

Manifestazioni autoimmuni e linfoproliferative HCV-correlate: l'esempio della crioglobulinemia mista

A. Ghinoi¹, M.T. Mascia¹, R. Puccini², C. Ferri¹

¹Cattedra di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

²Divisione di Nefrologia, Ospedale S. Chiara, Pisa

Autoimmune and lymphoproliferative HCV-correlated manifestations: Example of mixed cryoglobulinaemia

Mixed cryoglobulinaemia (MC) is a systemic vasculitis involving small vessels (arterioles, capillaries, venules). The histological hallmark of the disease is the leukocytoclastic vasculitis secondary to the vascular deposition of circulating immune-complexes (CIC), mainly cryoglobulins and complement. The immune-mediated vasculitic lesions are responsible for different MC clinical features, including cutaneous and visceral organ involvement.

Hepatitis C virus (HCV) represents the triggering factor in the large majority of MC patients (>90%). Moreover, several epidemiological, clinico-pathological and laboratory investigations suggested a possible role for HCV in a wide spectrum of immuno-lymphoproliferative disorders; namely, porphyria cutanea tarda, diabetes, polyarthritides, lung fibrosis, polydermatomyositis, thyroiditis, thyroid cancer, B-cell non-Hodgkin's lymphomas (B-NHL), etc. Renal involvement with or without MC syndrome can be observed in HCV-infected individuals. There is great geographical heterogeneity in the prevalence of HCV-related disorders. This epidemiological observation suggests a multifactorial and multistep process in the pathogenesis of these conditions, involving other unknown genetic and/or environmental factors. HCV lymphotropism may explain the mono-oligoclonal B-lymphocyte expansion observed in HCV-infected individuals, particularly in MC patients. The 'benign' lymphoproliferative disorder, classified as monotypic lymphoproliferative disorders of undetermined significance (MLDUS), may be responsible for the wide production of CIC, including cryoglobulins, rheumatoid factor and different organ and non-organ specific autoantibodies. The consequence is the appearance of various HCV-related autoimmune diseases, including MC syndrome. This latter may be complicated by B-NHL in 10% of the cases; moreover, HCV infection has been confirmed in a significant percentage of 'idiopathic' B-NHL.

For a correct therapeutic approach to cryoglobulinaemic vasculitis, as well as to other HCV-related disorders, we should deal with concomitant, conflicting conditions: HCV infection, autoimmune and lymphoproliferative alterations. In this scenario, we can treat the diseases at three different levels by means of etiologic, pathogenetic and/or symptomatic therapies. The eradication of HCV by combined interferon and ribavirin therapy can be achieved in only a minority of cases. On the contrary, severe complications such as glomerulonephritis, sensory-motor neuropathy or diffuse vasculitis can be effectively treated by a combination of corticosteroids, plasma exchange and cyclophosphamide.

More recently, a pathogenetic treatment with rituximab, a monoclonal chimeric antibody that binds to the B-cell surface antigen CD20 with selective B-cell blockade, was proposed in patients with HCV-related MC syndrome. (G Ital Nefrol 2004; 21: 225-37)

KEY WORDS: Cryoglobulinemia, Cryoglobulinemic vasculitis, Hepatitis C virus, Autoimmunity, Lymphoma, Cancer

PAROLE CHIAVE: Crioglobulinemia, Vasculite crioglobulinemica, Virus epatite C, Autoimmunità, Linfoma, Cancro

Commento dell'Editore

L'editoriale di Ferri et al fa il punto molto approfondito su una malattia la cui origine si è chiarita nel corso dell'ultimo decennio. Da malattia autoimmune idiopatica la crioglobulinemia si è venuta definendo come una complicanza di infezione da HCV. Si è trattato di un processo di chiarificazione patogenetica molto interessante, che improvvisamente ha dato razionalità ad un contesto di sintomi e anomalie di laboratorio in associazioni spesso non giustificate (artralgie, petecchie, nefrite, epatopatia e frequenti linfomi). Questa costellazione ha trovato una collocazione semplice in una infezione da parte di un virus che infetta linfociti B (ma anche T e monociti) e li induce a produrre anticorpi sbagliati con complicanze da lievi a mortali, quali linfomi anche favoriti da una terapia immunodepressiva esagerata. Nuovi approcci terapeutici ne emergono: è indispensabile conoscerli.

Crioglobulinemia

Per crioglobulinemia si intende la presenza in circolo di immunoglobuline che precipitano reversibilmente *in vitro* a temperature inferiori ai 37°C (1-2). Il reale meccanismo della crioprecipitazione rimane oscuro; essa potrebbe essere secondaria a caratteristiche intrinseche delle immunoglobuline o all'interazione tra le singole componenti del crioprecipitato (1).

La presenza di crioglobulinemia è riscontrabile in numerosi disordini immunologici, infezioni acute e croniche e in patologie maligne emolinfoproliferative (1-2).

La crioglobulinemia è tradizionalmente classificata, a seconda della composizione del crioprecipitato (3), in:

- Crioglobulinemia monoclonale, o tipo I, composta da un unico tipo di immunoglobulina monoclonale;
- Crioglobulinemia mista (CM): si tratta di immunocomplessi circolanti (ICC) composti da immunoglobuline policlonali di tipo IgG, che rappresentano l'autoantigene, e da IgM, autoanticorpo con attività di fattore reumatoide; quest'ultimo può essere monoclonale (CM tipo II) o policlonale (CM tipo III).

Più recentemente è stata descritta una forma intermedia, la CM tipo II-III, costituita da complessi immuni di IgG policlonali ed IgM oligo-monoclonali (4). Quest'ultimo subset sembra costituire il corrispettivo sierologico del quadro oligo-monotipico linfocitario frequentemente osservabile negli infiltrati linfocitari di fegato e midollo osseo in pazienti con CM. Nel complesso, i tre subsets sierologici di CM -tipo III, tipo II-III e tipo II- potrebbero rappresentare tappe evolutive dello stesso disordine immunologico sottostante, che partendo da una attivazione B-linfocitaria policlonale evolve fino alla linfoproliferazione oligo-monoclonale della CM tipo II (1-2).

La crioglobulinemia tipo I, spesso associata a disordini

di pertinenza ematologica (come la macroglobulinemia di Waldstrom, il mieloma multiplo o l'immunocitoma), è di per sé asintomatica, a parte la sindrome da iperviscosità riscontrabile in tali condizioni morbose (1-3).

Crioglobulinemia mista

1. Caratteristiche cliniche e sierologiche

La CM, tipo II o III, può associarsi ad un gran numero di malattie infettive, immunologiche o neoplastiche, oppure costituire un'entità clinica a se stante (5). In assenza di altri disordini ben definiti, la CM è classificata fra le vasculiti sistemiche, nel sottogruppo delle vasculiti a carico dei piccoli vasi (arteriole, capillari e venule), che include anche la vasculite cutanea leucocitoclastica e la porpora di Schonlein-Henoch (1, 2, 6).

La Tabella I riassume le principali caratteristiche epidemiologiche, cliniche e sierologiche della CM.

La sindrome crioglobulinemica è caratterizzata dalla tipica triade sintomatologica -porpora, astenia, artralgie-, presente nella quasi totalità dei pazienti, e dalla presenza di una o più complicanze, fra cui l'epatite cronica, la neuropatia periferica, la glomerulonefrite membranosa-proliferativa (GNMP), le ulcere cutanee, la vasculite diffusa e, più raramente, le manifestazioni neoplastiche, epatiche, linfatiche e/o tiroidee (1-3, 5-7).

