



Difficoltà di gestione terapeutica nel paziente affetto da psoriasi e HBV positivo: nostra esperienza

Iacomucci M.¹, Manna G.¹, Moggio E.¹, Grasso V.¹, Fornara L.¹,
Cananzi R.¹, Sangiovanni L.², Barbarini G.², Brazzelli V.¹

¹*Clinica Dermatologica e* ²*Clinica di Malattie Infettive e Tropicali,*
Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San
Matteo, Pavia, Italia

INTRODUZIONE

La psoriasi è una malattia cutanea cronica, a origine genetica e patogenesi multifattoriale; dal punto di vista epidemiologico, ha una prevalenza compresa tra lo 0.5% e il 4.6% [1]. Dal punto di vista terapeutico, il dermatologo ha a disposizione numerosi presidi farmacologici: sia terapie topiche che terapie sistemiche (fototerapia e fotochemioterapia, retinoidi, terapie con farmaci immunosoppressori come Ciclosporina e Methotrexate e le più recenti e innovative terapie con farmaci biologici). Nel caso in cui in un paziente psoriasico risulti una positività ai *markers* d'infezione di HBV, le opzioni terapeutiche a disposizione del medico saranno da valutare attentamente. Le linee guida [3] recentemente pubblicate dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (*Prophylaxis and therapy of hepatitis B in*

immuno-compromised patients AISF.org) hanno tentato di uniformare e standardizzare i protocolli terapeutici per i pazienti HBV-positivi che devono eseguire terapie immunosoppressive. In particolare queste linee guida considerano specificatamente la gestione del paziente HBV positivo in trattamento con terapie immunosoppressive per patologie di tipo ematologico, trapiantologico e reumatologico ma non dermatologico. Questo lavoro presenterà la nostra esperienza clinica nella gestione del paziente affetto da psoriasi e HBV positivo.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Abbiamo considerato i protocolli terapeutici utilizzati per trattare la psoriasi in 35 pazienti positivi ai *markers* di HBV, giunti all' Ambulatorio Psoriasi-Psocare di Foto-Fotochemioterapia della Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo nel periodo 1 ottobre 2008 – 31 luglio 2009. Ogni paziente, inoltre, è stato valutato dal punto di vista infettivologico dall' Ambulatorio di Epatologia della Clinica di Malattie Infettive e Tropicali della stessa Fondazione per impostare l'eventuale trattamento profilattico antivirale. Il profilo anticorpale dei 35 pazienti con infezione da HBV è riportato nella tabella 1: di tutti i pazienti è pervenuta dai Laboratori Analisi l'eventuale positività ad HBsAg, HBsAb e HbcAb ma solo di alcuni quella ad HBeAg e HBeAb (utile per identificare la fase dell'infezione ma non influente sulla scelta del trattamento profilattico per l'infezione da HBV). Sono stati inoltre valutati gli indici di funzionalità epatica. Di tutti i pazienti è stato calcolato inoltre il PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), un indice che permette di valutare la gravità

della malattia attribuendo un punteggio, compreso tra 0 e 72, in base alla regione corporea interessata (testa, tronco, arti superiori e inferiori) e in base all'intensità delle alterazioni cutanee valutate clinicamente (eritema, infiltrazione, desquamazione e percentuale di superficie cutanea compromessa) [2].

RISULTATI

I nostri 35 pazienti affetti da Psoriasi e HBV positivi sono stati trattati con differenti terapie (tabella 2). In particolare, tutti i pazienti hanno eseguito terapie con emollienti e derivati della vitamina D; le altre terapie topiche/sistemiche utilizzate sono state: catrame (3 pazienti), ditranolo (19 pazienti), steroidi topici (20 pazienti), retinoidi sistemici (22 pazienti), fototerapia con UVB a banda stretta (27 pazienti), Bath-PUVA (2 pazienti), PUVA-terapia (15 pazienti). Per quel che riguarda i farmaci immunosoppressori, le terapie utilizzate sono state: Ciclosporina (4 pazienti), Methotrexate (5 pazienti), Efalizumab (1 paziente), Infliximab (1 paziente) e Etanercept (2 pazienti). Riassumendo, come descritto in tabella 3, al momento dello studio 26 pazienti eseguivano terapie tradizionali (74.3%), 5 pazienti terapie con farmaci immunosoppressori (14.3%) e 4 pazienti terapie con farmaci biologici (11.4%). Le modalità terapeutiche adottate per i 35 pazienti correlate con la gravità della malattia (calcolata con metodo PASI) sono riportate in tabella 4. Tra i 9 pazienti HBV positivi che hanno ricevuto una terapia immunosoppressiva (Ciclosporina, Methotrexate o farmaci biologici), il trattamento profilattico per l'infezione da HBV con Lamivudina è stato effettuato in 6 pazienti; il trattamento profilattico con Entecavir è stato eseguito su 1 paziente mentre non è stato

