



Valutazione della prevalenza dell'epatite C in 182 pazienti affetti da psoriasi: correlazione con la gravità della malattia e difficoltà di gestione terapeutica

Arianna Alborghetti¹, Andrea Carugno¹, Gloria Roveda¹, Luisa Fornara¹, Raffaello Cananzi¹, Riccardo Borroni¹, Nicolò Rivetti¹, Laura Sangiovanni², Giorgio Barbarini², Valeria Brazzelli¹

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

Valutazione della prevalenza dell'epatite C in 182 pazienti affetti da psoriasi: correlazione con la gravità della malattia e difficoltà di gestione terapeutica

La psoriasi è una patologia cutanea infiammatoria cronica con prevalenza tra lo 0.8 e l'11%. L'epatite C è una patologia infettiva con prevalenza del 2.6% a livello mondiale. Di recente interesse è la valutazione di una possibile correlazione non casuale tra le due patologie in relazione all'utilizzo nella terapia della psoriasi di farmaci immunosoppressori (anti-TNF α , ciclosporina) in grado causare la riattivazione di infezioni tra cui HCV.

Lo scopo di questo studio è la valutazione della prevalenza dell'epatite C in una popolazione di pazienti psoriasici, della correlazione tra la presenza dell'infezione e la gravità della patologia cutanea e della difficoltà di gestione terapeutica di pazienti psoriasici HCV-positivi.

Fanno parte dello studio 182 pazienti affetti da psoriasi in cui sono stati valutati gli indici di funzionalità epatica, i markers dell'epatite C (HCV-RNA, HCV-ab) e il PASI (indice di gravità della psoriasi). La prevalenza dell'epatite C in questa popolazione è stata messa a confronto con quella presente in una popolazione generale lombarda composta da 2154 soggetti risultando più che doppia nei soggetti psoriasici. Le due popolazioni sono state suddivise per sesso ed età: in entrambe la prevalenza dell'epatite è risultata pressoché uguale nei due sessi e maggiore nei soggetti di età più avanzata. La media del PASI dei soggetti psoriasici HCV-positivi è risultata più che doppia rispetto a quella dei soggetti psoriasici HCV-negativi. Questi risultati indicano una correlazione non casuale tra psoriasi ed epatite C e che la presenza dell'infezione si associa ad una maggiore gravità del quadro cutaneo. I pazienti HCV-positivi che avevano effettuato in precedenza terapia con interferone avevano un PASI superiore a quelli che non avevano effettuato la terapia, è probabile che la terapia per l'epatite determini un ulteriore aggravamento del quadro cutaneo. L'epatite C va quindi considerata una comorbilità maggiore da rilevare e monitorare nei pazienti psoriasici per la duplice difficoltà di gestione terapeutica in questi soggetti.

Evaluation of hepatitis C prevalence in 182 psoriatic patients: correlation with disease severity and treatment difficulty

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with a prevalence rate ranging between 0.8 and 0.11 percent.

Hepatitis C is an infectious disease with a 2.6 percent prevalence on a worldwide scale.

Recently a strong interest in detecting a possible not random correlation between the two diseases is rising.

The aim of this study is the evaluation of the hepatitis C prevalence in a population of psoriatic patients, the relationship between the presence of the infection and skin disease severity, and treatment difficulty in of a HCV-positive psoriatic patient. The study considers a population of 182 patients affected by psoriasis whose hepatic function indicators, hepatitis C markers (HCV-RNA, HCV-ab) and PASI (psoriasis severity index) are evaluated.

Hepatitis C prevalence in this population has been compared with that one of a general Lombard population consisting in 2154 subjects; the first value results to be more than double of the latter. Moreover the two populations have been subdivided by sex and age: in both populations hepatitis C prevalence is quite the same in both sexes, but it increases with the subjects' age. The average of PASI in psoriatic patients with HCV infection is more than double of that one of HCV-negative psoriatic patients. These results demonstrate a non-random relationship between psoriasis and hepatitis C and that infection presence is linked to a greater severity of skin conditions. HCV-positive patients who had previously received an interferon treatment had a PASI value greater than that one of those who hadn't received the same therapy. It's likely that hepatitis treatments determine a further worsening of skin conditions. Hepatitis C is thus to be considered a further complication that has to be detected and monitorized in psoriatic patients due to the double difficulty of treatment in these subjects.