La presenza di componente monoclonale nel crioprecipitato, come nella CM di tipo II, non è in genere correlata con il tipo e/o la gravità delle varie manifestazioni cliniche, ad eccezione della complicità linfomatosa; infatti, un linfoma non-Hodgkin a cellule B (NHL-B) è generalmente osservabile in un 10% dei pazienti con CM tipo II (1, 2, 7-8). Anche il livello delle crioglobuline circolanti (criocrito) non correla né con la severità/attività né con la prognosi della malattia (1). Questa osservazione clinica è in accordo col fatto che la patogenicità degli ICC non è legata alla loro quantità ma essenzialmente alla loro qualità o composizione (rapporto Ag/Ab, tipo di antigene, ecc.). È inoltre possibile che in presenza di una sindrome crioglobulinemica clinicamente manifesta, non si riscontri una crioglobulinemia. Questa condizione è dovuta al fatto che la crioprecipitazione non è un fenomeno costante nel tempo; inoltre, le crioglobuline costituiscono soltanto una frazione degli ICC e la loro frazione crioprecipitabile può variare ampiamente da soggetto a soggetto e nello stesso individuo durante il decorso della malattia (1). Pertanto, in assenza di crioglobulinemia in un paziente con classica sindrome clinica, è necessario ripetere periodicamente la ricerca delle crioglobuline, ponendo particolare attenzione anche alle modalità di esecuzione; se non effettuata in modo corretto la loro ricerca può dar luogo facilmente a falsi negativi, specie in presenza di bassi valori di criocrito (1, 8).

La presenza di fattore reumatoide e di ridotti valori della

TABELLA I - CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICO-SIEROLOGICHE DI 210 PAZIENTI CON CM

Pazienti no.	210
Femmine: Maschi	3.7:1
Età media-diagnosi CM (aa±SD)	56.4±11.2
Età media-esordio CM (aa±SD)	53±11.6
Durata media CM (aa±SD)	10.5±7.3
Durata media follow-up (aa ±SD)	6.7±5.8
Porpora	98 %
Astenia	100 %
Artralgie	98 %
Artrite	7 %
Fenomeno di Raynaud	48 %
Sindrome secca	53 %
Ulcere cutanee	22 %
Neuropatia periferica	80 %
Impegno epatico	77 %
Impegno renale	30 %
Impegno polmonare	2 %
Vasculite diffusa	6.2 %
Sindrome da iperviscosità	0.5 %
Linfoma non-Hodgkin	10 %
Epatocarcinoma	3.3 %
Carcinoma papillare tiroide	1 %
CM tipo II/tipo III	2
Criocrito % (media±SD)	4.4±11.7
Fattore reumatoide +	98 %
C4 mg% (vn 20-60)	11±7.7
C3 mg% (vn 90-180)	100±28
Autoanticorpi	56 %
Anti-HCV ± HCV RNA	92 %
Anti-HBV	42 %
HbsAg	9 %

Autoanticorpi: ANA e/o ENA e/o AMA e/o ASMA (vedi testo)

frazione C4 del complemento sono le altre caratteristiche sierologiche osservabili nella maggioranza dei pazienti affetti da CM. In oltre la metà dei casi si riscontrano autoanticorpi circolanti organo e non-organo specifici, generalmante a basso titolo (1). Infine, una positività per i markers del virus C dell'epatite (HCV) è dimostrabile in oltre il 90% dei soggetti; mentre soltanto in una minoranza di casi si riscontra un'infezione cronica da virus B dell'epatite (HBV) (1).

L'attività di malattia varia notevolmente nello stesso paziente durante il decorso naturale della CM; così pure la severità e la prognosi variano ampiamente da paziente a paziente (1). Non è raro osservare in un individuo del tutto asintomatico la presenza di una crioglobulinemia, espressione di uno stato precoce di malattia, che può evolvere

fino alla sindrome crioglobulinemica completa, spesso nell'arco di alcuni anni (1).

Il decorso clinico della CM è generalmente benigno: la malattia è spesso oligosintomatica anche per lunghi intervalli di tempo, caratterizzati da astenia, artralgie, e saltuari episodi di porpora ortostatica. Tuttavia, in alcuni pazienti la qualità della vita è spesso compromessa, soprattutto a causa di un'intensa astenia e/o neuropatia periferica generalmente di tipo sensitivo. In una percentuale minore di casi la CM può esordire o evolvere verso complicanze particolarmente gravi come la glomerulonefrite, la neuropatia periferica sensitivo-motoria, la vasculite diffusa, l'epatite cronica/cirrosi, le neoplasie (1). In alcuni individui, lo stato di malattia può essere ulteriormente compromesso dalla presenza di un danno vascolare diffuso, frequentemente aggravato dal trattamento steroideo cronico (9). La sopravvivenza della CM, valutata a 10 anni dalla diagnosi, risulta significativamente ridotta rispetto alla popolazione generale di controllo (Fig. 1); i principali fattori prognosticamente negativi sono il sesso maschile, la presenza di nefropatia cronica (Fig. 2) e, naturalmente, l'insorgenza di complicanze neoplastiche, soprattutto il linfoma maligno (9). La ridotta sopravvivenza osservabile nei pazienti con nefropatia crioglobulinemica è spesso spiegabile con la concomitanza in molti pazienti di epatopatia grave e/o vasculopatia diffusa (9).

2. Criteri classificativi

Non esistono per la CM criteri classificativi o diagnostici validati. Nel 1989 il gruppo italiano per lo studio delle crioglobulinemie (GISC) ha proposto dei criteri classificativi preliminari per la CM, riportati nella Tabella II in versione modificata (1). Il riscontro di crioglobuline miste circolanti, la riduzione del C4 ed il reperto istologico di vasculite leucocitoclastica costituiscono i criteri maggiori per una CM "definita". Nella pratica clinica, i parametri più importanti dal punto di vista diagnostico sono la presenza nel siero di crioglobuline miste, la positività del fattore reumatoide, la diminuzione del C4, la porpora ortostatica e la vasculite leucocitoclastica (1-3, 5, 6). Per il completamento diagnostico possono essere utili la valutazione del possibile danno d'organo (rene, fegato, nervi periferici, ecc.) e la presenza di proliferazione clonale B-linfocitaria, dimostrabile a livello midollare e/o epatico (1-3, 5, 6).

La CM può essere classificata in secondaria o essenziale in base alla presenza/assenza di altre malattie ben definite -immuno-giche, infettive o neoplastiche- (1, 2, 6).

Virus dell'epatite C (HCV) e malattie

Nel 1989 l'HCV è stato per la prima volta identificato come l'agente eziologico delle cosiddette epatiti nonA-nonB (10); in particolare, l'HCV rappresenta attualmente

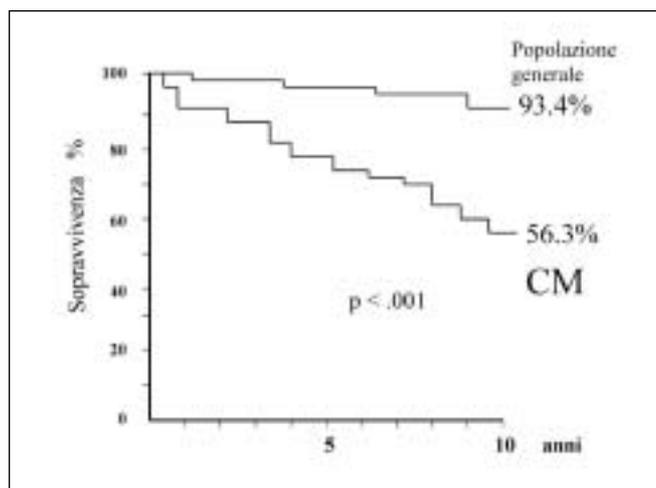


Fig. 1 - Sopravvivenza cumulativa a 10 anni dalla diagnosi della CM (metodo Kaplan-Meier).

