

VIRUS EPATITICI E NEFROPATIE CORRELATE

Dario Roccatello, Laura Solfietti, Ilaria Salussolia, Denise Sorasio, Erika Manna, Giovanni Binello, Guido Strani, Federica Quaglino, Karol Giancaspero

Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (CMID), Dipartimento di Malattie Rare, Immunologiche, Ematologiche e Immunoematologiche, Ospedale G. Bosco e Università di Torino, Torino

Hepatitis virus-related nephropathies

The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus infection include reactive arthritis, vasculitis (panarteritis nodosa) and primary glomerulonephritis (membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis and, less frequently, IgA nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, minimal change disease, and extracapillary glomerulonephritis). No specific histomorphological patterns have been reported in association with HDV infection. Cryoglobulinemic glomerulonephritis is the only pattern of glomerular involvement unequivocally related to HCV infection. The treatment of HBV-related glomerulopathies is essentially antiviral. Corticosteroids have been proven to be ineffective (except in panarteritis nodosa), while immunosuppressants can lead to exacerbation of HBV infection. The treatment of HCV-related nephritis, especially cryoglobulinemic glomerulonephritis, encompasses various options including both conventional and novel immunomodulatory agents, possibly combined with antiviral therapy.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Mixed cryoglobulinemia, Hepatitis virus-associated glomerulonephritis, HBV, HCV, HDV

PAROLE CHIAVE:

Crioglobulinemia mista, Glomerulonefriti virus-correlate, HBV, HCV, HDV

Indirizzo degli Autori:

Prof. Dario Roccatello
Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (CMID)
Ospedale G. Bosco e Università di Torino
Piazza del Donatore di Sangue 3
10154 Torino
e-mail: dario.roccatello@unito.it

NEFROPATIE IN CORSO DI EPATITE DA VIRUS B

Il virus dell'epatite B (HBV) è il patogeno umano più comune e colpisce circa 350-400 milioni di persone nel mondo. La sua più temibile complicazione, il carcinoma epatocellulare, rappresenta la nona causa di morte al mondo con circa un milione di vittime/anno (1). L'HBV ha una prevalenza particolarmente elevata nell'Africa sub-sahariana e in Asia, ed è stato valutato che poco meno della metà della popolazione mondiale viva in aree a elevata prevalenza di epatite cronica B.

Le manifestazioni extraepatiche dell'infezione da virus B includono glomerulonefriti primitive, vasculiti e artriti reattive.

Le malattie glomerulari sono più frequenti nei bambini e nei soggetti di sesso maschile. I quadri istopatologici più comuni sono rappresentati dalla nefropatia membranosa e dalla glomerulonefrite membranoproliferativa. Sono state segnalate anche associazioni con la nefropatia a depositi mesangiali IgA. Altre ma-

nifestazioni includono la panarterite nodosa, la glomerulonefrite extracapillare e la nefropatia a lesioni glomerulari minime (2). La diagnosi di glomerulonefrite HBV-correlata viene stabilita dalla combinazione di evidenza sierologica, infezione HBV persistente e presenza di immunodepositi glomerulari contenenti uno o più antigeni HBV dimostrabili con tecniche immunoistochimiche.

Meccanismo patogenetico acquisito è quello della deposizione di complessi immuni nel glomerulo. Rimane comunque controverso se gli immunocomplessi si formino *in situ* o siano derivati dalla circolazione e "intrappolati" nelle strutture glomerulari. Nei glomeruli sono stati dimostrati diversi antigeni HBV, inclusi l'antigene di superficie (HBsAg), l'*early antigen* (HBeAg) e l'antigene core (HBcAg) (3).

La sede della deposizione di immunocomplessi è soprattutto subepiteliale, meno frequentemente mesangiale e occasionalmente subendoteliale. La taglia e la carica elettrica degli immunocomplessi contenenti

l'antigene virale condizionano probabilmente il quadro istopatologico. Le maggiori dimensioni dell'HBsAg e dell'HBcAg potrebbero favorire la localizzazione mesangiale dei complessi immuni e lo sviluppo di una nefropatia IgA HBV-correlata. Il basso peso molecolare dell'HBeAg (300 kDa) potrebbe invece consentire l'attraversamento della membrana basale glomerulare da parte dell'antigene o del complesso immune e la formazione di depositi subepiteliali (4). A tale proposito sono state segnalate associazioni tra la remissione della proteinuria e la *clearance* dell'HBeAg, evidenza indiretta del coinvolgimento dell'antigene nella patogenesi della nefropatia.

