

Glomerulonefrite crioglobulinemica: una manifestazione extraepatica dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV)

Caso clinico

Giovanni Garini¹, Francesco Iannuzzella¹

Abstract

A 66-year-old woman was admitted to our Department for evaluation of a nephrotic syndrome. Physical examination revealed ankle edema, palpable purpura of the legs and hypertension. There was no hepatosplenomegaly. The main laboratory findings were haemoglobin 11.4 g/dl, serum creatinine 1.4 mg/dl, proteinuria 3.5 g/day with reduced serum albumin (3.1 g/dl), rheumatoid factor (RF) activity 125 IU/ml, and serum C4 levels 2.3 mg/dl. Cryocrit was 24%, with type II (IgG-IgM-κ) cryoglobulins. The patient was positive for HCV antibodies and serum HCV RNA; the genotype was 1b. A percutaneous renal biopsy showed a cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis with moderate histologic severity. The primary goal in patients with mild-to-moderate disease is viral clearance, so combination therapy with interferon-α (3 MU thrice weekly) and ribavirin (800 mg/day) was started. Twelve weeks later, serum HCV RNA had disappeared, a result that was confirmed at the end of antiviral therapy in week 48, and during the post-treatment follow-up. Proteinuria returned to the normal range, cryoglobulins decreased to undetectable levels and serum C4 levels normalized. RF activity decreased, but remained above normal. The message provided by this illustrative case is that antiviral therapy represents the first-line treatment for HCV-related cryoglobulinemic patients with mild-to-moderate kidney involvement, because it provides the best chance of viral clearance and subsequent disease improvement.

Keywords: hepatitis C virus (HCV) infection, cryoglobulinemia, glomerulonephritis, interferon-α, ribavirin

Cryoglobulinemic glomerulonephritis: an extrahepatic manifestation of hepatitis C virus (HCV) infection. CMI 2007; 1(4): 171-179

¹ Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

CASO CLINICO

Una donna di 66 anni, casalinga, pensionata, viene ricoverata nel nostro Dipartimento per artralgie, porpora ed edema agli arti inferiori. La paziente non ha mai fumato e non beve alcolici. Ha avuto due gravidanze a termine, di cui la seconda, all'età di 36 anni, complicata da emorragia *post partum*, che ha richiesto trasfusione di emoderivati. Ha sempre goduto buona salute e svolto regolare attività lavorativa. Nell'ultimo mese ha notato un incremento ponderale di circa 4 kg associato alla comparsa di porpora ed edema alle gambe.

L'esame clinico evidenzia buone condizioni di nutrizione, normale obiettività toracica, polmonare e cardiovascolare. Al controllo sfigmomanometrico, compiuto su

Perché descriviamo questo caso?

Perché la crioglobulinemia mista, una malattia multisistemica frequentemente associata all'infezione cronica da HCV, pone complessi problemi di diagnosi e terapia, che possono mettere in difficoltà sia lo specialista che il medico internista e di medicina generale

Corresponding author
Prof. Giovanni Garini
Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Azienda Ospedaliero-Universitaria
Via A. Gramsci, 14
43100 Parma
Tel. 0521-702347
giovanni.garini@unipr.it

entrambe le braccia, si rileva ipertensione arteriosa (170/100 mmHg). L'addome è trattabile, indolente alla palpazione superficiale e profonda, senza segni di versamento libero peritoneale. Il margine inferiore epatico deborda dall'arcata costale di circa 2 cm. Si palpa il polo inferiore della milza. Sono rilevabili lesioni purpuriche, simmetriche, agli arti inferiori. In sede perimalleolare e pre-tibiale è apprezzabile bilateralmente edema con fovea.

Gli esami di laboratorio mostrano anemia normocromica, normocitica (Hb = 11,4 g/dl; MCV = 89 fl), normale conta leucocitaria e piastrinica, alterazione della funzione renale (creatinemia = 1,4 mg/dl), ipoalbuminemia (3,1 g/dl), iperlipidemia combinata (colesterolo totale = 320 mg/dl, trigliceridi = 220 mg/dl), lieve aumento dell'alanina aminotransferasi (55 U/l, vn = 0-35 U/l). Il tracciato elettroforetico sieroproteico mostra aumento delle alfa-2 globuline (14%) e un picco monoclonale in regione gamma. Positivo l'RA test (125 IU/ml, vn = 0-15 IU/ml). Negativa la ricerca di altre componenti sierologiche autoanticorpali. Ridotte le concentrazioni delle frazioni C4 (2,3 mg/dl, vn = 20-50 mg/dl) e C3 (46,8 mg/dl, vn = 55-120) del complemento sierico. L'esame urine mostra la presenza di proteinuria (4+), ematuria (1+) e cilinduria. Nel range nefrosico il dosaggio delle proteine urinarie (3,5 g/24 ore).