eseguito alcun trattamento profilattico nei 2 restanti pazienti (si tratta di pazienti sottoposti a terapia prima dell'applicazione delle linee guida). La profilassi con Lamivudina è stata eseguita anche in un paziente con epatite B acuta attiva in trattamento con PUVA-terapia.

DISCUSSIONE

Dalla nostra esperienza clinica emerge con evidenza come la positività all'infezione da HBV abbia condizionato la scelta terapeutica per la cura della psoriasi, orientandola inizialmente verso terapie locali e, in un secondo tempo, sistemiche. La scarsa risposta terapeutica e la gravità della psoriasi hanno comunque reso necessario in alcuni casi l'impiego di farmaci immunosoppressori, e quindi la valutazione di una prevenzione con antivirale. In particolare, mettendo in relazione la scelta terapeutica effettuata con la gravità della malattia, tra i 5 pazienti sottoposti a terapia con immunosoppressori 2 presentavano una forma clinica di psoriasi moderata mentre 3 una forma grave; i 4 pazienti sottoposti a terapie biologiche presentavano una forma di psoriasi grave. In accordo con le recenti linee guida dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato - *Prophylaxis and therapy of hepatitis B in immuno-compromised patients AISF.org* - la profilassi con Lamivudina è stata eseguita in 6 pazienti mentre la profilassi con Entecavir in 1 paziente. La terapia con Lamivudina è stata eseguita anche in un paziente con epatite B attiva in trattamento con PUVA-terapia con lo scopo di trattare l'epatite stessa e non per una necessità terapeutica nel contesto del trattamento della psoriasi. La profilassi con l'antivirale non è invece stata eseguita in un paziente trattato con Ciclosporina e in un paziente trattato con Infliximab, in quanto la terapia è

stata somministrata in un tempo antecedente l'immissione nella pratica clinica delle sopracitate linee guida. Attualmente solo 2 pazienti sono in terapia con farmaci biologici e antivirale. Concludendo, il nostro studio vuole evidenziare le sempre maggiori difficoltà di gestione terapeutica che si riscontrano oggi nella pratica della Dermatologia Clinica, soprattutto alla luce dell'introduzione dei nuovi farmaci immunosoppressori. Pur non esistendo a tutt'oggi linee guida che affrontino le difficoltà di gestione terapeutica del paziente affetto da psoriasi e HBV positivo, analizzando i dati da noi presentati, possiamo formulare una serie di considerazioni circa il difficile trattamento di questi pazienti, che potremmo definire "Linee guida nell'approccio al paziente affetto da psoriasi HBV-positivo":

- 1) Valutazione attenta del profilo sierologico antigenico e anticorpale e dei livelli sierici di HBV-DNA prima di scegliere la terapia.
- 2) Utilizzo di immunosoppressori come Ciclosporina, Methotrexate e farmaci biologici sempre accompagnato dal contemporaneo trattamento profilattico con farmaci antivirali idonei.
- 3) Monitoraggio periodico dei pazienti in corso di terapia non solo dal punto di vista dermatologico ma anche dal punto di vista infettivo logico.

Infine l'esperienza riportata vuole mettere in luce come sia fondamentale e attuale una proficua collaborazione multi-specialistica nella gestione del paziente dermatologico: la sinergia tra lo specialista dermatologo e l'infettivologo è essenziale per il successo terapeutico ed è paradigmatica di una buona medicina clinica che, seppur condotta nei diversi ambiti specialistici, sempre più deve muoversi verso la coordinazione nel trattamento di ogni singolo paziente.