L'attivazione del sistema complementare con la formazione del complesso di attacco di membrana e le sequele di secrezione proteasica e la produzione di radicali dell'ossigeno renderebbero conto del danno glomerulare (5). Ricerche su topi transgenici che esprimono HBsAg e HBcAg nel citoplasma delle cellule epiteliali tubulari renali hanno evidenziato una sovraregolazione della cascata complementare e di quella coagulativa (6). Se è generalmente accettato che gli immunocomplessi coinvolti nella nefropatia HBV-correlata possano essere costituiti da antigeni virali circolanti e dai corrispondenti anticorpi, analisi di *Southern blot* su tessuto renale hanno tuttavia dimostrato che gli antigeni virali non derivano esclusivamente dalla circolazione ma anche da cellule glomerulari infettate (7).

L'HBV può essere classificato in 8 maggiori genotipi basati sulla sequenza genomica ed era stata inizialmente riportata un'elevata prevalenza di genotipo A nei pazienti con nefropatia HBV-correlata (8). L'impatto clinico delle mutazioni genomiche tuttavia è stato di recente rivalutato in più vaste coorti pediatriche e adulte di pazienti giapponesi HBeAg-positivi con elevati livelli di HBV-DNA circolante affetti da nefropatia membranosa o glomerulonefrite membranoproliferativa (9). Non sono state dimostrate significative associazioni tra le caratteristiche genomiche e lo sviluppo di una nefropatia.

La storia naturale della nefropatia membranosa HBV-correlata appare diversa nei bambini e negli adulti. Nei soggetti di età pediatrica sono comuni la spontanea remissione della proteinuria e la preservazione della funzionalità renale nel tempo. Gli adulti hanno una maggiore propensione alla progressione della malattia e un terzo dei pazienti è destinato a sviluppare un'insufficienza renale.

Istologicamente, la nefropatia membranosa HCV-correlata è caratterizzata da un ispessimento della parete capillare che negli stadi più avanzati può assumere un aspetto irrigidito. La microscopia a immunofluorescenza evidenzia depositi granulari di IgG, C3 e, in qualche caso, IgM in sede subepiteliale.

Alla microscopia elettronica è documentabile un'estesa fusione dei pedicelli e, occasionalmente, sono evidenziabili particelle virali in diversa localizzazione glomerulare.

I quadri di glomerulonefrite membranoproliferativa non presentano caratteristiche di specificità. Sono rilevabili un'espansione mesangiale e un ispessimento della parete capillare con doppio contorno, ipercellularità endocapillare e interposizione di cellule mesangiali e, talora, monociti o neutrofili. I depositi immuni, a localizzazione subendoteliale, mesangiale o paramesangiale, sono costituiti, alla valutazione in immunofluorescenza, da IgG, componenti complementari e IgM.

Molte delle nostre conoscenze sull'efficacia dei trattamenti nelle glomerulopatie HBV-correlate derivano da coorti di pazienti con nefropatia membranosa, mentre i dati sulle forme membranoproliferative o sulle glomerulosclerosi focali e segmentarie sono in gran parte aneddotici.

In generale i trattamenti antivirali con interferone-alfa o lamivudina si sono rivelati efficaci nel ridurre la proteinuria soprattutto in pazienti di età pediatrica con nefropatia membranosa HBV-correlata (10-12). La prognosi renale è infatti sensibilmente differente nella popolazione pediatrica e adulta. La frequenza di nefropatia cronica nei bambini è del 3%, mentre è del 30% negli adulti. È verosimile attendersi una più favorevole risposta al trattamento antivirale nei pazienti pediatrici con manifestazioni renali associate ad aumentata replicazione virale, elevato livello HBV-DNA e riasacerbazione epatitica.