Domande da porre alla paziente

- *Ha presentato manifestazioni purpuriche in passato?*
- *Ha assunto farmaci responsabili di fenomeni di ipersensibilità?*
- *Ha avuto episodi di sanguinamento?*

La paziente riferisce di soffrire saltuariamente di dolori articolari migranti da almeno 5 anni e di non aver notato la comparsa di porpora in precedenza. Negli ultimi mesi non ha assunto alcun tipo di farmaco e al di fuori dell'emorragia *post partum* non ha mai presentato episodi di sanguinamento.

Domande da porsi

- *Devo richiedere una ecografia addominale?*
- *È utile una biopsia renale percutanea?*
- *Devo compiere indagini sierologiche per virus epatotropi?*

Viene richiesta un'ecografia addominale, che mostra fegato aumentato di volume con discreta impronta fibrotica e reni di normali dimensioni con segni di nefropatia medica (corticale iperecogena). Gli esami sierologici mostrano positività degli anticorpi anti-HCV (determinati con metodica immunoenzimatica e *immunoblotting*) e di HCV RNA (determinato con tecniche di amplificazione genica). Il genotipo virale (determinato con tecniche di amplificazione genica, usando promotori specifici per la regione core del virus) è 1b. Negativi i marcatori sierologici dell'epatite B.

Per le alterazioni urinarie (proteinuria nel range nefrosico, microematuria, cilinduria) la paziente viene sottoposta ad agobiopsia renale percutanea ecoassistita. Al microscopio ottico si riscontra un quadro di glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) di tipo I, caratterizzata da uniforme espansione del mesangio, modesta ipercellularità e lieve ispessimento delle pareti capillari (Figura 1A). L'interstizio è sostanzialmente nella norma e i vasi non presentano segni di vasculite. L'indice di attività, determinato utilizzando il sistema elaborato per valutare l'attività istologica della nefrite lupica [1], risulta pari a 6/24 (24 è il più alto punteggio possibile), indicativo di attività istologica lieve-moderata. L'immunofluorescenza rivela depositi granulari di C3, IgG e IgM a distribuzione prevalentemente sottoendoteliale (Figura 1B).

Viene prelevato un campione di sangue in siringa riscaldata a 37°C per la ricerca di crioglobuline, che dà esito positivo (criocrito = 24%). L'immunofissazione rivela la presenza di crioglobuline miste di tipo II (IgG, IgM-κ).

Sulla base dei dati anamnestici, clinici, laboratoristici e strumentali viene posta diagnosi di GNMP crioglobulinemica HCV-correlata con sindrome nefrosica e ipertensione arteriosa. Si avvia terapia anti-HCV con interferone-alfa (3 mU sc tre volte alla settimana) in combinazione con ribavirina (800 mg/die). Dopo tre mesi di trattamento la determinazione di HCV RNA nel siero risulta negativa, l'edema e la porpora regrediscono, la creatinemia si normalizza (1,1 mg/dl), la proteinuria diminuisce (220 mg/24 ore), le crioglobuline nel siero diventano indosabili e i livelli sierici di C4 ritornano nei limiti di norma. L'RA test diminuisce, ma rimane al di sopra della norma. Al termine della terapia, dopo 12 mesi, permane la risposta virologica e clinica. La terapia antivirale è stata ben tolle-

rata, ma si è dovuta somministrare eritropoietina (10.000 UI/settimana) per mantenere nella norma i livelli di emoglobina.

DISCUSSIONE

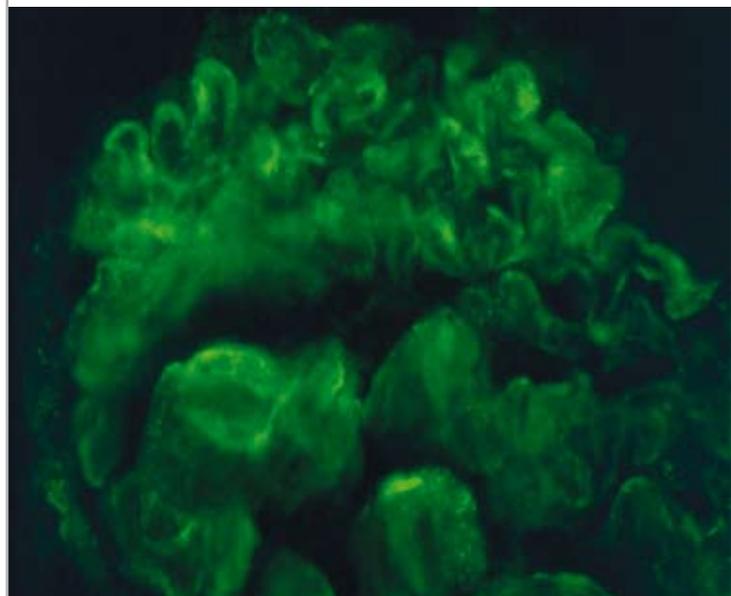
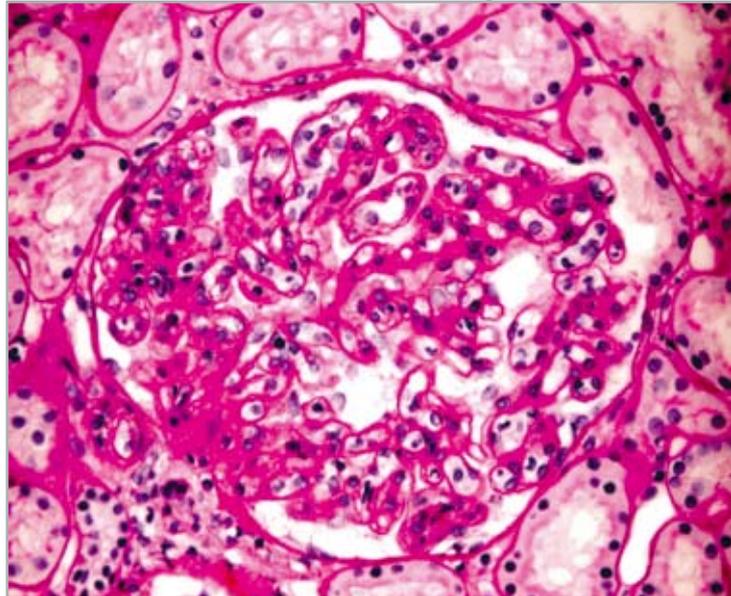
Le crioglobuline miste (CM) sono immunoglobuline che hanno la proprietà di precipitare *in vitro* alle basse temperature e di risospendersi a 37°C. Sono costituite da una IgM mono- o policlonale con attività di FR (IgM FR), che si lega alla porzione Fc di una IgG policlonale. Le MC sono distinte in tipo II se IgM FR è monoclonale e in tipo III se IgM FR è policlonale [2].