PZ	SESSO	ETA'	PASI	HBsAg	HBsAb	HBcAb
1	M	79	13	-	-	+
2	M	66	14	-	+	+
3	M	44	22	-	+	+
4	F	46	11	-	+	+
5	F	59	18	-	+	+
6	F	53	14	-	+	+
7	M	62	7	-	-	+
8	M	47	34	-	+	+
9	M	71	14	-	+	+
10	M	72	14	-	+	+
11	M	70	23	-	+	+
12	M	36	29	-	+	+
13	M	51	11	+	+	+
14	F	69	15	-	+	+
15	F	64	8	-	+	+
16	M	63	11	-	+	+
17	M	60	11	+	-	+
18	F	74	31	-	-	+
19	M	65	32	-	-	+
20	M	65	21	-	-	+
21	M	61	23	+	-	+
22	M	54	26	+	-	+
23	M	78	23	-	-	+
24	M	52	15	-	+	+
25	F	73	12	-	+	+
26	M	67	19	-	+	+
27	F	60	7,8	-	+	+
28	F	54	10	-	+	+
29	F	66	10	-	-	+
30	M	45	22	-	+	+
31	F	67	17	-	-	+
32	M	71	23	-	+	+
33	M	59	11	+	-	+
34	F	39	7	+	-	-
35	M	61	20	+	-	-

Tabella 1. Profilo anticorpale dei nostri 35 pazienti affetti da psoriasi e con infezione da HBV.

PZ	TERAPIA 1	TERAPIA 2	TERAPIA 3	TERAPIA 4
1	EM, VD	ST, RS, UV	MX, RP	LA
2	EM, VD	DI, ST, RS, UV		
3	EM, VD	DI	CY	
4	EM, VD	CA, ST, UV		
5	EM, VD	DI, ST, RS, PU(S)		
6	EM, VD	ST, RS, UV		
7	EM, VD	CA, ST, UV, PU(S)		
8	EM, VD	DI, ST, RS, PU(S)	RM	LA
9	EM, VD	RS, UV		
10	EM, VD	UV		
11	EM, VD	RS, UV		
12	EM, VD	DI, RS, UV, PU(S)	CY, RP	LA
13	EM, VD	ST, RS, UV, PU(S)		
14	EM, VD	CA, ST, UV		
15	EM, VD	CA, DI, ST, RS, PU(L)		
16	EM, VD	UV, PU(S)		
17	EM, VD	ST, RS, UV, PU(L)	MX	LA
18	EM, VD	DI, ST, RS, UV, PU(S)	MX, RM	
19	EM, VD	DI, RS, UV, PU(S)	CY, MX, RM	EN
20	EM, VD	DI, RS, UV		
21	EM, VD	DI, RS, UV, PU(S)		
22	EM, VD	DI, UV, PU(S)	CY	LA
23	EM, VD	ST, UV		
24	EM, VD	DI		
25	EM, VD	ST, UV, PU(S)		
26	EM, VD	DI, ST, UV		
27	EM, VD	RS, PU(S)		
28	EM, VD	DI, ST, RS, PU(S)		
29	EM, VD	ST, RS, UV, PU(S)		
30	EM, VD	DI, RS, UV		
31	EM, VD	DI, ST, RS, UV		
32	EM, VD	CA, DI, ST	MX	LA
33	EM, VD	DI, RS, UV, PU(S)		LA
34	EM, VD	CA, ST, UV		
35	EM, VD	UV		

Tabella 2. Scelte terapeutiche effettuate per il trattamento della psoriasi (terapia 1, 2, 3) e per la profilassi dell'infezione da HBV (terapia 4) nei 35 pazienti (Abbreviazioni: EM=emollienti, VD=derivati della vitamina D, CA=catrame, DI=ditranolo, ST=steroidi topici, RS=retinoidi sistemici, UV=fototerapia con UVB a banda stretta, PU=foto chemioterapia PUVA locale (L) o sistemica (S), CY=ciclosporina, MX=metotrexate, RP=efalizumab, RM=infliximab, LA=lamivudina, EN=entecavir).

TERAPIE TRADIZIONALI (TERAPIA 1-2)	FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI (TERAPIA 3)	FARMACI BIOLOGICI (TERAPIA 3)
26 (74.3%)	5 (14.3%)	4 (11.4%)

Tabella 3. Scelta terapeutica effettuata nei 35 pazienti affetti da psoriasi e HBV positivi.