Il PEG-interferone alfa possiede effetti sia immunoregolatori che antivirali (13). È stato ipotizzato che l'interferone alfa induca la proliferazione dei linfociti T *natural killer* potenzialmente utile nella *clearance* delle cellule infettate dell'ospite. L'interferone alfa favorisce contestualmente la proliferazione dei linfociti T citotossici CD8+ e induce la differenziazione delle cellule T-helper (14). Questi meccanismi potrebbero supportarne l'impiego nelle glomerulonefriti HBV-correlate. Almeno nei pazienti con nefropatia membranosa HBV-correlata, in effetti, l'attività citotossica dei linfociti T CD8+ è minore di quella dei *carrier* senza nefropatia. La terapia con l'interferone alfa è risultata efficace nel 30-40% dei pazienti con epatite cronica da virus B che rispondono con una *clearance* dell'HBeAg (15). L'efficacia dell'interferone nelle glomerulonefriti HBV-correlate, tuttavia, non ha trovato conferme in altri studi (16).

Gli analoghi nucleosidici lamivudina, teldivudina, adefovir, entecavir e tenofovir sopprimono la replicazione virale attraverso l'inibizione della DNA polimerasi virale. La riduzione degli antigeni virali potrebbe ridurre l'entità degli immunocomplessi formati

in circolo. Rispetto agli interferoni, gli analoghi nucleosidici sono caratterizzati da una più accettabile via di somministrazione (orale) e da una maggiore tollerabilità. Spesso, tuttavia, richiedono assunzioni protratte e occasionalmente favoriscono la selezione di ceppi HBV farmaco-resistenti. L'adefovir, tra l'altro, dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale a causa di un'intrinseca nefrotossicità dovuta all'inibizione della replicazione del DNA mitocondriale e all'alterazione della funzione mitocondriale delle cellule dell'epitelio tubulare prossimale. Controversa è invece la presunta tossicità tubulare del tenofovir (17). Non sono numerosi i contributi sulla potenziale efficacia di questi farmaci nella nefropatia HBV-correlata e i criteri di selezione dei pazienti potenzialmente eleggibili non sono stati ancora definiti. È stata riportata una completa risoluzione della proteinuria in 6/10 pazienti con nefropatia membranosa HBV-correlata trattati con lamivudina (18). L'interpretazione di questi risultati è tuttavia poco agevole per l'effetto confondente della concomitante terapia con ACE-inibitori. È inoltre controverso quanto debba essere prolungata la terapia con lamivudina, sebbene sia ragionevole un trattamento *long-term* a causa dell'elevato tasso di recidiva nei trattamenti di breve durata. Rimane incerta l'indicazione della lamivudina nella nefropatia membranosa HBV-correlata con enzimi epatici normali. È infine possibile lo sviluppo di ceppi resistenti: si tratta di mutazioni nel dominio di trascrittasi inversa della polimerasi HBV che favoriscono il *rebound* virale e la progressione della malattia (19). Nei casi di resistenza alla lamivudina può essere somministrato l'adefovir, che risulta efficace sia contro i mutanti lamivudina-resistenti che contro i *virus wild type* (20). Sono però ancora necessari studi di coorte per documentare l'efficacia di questo farmaco nella nefropatia membranosa HBV-correlata.

Nelle glomerulonefriti HBV-correlate sono stati somministrati anche steroidi e immunosoppressori, incluso il micofenolato di mofetile.

La somministrazione di corticosteroidi ha prodotto risultati controversi perché l'inibizione del sistema immunitario favorisce la latenziazione dell'HBV, attiva la replicazione virale e favorisce la progressione delle lesioni renali (21) e in studi di metanalisi l'efficacia dei corticosteroidi è stata negata (22). Queste valutazioni includevano sei *trial* condotti con farmaci antivirali e cinque con corticosteroidi su glomerulonefriti HBV-correlate. Gli *outcome* primario e secondario erano rappresentati dalla remissione della proteinuria e dalla *clearance* dell'HBsAg. Entrambi gli *outcome* sono stati raggiunti solo con il trattamento antivirale (22).

Particolarmente nei pazienti con elevata carica vira-

le e anomalie dell'assetto enzimatico la somministrazione di corticosteroidi non è raccomandata. Il trattamento con immunosoppressori andrebbe considerato, esclusivamente in casi estremi, in assenza di epatite attiva, con HBV-DNA non determinabile e sotto copertura antivirale.

Nelle panarteriti nodose HBV-associate sono state impiegate con successo associazioni di corticosteroidi e plasmaferesi con o senza antivirali (23).