Epidemiologia

Le CM possono essere trovate in associazione con malattie infettive, autoimmuni o neoplastiche (CM secondarie) [3] oppure rappresentare un'entità distinta, non associata a fattori causali definiti. Quest'ultima condizione, riscontrabile nel 35-50% delle CM, ha ricevuto in passato la denominazione di crioglobulinemia mista essenziale (CME). Dopo la scoperta di HCV nel 1989 è apparso chiaro il ruolo eziologico del virus nella grande maggioranza (> 90%) dei casi di CME [4]. Circa il 34-50% dei pazienti HCV-positivi presenta una CM, ma solo nel 5-15% dei soggetti crioglobulinemici compaiono manifestazioni cliniche ascrivibili a sindrome crioglobulinemica (SC) [3]. SC è una malattia multisistemica ad andamento cronico, il cui substrato patologico è rappresentato da una vasculite dei vasi di medio e piccolo calibro.

Eziopatogenesi

La patogenesi delle CM HCV-correlate non è chiara, ma sembra coinvolgere complesse relazioni tra HCV e sistema immunitario. Il peculiare tropismo del virus per i linfociti e gli organi linfoidei ha suggerito il possibile coinvolgimento di HCV nella genesi della linfoproliferazione che sottende allo sviluppo delle CM. L'interazione tra la proteina E2 del rivestimento esterno (*envelope*) del virus e le cellule B (la molecola CD81 espressa sulla membrana cellulare funziona come recettore o co-recettore del virus) potrebbe abbassare la soglia di attivazione di tali cellule e indurre una intensa linfoproliferazione con iniziale produzione di IgM policlonali senza attività di FR [5]. Questa verrebbe acquisita successivamente per effetto di mutazioni somatiche indotte



dalla persistente stimolazione antigenica da parte di immunocomplessi IgG-HCV. La proliferazione B cellulare, documentabile sia a livello epatico che midollare, ha carattere non neoplastico, ma in una minoranza di pazienti (< 10%) può evolvere, in presenza di particolari fattori genetici e/o ambientali, in franco linfoma [6].

Clinica

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

Figura 1

Glomerulonefrite membranoproliferativa HCV-correlata.

(A) *Lieve espansione del mesangio con proliferazione cellulare (più accentuata nel lato sinistro del glomerulo). Le anse capillari sono irregolarmente ispessite (PAS, 250x).*

(B) *Granuli fluorescenti di IgG depositati lungo le pareti capillari (posizione sottoendoteliale) e nel mesangio (400x)*

Porpora. Circa il 90% dei pazienti con SC presenta all'esordio una porpora isolata. La porpora, intermittente, palpabile, non pruriginosa, ha carattere ortostatico, localizzandosi preferibilmente agli arti inferiori, dove possono comparire in un terzo dei pazienti ulcere cutanee a carattere ingravescente e di difficile guarigione. La biopsia della cute dimostra che la porpora è sostenuta da un processo di vasculite leucocitoclastica che coinvolge i capillari e le venule post-capillari del derma superficiale. L'immunofluorescenza diretta (IFD) rivela depositi vascolari di immunoglobuline (IgG, IgM) e/o complemento (C4). In circa il 20% dei pazienti è presente il fenomeno di Raynaud, verosimilmente dovuto a disfunzione endoteliale connessa con la deposizione di crioglobuline nel microcircolo.