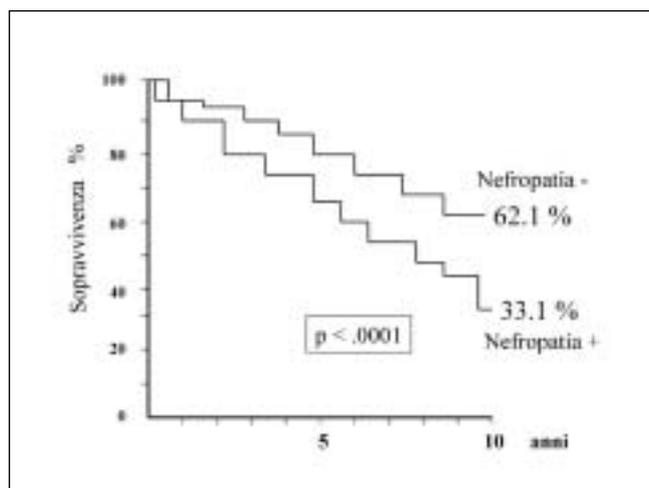


Fig. 2 - Sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi dei pazienti con/senza glomerulonefrite crioglobulinemica (metodo Kaplan-Meier).

TABELLA II - CRIOGLOBULINEMIA MISTA: CRITERI CLASSIFICATIVI PRELIMINARI

Criteria	Sierologici	Istopatologici	Clinici
maggiori	crioglobulina mista ridotto C4	vasculite leucocitoclastica	porpora
minori	fattore reumatoide + HCV + HBV +	infiltrati clonali linfociti B (fegato e/o midollo osseo)	epatite cronica GNMP neuropatia periferica ulcere cutanee
Crioglobulinemia mista "definita":			
a) crioglobulinemia (± ridotto C4) + porpora + vasculite leucocitoclastica			
b) crioglobulinemia (± ridotto C4) + 2 sintomi clinici "minori" + 2 alterazioni sierologiche/istopatologiche "minori"			
Crioglobulinemia mista "essenziale" o "secondaria":			
Assenza o presenza di altra malattia ben definita (infettiva, immunologica o neoplastica)			

HCV+ o HBV+: presenza di anticorpi anti-HCV ± HCV – RNA; HBV DNA o HBsAg; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa

la principale causa di epatite acuta post-trasfusionale, di epatite sporadica nonA-nonB, di epatite cronica attiva, di cirrosi ed epatocarcinoma (11). L'HCV è l'unico membro di un genere distinto chiamato *Hepacivirus* appartenente alla famiglia dei *Flaviviridae* (11). Il genoma dell'HCV viene classificato in base alle omologie di sequenza in 6 diversi sottogruppi (genotipi 1-6). Esiste una significativa eterogeneità all'interno della sequenza nucleotidica, in particolare nella regione ipervariabile codificante per l'envelope. Questa eterogeneità è probabilmente responsabile della capacità del virus di evadere la risposta immunitaria dell'ospite. Infatti, a differenza di quanto osservato per il virus B dell'epatite, l'infezione da HCV cronicizza in oltre 2/3 dei pazienti.

1.1 HCV nella crioglobulinemia mista

Nel corso degli anni si è osservato che la CM cosiddetta "essenziale" si associava frequentemente a interessamento epatico; è stato pertanto ipotizzato che un agente epatotroppo giocasse un ruolo patogenetico nella malattia (1, 12).

Nel 1990, subito dopo la scoperta dell'HCV, il riscontro di anticorpi anti-HCV in una percentuale significativa di pazienti suggeriva un ruolo patogenetico di questo virus nella CM (13, 14). Questa ipotesi è stata ulteriormente avvalorata da studi virologici (15) che documentavano la presenza di viremia nella maggior parte dei pazienti con CM (HCV – RNA nell'86% dei casi). Il ruolo patogenetico dell'HCV è stato in seguito definitivamente stabilito

attraverso studi epidemiologici, istopatologici e laboratoristici (1, 8). Mediante indagini di biologia molecolare e di immunoistochimica, tra cui il riscontro dell'HCV-RNA e/o antigeni virali a livello tissutale, è stato possibile dimostrare il coinvolgimento più o meno diretto dell'HCV nella patogenesi delle lesioni vasculitiche, così come del disordine linfoproliferativo sottostante (1, 8, 16-18).

La presenza di crioglobuline miste in quantità estremamente variabile, più spesso in tracce, è riscontrabile in oltre il 50% dei pazienti HCV-positivi, ma solo in una minoranza di casi, intorno al 5%, si sviluppa la tipica sindrome clinica (1, 19). Vi è inoltre un'estrema eterogeneità geografica nella prevalenza della CM HCV-correlata, con un evidente gradiente nord-sud Europa. La malattia è infatti più frequente nei paesi del bacino del Mediterraneo e alquanto rara nei Paesi del nord Europa (1). Questa osservazione suggerisce il ruolo decisivo di altri cofattori, ambientali e/o genetici, nel determinismo della sindrome crioglobulinemica.

Test di verifica

1) La crioglobulinemia tipo I è caratterizzata da:

- Crioprecipitato composto da una Ig monoclonale
- Frequente associazione con un disordine B-linfocitario
- Paraproteinemia
- Possibile sindrome da iperviscosità
- Tutti i precedenti.

2) La crioglobulinemia mista tipo II è caratterizzata da:

- Fattore reumatoide nel siero di tipo IgG
- Elevata prevalenza di cirrosi
- Bassi livelli di C3
- Immuno-complessi circolanti IgG-IgM con componente IgM monoclonale
- Più elevata prevalenza di neuropatia periferica.

3) In Italia, la prevalenza dell'infezione da HCV nella crioglobulinemia mista è:

- 40%
- 60%
- 80%
- 90%
- >95%.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

1.2 HCV e malattie autoimmuni

La CM, disordine clinico proteiforme, può essere considerata come un crocevia fra una varietà di disordini

TABELLA III - MALATTIE AUTOIMMUNI E NEOPLASTICHE HCV-CORRELATE

<i>a- associazione provata</i>	
	Crioglobulinemia mista
<i>b- associazione significativa</i>	
	Linfoma non-Hodgkin cell. B
	Gammopatie monoclonali
	Porfiria cutanea tarda
	Diabete mellito
	Tireopatia autoimmune
	Glomerulonefrite
	Epatite autoimmune
<i>c- associazione possibile</i>	
	Poliartrite cronica
	Sindrome sicca/s. Sjögren
	Fibrosi polmonare
	Poliarterite nodosa
	Poli/dermatomiosite
	Disfunzione gonadica (impotenza)
	Carcinoma papillare tiroide
	<i>Lichen planus</i> , altre dermatopatie
	Ulcere corneali di Mooren

a- infezione da HCV nella maggioranza dei pazienti;

b- HCV+ in una percentuale significativa di pazienti rispetto alla popolazione generale di controllo;

c- associazione suggerita da studi preliminari o su casistiche numericamente limitate.

autoimmuni, linfoproliferativi e neoplastici (1, 7).

Pertanto, lo studio della CM, ed in particolare la sua stretta correlazione patogenetica con l'HCV, ha suggerito che lo stesso virus possa essere responsabile, indipendentemente dallo sviluppo di epatite, di un ampio spettro di manifestazioni extra-epatiche (1, 19).

La Tabella III riporta le principali malattie per le quali è stato ipotizzato un ruolo causale dell'HCV, classificate in base al loro grado di correlazione patogenetica con il supposto trigger virale. Oltre alla CM, altre malattie significativamente associate all'HCV sono la porfiria cutanea tarda (PCT), l'epatite autoimmune, la glomerulonefrite, le tireopatie, il diabete mellito ed il NHL-B, (1, 9, Tab. IIIb). Il possibile ruolo patogenetico dell'HCV in queste differenti condizioni morbose è spesso avvalorato, oltre che da dati clinico-epidemiologici, da studi di laboratorio ed istopatologici (1, 9). È possibile affermare che per una data malattia, almeno in particolari sottogruppi di pazienti ed in particolari aree geografiche, l'HCV possa costituire un importante trigger patogenetico.

Per altre manifestazioni cliniche, come poliartrite cronica, sindrome secca, polimiosite, fibrosi polmonare, ecc. (Tab. IIIc), è stata riportata un'umentata prevalenza di positività per l'infezione da HCV molto spesso riferita a casistiche numericamente limitate o aneddotiche (1, 9).