AGENTE DELTA

L'epatite D coinvolge un sottogruppo di individui, circa il 5%, simultaneamente infettati dal *virus B*. Il *virus* epatitico delta (HDV) fu scoperto intorno alla metà degli anni '70, nel corso di indagini su un gruppo di pazienti con epatite B di particolare severità (24). L'epatite D è associata a una particella (denominata agente delta) a genoma RNA e a basso peso molecolare incapsulata in un rivestimento proteico HBV. L'infezione HDV è associata alla comparsa di autoanticorpi LKN3. Dei 350 milioni di portatori di epatite B cronica nel mondo oltre 15 milioni presentano un'evidenza sierica di esposizione al *virus* delta (25). I tassi di infezione HDV sono generalmente più elevati nelle regioni in cui il *virus* dell'epatite è endemico. Studi longitudinali hanno mostrato una discesa della prevalenza dell'HDV in alcune aree endemiche come l'Italia, dove l'infezione nei *carrier* di HBsAg è scesa dal 24% nel 1983 all'8% nel 1997. I programmi di vaccinazione estensiva per l'HBV hanno infatti ridimensionato la diffusione del *virus* nella popolazione autoctona, sebbene i movimenti migratori dall'Europa dell'Est (dove sono state identificate aree di prevalenza molto elevata) rallentino questo trend favorevole.

Il trattamento, che include il PEG-interferon-alfa somministrato settimanalmente sottocute per almeno 48 settimane, risulta efficace solo nel 20% dei pazienti. Il trapianto di fegato è indicato nei casi di insufficienza epatica (26).

Non sono descritti quadri istopatologici renali che si associno specificamente all'infezione da *virus* epatitico delta.

NEFROPATIE ASSOCIATE A INFEZIONE DA VIRUS EPATITICO C

Si ritiene che il *virus* dell'epatite C (HCV) abbia infettato l'uomo molti secoli or sono. Il genotipo 1 ha una distribuzione ubiquitaria nel mondo, mentre i genotipi 2 e 3, di origine più recente, sono geograficamente distribuiti in maniera più ristretta. Il genotipo 2 è relativamente comune nell'Africa oc-

cidentale. Il genotipo 4 è diffuso nel Medio Oriente e nell'Africa centro-settentrionale. L'infezione HCV induce nell'ospite epatite cronica, talora cirrosi e carcinoma epatocellulare. Sono circa 150 milioni le persone che nel mondo presentano un'infezione da virus dell'epatite C (27) con un tasso di sieroprevalenza dell'1% nell'Europa Occidentale ma del 2-3% in alcune zone del Mediterraneo. La sieroprevalenza negli USA è in aumento e si sta avvicinando ai livelli misurabili nell'Europa meridionale. L'entità del problema sociale è amplificata dalla recente scoperta che un'infezione HCV, con RNA virale nelle cellule mononucleate del sangue periferico, può verificarsi anche in assenza di HCV RNA e anticorpi anti-HCV misurabili nel siero (28).

I pazienti HCV-positivi hanno una maggiore prevalenza di diabete, obesità e infezione HIV. È stata anche ipotizzata un'associazione tra infezione HCV e sviluppo di insufficienza renale (29). In realtà, in una vasta *survey* della *Mayo Clinic* su 167.569 pazienti di un *database* raccolto dal Gennaio 2001 al Dicembre 2006 con un *follow-up* medio di oltre 2 anni, la prevalenza di insufficienza renale cronica era simile nella popolazione HCV-positiva e in quella di controllo. Non sono inoltre state rilevate differenze nella progressione della malattia (30). Tuttavia, la prevalenza di glomerulonefrite *de novo* nel trapianto è risultata significativamente maggiore nei pazienti HCV-positivi (oltre il 20%) che nei pazienti HCV-negativi (meno del 10%) (31). La possibile associazione tra infezione HCV e glomerulonefrite primitiva è supportata da studi immunostochimici di identificazione dell'antigene NS3 dell'HCV rilevato in 6 pazienti su 21 con diverse glomerulopatie (32).

GLOMERULOPATIE HCV-CORRELATE NON CRIOGLOBULINEMICHE

Tra il 1993 e il 1999 sono state riportate in letteratura 9 coorti di pazienti con glomerulosclerosi focale e segmentaria o glomerulopatia a lesioni minime (33): 13 pazienti su 296 erano HCV-positivi per una prevalenza del 4.4% (simile alla popolazione generale). Esistono, nell'interpretazione di questi dati, fattori confondenti quali la tossicodipendenza e l'infezione HIV, condizioni notoriamente associate a un'elevata prevalenza di infezione HCV.