Introduzione

La psoriasi è una patologia infiammatoria cutanea cronica a origine genetica e patogenesi multifattoriale; la prevalenza a livello mondiale è compresa tra lo 0.1% e l'11.8% [1]. Tra i fattori scatenanti la psoriasi è riconosciuto il ruolo della presenza di infezioni in particolar modo quella da streptococco β emolitico di gruppo A e da HIV [2]. La terapia della psoriasi comprende farmaci per uso topico e sistemico; questi ultimi sono spesso immunosoppressori e causano il rischio di insorgenza o di riattivazione di infezioni, è quindi necessario monitorare il paziente che ne fa uso prima e durante la terapia.

HCV è un virus a RNA la cui scoperta risale solo alla fine degli anni 80; la peculiarità di HCV è l'elevata frequenza di mutazioni nel suo genoma per cui il virus è stato classificato in 6 genotipi maggiori e più di 50 sottotipi. L'epatite C rappresenta un problema per la salute a livello mondiale, ne risulta affetta il 2.6% della popolazione generale e in Italia la prevalenza è del 3% con picchi negli anziani e nel Sud del Paese [3].

L'ingresso del virus nell'epatocita determina una risposta immunitaria che coinvolge cellule *Natural Killer* che eliminano gli epatociti infetti e producono citochine proinfiammatorie tra cui TNF α e IFN γ e cellule dendritiche che legano HCV e migrano dal fegato ai linfonodi dove attivano i linfociti T CD4 e CD8 [4]. La risposta immunitaria fallisce nella maggior parte dei casi e si instaura un infiltrato infiammatorio epatico cronico che può esitare nel tempo in fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma.

L'infezione da HCV si associa a numerose manifestazioni extraepatiche di tipo autoimmune anche cutanee che sarebbero il risultato di disordini del sistema immunitario dovuti alla presenza del virus; in studi recenti è stata valutata anche l'associazione tra presenza di HCV e psoriasi [5].

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo studio è quello di valutare la prevalenza dell'infezione da HCV in una popolazione di psoriasici e la sua correlazione alla gravità del quadro cutaneo e, non da meno, valutare le difficoltà terapeutiche nella gestione di pazienti psoriasici e HCV-positivi.

Materiali e metodi

Pazienti

Sono stati inclusi nello studio pazienti afferenti all'Ambulatorio Psoriasi-Psocare di Foto-Fotochemioterapia della Clinica Dermatologica della Fondazione IRCC Policlinico San Matteo nel periodo 1 Gennaio 2010-31 Luglio 2010 affetti da psoriasi indipendentemente dalla variante clinica e dalla gravità della patologia cutanea. Nel periodo di durata dello studio sono stati valutati un totale di 182 pazienti di cui 129 uomini rappresentanti il 70.9% della popolazione e 74 donne rappresentanti il restante 40.7%.

I pazienti sono stati inoltre suddivisi in tre fasce d'età: la prima fascia comprende i soggetti di età inferiore ai 35 anni e di questa fanno parte 25 pazienti pari al 13.7% della popolazione presa in esame, la seconda fascia include i soggetti di età compresa tra 35 e 64 anni che sono 110 pari al 60.4% della popolazione e la terza fascia comprendente individui di età maggiore o uguale a 65 anni con 47 individui cioè il 25.8% della popolazione.

Di tutti i pazienti affetti da psoriasi inclusi nello studio si è calcolato il PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), indice di valutazione della gravità della psoriasi. Come campione di soggetti rappresentativo della popolazione generale è stato scelto quello presente nello studio di Campello C et al pubblicato nel 2002 [6] che include 2154 soggetti impiegati nell'industria alimentare afferenti all'USL 22 della regione Lombardia (provincia di Mantova) sottoposti allo screening per HCV.

Anche questa popolazione è stata divisa per sesso risultando composta da 861 uomini (40% della popolazione) e 1293 donne (60% della popolazione).

È stata fatta una suddivisione in fasce d'età anche in questi soggetti e sono risultati essere 1148 nella prima fascia comprendente soggetti con età inferiore a 35 anni (53.3%), 958 nella seconda fascia composta da individui con età compresa tra 35 e 64 anni (44.5%) e 48 nella terza fascia comprendente individui con età maggiore o uguale a 65 anni (2.2%). In tutti i pazienti psoriasici è stata valutata la funzionalità epatica, la presenza di anticorpi anti-HCV e di HCV-RNA e nei pazienti candidati alla terapia per l'infezione da HCV è stato individuato il genotipo virale presente.

Risultati

Sono stati studiati 182 pazienti affetti da psoriasi: 14 sono risultati essere HCV-positivi mentre 168 HCV-negativi con una prevalenza dell'infezione pari al 7.7%.

