campione, che dovrebbe essere mantenuto a temperatura >37°C per evitare la precipitazione delle crioglobuline.

In un quinto dei pazienti è presente sul tracciato elettroforetico sieroproteico una banda monoclonale. Il dosaggio delle immunoglobuline può inoltre mostrare un aumento delle IgG, ma anche le IgM e le IgA possono presentare valori alterati. Le IgA, in particolare, hanno un comportamento bifasico. Il 13% dei pazienti crioglobulinemici ha IgA ridotte, ma una quota rilevante della popolazione ammalata, anche fino al 20%, può presentare livelli superiori alla norma (15, 20).

L'RA-test è quasi sempre positivo e FR presenta un titolo superiore a 1:160 in almeno due terzi dei pazienti. Per frequenza e significato biologico FR costituisce un importante e talvolta imprescindibile criterio diagnostico. La valutazione della complementemia ha un significato analogo, soprattutto se si tiene conto dei meccanismi responsabili del danno vasculitico. L'attivazione del complemento si traduce in una riduzione di CH50 e dei livelli delle componenti di fase precoce e quindi della frazione C4, mentre quelle di fase tardiva (C3) risultano per lo più nella norma.

PROGNOSI

La prognosi generale è di gran lunga migliorata a seguito della introduzione di nuove strategie terapeutiche (tassi di sopravvivenza a 10 anni pari al 60-70%) (13, 30). Resta però ancora significativa la prognosi *quoad valetudinem*, essendo la malattia caratterizzata da frequenti riacutizzazioni con esacerbazioni, talora rilevanti, del danno d'organo. Tra le cause di decesso le più comuni sono quelle cardiovascolari, infettive ed epatiche (13, 31). Scarse sembrano invece le morti direttamente riconducibili a processo vasculitico sistemico. È inoltre tutta da valutare la rilevanza prognostica dello sviluppo di LNH e di epatocarcinoma, due possibili esiti di un'infezione protratta da HCV. La mortalità risulta in stretta relazione con diversi fattori di rischio: età >50 anni, sesso maschile, presenza di porpora estesa, splenomegalia, ridotti livelli di IgG e C3, criocrito elevato, ipertensione arteriosa non controllata, numero delle recidive di SC e creatinemia >1,5 mg/dL (31). In particolare, l'insufficienza renale è il fattore prognostico più importante, in quanto correla con un marcato aumento della mortalità per cause extra-renali.

TERAPIA

La terapia della SC è complessa e non codificata. Uno dei principali motivi di complessità è dato dalla presenza di manifestazioni che richiedono strategie terapeutiche diverse e, a volte, contrastanti. Corticosteroidi, agenti citotossici e plasmaferesi rappresentano ancor oggi i capisaldi della terapia della SC, ma questo approccio tradizionale non è più considerato equivalente ad un intervento eziologico. Alla luce delle nuove conoscenze, la terapia eziologica è attualmente rappresentata dal trattamento antivirale finalizzato all'eradicazione dell'infezione da HCV, mentre i farmaci diretti contro il clone B linfocitario criosecemente costituiscono un esempio di trattamento patogenetico (32).

Terapia anti-HCV

Nei pazienti con CM HCV-correlata una risposta clinica completa si osserva esclusivamente in seguito all'eradicazione del virus, mentre la ricomparsa della viremia precede una ricaduta di malattia. Anche la sequenza di risposta è suggestiva per un ruolo centrale della terapia antivirale, poiché la negativizzazione della viremia precede sempre la

normalizzazione delle transaminasi, la riduzione del criocrito e la scomparsa della sottostante linfoproliferazione. L'impiego combinato di interferone pegilato (PEG-IFN-alfa-2b) e ribavirina (RBV) al dosaggio rispettivamente di 1,5 µg/kg/settimana e 800 mg/die comporta una percentuale di risposta virologica protratta (SVR, *sustained virologic response*) del 54% con valori del 42% nei soggetti con genotipo 1 e di oltre l'80% in quelli con genotipo non-1 (33-34). Risultati analoghi offre il PEG-IFN-alfa-2a 180 µg/settimana combinato con RBV 1000-1200 mg/die.