Tra il 1993 e il 1998 sono state pubblicate 9 coorti di pazienti con nefropatia a depositi mesangiali di IgA. Solo il 2% di 331 pazienti era HCV-positivo (33).

Sono state pubblicate 11 coorti di 291 pazienti con nefropatia membranosa tra il 1991 e il 1998. La prevalenza di pazienti HCV-positivi risultava del 5.49%: agli estremi, le due casistiche più consistenti,

quella di Fabrizi (34) con 10 casi HCV-positivi su 55 pazienti e quella di Roccatello (35) con 2 casi positivi su 43 pazienti.

Di 14 coorti di pazienti con glomerulonefrite membranoproliferativa, la prevalenza di pazienti HCV-positivi è risultata del 15%, significativamente maggiore che nella popolazione generale (33).

Un segmento consistente di questi pazienti, tuttavia, presentava crioglobuline circolanti, cosa che costituisce un inequivocabile fattore confondente. Solo 16 pazienti su 405 (3.2%) con glomerulonefrite membranoproliferativa senza crioglobuline circolanti presentavano un'infezione HCV, a suggerire che non vi sia una consistente associazione tra questa glomerulonefrite nella sua forma idiopatica e l'infezione HCV. Un aspetto laboratoristico critico nella corretta interpretazione di questa possibile associazione è costituito dalla qualità del metodo impiegato per la determinazione delle crioglobuline circolanti.

Altri tipi di glomerulopatia segnalati in associazione con un'infezione HCV sono rappresentati dalla glomerulonefrite fibrillare e dalla glomerulopatia immunotattoidale (36, 37).

GLOMERULONEFRITI CRIOGLOBULINEMICHE HCV-CORRELATE

Circa il 50% dei pazienti con epatite cronica da virus C presenta, nella gran maggioranza dei casi in assenza di sintomi, crioglobuline circolanti. Una sindrome crioglobulinemica si sviluppa solo nell'1-2% dei casi e una nefropatia nello 0.1-0.2% dei portatori di infezione HCV. I fattori predisponenti lo sviluppo di una vasculite crioglobulinemica nei pazienti con epatite cronica da virus C non sono chiari. Sono state ipotizzate associazioni con l'età più avanzata e soprattutto con la durata dell'epatite. La glomerulonefrite compare molti anni, talvolta alcuni decenni, dopo l'infezione da virus HCV (38).

I sintomi clinici di crioglobulinemia mista sono variabili da una porpora palpabile con o senza artralgie a una vasculite severa con necrosi cutanea e/o neuropatia periferica e, meno frequentemente, un coinvolgimento del sistema nervoso centrale, dell'apparato gastroenterico, del polmone e del miocardio. Il rene è raramente risparmiato nel lungo periodo e la glomerulonefrite rappresenta un fattore critico nella valutazione prognostica.

La glomerulonefrite in corso di crioglobulinemia mista è l'unica nefropatia glomerulare inequivocabilmente correlata all'infezione HCV. *Case report* e perfino piccole coorti di nefropatie non crioglobulinemiche *a priori* HCV-correlate (più specificamente quelle con *pattern* membranoproliferativo) sono spesso penalizzati da una scadente qualità delle proce-

dure di determinazione delle crioglobuline e dalla mancanza di un'adeguata valutazione istologica con microscopio elettronico: il ruolo delle crioglobuline nello sviluppo del danno renale in questi casi non è escludibile con certezza.

Le relazioni tra l'infezione HCV e la glomerulonefrite associata a crioglobulinemia mista sono state oggetto di uno studio multicentrico del *Gruppo Italiano di Immunopatologia Renale* che descriveva caratteristiche cliniche, i fattori eziologici correlati alle specificità virali e il profilo nel tempo della più vasta coorte di pazienti con glomerulonefrite crioglobulinemica esaminata al mondo (39). In questo *report*, circa l'88% dei soggetti era entrato in contatto con il *virus* HCV, l'83% aveva una carica virale determinabile e il genotipo 1b risultava più frequente del genotipo 2. Soltanto il 3% dei pazienti era stato esposto al *virus* B dell'epatite, di solito in una co-infezione. Si sono rilevati alcuni *marker* genetici di interesse. Il DRB1*11 era associato a un coinvolgimento glomerulonefritico, mentre il DRB1*15 è risultato protettivo. La prevalenza delle crioglobuline di tipo II era significativamente maggiore nei pazienti nefritici che nei controlli non nefritici HCV-positivi (74 vs 27%), confermando come, diversamente dalle casistiche reumatologiche e dermatologiche (40, 41), la restrizione clonale sia importante nello sviluppo del coinvolgimento renale.