PCT: un'associazione statisticamente significativa tra PCT e infezione da HCV è stata dimostrata da vari studi clinico-epidemiologici (20, 21). In assenza di PCT clinicamente manifesta, nei soggetti HCV-positivi non è dimostrabile alcuna alterazione del metabolismo porfirinico; questo dato suggerisce che il virus agisca come fattore scatenante solo in soggetti geneticamente predisposti ed in presenza di altri cofattori patogenetici.

Diabete mellito: rimane ancora molto discussa la possibile associazione tra diabete mellito di tipo 2 e infezione da HCV; tuttavia, recenti studi epidemiologici indicano che il rischio di sviluppare un diabete mellito in soggetti HCV-positivi è significativamente più elevato rispetto alla popolazione di controllo (22). Questo dato rimane statisticamente significativo anche in assenza di altri fattori di rischio quali obesità, grave epatopatia, abuso di alcool o droghe, stato di povertà (22). Sembra interessante dal punto di vista patogenetico l'osservazione che i pazienti HCV-positivi che sviluppano un diabete mellito presentano un fenotipo clinico del tutto peculiare: il peso corporeo, i valori di colesterolemia e di pressione arteriosa sono significativamente inferiori rispetto ai soggetti diabetici HCV- negativi (23).

Tiroide: in pazienti con infezione cronica da HCV è stata riportata un'elevata prevalenza di disturbi tiroidei, significativamente superiore a quella riscontrata nei soggetti sani di controllo (1). Si tratta più spesso di tiroidite autoimmune associata molte volte ad ipotiroidismo sub-clinico; mentre un ipertiroidismo, in genere transitorio, è più frequentemente riscontrabile in pazienti trattati con interferon.

È stata inoltre segnalata una prevalenza significativamente aumentata di carcinoma papillare della tiroide in pazienti con infezione da HCV (1, 24).

Rene: l'associazione tra infezione cronica da HCV e glomerulonefrite (GN), con o senza sindrome crioglobulinemica, è stata riportata da vari Autori (25-35). Le GN HCV-correlate possono manifestarsi tanto nel rene nativo quanto nel rene trapiantato (35-37).

La Tabella IV riporta i vari patterns istologici di nefropatia in corso di infezione da HCV.

La forma più frequente è la GNMP associata alla CM (75%), con una prevalenza del 2% circa di tutte le biopsie effettuate in Italia (Gruppo di Immunopatologia Renale. Registro Italiano delle Biopsie Renali. Accessibile al sito <http://www.sined.net/sin/ipr/news.htm>. Accesso verificato maggio 2002) (11). Le alterazioni istologiche sono simili a quelle della GNMP idiopatica. La GN crioglobulinemica è istologicamente caratterizzata dalla presenza di trombi capillari, che alla microscopia elettronica mostrano una

struttura simile a quella dei crioprecipitati, depositi diffusi di IgM, IgG e C3 sottoendoteliali e mesangiali, ispessimento a doppio contorno della membrana basale dei glomeruli, ipercellularità glomerulare, scarsa evolutività delle lesioni verso la glomerulosclerosi (34, 35, 37). Un terzo dei casi di GNMP crioglobulinemica presenta un quadro di vasculite acuta (vasi di piccolo e medio calibro) con necrosi fibrinoide della parete arteriolare e infiltrato monocitario, anche in assenza di alterazioni glomerulari (34). All'esame immunoistochimico è riscontrabile la presenza di particelle virali nei glomeruli, lungo le anse capillari e nel mesangio, espressione del coinvolgimento dell'HCV nella patogenesi della malattia (38). La patogenesi da immuno-complessi della glomerulonefrite crioglobulinemica è suffragata dalla presenza di depositi all'interno dei glomeruli e nello spazio subendoteliale dei capillari, costituiti da complessi IgG-IgM, particelle virali, IgG anti-HCV, fattore reumatoide e complemento (34, 35, 37, 38). È possibile anche che l'infezione da HCV possa causare un quadro di GNMP attraverso l'induzione di autoanticorpi diretti contro gli antigeni glomerulari (39). Questo può essere particolarmente rilevante nella patogenesi della GNMP HCV-correlata non crioglobulinemica. Infine, anche il coesistente danno epatico cronico può contribuire indirettamente alla patogenesi della GNMP HCV-correlata: la ridotta funzione del sistema reticoloendoteliale e/o la presenza di shunt portosistemico possono sovraccaricare il circolo sistemico di immunocomplessi e quindi facilitarne il deposito nei glomeruli.

I principali studi presenti in letteratura (Tab. IV) riguardano popolazioni di pazienti con nefropatia HCV-correlata molto eterogenee per numerosità e caratteristiche clinico-epidemiologiche. Questo è dovuto alla grande variabilità nella composizione delle casistiche reclutate presso i vari Centri di riferimento (nefrologia, reumatologia, medicina interna, ecc.) e alla loro differente area geografica di provenienza.

Le principali manifestazioni cliniche della glomerulonefrite crioglobulinemica sono l'ematuria, la proteinuria con o senza sindrome nefrosica ed un variabile grado di danno funzionale. Nel 30% dei casi può manifestarsi una sindrome nefritica acuta; mentre nel 20% dei casi la manifestazione clinica prevalente è la sindrome nefrosica; infine, nell'80% dei casi è presente ipertensione arteriosa (34).

La gravità e il decorso della malattia possono essere estremamente variabili (34). Una remissione clinica è osservabile nel 10-15% dei pazienti che abbiano esordito con una sindrome nefritica. Nel 30% dei casi la progressione clinica è lenta e la funzione renale può rimanere stabile per anni. Nel 20% dei casi la sindrome nefritica si riaccende episodicamente. Nel complesso, la GNMP associata alla sindrome crioglobulinemica è caratterizzata da una relativa minor aggressività rispetto alle forme idiopatiche. Nel tempo, in meno del 15% dei pazienti, anche perché la mortalità per altre cause è relativamente elevata, la

TABELLA IV - NEFROPATIA IN PAZIENTI CON INFEZIONE DA HCV, CON/SENZA SINDROME CRIOGLOBULINEMICA

Autore	Anno	ref. no.	Paz. HCV+ no.	Sindrome criogl. no.	Nefropatia no.	Istologia rene	Terapia nefropatia	Risposta terapeutica
Johnson RJ	1993	40	8	5	8	8 GNMP	4IFN	4M
Monti G	1995	37	70	70	70	53 GNMP; 15 GNMESP; 2 NI	nd	nd
Mazzaro C	2000	33	13	13	13	13 GNMP	IFN 7/CS 6	5M; 2 I/4M; 2I
Garini G	2001	39	2	2	2	2 GNMP	IFN+Riba	1M-II
Rossi P	2002	35	3	3	3	3 GNMP	IFN+Riba	3M
Almirall J	2002	36	44	44	13	9/13 (6GNMP; 2 GNMESP; 1 GNM)	7 IFN/3 IFN +Riba	3M; 3I; 1nv/1M; II; 1nv
Beddhu S	2002	42	11	11	11	10/11(10GNMP)	10IFN	3M-7I*
Sabry AA	2002	38	50	27	50	27GNMP; 12 GNFS; 9GNMESP; 2GNM	nd	nd
Bruchfeld A	2003	34	7	2	7	5 GNMP; 2 GNFS	IFN+Riba	7 M
do Sameiro Faria M	2003	32	19	nd	19	13 GNMP; 2 GNP; 2 NI; 1 A; 1GNG	nd	nd
Zaja F	2003	81	15	15	2	2 GNMP	Rituximab	1 M/1 I
Sansonno D	2003	82	20	20	1	1 GNMP	Rituximab	1 I
Ferri C	2004	12	210	210	63	63GNMP	PE+CS±CFX	43M; 12I; 8P
Totale			472	422	262	206 GNMP; 26 GNMESP; 14 GNFS; 3 GNM; 2 GNP; 1 GNG; 4 NI; 1 A		

GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa; GNP: -proliferativa; GNG: -granulomatosa; GNFS: -focale sclerosante;

GNM: -membranosa; GNMESP: -mesangiale proliferativa; NI: nefropatia interstiziale; A: amiloidosi

IFN: interferone; Riba: Ribavirina; PE: plasmateresi; CS: corticosteroidi; CFX: ciclofosfamide;

M: migliorati; I: invariati; P: peggiorati (funzione renale e/o creatinemia); nv: non valutabile; nd: non disponibile;

* 7 paz non-responder all'IFN erano trattati con CS +/- CFX: 4 miglioravano e 3 peggioravano

nefropatia crioglobulinemica progredisce verso l'insufficienza renale cronica terminale che richiede la dialisi. Tuttavia, come precedentemente sottolineato, la presenza di nefropatia in corso di CM ha un valore prognostico peggiore rispetto ad altri impegni d'organo; questo è probabilmente dovuto al contributo del danno epatico più o meno severo e/o alla vasculopatia diffusa presente in un'elevata percentuale di pazienti (9).