Sono risultati affetti da infezione da HCV 10 maschi sui 129 presenti nella popolazione di pazienti psoriasici (7.8%) e 4 femmine delle 53 presenti nella stessa popolazione (7.5%). La differenza della prevalenza dell'infezione da HCV nei due sessi non è risultata statisticamente significativa.

La prevalenza dell'infezione è stata studiata nelle tre classi di età in cui la popolazione di pazienti psoriasici è stata suddivisa (Tabella 1). Nonostante la differenza nelle classi non sia risultata essere statisticamente significativa appare evidente la tendenza all'aumento della prevalenza dell'infezione con l'aumentare dell'età dei pazienti.

Nel campione di soggetti non affetti da psoriasi su 2154 persone sono risultate essere HCV-positivo 71 persone mentre 2083 erano HCV-negative con una prevalenza dell'infezione del 3.3%.

Confrontando la prevalenza globale dell'infezione da HCV in questa popolazione con quella nei pazienti psoriasici che era risultata essere del 7.7% la differenza della prevalenza nelle due popolazioni è risultata essere statisticamente significativa ($p=0.005$).

Nella popolazione di controllo maschile 20 pazienti su 861 (2.3%) sono risultati affetti da HCV, mentre 51 su 1293 femmine (3.9%) presentavano l'infezione. La differenza di prevalenza dell'infezione da HCV nei due sessi non è risultata statisticamente significativa in questa popolazione così come non lo era nei pazienti con psoriasi.

Nella popolazione sana la prevalenza dell'infezione da HCV è stata studiata nelle tre fasce d'età con i seguenti risultati: nella prima fascia (<35anni) su 1148 soggetti 21 sono risultati essere HCV-positivi (1.8%), nella seconda fascia (35-64 anni) su 958 soggetti 47 soggetti sono risultati HCV-positivi (4.9%), nella terza fascia (≥65 anni) su 45 soggetti 3 sono risultati HCV-positivi (6.3%). La differenza di prevalenza dell'infezione da HCV nelle tre fasce d'età è risultata essere statisticamente significativa ($p < 0.001$), a indicare che anche in questa popolazione la variabile età rappresenta un fattore influente sulla prevalenza di HCV.

I pazienti psoriasici sono stati ripartiti nelle tre fasce di PASI a seconda della gravità della Psoriasi (Tabella 2). Il confronto del valore del PASI tra i pazienti psoriasici HCV-positivi e quelli HCV-negativi ha messo in evidenza una media del 22.4 ± 14.2 nei primi e dell' 11.5 ± 10.2 nei secondi con una differenza statisticamente significativa nei due gruppi ($p < 0.001$). Dei 14 pazienti HCV-positivi, 5 avevano effettuato terapia con interferone per la cura dell'epatite, seguita da una riesacerbazione della psoriasi in 4 casi su 5 e dalla comparsa di psoriasi de novo nel restante caso. La media dei PASI nei soggetti con precedente terapia con interferone è risultata essere superiore di quella nei pazienti che non avevano mai effettuato la terapia (Tabella 3).

Discussione

L'infezione da HCV rappresenta un problema per la salute di portata mondiale per la sua ampia diffusione (2.6% della popolazione mondiale affetta secondo la più recente stima della WHO) e la sua associazione con la cirrosi e l'epatocarcinoma [3].

In un rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità pubblicato nel 2006 [7] sono contenuti i dati di prevalenza dell'infezione in Italia che varia dal 3% al 26% con un progressivo aumento con l'età (marcatamente aumentata in soggetti nati prima del 1950) ed è maggiore nelle regioni del Sud Italia e nelle isole (Sicilia e Sardegna) rispetto a quella nel Nord Italia.

Questo studio si è posto l'obiettivo di valutare la prevalenza dell'infezione da HCV in una popolazione di soggetti psoriasici confrontandola con quella presente in una popolazione di controllo non affetta dalla patologia cutanea.

Dai risultati ottenuti emerge l'elevata prevalenza dell'infezione nella popolazione di pazienti con Psoriasi (7.7%), rispetto alla prevalenza nella popolazione generale lombarda (3.3%), con una differenza statisticamente significativa tra le due popolazioni ($p=0.05$).

Nel nostro studio l'elevata prevalenza dell'infezione nella popolazione di pazienti psoriasici rispetto a quella nella popolazione generale, conferma i dati presenti in letteratura, supportando l'ipotesi che un'associazione che tra le due patologie possa non essere casuale [8].