Sia la posologia che la durata del trattamento non sono stati definiti. I primi studi condotti in regime di monoterapia hanno suggerito un approccio aggressivo con elevati dosaggi di interferone (35). Oggi, però, le maggiori e più dettagliate conoscenze di farmacodinamica hanno portato alla revisione critica di queste prime e pionieristiche norme di impiego. Poiché l'obiettivo è l'eradicazione del virus, il dosaggio più adeguato è quello in grado di determinare la migliore risposta virologica con il minor numero di eventi avversi.

In letteratura sono riportati trattamenti di 12-13 mesi con PEG-IFN e RBV indipendentemente dal genotipo virale (33, 34). Tuttavia, poiché non è certo che esistano differenze nelle percentuali di risposta virologica fra pazienti HCV-positivi con e senza crioglobuline, lo stesso schema applicato nel trattamento dell'epatite cronica da HCV può essere impiegato con sicurezza nella CM HCV-correlata. Esso prevede l'associazione di RBV e PEG-IFN per un periodo di 24 settimane per il genotipo non-1 e di 48 settimane per il genotipo 1. La viremia va valutata al tempo 0, alla 12^a e alla 24^a settimana. Se alla 12^a settimana la viremia non si è ridotta di almeno 2 unità logaritmiche rispetto al valore basale, non è giustificato protrarre oltre il trattamento, almeno nei casi con genotipo 1. Allo stesso modo, la presenza di una viremia documentabile alla 24^a settimana esclude il proseguimento del trattamento (36).

La dose degli interferoni comuni è espressa in multipli (1M=10⁶) di Unità Internazionali (UI), che definiscono l'attività biologica della preparazione in rapporto ad uno standard internazionale, mentre le quantità degli interferoni pegilati sono espresse in sottomultipli dell'unità di massa (µg). L'interferone alfa-2a o 2b è in genere somministrato sottocute o intramuscolo, preferibilmente alla sera, al dosaggio di 3 MU per 3 volte alla settimana. Il PEG-IFN-alfa-2b è somministrato in unica dose settimanale di 1,5 µg/kg e il PEG-IFN-alfa-2a al dosaggio di 180

μg /settimana. La ribavirina è utilizzata nella terapia di associazione alla dose di 1.000 mg per soggetti di peso <75 kg e di 1.200 mg per pazienti di peso maggiore. La presenza di insufficienza renale impone cautela nella terapia di combinazione. La posologia della RBV andrebbe modificata sulla base dei livelli plasmatici del farmaco, che dovrebbero essere mantenuti (come nei soggetti con normale funzione renale) entro un intervallo terapeutico di 10-15 $\mu\text{mol/L}$. Con tale monitoraggio le dosi medie giornaliere di RBV utilizzate nei pazienti con ridotto filtrato glomerulare (clearance della creatinina: 10-65 mL/min) sono risultate comprese tra 200-800 mg (37). Se i livelli plasmatici della RBV non sono disponibili, le linee guida 2008 per il trattamento dell'infezione da HCV nei pazienti con insufficienza renale cronica (38) sconsigliano l'impiego di tale agente antivirale quando il filtrato glomerulare sia <50 mL/min/1,73 m². PEG-IFN viene impiegato a dosi piene nei pazienti con filtrato glomerulare >60 mL/min/1,73 m² e a dosi ridotte (PEG-IFN alfa-2a: 135 μg /settimana, PEG-IFN alfa-2b: 1 $\mu\text{g/kg}$ /settimana) quando il filtrato glomerulare è <60 mL/min/1,73 m². Nei pazienti con filtrato glomerulare <15 mL/min/1,73 m² e in quelli in emodialisi è consigliata la monoterapia con IFN alfa-2a o 2b 3 MU x 3 volte alla settimana.