Epatite autoimmune: questa particolare epatopatia cronica, precedentemente denominata epatite "lupoide", è caratterizzata dalla presenza di uno o più autoanticorpi circolanti, di una o più manifestazioni extra-epatiche immuno-mediate, dalla frequente risposta terapeutica alla terapia corticosteroidica e dall'assenza di agenti eziologici noti di tipo infettivo. Tuttavia, studi clinico-epidemiologici, condotti per lo più su casistiche italiane, hanno dimostrato che una percentuale di pazienti con epatite autoimmune può riconoscere l'HCV come agente causale (1, 40). Tale associazione è particolarmente interessante, oltre che per la differente strategia terapeutica, per le sue implicazioni patogenetiche.

Poliartrite cronica: è frequente il riscontro in soggetti HCV-positivi di un impegno flogistico articolare, generalmente oligodistrettuale, non erosivo e intermittente, che risponde bene a terapia con idrossi-cloroquina (1, 9). Un'artrite simil-reumatoide in pazienti HCV-positivi può

essere provocata dalla terapia con interferone (1, 9).

Sindrome di Sjögren: studi epidemiologici documentano una correlazione tra la sindrome di Sjögren (SS) e l'infezione da HCV (41). Il riscontro di una sindrome secca in pazienti HCV-positivi, con o senza CM, è relativamente frequente; essa è spesso caratterizzata dall'assenza del tipico pattern istologico a carico delle ghiandole salivari ed autoanticorpale (anti-SSA/SSB), necessari per la diagnosi di SS definita. L'HCV sembra quindi più frequentemente responsabile di manifestazioni cliniche Sjögren-like, in genere una lieve sindrome secca, nell'ambito di un disordine autoimmuno-linfoproliferativo più ampio (1).

Fibrosi polmonare: l'esistenza di un legame patogenetico fra HCV e fibrosi polmonare è stata suggerita sulla base di pochi studi, spesso non controllati. Di grande interesse è il riscontro di un'alveolite mista (linfociti+neutrofilii) in pazienti con infezione cronica da HCV spesso asintomatici dal punto di vista respiratorio. Raramente, in pazienti HCV-positivi, con/senza sindrome crioglobulinemica, si assiste alla comparsa di fibrosi polmonare clinicamente grave (1, 42).

Disfunzione gonadica: Altra possibile associazione riportata recentemente è quella fra HCV ed alterazioni gonadiche; in particolare, è possibile osservare una disfunzione erettile in una significativa percentuale di pazienti HCV-positivi di sesso maschile, con o senza sindrome

crioglobulinemica (43). La patogenesi del deficit erettivo è probabilmente multifattoriale, ma probabilmente indipendente dalla presenza di altre comorbidità, quale l'epatopatia grave (43).

Test di verifica

1) La prevalenza di glomerulonefrite clinicamente evidente nei pazienti con crioglobulinemia mista è in media:

- a. 10%
- b. 20%
- c. 30%
- d. 60%
- e. 80%

2) L'impegno renale in corso di crioglobulinemia mista è costituito prevalentemente da:

- a. GN mesangiale proliferativa
- b. GN proliferativa diffusa
- c. GN membranosa
- d. GN membranoproliferativa
- e. GN granulomatosa.

3) A parte la CM, la malattia più frequentemente associata all'infezione da HCV è:

- a. Glomerulonefrite
- b. Epatite autoimmune
- c. Tireopatie
- d. Porfiria cutanea tarda
- e. Diabete mellito.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

1.3 HCV e linfoproliferazione

L'espansione dei linfociti B in circolo e a livello degli infiltrati linfoidi, osservabili nel tessuto epatico e midollo osseo, rappresenta un'alterazione tipica della CM HCV-correlata, particolarmente evidente nella CM tipo II (1, 2, 16). Si tratta generalmente di un disordine linfoproliferativo quasi sempre asintomatico e scarsamente evolutivo verso un franco NHL-B. Queste alterazioni clinicamente "indolenti" sono attualmente classificate come "disordini linfoproliferativi monotipici di incerto significato (MLDUS)", differenti dal punto di vista clinico-prognostico dai NHL-B a basso grado (1, 16). Nella maggior parte dei pazienti il quadro istologico MLDUS è molto simile a quello osservato in corso di leucemia linfatica cronica a cellule B (B-CLL) o di immunocitoma. Il fenotipo B-CLL è caratterizzato da un insieme di piccoli linfociti, prolinfociti e paraimmunoblasti; l'infiltrato B linfocitario

monoclonale tipo B-CLL generalmente non presenta una tendenza espansiva nel midollo osseo, e a livello epatico può persino regredire in caso di evoluzione cirrotica (1, 16). Gli studi di biologia molecolare suggeriscono che ogni aggregato nodulare deriva dalla proliferazione di pochi, distinti linfociti B; sulla base di quest'ultimi dati, sembra probabile che la linfoproliferazione sia più spesso oligoclonale (16), nonostante la presenza di un pattern monotipico all'immunoistochimica. È stato pertanto ipotizzato che la linfoproliferazione HCV-correlata in corso di CM non sia da considerare di per sé linfomatosa, sia perché oligoclonale, sia perché il franco linfoma che talvolta compare in questi soggetti sembra originare da un clone B diverso da quelli che costituivano il disordine tipo MLDUS sottostante.

A partire dalla prima osservazione del 1994 (42), un gran numero di studi clinico-epidemiologici e di laboratorio hanno dimostrato in modo definitivo che l'HCV può essere considerato come agente eziologico in una significativa percentuale (20-30%) di NHL-B "idiopatici" con vario grado di malignità (1, 16). Come per l'associazione HCV/CM, anche la prevalenza di HCV/NHL-B presenta un'eterogenea distribuzione geografica, essendo statisticamente significativa nei Paesi del sud Europa, in Israele, Giappone e popolazioni USA di origine ispanica (16, 45, 46), ma rara nei Paesi del nord Europa (1).