Da un punto di vista fisiopatogenetico l'infezione da HCV non ha un effetto citopatico diretto, ma scatenata una risposta di tipo cellulo-mediato i cui attori principali sono i linfociti T, responsabili di una reazione immunitaria diretta verso gli antigeni del virus. Nella maggior parte dei casi, tale risposta immunitaria non permette una completa *clearance* virale, per cui l'infiammazione automantenendosi è probabilmente causa del danno epatico cronico. Nella Psoriasi, il ruolo principale nel determinare la comparsa delle lesioni è svolto dai linfociti T attivati che migrano a livello di derma ed epidermide dove mediano un processo infiammatorio che si automantiene nel tempo. Queste caratteristiche pato-

genetiche comuni (attivazione T-linfocitaria e processo infiammatorio cronico conseguente) spiegherebbero la capacità del virus HCV di fare da trigger per l'insorgenza della patologia cutanea.

La prevalenza dell'infezione da HCV nei pazienti affetti da psoriasi è stata analizzata in relazione a variabili quali età, sesso e gravità della Psoriasi.

L'età è risultata essere correlata in modo significativo all'aumentare della prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione dei pazienti affetti da Psoriasi, dato tra l'altro confermato anche per la popolazione non affetta.

La probabilità di contrarre l'infezione aumenta quindi con l'aumentare dell'età anche nella popolazione dei pazienti psoriasici come avviene nella popolazione generale.

La differenza di prevalenza dell'infezione non è risultata statisticamente significativa nei due sessi, sia nei pazienti affetti da psoriasi che nella popolazione di controllo.

Per quanto riguarda la gravità di malattia, la media del PASI nei pazienti HCV-positivi (22.4 ± 14.2) è risultata essere praticamente doppia rispetto a quella nei pazienti HCV-negativi (11.5 ± 10.2), con una differenza statisticamente significativa tra i due valori.

Questo potrebbe sì essere dovuto al meccanismo patogenetico comune tra le due patologie, ma bisogna considerare anche le difficoltà terapeutiche che l'infezione da HCV comporta nei pazienti psoriasici; in questi ultimi, molte terapie sistemiche, rapidamente efficaci in termini di risposta alla terapia e controllo della malattia, sono potenzialmente epatotossiche e/o immunosoppressive e pertanto controindicate nei pazienti HCV-positivi.

In questo studio 5 dei 14 pazienti con psoriasi HCV-positivi avevano effettuato terapia con interferone, in seguito a questa terapia 4 pazienti avevano manifestato riesacerbazione della psoriasi a breve distanza e 1 di essi comparsa de novo della patologia cutanea; ciò porta a considerare l'interferone come trigger per la patologia cutanea. L'interferone stimola una risposta immunitaria da parte dei linfociti *T helper 1* che sono le stesse cellule presenti nell'infiltrato infiammatorio delle placche di psoriasi e proprio lo scatenarsi di questa risposta è il meccanismo che promuove l'esacerbazione della malattia cutanea [9].

Inoltre è degna di nota l'osservazione che i soggetti che avevano effettuato terapia con interferone risultavano avere una media di PASI maggiore rispetto agli altri HCV-positivi non sottoposti a terapia per l'infezione; questo non consente comunque di affermare una correlazione certa tra l'interferone e la gravità del quadro cutaneo in quanto la terapia per l'infezione era stata effettuata in anni precedenti all'ingresso dei pazienti nell'ambulatorio dermatologico.

Dal nostro studio emerge comunque che la terapia con interferone può riesacerbare o scatenare de novo la psoriasi come già emerso in diversi lavori e dimostrato per altre patologie cutanee [10].

La presenza di un numero considerevole di soggetti HCV-positivi tra i nostri pazienti ha posto il problema di effettuare la migliore scelta terapeutica in termini di efficacia e sicurezza.

Non sono presenti in letteratura a nostra conoscenza linee guida che indirizzino al trattamento di un paziente HCV-positivo che debba effettuare una terapia immunosoppressiva, né quindi la possibilità di effettuare una profilassi come nel caso dell'epatite B. In un articolo che fa riferimento alla possibile riattivazione dell'infezione da HCV in pazienti sottoposti a cicli di chemioterapia per patologie neoplastiche [11] è però suggerito un protocollo per valutare e trattare i pazienti HCV-positivi che stanno per iniziare una terapia immunosoppressiva che potrebbe essere valido anche in ambito dermatologico. Tutti i pazienti per i quali possa rendersi necessaria una terapia con effetti immunosoppressivi vanno valutati per la presenza dell'infezione da HCV mediante la ricerca degli anticorpi anti HCV e in coloro i quali fosse dimostrata la presenza del virus vanno effettuate la quantificazione dell'RNA e la biopsia epatica prima dell'inizio della terapia. Fatto ciò è possibile iniziare la terapia immunosoppressiva monitorando settimanalmente il livello degli enzimi epatici. Se i valori restano nella norma si prosegue con la terapia, se invece ci fosse un rialzo è necessario rivalutare il paziente ed eventualmente sospendere il trattamento.