TERAPIE ANTIVIRALI

L'associazione tra la crioglobulinemia mista e l'infezione HCV e le possibili implicazioni patogenetiche costituiscono il razionale dell'impiego delle terapie antivirali (42).

I benefici dell'interferone in monoterapia, tuttavia, si sono dimostrati transitori. Alla cessazione del trattamento le recidive sono molto frequenti, spesso associate alla ricomparsa dell'RNA virale. Inoltre la terapia sembra occasionalmente favorire un peggioramento delle ulcere cutanee, la precipitazione di quadri severi di insufficienza renale e di sindrome nefrosica, la comparsa di manifestazioni psichiatriche, specialmente in soggetti psicolabili, e l'aggravamento della polineuropatia periferica (43).

Significativi progressi nel trattamento della crioglobulinemia mista si sono ottenuti con l'associazione interferone-ribavirina e soprattutto con l'introduzione degli interferoni peghilati (PEG-IFN) impiegati da soli o, di nuovo, in combinazione con la ribavirina.

PEG-IFN alfa 2-a o alfa 2-b e Ribavirina (800-1200 mg, secondo il genotipo e i livelli di funzione renale) costituiscono attualmente lo *standard* di trattamento dell'infezione HCV, con risposte virali sostenute del 40-50% nelle infezioni da genotipo

1 (con protocolli di trattamento di 48 settimane) e dell'80% nelle infezioni da genotipo 2 e 3 (per le quali 6 mesi di terapia sono usualmente sufficienti) (42, 43). Tuttavia, questi trattamenti andrebbero somministrati con estrema cautela nei pazienti con glomerulonefrite crioglobulinemica a estrinsecazione nefritica o nefrosica, ulcere cutanee estese a carattere necrotizzante, vasculite a interessamento poliorganico o severa mononeurite multipla. In questi casi, che richiedono un intervento rapido ed efficace, la risposta agli antivirali è incerta (e gli effetti del trattamento sono, talora, deleteri): l'impiego di questi farmaci andrebbe confinato, con protocolli sequenziali, al contenimento del rischio di riesacerbazione epatitica, dopo che i trattamenti immunosoppressori o l'aferesi abbiano controllato le manifestazioni crioglobulinemiche più severe (42).

TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE STANDARD

La crioglobulinemia mista è un esempio di come il processo autoimmune possa svincolarsi dall'agente infettivo che ha innescato gli eventi patogenetici e di come assuma un ruolo predominante nello sviluppo della malattia. L'immunosoppressione rimane l'intervento di prima linea nei casi di interessamento renale più severo. Sono abitualmente impiegati boli di metilprednisolone, plasmaferesi (specialmente le procedure di doppia filtrazione a cascata) e immunosoppressori (soprattutto ciclofosfamide, più recentemente micofenolato di mofetile e, in qualche caso, la ciclosporina a cui sono stati attribuiti effetti antireplicativi dell'HCV). Non sono tuttavia disponibili *trial* controllati e il potenziale rischio di riesacerbazione dell'infezione HCV è elevato (42, 43).

TRATTAMENTI INNOVATIVI

Il Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale chimerico geneticamente ingegnerizzato che lega il CD20 espresso sui linfociti B e in minore entità su un piccolo sottogruppo di linfociti T. L'incidenza di infezioni gravi è di circa 5 eventi per 100 pazienti/anno. Le infezioni fatali sono associate alla combinazione del RTX con immunosoppressori convenzionali, inclusi l'azatioprina, il micofenolato di mofetile e la ciclofosfamide (42, 43).

Una premedicazione con steroidi, antistaminici e paracetamolo riduce sostanzialmente il rischio di reazione con intolleranza (42).

Il RTX si è dimostrato in grado di contenere diverse manifestazioni cliniche della crioglobulinemia mista, incluse l'astenia, la porpora e le ulcere cutanee, le ar-

tralgie e le artriti, le glomerulonefriti (entro 3 mesi e in quasi il 90% dei casi), le neuropatie periferiche (in quasi il 75% dei casi), la sindrome da iperviscosità e la vasculite gastrointestinale (44-52).