Patogenesi delle malattie HCV-correlate

Oltre al ben noto epatotropismo, l'HCV presenta anche un chiaro linfotropismo; questa importante peculiarità biologica è stata inizialmente suggerita dal riscontro di una replicazione virale (in atto o latente) nei linfociti periferici di pazienti con epatite C o vasculite crioglobulinemica HCV-correlata (1, 47). L'infezione del tessuto linfoide rappresenta un "reservoir" del virus che può contribuire in modo determinante alla sua persistenza nell'organismo (1, 16). L'infezione cronica da HCV, attraverso uno o più meccanismi, fra cui il coinvolgimento di antigeni virali, l'induzione di autoantigeni e/o meccanismi di mimetismo molecolare, costituisce uno stimolo cronico per il sistema immune dell'ospite. Una possibile conseguenza è la proliferazione cronica, inizialmente policlonale, dei linfociti B, a sua volta responsabile della produzione di fattore reumatoide, ICC, crioglobuline e vari autoanticorpi (Fig. 3). A questo riguardo sembra di grande importanza patogenetica la possibilità d'interazione fra la proteina E2 dell'envelop virale ed il recettore CD81 presente sulle cellule dell'ospite, soprattutto linfociti (48); questa interazione può incrementare la frequenza di riarrangiamenti genici nei linfociti B antigene-reattivi. Questa ipotesi potrebbe essere indirettamente avvalorata dalla presenza nei linfociti della traslocazione T (14; 18), dimostrata in un'elevata percentuale

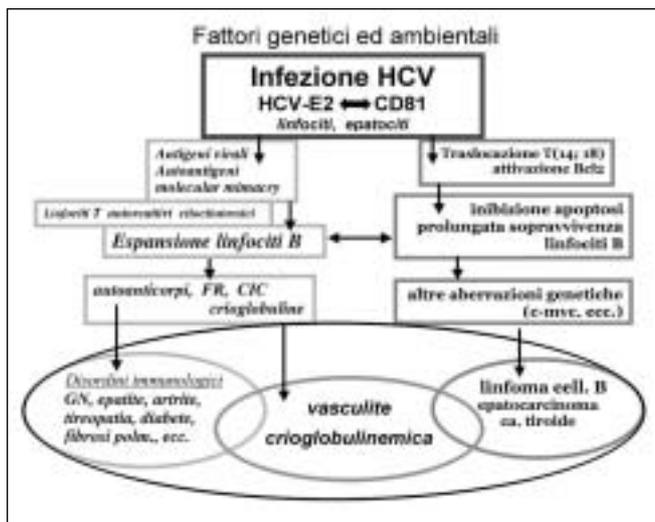


Fig. 3 - Possibile eziopatogenesi delle varie malattie HCV-correlate. L'HCV esercita un'azione di stimolo, indiretta, sul sistema immune causando una proliferazione mono-/oligoclonale dei linfociti B e conseguente produzione di autoanticorpi, fra cui il fattore reumatoide, e di immunocomplessi (CIC), crio- e non-crioprecipitabili (vedi testo: patogenesi). La conseguenza clinica è la comparsa, in soggetti geneticamente predisposti e con il concorso di fattori ambientali ancora ignoti, di una varietà di manifestazioni cliniche immuno-mediate, organo e non-organo specifiche, compresa la crioglobulinemia mista. Quest'ultima costituisce un crocevia dal punto di vista clinico-patogenetico fra malattie autoimmuni ed alcuni disordini neoplastici, soprattutto l'epatocarcinoma ed il linfoma non-Hodgkin a cellule B. Vi è una continuità clinico-patogenetica fra le varie malattie HCV-correlate: non raramente si può osservare nello stesso individuo la progressiva evoluzione da manifestazioni cliniche isolate a complicità tardive di tipo neoplastico, non raramente attraverso la classica vasculite crioglobulinemica.

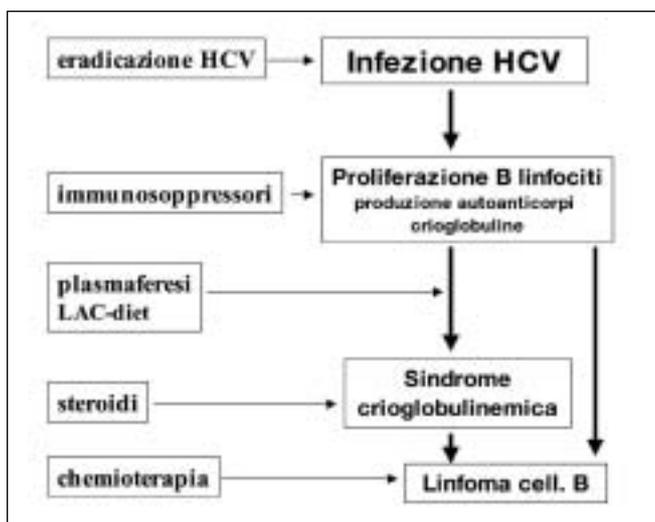


Fig. 4 - Differenti modalità di intervento terapeutico nella CM. La CM è una combinazione di tre importanti manifestazioni clinico-patologiche: infezione cronica da HCV, linfoproliferazione B-linfocitaria, vasculite da immuno-complessi. Vi è pertanto la possibilità di intervenire attraverso almeno tre differenti approcci terapeutici, isolatamente o in combinazione: eziologico, patogenetico, sintomatico (vedi testo).

di soggetti HCV-positivi ed in particolare nella CM tipo II (49). La traslocazione T (14; 18) e l'attivazione del protooncogene Bcl2, caratterizzato da attività anti-apoptotica, sono responsabili di una prolungata sopravvivenza delle cellule B. La successiva comparsa di altre aberrazioni genetiche, quale ad esempio l'attivazione dell'oncogene c-myc (50), può facilitare lo sviluppo e la selezione di cloni neoplastici (Fig. 3). La suddetta ipotesi patogenetica spiega come l'HCV, virus a RNA incapace d'integrarsi nel genoma dell'ospite, possa essere responsabile solo attraverso meccanismi indiretti, quale la stimolazione cronica del sistema immunitario, dell'esordio di una costellazione di disordini autoimmuni e linfoproliferativi, in pazienti geneticamente predisposti e con il probabile contributo di fattori esogeni tuttora in gran parte ignoti (1, 9, 16). Considerata la diffusione mondiale pressoché omogenea del virus, soltanto ipotizzando un processo eziopatogenetico multifattoriale e multisep è possibile comprendere la comparsa di disordini autoimmuni e neoplastici HCV-correlati, così come la loro eterogenea distribuzione geografica (1).

Approccio terapeutico alle malattie HCV-correlate

La complessa eziopatogenesi che è alla base dei disordini HCV-correlati spiega le difficoltà esistenti nell'approccio terapeutico del singolo paziente. Prendendo ad esempio la CM, che include un po' tutti gli aspetti del complesso disordine immunologico HCV-indotto, un corretto intervento terapeutico deve necessariamente tener conto della frequente concomitanza di tre differenti condizioni fra loro conflittuali: l'infezione da HCV, l'alterata autoimmunità ed il processo neoplastico-linfoproliferativo (51).

Una programmazione terapeutica della CM o dei disordini ad essa correlati dovrebbe contemplare almeno tre diversi livelli di intervento: eziologico, patogenetico, sintomatico (Fig. 4).

Dal momento che l'HCV, oltre ad essere il trigger iniziale, probabilmente rappresenta anche uno stimolo cronico sul sistema immune una vaccino-terapia, purtroppo non ancora disponibile, potrebbe essere decisiva nella prevenzione delle complicanze e probabilmente utile nell'attenuare le sindromi cliniche HCV-correlate (52). Esiste al momento la possibilità di eradicare l'HCV mediante terapia anti-virale che, almeno teoricamente, dovrebbe essere tentata in tutti i casi di CM o altri disordini HCV-correlati.

Studi spesso non controllati o condotti su casistiche molto limitate suggeriscono che la terapia con interferon (IFN) può in una certa percentuale di pazienti ottenere l'eradicazione del virus o almeno controllare alcune gravi manifestazioni, fra cui la nefropatia (26-34, 35). In uno studio non controllato è stata dimostrata, mediante biopsie osteomidollari eseguite prima e dopo terapia con IFN, una regressione

dell'infiltrato a tipo MLDUS in concomitanza con la clearance completa dell'HCV (26). Più recentemente, è stato documentato come un trattamento combinato con interferone e ribavirina possa indurre la regressione dei cloni B linfocitari con traslocazione T (14; 18) (53). Nel complesso queste osservazioni suggeriscono che la terapia antivirale e quindi l'allontanamento della noxa virale può influenzare il disordine immuno-linfoproliferativo sottostante.