Gli effetti collaterali della terapia antivirale (Tab. II) dipendono non solo dalla dose, dalla durata e dalla frequenza di somministrazione, ma anche dalla gravità della malattia. È stato riportato che nel corso del trattamento si verifica almeno un evento avverso. Nel 6-11% dei casi gli effetti collaterali possono portare all'interruzione del trattamento. La ribavirina causa un'anemia reversibile dose-correlata dovuta ad emolisi extra-vascolare e soppressione midollare. Sono pertanto raccomandati controlli settimanali dell'emocromo durante il primo mese di trattamento e mensili nel periodo successivo (Tab. III). La dose di RBV va dimezzata se i valori di emoglobina sono <10 g/dL ed il trattamento deve essere discontinuato se l'emoglobina risulta <8,5 g/dL. Per prevenire lo sviluppo di anemia è stata proposta la somministrazione di eritropoietina. In futuro, l'uso di sostituti della RBV (levovirina, viramidina) potrebbe eliminare il rischio di anemia emolitica.

Alcuni fattori appaiono in grado di predire la risposta alla terapia antivirale (39). Rappresentano fattori predittivi di buona risposta al trattamento anti-HCV la bassa viremia (<2 x 10⁶ copie/mL o 800.000 UI/mL), il genotipo non-1, il sesso femminile, l'assenza di cirrosi e l'età <40 anni. Solo

Tabella II - Effetti collaterali della terapia antivirale.

	<i>Interferone</i>	<i>Ribavirina</i>
Frequenti (10-20%)	Sintomi simil-influenzali Insonnia, depressione Diarrea, intolleranza gastrointestinale Leucopenia, trombocitopenia Ipertrigliceridemia	Tosse, dispnea Insonnia Prurito e rash cutaneo Iperuricemia
Rari	Retinopatia Disfunzione tiroidea Disordini neuropsichiatrici Malattie autoimmuni	Anemia emolitica Teratogenicità

alcuni di questi fattori correlano anche con una buona risposta clinica.

Rituximab

Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale, derivato dalla combinazione chimerica della componente variabile delle catene leggere e pesanti di un anticorpo murino con il frammento costante di una IgG1k umana e diretto contro l'antigene CD20 specifico dei linfociti B, che depleta in modo selettivo (40). RTX è correntemente utilizzato nella terapia dei LNH a cellule B CD20⁺, ma i primi successi conseguiti nel trattamento di malattie autoimmuni associate a produzione di anticorpi con attività reumatoide ne hanno suggerito l'impiego anche nella terapia delle CM.

RTX è stato utilizzato sia in pazienti crioglobulinemici HCV-negativi che in soggetti HCV-positivi, in cui il trattamento antivirale era risultato inefficace, non tollerato o controindicato. I pazienti sono stati trattati con uno schema terapeutico sovrapponibile a quello utilizzato nei LNH: somministrazione endovenosa di 375 mg/m² di RTX in monoterapia nei giorni +1, +8, +15, +22. Taluni Autori hanno però adottato schemi diversi con 6 somministrazioni settimanali consecutive o 4 dosi settimanali, seguite da 2 infusioni ciascuna a distanza di un mese. Sono anche riportati casi trattati con dosaggi più bassi. Non sembra vi siano sostanziali differenze tra i risultati ottenuti con i diversi protocolli, ma al momento il trattamento standard è da preferire per la maggior mole di dati disponibili (40-46). Circa l'80% dei pazienti presenta una risposta clinica completa a distanza di 6 mesi dall'inizio della terapia. Il tasso di mantenimento della risposta è del 75% a 12 mesi dalla sospensione di RTX, ma si dimezza a 48 mesi. Dopo la

prima infusione il numero delle cellule B CD20⁺ nel sangue periferico scende al di sotto dell'1%, mentre risale al 4-6% dopo circa 6 mesi. Le IgM e il criocrito si riducono marcatamente, così come la

VES e il FR, mentre la frazione C4 del complemento tende ad aumentare (42-44). Un aumento dei livelli viremici è riferito da alcuni Autori nei pazienti che rispondono alla terapia, ma non nel grup-

Tabella III - Terapia antivirale: gestione del paziente.