Artralgie. Sono presenti in oltre il 70% dei casi. Le artralgie, episodiche, fugaci, prive di ritmo notturno e rigidità mattutina, sono localizzate alle mani, ai gomiti e alle articolazioni "satelliti" della porpora, cioè alle ginocchia e alle caviglie. L'artrite non è erosiva e non porta a deformità articolari.

Nefropatia. Il coinvolgimento renale si manifesta in un terzo dei pazienti con CM associata a infezione da HCV ed è quasi esclusivamente osservato nelle CM di tipo II. L'interessamento renale è denunciato da alterazioni urinarie isolate (proteinuria subnefrosica, microematuria) con valori di creatinemia inizialmente normali o lievemente aumentati e in alcuni casi da sindrome nefritica (20-30%) o sindrome nefrosica (20%) con variabile progressione verso l'insufficienza renale cronica [7,9]. L'esito in uremia con necessità di trattamento dialitico è un'evenienza relativamente rara (circa 10% dei casi). L'ipertensione arteriosa, frequentemente grave e di difficile controllo, è documentata in oltre l'80% dei pazienti al momento della diagnosi di nefropatia. Il coinvolgimento renale peggiora nettamente la prognosi dei pazienti con crioglobulinemia, soprattutto per l'elevata incidenza di infezioni e complicanze cardiovascolari [8]. Istologicamente la nefropatia presenta gli aspetti della GNMP, caratterizzata da infiltrazione abbondante di monociti e da pareti capillari ispessite per la presenza di depositi sottoendoteliali [9]. Possono inoltre comparire proliferazioni epitelio-capsulari extracapillari a semiluna e depositi endoluminali, impropriamente denominati "trombi", che all'IFD risultano costituiti da complemento e immunoglobuline identiche a quelle delle crioglobuline circolanti. La glomeru-

lonefrite crioglobulinemica è una patologia da immunocomplessi. Il meccanismo patogenetico iniziale sarebbe costituito dalla deposizione nei capillari glomerulari e nel mesangio della componente monoclonale IgM FR delle crioglobuline. Non è tuttavia ancora accertato se IgM FR si depositi nel glomerulo da solo, con successivo legame *in situ* dell'IgG, o come immunocomplesso preformato IgG-IgM FR.

Manifestazioni neurologiche. Quadri di polineuropatia sensitiva (disestesie urenti, dolori, sindrome delle gambe senza riposo) o di mononeuropatia multipla (deficit, spesso accompagnato da dolore, nel territorio di singoli nervi, in sequenza ravvicinata e a insorgenza acuta) sono presenti in circa il 60% dei pazienti. In alcuni casi la neuropatia può risultare particolarmente grave con marcata impotenza funzionale e possibile evoluzione in tetraparesi. Nella metà dei casi l'esame obiettivo può risultare da solo sufficiente a individuare i soggetti affetti da neuropatia, mentre uno studio elettroencefalografico consente di individuare alterazioni della conduzione in circa l'80% dei pazienti. Il danno è quasi sempre di tipo assonale. La patogenesi della neuropatia è su base ischemica, connessa con l'occlusione dei *vasa nervorum* da parte di precipitati crioglobulinemici oppure con la vasculite delle arteriole epinerviali e/o dei capillari endonerviali.

Altre manifestazioni cliniche. L'impegno polmonare è sovente asintomatico, ma in alcuni casi possono comparire dispnea da sforzo, tosse, emoftoe, sindrome interstiziale. Sono anche descritti rari casi di alveolite emorragica. In oltre il 20% dei pazienti sono presenti dolori addominali riferibili a vasculite dei vasi mesenterici. Sono talora riportati sindrome secca, tumefazione bilaterale delle parotidi, disturbi neurologici da interessamento del sistema nervoso centrale (emiparesi transitorie, disartria, confusione mentale), manifestazioni cardiovascolari connesse con quadri di vasculite coronarica.

Diagnosi

Per un corretto inquadramento diagnostico della SC il Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie (GISC) ha proposto alcuni criteri classificativi, distinti in tre classi, a loro volta suddivisi in maggiori e minori (Tabella I) [10]:

- sierologici;
- patologici;
- clinici.

Criteria	Maggiori	Minori
Sierologici	Crioglobuline miste Bassi livelli di C4	Fattore reumatoide + HCV+ HBV+
Patologici	Vasculite leucocitoclastica	Infiltrati B clonali (epatici o midollari)
Clinici	Porpora	Epatite cronica Glomerulonefrite membranoproliferativa Neuropatia periferica Ulcere cutanee

In base a questi criteri si distinguono:

Sindrome crioglobulinemica "definita":

- crioglobulinemia mista (+ basso C4) + porpora + vasculite leucocitoclastica
- crioglobulinemia mista (+ basso C4) + 2 criteri clinici minori + 2 criteri sierologici/patologici minori

Sindrome crioglobulinemica "incompleta" o "possibile":

- crioglobulinemia mista o basso C4 + 1 criterio clinico minore + 1 criterio sierologico/patologico minore
- porpora e/o vasculite leucocitoclastica + 1 criterio clinico minore + 1 criterio sierologico/patologico minore
- 2 criteri clinici minori + 2 criteri sierologici/patologici minori