La glomerulonefrite crioglobulinemica sembra migliorare in una certa percentuale di pazienti sottoposti a terapia con IFN da solo o associato alla ribavirina (Tab. IV). Tuttavia, un'attenta analisi dei dati presenti in letteratura indica che il beneficio terapeutico è spesso soltanto parziale (26-33, 35). Infatti, l'eradicazione dell'HCV si ottiene solo in una percentuale alquanto ridotta dei pazienti trattati (20-30%), specie in presenza di infezione HCV, genotipo 1b. Inoltre l'utilità clinica della terapia antivirale è spesso transitoria, i fenomeni di rebound sono frequenti e, non raramente, l'IFN può innescare importanti complicanze immuno-mediate (1, 51). In particolare, l'interferone può scatenare o aggravare una neuropatia periferica, con possibile comparsa di una temibile compromissione sensitivo-motoria (54).

Altre importanti complicanze della terapia con interferone sono una poliartrite simil-reumatoide, i disordini tiroidei e la disfunzione erettile (9, 51). È ipotizzabile che in soggetti predisposti, l'interferone, agente sia antivirale che immunomodulante, possa stimolare o esacerbare alcune manifestazioni autoimmunitarie preesistenti, spesso subcliniche (9, 51). Nel complesso, l'utilità della terapia con interferone nella CM è limitata dalla bassa percentuale di responders e dai frequenti effetti collaterali. Come già dimostrato per l'epatite C isolata, l'associazione di interferone e ribavirina sembra migliorare l'efficacia della terapia antivirale, ottenendo più rapidamente e in una percentuale maggiore di pazienti l'eradicazione dell'HCV (55, 56). A tale scopo sarebbero necessari nel prossimo futuro studi clinici controllati su casistiche sufficientemente ampie.

I corticosteroidi da soli o in associazione agli immunosoppressori possono rappresentare la terapia d'elezione in quei rari casi di CM "essenziale", mentre nella CM HCV-correlata questo approccio terapeutico dovrebbe essere, almeno teoricamente, limitato ai pazienti con manifestazioni cliniche particolarmente gravi, in cui la terapia antivirale è inefficace o non tollerata. Tuttavia, nella pratica clinica, la terapia immunosoppressiva con ciclofosfamide in associazione a steroidi e/o plasmateresi risulta spesso la più efficace nel trattamento, a breve termine, di alcune gravi complicazioni della CM come la glomerulonefrite, la neuropatia sensitivo-motoria di recente esordio, la vasculite diffusa in atto (51).

Sia la plasmateresi tradizionale che quella selettiva (doppia filtrazione) sono in grado di ottenere una drastica riduzione degli immunocomplessi circolanti, comprese le crioglobuline, e della carica virale, considerata l'elevata con-

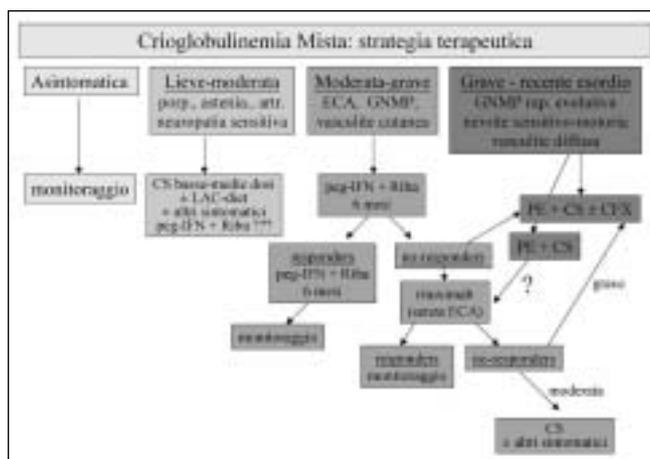


Fig. 5 - Strategia terapeutica nei pazienti con CM (vedi testo).
 Porp.: porpora; artr.: artralgie; PE: plasmateresi; CS: corticosteroidi; CFX: ciclofosfamide; ECA: epatite cronica attiva; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa; LAC-diet: low antigen content diet; IFN: interferone; Riba: ribavirina

centrazione dell'HCV nel crioprecipitato (1). Gli effetti benefici di questo trattamento possono essere nettamente accentuati dall'introduzione di ciclofosfamide nella fase di rarefazione delle sedute aferetiche; con questa modalità è possibile prevenire o minimizzare il fenomeno di rebound spesso osservabile alla sospensione delle sedute aferetiche. La terapia combinata – steroidi, plasmateresi, ciclofosfamide – è spesso utile nel controllare una complicanza grave e reversibile, come la glomerulonefrite crioglobulinemica di recente esordio o riacutizzata e con lesioni istologiche prevalentemente attive (Tab. IV, 51). La sua durata limitata nel tempo, da poche settimane a 3-6 mesi, la rende generalmente ben tollerata anche per quanto riguarda i possibili effetti negativi sulla concomitante infezione virale.

La dieta a basso contenuto antigenico (LAC-diet) è stata utilizzata in alcuni disordini immuno-mediatati come la CM o la nefropatia da depositi di IgA (57, 58). Nella CM la LAC-diet migliora la clearance degli immunocomplessi circolanti ripristinando la normale attività del sistema reticolo-endoteliale, saturato dall'eccesso di crioglobuline circolanti (57). Il suo impiego da sola o in associazione a piccole dosi di steroidi può essere sufficiente per migliorare le manifestazioni meno gravi della CM, come la porpora, le artralgie, la neuropatia sensitiva (Figg. 4-5, 51).

Recentemente è stata proposta una terapia patogenetica con rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico che lega l'antigene di superficie CD20 sui linfociti B (59-60). Dopo il blocco selettivo delle cellule B, si osserva un miglioramento clinico-serologico della CM. Il contemporaneo, significativo aumento della viremia nei soggetti responders ha suggerito il possibile impiego di una terapia combinata o sequenziale con rituximab e farmaci antivirali (60).

Nelle fasi asintomatiche, normalmente il paziente non

necessita di alcun trattamento, anche in presenza di elevati livelli di criocrito. I pazienti con sintomi lievi sono particolarmente sensibili a bassi dosaggi (4-8 mg/die di 6-metilprednisolone) ed a variazioni anche minime della posologia dello steroide (1-2 mg). Peg-interferon e ribavirina rappresentano la terapia d'elezione in pazienti con manifestazioni severe, soprattutto in presenza di epatite attiva (Fig. 5). Le manifestazioni più gravi devono essere tempestivamente trattate con terapia più aggressiva, come la combinazione di plasmateresi, alte dosi di steroidi e/o immunosoppressori (Fig. 5).

In ogni caso, il trattamento della CM deve essere ritagliato sul singolo paziente, in accordo sia con la severità che con la particolare composizione del quadro clinico.

Test di verifica

1) I principali fattori patogenetici nelle malattie HCV-correlate sono:

- Infezione dei linfociti da parte dell'HCV
- Proliferazione B-linfocitaria
- Attivazione del protooncogene Bcl2
- Interazione fra l'antigene HCV-E2 ed il recettore linfocitario CD81
- Tutti i precedenti.

2) L'eradicazione dell'HCV mediante terapia antivirale si ottiene in una percentuale di pazienti variabile intorno al:

- 15%
- 25%
- 45%
- 55%
- 75%.