Dose raccomandata		Somministrazione s.c. di PEG-IFN α -2b	Somministrazione di RBV per os (cps 200 mg)
Dose standard	Pz <75 kg Pz >75 kg	1,5 μ g/kg una volta alla settimana	2 cps al mattino e 3 cps alla sera. 3 cps al mattino e 3 cps alla sera
MODIFICAZIONE DOSAGGIO E SOSPENSIONE			
Alterazioni di laboratorio	Emoglobina (Hb) <10 g/dL		1 cps 200 mg al mattino e 2 cps alla sera (600 mg/die)
	Hb <8,5 g/dL	Sospendere PEG-IFN	Sospendere RBV
	Globuli bianchi (GB) <1.500/mm ³	0,8-1 μ g/kg una volta alla settimana	1000-1200 mg/die in base al peso
	GB <1.000/mm ³	Sospendere PEG-IFN	Sospendere RBV
	Neutrofili <750/mm ³	0,8-1 μ g/kg una volta alla settimana	1000-1200 mg/die in base al peso
	Neutrofili <500/mm ³	Sospendere PEG-IFN	Sospendere RBV
	Piastrine <50.000/mm ³	0,8-1 μ g/kg una volta alla settimana	1000-1200 mg/die in base al peso
	Piastrine <25.000/mm ³	Sospendere PEG-IFN	Sospendere RBV
Pz con anamnesi positiva per cardiopatia ischemica	Una riduzione >2 g/dL dei livelli di Hb in 4 settimane o meno impone una riduzione permanente del dosaggio (PEG-IFN α -2b 0,8-1 μ g/kg/settimana + RBV 600 mg/die); il trattamento andrebbe sospeso se dopo 4 settimane a dosaggio ridotto l'Hb è ancora <12 g/dL		
Pz con depressione	Nei casi di depressione moderata il dosaggio del PEG-IFN α -2b va ridotto (0,8-1 μ g/kg/settimana) temporaneamente. In alternativa, si può adottare una terapia antidepressiva. Nei casi di depressione grave o ideazione suicidiaria sospensione della terapia di combinazione antivirale.		
Pz con insufficienza renale	Regolare la posologia di RBV in base ai livelli plasmatici del farmaco, che dovrebbero essere mantenuti tra 10-15 μ mol/L. Se i livelli plasmatici di RBV non sono disponibili, l'impiego del farmaco non è raccomandato quando GFR <50 mL/min/1,73 m ² . Ridurre il dosaggio di PEG-IFN α -2b (1 μ g/kg/settimana) quando il GFR <60 mL/min/1,73 m ² . Nei pz con GFR <15 mL/min/1,73 m ² ed emodializzati è consigliata la monoterapia con IFN α -2a o 2b alla dose di 3 MU x 3/settimana.		
CONTROINDICAZIONI			
Nelle donne in gravidanza e nei partner maschili di donne gravide. Nei pz con epatite autoimmune (attenzione: overlap con HCV, elevato titolo ANA).			
PRECAUZIONI GENERALI E MONITORAGGIO			
Monitoraggio raccomandato	Emocromo con formula: controllare i livelli di Hb dopo 2 o 4 settimane di terapia o anche più spesso, se indicato. Test ematochimici: funzione epatica e TSH. Test di gravidanza mensile nelle donne in età fertile. Valutare il rischio di depressione.		
Gravidanza	Evitare la gravidanza durante il trattamento e nei 6 mesi successivi nelle donne trattate e nelle partner dei maschi trattati. I pazienti dovrebbero essere informati sulla teratogenicità e embriotossicità della RBV.		

po dei *non-responder* (42). La replicazione virale sarebbe favorita dalla riduzione del tasso di anticorpi anti-HCV, indotta dal trattamento.

RTX è un farmaco generalmente ben tollerato. I pochi eventi avversi registrati in corso di trattamento (sintomi simil-influenzali, crisi di broncospasmo, episodi ipotensivi, bradicardia, sindrome da rilascio di citochine) hanno risposto prontamente alla riduzione della velocità di infusione con eventuale idratazione o impiego di steroidi. Rari gli eventi infettivi. Generalmente lievi e reversibili le alterazioni ematologiche (piastrinopenia, neutropenia). Nei casi di grave ipogammaglobulinemia durante il follow-up è stata suggerita la somministrazione di immunoglobuline iperimmuni endovena. È stato segnalato un caso di trombosi retinica, ma il significato di tale evento non è risultato chiaro, non essendo stato riportato in pazienti trattati con altra indicazione.