Sindrome crioglobulinemica "essenziale" o "secondaria":

- assenza o presenza di affezioni definite (infettive, immunologiche, neoplastiche)

Tabella I

Criteria proposti dal Gruppo Italiano di studio per le Crioglobulinemie per la classificazione della sindrome crioglobulinemica [10]

HCV+ o HBV+ = marcatori sierologici rispettivamente dell'epatite virale C e B (anti-HCV + HCV RNA; HBV-DNA o HBsAg)

Categoria	Esami	
Indagini di laboratorio	1° livello	<ul style="list-style-type: none"> • Ricerca, dosaggio, tipizzazione delle crioglobuline • C3, C4, RA test, VES, PCR, fibrinogeno • Emocromo, protidogramma, funzione renale, funzione epatica
	2° livello	<ul style="list-style-type: none"> • Markers HBV/HCV, determinazione della carica virale, tipizzazione genomica • Ricerca autoanticorpi (ANA, ENA, AMA, ASMA) • TSH, ft4, anticorpi tiroidei
Diagnostica strumentale	1° livello	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografia addominale • Rx-torace • ECG
	2° livello	<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopia digestiva • Biopsia epatica • Biopsia renale • EMG/ENG • Biopsia nervo surale • Biopsia cutanea • Ecocardiogramma

Tabella II

Indagini di laboratorio e diagnostica strumentale nella sindrome crioglobulinemica

Sulla base di tale schema tassonomico è possibile porre diagnosi di SC definita o completa quando sono soddisfatti tutti i criteri maggiori oppure un criterio maggiore e 4 minori, di cui almeno due clinici. In ogni caso, un ruolo fondamentale per giungere alla diagnosi di SC compete alle indagini laboratoristiche e strumentali (Tabella II).

Le crioglobuline documentate nel siero e solitamente quantificate come criocrito vengono tipizzate mediante elettroforesi su acetato di cellulosa e immunofissazione (Fi-

gura 2) [11]. Le crioglobuline con attività di FR condizionano la positività dell'RA test e la riduzione della complementemia per attivazione della via classica con diminuzione soprattutto delle frazioni C1q, C2 e C4, mentre le concentrazioni di C3 risultano in genere poco ridotte o normali. Al pari del criocrito anche la complementemia correla debolmente con le manifestazioni cliniche della malattia. L'ipocomplementemia differenzia la vasculite crioglobulinemica dalle vasculiti ANCA-associate, che sono normo- o ipercomplementemiche.

Figura 2

Crioglobulinemia mista di tipo II (IgG – IgM-κ). (A): crioprecipitato ottenuto dopo aver posto il siero in provetta a 4°C per 48 ore e dopo centrifugazione a 4°C a 1.700 rpm per 15 minuti. Il criocrito, espresso come percentuale del crioprecipitato rispetto al siero, è approssimativamente 25%. (B): tipizzazione delle crioglobuline sieriche mediante elettroforesi (ELP) e immunofissazione. Il tracciato ELP del crioprecipitato mostra in regione gamma sia una banda densa, riferibile a componente γ-globulinica monoclonale, che un'immagine strisciata, riferibile a componente γ-globulinica policlonale. Tali aspetti indicano che la crioglobulina è di tipo II. L'immunofissazione mostra che la crioglobulina è composta da una immunoglobulina monoclonale IgM-κ (documentata da bande dense nelle corsie della IgM e della catena leggera κ) e da una immunoglobulina policlonale IgG (documentata da immagini strisciate nelle corsie della IgG e delle catene leggere κ e λ) [11]

Terapia

I pazienti con SC associata a infezione cronica da HCV possono essere trattati con terapia eziologica, patogenetica o sintomatica (Tabella III). La scelta del trattamento più appropriato è legata alla valutazione del grado di attività della malattia e all'estensione e gravità del coinvolgimento d'organo [12,13].

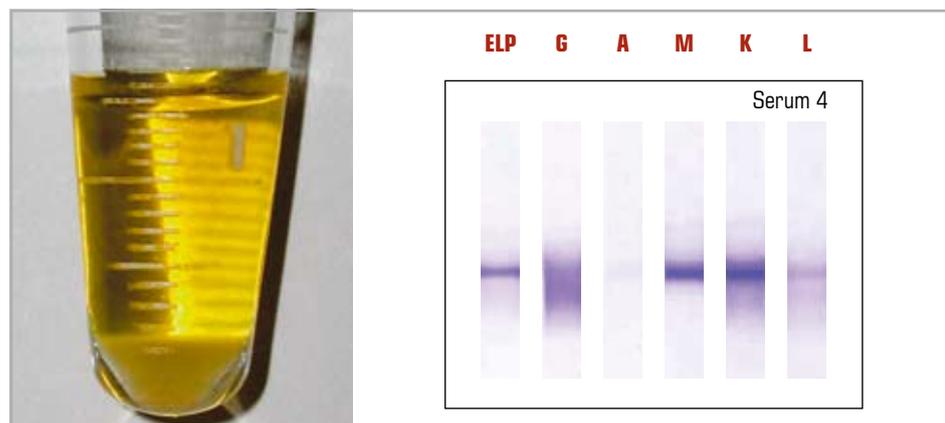
Malattia lieve-moderata. Per i pazienti con porpora, artralgie, neuropatia periferica sensitiva o glomerulonefrite con funzione renale stabile e basso indice di attività istologica all'esame nefroptico la terapia antivirale, proprio perché capace di sopprimere la viremia e di inibire il processo linfoproliferativo responsabile della sintesi crioglobulinemica e della patologia d'organo crio-indotta, costituisce il trattamento di scelta (in assenza di controindicazioni). Lo schema terapeutico è quello attualmente raccomandato per l'epatite C [14]: interferone standard (interferone-alfa 3 MU tre volte alla settimana) o interferone pegilato (peginterferon alfa-2a 1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg/die) per 12 mesi (nei pazienti con genotipo 1) o per 6 mesi (nei pazienti con genotipo non-1).