3) La terapia della glomerulonefrite crioglobulinemica più efficace è:

- Interferone
- Interferone + ribavirina
- Plasmaferesi + ciclofosfamide + cortisonici
- Plasmaferesi
- Ciclofosfamide.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

La crioglobulinemia mista (CM) è una vasculite sistemica, coinvolgente i piccoli vasi (arteriole, capillari, venule), secondaria alla deposizione intravasale di immunocomplessi circolanti, crio- e non-crioprecipitabili. La CM è una malattia proteiforme che rappresenta un crocevia fra

una varietà di malattie autoimmuni, linfoproliferative e neoplastiche. Le caratteristiche cliniche della CM e la sua stretta correlazione patogenetica con il virus dell'epatite C (HCV >90% dei pazienti) hanno suggerito che lo stesso virus possa essere responsabile di un ampio spettro di disordini extraepatici apparentemente "primitivi": glomerulonefrite, porfiria cutanea tarda, diabete mellito, poliartrite, fibrosi polmonare, poli-dermatomiosite, tiroidite, linfoma non-Hodgkin a cellule B (B-NHL), carcinoma tiroideo, ecc.. L'esistenza di marcate differenze geografiche per quanto riguarda la distribuzione delle varie malattie HCV-correlate suggerisce una genesi multifattoriale (fattori genetici e/o ambientali) e multistep di tali disordini. Le peculiarità biologiche dell'HCV, virus epato- e linfotropo, possono spiegare, almeno in parte, le alterazioni immunopatologiche responsabili dei disordini HCV-correlati. In particolare, l'infezione cronica delle cellule immuno-competenti (linfociti T e B, macrofagi) può essere alla base della proliferazione "benigna", mono-oligoclonale, dei linfociti B tipica della CM. L'attivazione B-linfocitaria è a sua volta responsabile della produzione di immuno-complessi, fra cui le crioglobuline, e di vari autoanticorpi. In corso di CM è spesso presente una linfoproliferazione monotipica clinicamente 'indolente'; mentre un franco B-NHL può rappresentare una complicanza tardiva in un 10% di pazienti. Inoltre, l'HCV può essere coinvolto in circa un terzo dei B-NHL "primitivi".

Un corretto approccio terapeutico nei pazienti con CM o altri disordini HCV-correlati deve tener conto della concomitanza di almeno tre differenti condizioni fra loro conflittuali: infezione da HCV, alterata autoimmunità e linfoproliferazione. In questo scenario, sono possibili tre diversi livelli di intervento: eziologico, patogenetico, sintomatico. La terapia eziologica con antivirali (interferone + ribavirina) è di qualche utilità soltanto in una minoranza di casi; al contrario, la combinazione di steroidi, plasmaferesi e ciclofosfamide è frequentemente efficace nel trattamento di complicanze particolarmente gravi quali glomerulonefrite, neuropatia sensitivo-motoria, vasculite diffusa. Più recentemente, l'impiego di rituximab, anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20, capace di bloccare selettivamente i linfociti B, è stato proposto nel trattamento della vasculite crioglobulinemica HCV-correlata.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Clodoveo Ferri
Cattedra di Reumatologia
Università di Modena e Reggio Emilia
Policlinico di Modena
Via del Pozzo, 71
41100 Modena
e-mail: clferri@unimo.it

Bibliografia

- Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002; 55: 4-13.
- Gorevic PD, Frangione B. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: implication for relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative diseases. *Seminars in Hematology* 1991; 28: 79-94.
- Brouet JC, Clouvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 1974; 57: 775-88.
- Tissot JD, Schifferli JA, Hochstrasser DF, et al. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis analysis of cryoglobulins and identification of an IgM-associated peptide. *J Immunol Methods* 1994; 173: 63-75.
- 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; 40: 837-56.
- Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed Cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
- Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Zignego AL, Pasero G. Mixed cryoglobulinemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders. *Lupus* 1998; 7: 275-279.
- Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 628-38.
- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D et al. Mixed Cryoglobulinemia: Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 231 Patients. *Sem Arth Rheu* 2004; 33: in press.
- Choo GL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-61.
- Le manifestazioni extraepatiche del virus dell'epatite C: inquadramento e gestione clinica. A cura della Commissione "manifestazioni extraepatiche del virus dell'epatite C dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)" Settembre 2003.
- Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977; 296: 1501-4.
- Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifer JA. Hepatitis C virus in patients with Cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569-70.
- Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Bombardieri S. Alpha-interferon in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients. *International Cancer Update. Focus on Interferon Alfa 2b. Cannes, France. November 1-4, 1990. Proceedings; Eur J Cancer* 1991; 27 (4): 81-2.
- Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 621-4.
- Ferri C, Pileri S, Zignego AL. Hepatitis C Virus, B-cell Disorders, and Non-Hodgkin's Lymphoma. Chapter 19; p. 349-368. In: *Infectious Causes of Cancer. Targets for Intervention.* Goedert JJ, ed. National Cancer Institute (NIH). The Humana Press Inc. Totowa, New Jersey; 2000.
- Sansonno D, De Vita S, Cornacchiolo V, Carbone A, Baiocchi M, Dammacco F. Detection and distribution of hepatitis C-related proteins in lymph nodes of patients with type II cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996; 88: 4638-45.
- Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2007-15.
- Pawlotsky J, Mustapha B, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-8.
- Ferri C, Baicchi U, La Civita L, et al. Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 851-5.
- Chuang TY, Brashear R, Lewis C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 31-6.
- Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in United States. *Ann Intern Med* 2000 Oct 17; 133(8): 592-9.
- Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 238-40.
- Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. *JAMA* 1999; 281(17): 1588.
- Do Sameiro Faria M, Sampaio S, Faria V, Carvalho E. Nephropathy associated with heroin abuse in Caucasian patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2308-13.
- Mazzaro C, Panarello G, Carniello S, et al. Interferon versus steroids in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 708-15.
- Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L, Soderberg M, Schvarcz R. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 1573-80.
- 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.
- Almirall J, Amengual MJ, Lopez T, et al. Type II essential mixed cryoglobulinemia and renal disease. *Hepatitis C virus association. Nefrologia* 2002; 22(6): 531-9.
- Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *GISC. Italian Group. QJM* 1995; 88: 115-26.
- Sabry AA, Sobh MA, Irving WL, et al. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 239-45.
- Garini G, Allegri L, Carnevali L, Catellani W, Manganelli P, Buzio C. Interferon-alpha in combination with ribavirin as initial treatment for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6): E35.
- Johnson R J, Gretch D R, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *New Eng J Med* 1993 Feb; 328: 465-70.
- D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650-71.
- Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore).* 2002 Sept; 81: 398-409.
- Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med.* 1999; 106: 347-54.
- Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Semin Nephrol* 2002 Jul; 22(4): 309-18.
- 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.
- Dolcher MP, Marchini B, Sabbatini A, et al. Autoantibodies from mixed cryoglobulinemia patients bind glomerular antigens. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 317-21.
- Ferri C, Longombardo G, La Civita L, et al. Hepatitis C virus as common cause of mixed cryoglobulinemia and chronic liver disease. *J Intern Med* 1994; 236: 31-6.
- Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjogren's syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 89: 1-8.
- Ferri C, La Civita L, Fazzi P, et al. Interstitial lung fibrosis and

- rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 360-5.
43. Ferri C, Bertozzi MA, Zignego AL. Erectile dysfunction and HCV infection. *JAMA* 2002; 14: 698-9.
 44. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 88: 392-4, 1994.
 45. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127: 423-8.
 46. Izumi T, Sasaki R, Tsunoda S, Akutsu M, Okamoto H, Miura MT. B-cell malignancy and hepatitis C virus infection. *Leukemia* 1997; 11: 516-8.
 47. Ferri C, Monti M, La Civita L, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993; 82: 3701-4.
 48. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282: 938-41.
 49. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 571-80.
 50. Ellis M, Rathaus M, Amiel A, Manor Y, Klein A, Lishner M. Monoclonal lymphocyte proliferation and bcl-2 rearrangement in essential mixed cryoglobulinaemia. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 833-7.
 51. Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M, Sebastiani M, Mascia MT, Zignego AL. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl 31): S78-84
 52. Abrignani S, Rosa D. Perspectives for a hepatitis C virus vaccine. *Clin Diagn Virol* 1998; 10: 181-5.
 53. Giannelli F, Moscarella S, Giannini C, et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood* 2003; 102: 1196-201.
 54. Di Lullo L, De Rosa FG, Coviello R, et al. Interferon toxicity in hepatitis C virus-associated type II cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 506.
 55. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
 56. Misiani R, Bellavita P, Baio P, et al. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1558-60.
 57. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti C, et al. Low-antigen-content diet in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients. *Am J Med* 1989; 87: 519-24.
 58. Ferri C, Puccini R, Longombardo G, et al. Low-antigen-content diet in the treatment of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 1993; 8: 1193-8.
 59. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003; 101: 3827-34.
 60. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003; 101: 3818-26.