Pur essendosi rivelato efficace sia sul piano clinico che biochimico, RTX non produce una risposta protratta. È dunque necessaria una terapia di mantenimento per consolidare la risposta, che altrimenti resta parziale e transitoria.

APPROCCIO TERAPEUTICO AL PAZIENTE CON SINDROME CRIOGLOBULINEMICA

Valutazione della gravità

La terapia deve essere commisurata alla gravità della malattia, che è però difficile da definire con i soli dati clinici e di laboratorio. È nota, ad esempio, la debole correlazione esistente fra livelli di criocrito e coinvolgimento d'organo. Indici clinici di valutazione come il *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) e il *Disease Extent Index* (DEI), ampiamente utilizzati in alcune vasculiti primitive, potrebbero essere applicati con opportune modifiche anche alla vasculite crioglobulinemica. BVAS misura l'attività e DEI l'estensione della vasculite. Le due misure sono complementari, consentendo di conoscere, ad esempio, se un BVAS elevato è dovuto al grave coinvolgimento di un solo organo o ad interessamento sistemico. Per stabilire la gravità della vasculite crioglobulinemica è opportuno associare ai criteri clinici e laboratoristici anche quelli istologici. Questo vale in particolare modo per i pazienti con impegno renale, nei quali i segni clinici sono spesso dissociati dagli aspetti istologici. In questi casi la biopsia renale può essere utilizzata per definire il grado di attività e cronicità delle alterazioni istologiche. Valuta-

Tabella IV - Strategie terapeutiche per la sindrome crioglobulinemica HCV-correlata.

Pazienti con malattia lieve-moderata	
1) Terapia eziologica	PEG-IFN + RBV
2) Terapia patogenetica/sintomatica	- RTX - Basse dosi di steroidi (MP 0,1-0,3 mg/kg/die)
Pazienti con malattia grave	
1) Terapia immunosoppressiva di breve durata (2-3 mesi)	CS + CFX (o RTX) + AFT
2) Terapia eziologica	PEG-IFN + RBV
3) Terapia patogenetica/sintomatica	- RTX - Basse dosi di steroidi
PEG-IFN = interferone pegilato; RBV = ribavirina; RTX = rituximab; MP = metilprednisolone; CS = corticosteroidi; CFX = ciclofosfamide; AFT = trattamento aferetico.	

ta la gravità della SC, vengono intrapresi trattamenti adattati alle caratteristiche di ciascun paziente (Tab. IV).

Pazienti con malattia lieve-moderata

La malattia lieve-moderata include i pazienti con porpora, artralgie, neuropatia periferica sensitiva, glomerulonefrite con alterazioni urinarie isolate, sedimento inattivo e basso indice di attività istologica. In questi casi, il trattamento antivirale costituisce (in assenza di controindicazioni) la migliore opzione terapeutica, perché in grado di sopprimere la viremia e inibire il processo linfoproliferativo responsabile della sintesi crioglobulinemica e della patologia d'organo crio-indotta. La remissione può essere parziale o completa. Una risposta clinica protratta è riportata in molti casi, ma il rischio di ricaduta non è trascurabile. La risposta clinica si accompagna quasi sempre ad una risposta virologica e immunologica, ma queste correlazioni, benché frequenti, non sono costanti (47). Il trattamento con RTX può essere preso in considerazione nei pazienti, in cui la terapia antivirale sia risultata inefficace, non tollerata o controindicata.

Pazienti con malattia grave

Nella SC grave, che include i pazienti con glomerulonefrite attiva (sindrome nefritica o nefrosica con rapido deterioramento funzionale e gravi lesioni istologiche alla biopsia renale), neuropatia periferica motoria, ulcere cutanee e vasculite disseminata, l'evidenza clinica dimostra che la terapia antivirale, benché capace di sopprimere la vi-

remia e la crioglobulinemia, non è in grado di controllare in modo rapido ed efficace la flogosi immuno-mediata indotta dalla deposizione delle crioglobuline nel sistema vascolare (48).