Recentemente è stato completato uno studio multicentrico randomizzato controllato nei pazienti con crioglobulinemia mista non eleggibili o refrattari alla terapia antivirale. Questo *trial* confrontava il RTX alla terapia immunosoppressiva convenzionale che includeva corticosteroidi, ciclofosfamide, azatioprina o plasmaferesi. I risultati di questo *trial* hanno documentato la superiorità del RTX rispetto al trattamento *standard* (53).

La durata della risposta al RTX delle manifestazioni crioglobulinemiche è ancora mal definita. Sono tuttavia abbastanza frequenti risposte di lunga durata (superiori ai 12 mesi) (43). Una strategia intesa a ritardare le recidive è costituita dalla somministrazione di 2 infusioni a 1 e a 2 mesi dal ciclo *standard* di 4 settimane (*protocollo di infusione 4+2*) (46).

Le reazioni infusionali dopo somministrazioni di RTX non sembrano più frequenti nella crioglobulinemia mista che in altri disordini immunomediati, inclusa l'artrite reumatoide. I pazienti con criocrito elevato possono avere severe riesacerbazioni di vasculite entro 2 giorni dall'infusione di RTX, specialmente se viene impiegato lo schema di somministrazione in uso nell'artrite reumatoide (1 g due volte a distanza di due settimane). In questi casi è stato suggerito l'impiego della plasmaferesi prima della somministrazione del RTX allo scopo di ridimensionare gli elevati livelli di criocrito (54).

Il trattamento con RTX non influenza in maniera significativa la carica virale HCV o i parametri di sofferenza epatica (42, 43). Al momento non ci sono dati che supportino un rischio sostanziale di tossicità epatica direttamente prodotta dal RTX o dovuta alla riattivazione dell'HCV, anche nel lungo periodo.

Le terapie antivirali, somministrate in combinazione con il RTX, potrebbero avere un effetto sinergico (43), ma moltiplicano gli effetti collaterali, rendendo

il trattamento complessivamente poco tollerato. Non si ritiene oggi che sia necessario, nella maggior parte dei casi, effettuare un trattamento antivirale dopo un ciclo di RTX (42).

RIASSUNTO

Le manifestazioni extraepatiche dell'infezione da virus B includono artriti reattive, vasculiti (panarterite nodosa) e glomerulonefriti primitive (nefropatia membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa, meno frequentemente nefropatia a depositi mesangiali IgA, glomerulosclerosi focale e nefropatia a lesioni glomerulari minime, eccezionalmente glomerulonefrite extracapillare). Non sono descritti quadri istopatologici renali che specificamente si associno all'infezione da virus epatitico delta. La glomerulonefrite in corso di crioglobulinemia mista è l'unica nefropatia glomerulare inequivocabilmente correlata all'infezione HCV. Il trattamento delle glomerulopatie HBV-correlate è essenzialmente antivirale. Gli steroidi, con l'eccezione della panarterite nodosa HBV-associata, si sono rivelati poco efficaci, gli immunosoppressori si associano ad un elevato rischio di riesacerbazione dell'infezione HBV. Il trattamento delle glomerulonefriti HCV-correlate, particolarmente della nefrite crioglobulinemica, si avvale invece di maggiori opzioni terapeutiche che includono anche farmaci immunomodulatori convenzionali o innovativi, eventualmente in schemi di combinazione con gli antivirali.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B vaccination coverage among adults--United States, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 509-11.
- Xu G, Huang T. Hepatitis B virus-associated glomerular nephritis in East Asia: progress and challenges. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 161-6.
- Chen L, Wu C, Fan X, et al. Replication and infectivity of hepatitis B virus in HBV-related glomerulonephritis. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 394-8.
- Takekoshi Y, Tochimaru H, Nagata Y, Itami N. Immunopathogenetic mechanism of hepatitis B virus-related glomerulopathy. *Kidney Int Suppl* 1991; 35: S34-9.
- Nangaku M, Couser MG. Mechanism of immune-deposit

- formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 183-91.
6. Ren J, Wang L, Chen Z, et al. Gene expression profile of transgenic mouse kidney reveals pathogenesis of hepatitis B virus associated nephropathy. *J Med Virol* 2006; 78: 551-60.
 7. Lai KN, Ho RT, Tam JS, Lai FM. Detection of hepatitis B virus DNA and RNA in kidneys of HBV related glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 1965-77.
 8. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J. The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 11-4.
 9. Kusakabe A, Tanaka Y, Kurbanov F, et al. Virological features of hepatitis B virus-associated nephropathy in Japan. *J Med Virol* 2007; 79: 1305-11.
 10. Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, et al. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with lamivudine. *Clin Nephrol* 2006; 65: 53-6.
 11. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995; 47: 225-30.
 12. Tang S, Lai FM, Lui YH, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1750-8.
 13. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298-305.
 14. Haria M, Benfield P. Interferon-alpha-2a. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of viral hepatitis. *Drugs* 1995; 50: 873-96.
 15. Di Bisceglie AM. Long-term outcome of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995; 22: S65-7.
 16. Chung DR, Yang WS, Kim SB, et al. Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha interferon. *Am J Nephrol* 1997; 17: 112-7.
 17. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1070-3.
 18. Tang S, Lai FM, Lui YH, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1750-8.
 19. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1276-82.
 20. Lai KN, Tam JS, Lin HJ, Lai FM. The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface antigenaemia. *Nephron* 1990; 54: 12-7.
 21. Lai KN, Li PK, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324: 1457-63.
 22. Zhang Y, Zhou JH, Yin XL, Wang FY. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 770-7.
 23. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84 (5): 313-22.
 24. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. Delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 6124-8.
 25. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl. 1): S212-9.
 26. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int* 2011; 31 (1): 7-21.
 27. Colin W, Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
 28. Castillo I, Pardo M, Bartolomé J, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver function tests is unknown. *J Infect Dis* 2004; 189: 7-14.
 29. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1271-6.
 30. Asrani SK, Buchanan P, Pinsky B, Rey LR, Schnitzler M, Kanwal F. Lack of association between hepatitis C infection and chronic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8 (1): 79-84.
 31. Maiza H, MacGregor B, Pouteil-Noble C. de novo glomerulonephritis in renal transplant patients infected by hepatitis C virus and/or hepatitis B virus. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1935 (abstract).
 32. Cao Y, Zhang Y, Wang S, Zou W. Detection of the hepatitis C virus antigen in kidney tissue from infected patients with various glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2745-51.
 33. Pouteil-Noble C, Maiza H, Dijoud F, MacGregor B. Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 8): 28-33.
 34. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (8): 1991-7.
 35. Roccatello D, Pignone E, Cesano G, et al. Hepatitis C virus seropositivity in glomerulonephritis patients. *Nephron* 1997; 76 (3): 355-6.
 36. Coroneo E, Truong L, Olivero J. Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (1): 132-5.
 37. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB, Trebbin WM, D'Agati VD. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (12): 2244-52.
 38. Perico N, Cattaneo D, Bikbof B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin Am Soc Nephrol* 2009; 4: 207-20.
 39. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, et al. Multicenter study on HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 69-82.
 40. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 25-41.
 41. Buezo GF, Garcia-Buey M, Rios-Buceta L, et al. Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol* 1996; 35: 112-5.
 42. Roccatello D, Giachino O, Menegatti E, Baldovino S. Relationship between cryoglobulinemia-associated nephritis and HCV infection. *Expert Rev Clin Immunol* 2008; 4 (4): 515-24.
 43. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011; 10 (8): 444-54.
 44. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34.
 45. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818-26.
 46. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3054-61.
 47. Pekow J, Chung RT. Treatment of type II cryoglobulinemia

- associated with hepatitis C with rituximab. *Clin Gastroenterol* 2006; 40: 450.
48. Petrarca A, Rigacci L, Monti M, et al. Improvement in liver cirrhosis after treatment of HCV-related mixed cryoglobulinemia with rituximab. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (Suppl. 1): S129-33.
 49. Terrier B, Saadoun D, Sene D, et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2a plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2531-40.
 50. Cavallo R, Roccatello D, Menegatti E, Naretto C, Napoli F, Baldovino S. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *J Neurol* 2009; 256: 1076-82.
 51. Uppal R, Charles E, Lake-Bakaar G. Acute wrist and foot drop associated with hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia: rapid response to treatment with rituximab. *J Clin Virol* 2010; 47: 69-71.
 52. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011; 11 (1): 48-55.
 53. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (3): 843-53.
 54. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, et al. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3848-55.