L'avvento dei farmaci biologici e una maggiore attenzione agli studi clinici hanno portato ad un'attenta rivalutazione della scelta terapeutica da adottare in caso di presenza dell'infezione da HCV. Gli inibitori del TNF, e in particolare l'Etanercept, sembrano avere un effetto positivo se somministrati in combinazione alla terapia per HCV sia nel ridurre gli effetti avversi sia nel diminuire la carica virale [12]. Recenti ricerche hanno mostrato che la ciclosporina è in grado di sopprimere la replicazione virale di HCV in vitro e quindi non causerebbe la riacutizzazione dell'infezione quando somministrata come trattamento per la psoriasi in pazienti HCV-positivi [13]. Inoue *et al* [14] hanno condotto uno studio per verificare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della terapia combinata con IFN- α e ciclosporina che ha dimostrato che questi due agenti in combinazione sono più efficaci che dati singolarmente e hanno un profilo di sicurezza ottimale. Alla luce di queste osservazioni è possibile prospettare per il futuro un più ampio utilizzo degli inibitori del TNF e della ciclosporina nei pazienti con Psoriasi e concomitante infezione da HCV che debbano effettuare una terapia immunosoppressiva. In conclusione l'epatite C va considerata una comorbilità maggiore nei pazienti affetti da Psoriasi vista l'elevata prevalenza, la sua associazione con un quadro cutaneo più grave e le difficoltà di gestione terapeutica che derivano sia dai trattamenti sistemici per la patologia cutanea potenzialmente epatotossici o immunosoppressivi sia dal fatto che l'interferone, farmaco chiave nella terapia dell'epatite C, può scatenare o riesacerbare la Psoriasi. È quindi fondamentale valutare i pazienti psoriasici per la presenza dell'infezione così da poter attuare la scelta terapeutica più appropriata.

Tabelle e figure

Tabella 1. Pazienti HCV-positivi nelle diverse fasce d'età nella popolazione psoriasica.

CLASSI DI ETÀ (anni)	HCV+	HCV-
<35	0	25
35-65	7 (6.4%)	103
>65	7 (14%)	40
totale	14 (7.7%)	168

Tabella 2. Pazienti HCV-positivi divisi nelle tre classi di PASI.

CLASSI DI PASI	N° PAZIENTI HCV+
<10	3 (2.9%)
10-20	5 (9.8%)
>20	6 (22.2%)
totale	14 (7.7%)

Tabella 3. Media del PASI nei pazienti HCV-positivi sottoposti e non sottoposti a terapia con interferone.

TP CON INTERFERONE	N° PAZIENTI	MEDIA PASI
sì	5	27.6
no	9	20.6

Bibliografia

1. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15-16.
2. Telfer NR et al. The role of Streptococcal Infection in the Initiation of Guttate Psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:39-42.
3. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *N England J Med* 2001;345:41-52.
4. Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006;1:23-61.
5. Paoletti V, Parlapiano C, Labbadia G et al. Skin diseases as extrahepatic manifestations of HCV: review of some clinical cases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2002;48:277-283.
6. Campello C, Poli A, Dal Molin G et al. Seroprevalence, Viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: A community-based population study in Northern Italy. *Infection* 2002;30:7-12.
7. Mele A, Mariano A, Sampaolo L et al. Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia. Atti dell'Expert Consensus Conference Istituto Superiore di Sanità, 2006.
8. Cohen A D, Weitzman D, Birkenfeld S et al. Psoriasis associated with hepatitis C but not with hepatitis B. *Dermatology* 2010;220:218-222.
9. Downs AMR, Dunnill MGS. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clinical and Experimental Dermatology* 2000;25:349-354.
10. Gota C, Calabrese L. Induction of Clinical Autoimmune Disease by Therapeutic Interferon-a. *Autoimmunity* 2003;36:511-518.
11. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol.* 2002;3:333-340.
12. Calabrese L H, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum* 2004;63:1118-1124.
13. Everson GT. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:19-27.
14. Inoue K, Sekiyama K, Yamada M et al. Combined interferon alpha2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. *J Gastroenterol* 2003;38:567-572.