In questi casi è indicato un trattamento immunosoppressivo costituito da corticosteroidi (boli endovenosi di metilprednisolone di 0,5-1 g/die per tre giorni, seguiti da 0,5-1 mg/kg/die di prednisone per os con successiva graduale riduzione del dosaggio) e ciclofosfamide (Tab. V) per una durata non superiore a 8-12 settimane (7, 15, 32). Alla terapia immunosoppressiva è opportuno associare il trattamento aferetico (scambio plasmatico o plasmadsorbimento per un minimo di 6 sedute ravvicinate nell'arco di 2 settimane) finalizzato alla rimozione di crioglobuline, mediatori della flogosi e tossine.

Si discute se, pur in assenza di studi controllati, RTX possa essere utilizzato in sostituzione della ciclofosfamide. Entrambi i farmaci risultano efficaci nell'inibire la linfoproliferazione criosecernente, ma RTX ha due importanti vantaggi: la selettività d'azione e la bassa tossicità.

La terapia combinata con steroidi, ciclofosfamide (o RTX) e plamaferesi porta generalmente alla remissione clinica, ma poiché la viremia resta inalterata o addirittura aumenta è richiesto in sequenza, quando possibile, il trattamento antivirale.

Altre misure terapeutiche nella sindrome crioglobulinemica

Le diverse manifestazioni della SC possono richiedere trattamenti specifici o rispondere in modo differente alle strategie terapeutiche adottate (49). La

Tabella V - Impiego della ciclofosfamide nella sindrome crioglobulinemica.

Età (anni)	Creatinina (mg/dL)	
	≤2	>2
Somministrazione endovenosa		
≤60	15 mg/kg/bolo	12,5 mg/kg/bolo
>60	12,5 mg/kg/bolo	10 mg/kg/bolo
≥75	10 mg/kg/bolo	7,5 mg/kg/bolo
Somministrazione orale		
≤60	2 mg/kg/die	1,5 mg/kg/die
>60	1,5 mg/kg/die	1,25 mg/kg/die
≥75	1 mg/kg/die	1 mg/kg/die
Il dosaggio della ciclofosfamide va modulato in rapporto alla funzione renale e all'età. La durata della terapia non dovrebbe essere superiore alle 12 settimane. Non vi sono evidenze sufficienti per sostenere una maggiore efficacia o tollerabilità della terapia endovenosa rispetto a quella orale. La scelta della via di somministrazione così come la profilassi antifungina e anti-pneumocystis carinii sono a discrezione del clinico.		
<i>Somministrazione endovenosa.</i> I boli vanno somministrati ogni 2 settimane per le prime 3 somministrazioni e successivamente ogni 3 settimane fino al termine. La dose massima di ciclofosfamide per bolo non dovrebbe essere >1,2 g. Per prevenire l'urotossicità della ciclofosfamide è indicata la somministrazione di 2-mercapto-etan sulfonato sodico (MESNA).		
<i>Somministrazione orale.</i> Dose massima giornaliera: 200 mg.		
<i>Monitoraggio.</i> Controllare l'emocromo ogni settimana durante le prime 4 settimane, almeno due volte nelle successive 4 e almeno una volta durante le ultime 4.		
Modificazione del dosaggio e sospensione		
GB <6.000/mm ³ o riduzione di 2.000/mm ³ rispetto all'ultimo valore	Ricontrollare il valore a distanza di una settimana. Se confermato, ridurre la dose del 25%. Se non confermato, continuare il trattamento senza modificazioni.	
GB <4.000/mm ³	Sospendere il farmaco. Se la leucopenia dura meno di 4 settimane dopo la sospensione, riprendere la terapia con dosaggio ridotto di 25 mg. Se dura più di 4 settimane, ripartire da 50 mg/die, aumentando la dose settimanalmente sulla base della conta leucocitaria.	
GB <1.000/mm ³	Sospendere il farmaco fino a normalizzazione; ripartire quindi con una dose di 50 mg/die, da incrementare settimanalmente, controllando la conta dei GB.	