L'efficacia del trattamento antivirale in termini di risposta biochimica (ad es. effetto sui test di funzione epatica), immunologica (ad es. effetto sui valori di FR e criocrito) e clinica (ad es. effetto sulle manifestazioni cliniche della malattia) è strettamente correlata con la risposta virologica, cioè con la negativizzazione di HCV RNA nel siero, che viene però ottenuta in non più del 50% dei pazienti trattati.

Nei pazienti in cui la terapia antivirale risulti controindicata, inefficace o non tollerata, può essere intrapreso un trattamento sintomatico, costituito da basse dosi di steroidi (ad es. metilprednisolone 0,1-0,3 mg/

kg/die) e/o da una dieta a ridotto contenuto antigenico [15]. Questo particolare regime dietetico (che comprende l'impiego di riso, carne bianca, verdure, frutta, the, zucchero di canna e olio extravergine) sembra migliorare la clearance sierica degli immunocomplessi, ripristinando l'attività funzionale del sistema reticolo-endoteliale, sovraccaricato dalle crioglobuline circolanti.

Malattia grave. Nei pazienti con glomerulonefrite attiva e rapido deterioramento funzionale, neuropatia periferica motoria, ulcere cutanee e grave coinvolgimento d'organo, l'evidenza clinica dimostra che la terapia antivirale, benché capace di sopprimere la viremia e la crioglobulinemia, non è in grado di controllare in modo efficace la flogosi immuno-mediata indotta dalla deposizione delle crioglobuline nel sistema vascolare. Inoltre, il trattamento antivirale è spesso inefficace o non tollerato e in alcuni pazienti può anche peggiorare le manifestazioni crioglobulinemiche (quali ad es. la neuropatia periferica e le ulcere cutanee). In questi casi la terapia deve mirare *in primis* a controllare la flogosi vascolare con un trattamento immunosoppressivo di breve durata, in genere non superiore ai 2-4 mesi, costituito da corticosteroidi (boli endovenosi di metilprednisolone di 0,5-1,0 g/die per tre giorni, seguiti da 0,5-1,0 mg/kg/die di prednisone per os con successiva graduale riduzione del dosaggio) e agenti citotossici (solitamente la ciclofosfamide orale alla dose di 2 mg/kg/die). Nei casi più gravi alla terapia immunosoppressiva può essere associata la plasmafesi (scambi di 3 l di plasma 3-4 volte alla settimana per 2-3 settimane) per rimuovere crioglobuline, mediatori della flogosi e tossine. La terapia con steroidi e alchilanti può aumentare la replicazione virale e la viremia, ma non sono riportati casi di danno epatico acuto durante trattamenti



Malattia lieve-moderata	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia antivirale: interferone standard (interferone-alfa 3 MU tre volte alla settimana) o interferone pegilato (peginterferon alfa-2a 1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg/die) per 12 mesi (genotipo 1) o 6 mesi (genotipo non-1) • Terapia sintomatica (metilprednisolone 0,1-0,3 mg/kg/die e/o dieta a ridotto contenuto antigenico) nei casi in cui la terapia antivirale sia risultata inefficace, non tollerata o controindicata
Malattia grave	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia immunosoppressiva di breve durata* (boli endovenosi di metilprednisolone di 0,5-1,0 g/die per tre giorni, seguiti da 0,5-1,0 mg/kg/die di prednisone per os da ridurre gradualmente dopo le prime 2-4 settimane + ciclofosfamide 2 mg/kg/die per os oppure rituximab 375 mg/m²/settimana per 4 settimane) eventualmente associata a plasmaferesi (scambi di 3 l di plasma 3-4 volte alla settimana per 2-3 settimane) • Terapia antivirale (v. sopra), da iniziare una volta controllata la fase acuta della malattia • Rituximab (375 mg/m²/settimana per 4 settimane) nei pazienti in cui la terapia antivirale sia risultata inefficace, controindicata o non tollerata

Tabella III
Trattamento della sindrome crioglobulinemica HCV-correlata

* non superiore a 2-4 mesi

immunosoppressivi di breve durata [9]. Una volta controllata la fase acuta della malattia (*flare*), il trattamento immunosoppressivo viene rimpiazzato da quello antivirale, il trattamento eziologico della sindrome crioglobulinemica HCV-correlata.