TERAPIA	PZ con psoriasi LIEVE (PASI <10)	PZ con psoriasi MODERATA (PASI tra 10 e 20)	PZ con psoriasi GRAVE (PASI >20)
<i>Terapie tradizionali</i>	6	15	5
<i>Methotrexate</i>	-	2	1
<i>Ciclosporina</i>	-	-	2
<i>Efalizumab</i>	-	-	1
<i>Infliximab</i>	-	-	1
<i>Etanercept</i>	-	-	2

Tabella 4. Scelta terapeutica effettuata nei 35 pazienti affetti da psoriasi e HBV positivi relazionata alla gravità di malattia calcolata con PASI.

RIASSUNTO

La psoriasi è una malattia cutanea cronica, a origine genetica e patogenesi multifattoriale; dal punto di vista terapeutico può essere trattata con terapie topiche, terapie sistemiche, fototerapia e fotochemioterapia, retinoidi, terapie con farmaci immunosoppressori come Ciclosporina e Methotrexate e terapie con farmaci biologici. Nel caso in cui il soggetto affetto da psoriasi risulti positivo ai *markers* d'infezione di HBV, le opzioni terapeutiche a disposizione del medico saranno da valutare attentamente. Di recente pubblicazione (2005) e utilizzo graduale nella pratica clinica, le linee guida dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (*Prophylaxis and*

therapy of hepatitis B in immuno-compromised patients AISF.org) hanno in qualche modo tentato di uniformare e standardizzare i protocolli terapeutici per pazienti che eseguono terapie immunosoppressive ma non presentano un capitolo dedicato al malato dermatologico. Sono stati considerati i protocolli terapeutici eseguiti su 35 pazienti affetti da Psoriasi e positivi ai *markers* di HBV. È stata valutata inoltre la gravità della malattia cutanea con metodo PASI correlata al tipo di protocollo terapeutico effettuato. Si evince che la positività all'infezione da HBV condiziona inevitabilmente la scelta terapeutica per la cura della malattia cutanea, orientandola verso soprattutto terapie locali all'inizio e solo in un secondo tempo, sistemiche. La scarsa risposta terapeutica e la gravità della psoriasi hanno infatti obbligato in alcuni casi a scegliere i farmaci immunosoppressori e/o biologici e quindi a considerare una prevenzione con antivirale. Data l'assenza in letteratura di indicazioni peculiari per l'approccio terapeutico a questi pazienti, si propongono le "Linee Guida nell'approccio al paziente affetto da psoriasi e HBV-positivo" e cioè:

- 1) Valutazione del profilo sierologico antigenico e anticorpale e dei livelli sierici di HBV-DNA prima di scegliere la terapia.
- 2) Utilizzo di immunosoppressori come Ciclosporina, Methotrexate e farmaci biologici sempre accompagnato al contemporaneo trattamento profilattico con farmaci antivirali idonei secondo le linee guida forniteci dall'AISF.
- 3) Monitoraggio periodico dei pazienti in corso di terapia non solo dal punto di vista dermatologico ma anche dal punto di vista infettivologico.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic cutaneous disease with a genetic origin and multifactorial pathogenesis; Psoriasis can be treated with topical therapies and systemic therapies (retinoids, Cyclosporine and Methotrexate, photochemotherapy and the new biological agents). The therapeutic choice must be carefully evaluated in the HBV infected patient: in fact the use of immunosuppressive agents can influence the HBV infection. In 2005 AISF -Associazione Italiana per lo Studio del Fegato- published the document "Prophylaxis and therapy of hepatitis B in immuno-compromised patients" in which the therapy protocols for patients treated with immunosuppressive agents are standardized; in this document the HBV infection treatment in dermatologic patients is not considered. This clinical study considers the therapeutic protocols performed in 35 psoriatic and HBV infected patients and the correlation between therapy and PASI grade of psoriasis. This study underlines that HBV infection influences the therapeutic choice for Psoriasis. We propose Guidelines to psoriatic in HBV infected patient therapy approach:

- 1) Careful evaluation of serological HBV markers profile and HBV-DNA serological concentration must be performed before any therapeutic choice.
- 2) Immunosuppressive and biologic agents must be administered with prophylactic treatment with antiviral agents, according to AISF's Guidelines.
- 3) Periodic dermatologic and infectivologic monitoring must be performed during all the course of the therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-1204
2. Langley RG et al. Evaluating Psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-569
3. www.AISF.org