neuropatia crioglobulinemica, per esempio, non risponde significativamente agli agenti antivirali, se non a cicli di terapia di lunga durata, e l'interferone può anche aggravare il danno neuropatico nelle forme con deficit motorio. Le manifestazioni articolari possono essere controllate con basse dosi di steroidi (ad es., metilprednisolone 0,1-0,3 mg/kg/die). La porpora risponde al trattamento antivirale, ma lesioni ulcerate definiscono una SC grave, che richiede la terapia steroidea in combinazione con la ciclofosfamide o, in alternativa, con il solo RTX. In presenza di ulcere cutanee l'uso dell'interferone è controindicato perché potenzialmente in grado di aggravare le lesioni vasculitiche a causa della sua azione antiangiogenetica.

CONCLUSIONI

Per il suo carattere proteiforme la vasculite crioglobulinemica HCV-correlata pone difficili e complessi problemi di diagnosi e terapia. Indirizzano verso la corretta diagnosi di SC il riconoscimento

dell'infezione da HCV e l'identificazione della crioglobulinemia con il tipico corteo di manifestazioni cliniche associate, quali la porpora, l'epatopatia, la nefropatia e la neuropatia periferica.

La terapia della SC può essere eziologica, patogenetica o sintomatica. La scelta del trattamento più appropriato dipende dalle caratteristiche cliniche del paziente e dalla gravità/attività della malattia, che debbono essere pertanto attentamente valutate. L'impiego di criteri standardizzati di valutazione, oltre a favorire scelte terapeutiche mirate, potrebbe rendere confrontabili pazienti con vasculite crioglobulinemica inclusi in casistiche diverse, consentendo una più efficace cooperazione internazionale nello studio di questa poliedrica affezione.

L'introduzione nella pratica clinica di nuovi agenti antivirali e di farmaci biologici ha accresciuto l'efficacia e ridotto la tossicità dei trattamenti. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per definire le indicazioni, la durata e la posologia dei farmaci antivirali e/o immunosoppressori ed il loro possibile impiego in combinazione o in sequenza.

RIASSUNTO

La crioglobulinemia mista (CM) è costituita da una IgM monoclonale (tipo II) o policlonale (tipo III) con attività di fattore reumatoide, che lega una IgG policlonale. In più del 90% dei pazienti l'agente eziologico della CM è il virus dell'epatite C (HCV), che induce una proliferazione B-cellulare oligoclonale non neoplastica. Il quadro sintomatologico della crioglobulinemia può palesarsi con fenomeni attenuati o con manifestazioni cliniche gravi. La terapia deve essere commisurata alla gravità/attività della malattia. In questa rassegna sono esaminati gli aspetti clinici, diagnostici, prognostici e terapeutici della sindrome crioglobulinemica HCV-correlata. Un'enfasi particolare viene data alla terapia e ai nuovi farmaci biologici capaci di inibire in modo selettivo la proliferazione B cellulare criosecemente.

Parole chiave - Crioglobulinemia, epatite C, interferone alfa, ribavirina, ciclofosfamide, rituximab.

Key words - *Cryoglobulinemia, hepatitis C virus, interferon alpha, ribavirin, cyclophosphamide, rituximab.*

BIBLIOGRAFIA

- Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. Cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 628-38.
- Agnello V, De Rosa F. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004; 40: 341-52.
- Wooten MD, Jasin HE. Vasculitis and lymphoproliferative diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 564-74.
- Aljurf MD, Owidah TW, Ezzat A, Ibrahim E, Tbakshi A. Antigen- and/or immune-driven lymphoproliferative disorders. *Ann Oncol* 2003; 14: 1595-606.
- Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Racanelli V, D'Amore FP, Lauletta G. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and overt B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 153-66.
- De Vita S, De Re V, Gasparotto D, Ballarè M, Pivetta B, Ferraccioli G, et al. Oligoclonal non-neoplastic B cell expansion is the key feature of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 94-102.
- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002; 55: 4-13.
- Mazzaro C, Tirelli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 219-26.
- Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, et al. Incidence and characteris-