Nei pazienti in cui la terapia antivirale è inefficace, controindicata o non tollerata, è stato recentemente proposto l'impiego dell'anticorpo monoclonale murino umanizzato diretto contro la molecola CD20, marcatore di superficie delle cellule B. L'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) agisce depletando in maniera selettiva l'espansione clonale B cellulare responsabile della sintesi crioglobulinemica. Nei pazienti HCV-positivi con SC il rituximab, pur determinando in qualche caso l'innalzamento della viremia e delle aminotransferasi, si è rivelato efficace sia sul piano clinico che biochimico [16,17]. Studi controllati e randomizzati sono attualmente in corso per confermare gli iniziali promettenti risultati del rituximab nel trattamento della crioglobulinemia e, in particolare, della glomerulonefrite crioglobulinemica [18,19].

Prognosi

La prognosi dei pazienti con SC è di gran lunga migliorata in seguito all'introduzione di nuove e più appropriate strategie terapeutiche. Nelle crioglobulinemie HCV-correlate la terapia antivirale può comportare in circa il 50% dei pazienti la remissione completa della SC. Tuttavia, benché oltre il 70% dei pazienti con SC sia ancora in vita a 10 anni dalla comparsa dei primi sintomi, la sopravvivenza globale è significativamente più bassa che nella popolazione normale.

Le cause di morte in corso di crioglobulinemia sono mutate negli ultimi 20 anni. L'insufficienza renale secondaria a nefro-

patia crioglobulinemica rappresenta ancora una possibile causa di decesso, ma non è più la prima e neppure la più importante. Le cause cardiovascolari, infettive ed epatiche sembrano assumere un ruolo quantitativamente maggiore sulla mortalità totale rispetto al passato. Scarse sembrano invece le morti direttamente riferibili a processo vasculitico multisistemico. È inoltre tutto da valutare il significato in termini prognostici dello sviluppo di linfomi non-Hodgkin e di epatocarcinoma, due possibili esiti di una infezione protratta da HCV. Appaiono infine ancora in buona parte validi i fattori di rischio per un aumento di mortalità individuati in passato: età maggiore di 40 anni, presenza di porpora estesa, splenomegalia, ridotti livelli sierici di IgG e C3, elevato criocrito, coinvolgimento renale [20].

CONCLUSIONI

Il caso riportato offre lo spunto per alcune considerazioni riguardanti sia le procedure diagnostiche che l'approccio terapeutico.

La porpora, una delle manifestazioni cliniche della paziente, è stata associata alla CM dopo aver escluso altri meccanismi fisiopatologici, quali gli stati trombocitopenici connessi con alterzioni dell'emostasi, l'ipercrioglobulinemia di Waldenström, le reazioni di ipersensibilità a farmaci, le infezioni, le malattie autoimmuni e neoplastiche. La porpora crioglobulinemica ha molti aspetti in comune con la sindrome di Henoch-Schönlein, affezione che all'eruzione purpurica associa manifestazioni articolari, gastrointestinali e renali, ma che è piuttosto rara nell'adulto. L'analisi immunochimica del crioprecipitato, l'intensa positività del fattore reumatoidale, l'ipocomplementemia e la positività dei marcatori sierologici dell'epatite C hanno

indirizzato verso la porpora crioglobulinemica, così come anche gli aspetti istologici e immunostochimici della biopsia renale, che ha documentato una GNMP con depositi sottoendoteliali di IgG e IgM (mentre nella sindrome di Henoch-Schönlein predominano i depositi mesangiali di IgA). La CM di tipo II comporta la presenza sul tracciato elettroforetico sieroproteico di una banda monoclonale in regione gamma, che pone problemi di diagnosi differenziale con le gammopatie monoclonali tipo gammopatia di significato non determinato (MGUS) o Mieloma Multiplo (MM). Ai fini diagnostici possono essere utilizzate la biopsia osteomidollare, che nella MGUS e nel MM mostra un variabile grado di infiltrazione plasmacellulare, oppure, in presenza di nefropatia, la biopsia renale, che consente di differenziare la nefropatia mielomatosa (da cilindri tubulari ostruttivi, da deposizione di catene leggere o da amiloidosi) dalla glomerulonefrite crioglobulinemica. Un po' più complessa è la diagnosi differenziale con la macroglobulinemia di Waldenström, essendo le CM di tipo II assimilabili a "piccole" o "grandi" macroglobulinemie. Tuttavia, la macroglobulinemia di Waldenström, oltre a caratterizzarsi sul piano clinico per le linfadenomegalie superficiali e/o l'epatosplenomegalia, è sempre HCV-negativa e generalmente associata a crioglobulinemia di tipo I.

Per il suo carattere proteiforme la patologia articolare dei pazienti con CM può talora porre problemi di diagnostica differenziale con reumatismi infiammatori (in particolare, con l'artrite reumatoide e la polimialgia reumatica), soprattutto in presenza di positività del fattore reumatoide e del prevalente coinvolgimento del sesso femminile nella 5^a-6^a decade di vita. Sono comunque il riconoscimento dell'infezione da HCV e

l'identificazione della crioglobulinemia con il tipico corteo di sintomi associati, quali la porpora, l'epatopatia, la nefropatia e la neuropatia periferica, a indirizzare verso la corretta diagnosi di SC.

La terapia della glomerulonefrite crioglobulinemica HCV-correlata è complessa e non codificata. Uno dei principali motivi di complessità è dato dal fatto che la glomerulonefrite non rappresenta in genere l'unico obiettivo della terapia, ma solo una fra le diverse manifestazioni della SC e non necessariamente la più grave. La terapia va adattata alle caratteristiche cliniche del paziente e alla gravità/attività della malattia, che debbono essere pertanto attentamente valutate prima di iniziare il trattamento. Per tale valutazione è opportuno associare ai dati clinici e laboratoristici quelli istologici, che meglio correlano con la gravità della sottostante malattia. In questo modo sono generalmente individuati due gruppi di pazienti: quelli con glomerulonefrite lieve-moderata, per i quali è indicata la terapia antivirale, e quelli con glomerulonefrite "attiva", che richiedono invece il trattamento immunosoppressivo. Poiché i reperti istologici possono svolgere un ruolo importante nelle decisioni terapeutiche, le indicazioni all'accertamento nefrobiotico potrebbero essere estese non solo ai pazienti con sindrome nefritica o nefrosica, ma anche a quelli con segni minimi di nefropatia, che potrebbero rivelare lesioni glomerulari attive [9]. La decisione di trattare è tuttavia una questione complessa, che deve tener conto, oltre che dei reperti istologici, di numerose altre variabili, quali l'età dei pazienti, la durata e la gravità della malattia, lo stato clinico generale, la probabilità di risposta e le condizioni cliniche che possono diminuire l'aspettativa di vita o controindicare il trattamento.

Avvertenze pratiche

- *Effettuare test diagnostici per HCV in presenza di manifestazioni cliniche, la cui associazione con l'infezione da HCV sia dimostrata o fortemente sospettata*
- *Se è documentata una infezione da HCV, ricercare la presenza di manifestazioni extraepatiche con una accurata analisi dei dati anamnestici e clinici e appropriate indagini di laboratorio (ricerca di crioglobuline nel siero, RA test, complementemia totale e frazionata, creatininemia, esame urine completo)*
- *La presenza di artralgie e la positività dei test sierologici per il fattore reumatoide possono erroneamente indirizzare verso la diagnosi di artrite reumatoide. Per un corretto inquadramento diagnostico dell'artrite reumatoide e della sindrome crioglobulinemica utilizzare i criteri classificativi proposti rispettivamente dall'American College of Rheumatology [21] e dal Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie*
- *Valutare la gravità/attività della malattia crioglobulinemica prima di iniziare la terapia*

BIBLIOGRAFIA

1. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histological data. *Am J Med* 1983; 75: 382-91
2. Brouet J, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligman M. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-8
3. Agnello V. Mixed cryoglobulinemia and other extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. In: Liang TJ, Hoofnagle JH (a cura di). *Hepatitis C*. San Diego: Academic Press, 2000; pp. 295-313
4. Dammacco F, Sansonno D, Cornacchiulo V, Mennuni C, Carbone R, Lauletta G et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia: a striking association. *Int J Clin Lab Res* 1993; 23: 45-9
5. Curry MP, Golden-Mason L, Doherty DG, Deignan T, Norris S, Duffy M et al. Expansion of innate CD5 pos B cells expressing high levels of CD81 in hepatitis C virus infected liver. *J Hepatol* 2003; 38: 642-50
6. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Racanelli V, D'Amore FP, Lauletta G. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and overt B-cell malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 143-57
7. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 1994; 46: 1255-63
8. Mazzaro C, Panarello G, Tesio F, Santini G, Crovatto M, Mazzi G et al. Hepatitis C virus risk: a hepatitis C virus related syndrome. *J Int Med* 2000; 247: 535-45
9. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650-71
10. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002; 55: 4-13
11. Garini G, Allegri L, Marbini A, Vaglio A. Vasculite crioglobulinemica. In: Buzio C, Garini G, Manganelli P, Pesci A (a cura di). *Testo Atlante delle Vasculiti*. Firenze: Mattioli, 2006; pp. 91-6
12. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis. Implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 585-97
13. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 436-9
14. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82
15. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti R, Tavoni A, Cefalo A, Buzzetti G et al. Low-antigen-content diet in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients. *Am J Med* 1989; 87: 519-24
16. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34
17. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon-alpha with an anti-CD 20 monoclonal antibody. *Blood* 2003; 101: 3818-26
18. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3054-61
19. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 842-6
20. Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-23
21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24