- tics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005; 165: 101-5.
10. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2467-78.
 11. De Re V, Caggiari L, Simula LP, De Vita S, Mazzaro C, Lenzi M, et al. Role of HLA class II: HCV-related disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 308-18.
 12. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia: a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 140: 837-56.
 13. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longobardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-74.
 14. Crowson AN, Nuovo G, Ferri C, Magro ACM. The dermatopathologic manifestations of hepatitis C infection: a clinical, histological and molecular assessment of 35 cases. *Hum Pathol* 2003; 34: 573-9.
 15. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2507-16.
 16. Rossi D, Mansouri M, Baldovino S, Gennari M, Naretto C, Alpa M, et al. Nail fold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2245-9.
 17. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
 18. Manganelli P, Pavesi G, Fiocchi A, Gemignani F, Ferraccioli G, Nervetti A, et al. La neuropatia periferica della crioglobulinemia mista. *Rec Prog Med* 1990; 81: 681-5.
 19. Migliaresi S, Di Iorio G, Ammendola A, Ambrosone L, Sanges G, Ugolini G, et al. Interessamento del sistema nervoso periferico nella crioglobulinemia mista HCV-correlata. *Reumatismo* 2001; 53: 26-32.
 20. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *QJM* 1995; 88: 115-26.
 21. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membrano-proliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 361-9.
 22. Sinico RA, Fornasieri A, D'Amico G. Renal manifestations associated with hepatitis C virus. *Ann Med Interne* 2000; 151: 41-5.
 23. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650-71.
 24. Fornasieri A, D'Amico G. Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; Suppl. 4: 25-30.
 25. Garini G, Buzio C, Aroldi M, et al. Crioglobulinemia mista e glomerulonefrite associate ad infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV). *Giorn Ital Nefrol* 1999; 16: 398-404.
 26. Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, Di Munno O, Fornai E, Giuntini C. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 1979; 66: 748-56.
 27. Rieu V, Cohen P, Andre MH, Mouthon L, Godmer P, Jarrousse B, et al. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia. *Rheumatology* 2002; 41: 290-300.
 28. Siagris D, Christofidou M, Tsamandas A, Lekkou A, Thomopoulos K, Labropoulou-Karatza C. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? *J Infect* 2004; 49: 236-41.
 29. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, and Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology* 2002; 36: 978-85.
 30. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69-82.
 31. Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-23.
 32. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54-63.
 33. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 911-5.
 34. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Dal Maso L, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; 42: 632-8.
 35. Donada C, Crucitti A, Donadon V, Chemello L, Alberti A. Interferon- α and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998; 92: 2983-4.
 36. Strader DB, Wright T, Thomas DL. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
 37. Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L, and Schvarcz R. Interferon/pegylated interferon and ribavirin in HCV-associated kidney disease with or without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 2006; 44: 432-3.
 38. Guideline 2: treatment of HCV infection in patients with CKD. *Kidney Int* 2008; 73 (Suppl 109): S20-S45.
 39. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, Leoni M, Del Vecchio S, et al. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997; 90: 3865-73.
 40. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1230-3.

41. Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 922-4.
42. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon- α with anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818-26.
43. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3054-61.
44. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34.
45. Ghijssels E, Lerut E, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for hepatitis C-negative therapy-resistant essential mixed cryoglobulinemia with renal and cardiac failure. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: e34-8.
46. Koukoulaki M, Abeygunasekara SC, Smith KGC, Jayne DRW. Remission of refractory hepatitis C-negative cryoglobulinaemic vasculitis after rituximab and infliximab. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 213-6.
47. Casato M, Laganà B, Antonelli G, Dianzani F, Bonomo L. Long-term results of therapy with interferon- α for type II essential mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1991; 78: 3142-7.
48. Garini G, Allegri L, Carnevali L, Catellani W, Manganelli P, and Buzio C. Interferon- α in combination with ribavirin as initial treatment for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: E35.
49. Cacoub P, Saadoun D, Sene D, Limal N, Piette JC. Treatment of hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *J Rheumatol* 2005; 32: 2078-82.