UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

FLORE
Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

# Hepatitis C virus infection and arthritis. A clinico-serological investigation of arthritis in patients with or without cryoglobulinemic

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

*Original Citation:*

Hepatitis C virus infection and arthritis. A clinico-serological investigation of arthritis in patients with or without cryoglobulinemic syndrome / P. Fadda; L La Civita; A.L. Zignego; C. Ferri. - In: REUMATISMO. - ISSN 0048-7449. - STAMPA. - 54(4)::(2002), pp. 316-323.

*Availability:*

This version is available at: 2158/226210 since:

*Terms of use:*

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf)

*Publisher copyright claim:*

(Article begins on next page)

12 October 2024

Reumatismo, 2002; 54(4):316-323

LAVORO ORIGINALE

# Epatite C e artrite
## Studio clinico-sierologico dell'artrite in pazienti con e senza sindrome crioglobulinemica*

## *Hepatitis C virus infection and arthritis*
### *A clinico-serological investigation of arthritis in patients with or without cryoglobulinemic syndrome*

**P. Fadda, L. La Civita, A.L. Zignego[1], C. Ferri[2]**

*U.O. di Reumatologia, Azienda ospedaliera S. Carlo, Potenza; [1]Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze; [2]Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Pisa*

**SUMMARY**

Objective: *To compare the clinico-serological features of arthritis from two HCV+ patient groups characterised by mixed cryoglobulinemia (MC) or chronic hepatitis (CH).*

Methods: *We retrospectively studied 157 MC patients (119 females, mean age 64.8 yrs, range 36-88) and 155 CH patients (103 females, mean age 58.8 yrs, range 30-81). Patients with HBV and/or HIV co-infections and a follow-up shorter than 1 year were excluded. MC was classified according to standard criteria, while CH classification was based on Desmet's criteria.*

Results: *No differences in epidemiology were demonstrated between the two series of patients. Although significantly prevalent in MC patients, extra-hepatic manifestations including nephropathy, neuropathy, pneumopathy, mixed cryoglobulins, RF positivity and hypocomplementemia were detected in both patient groups. Arthritis was present in 23 CH (15%) and 12 MC (8%) patients. A symmetrical polyarthritis was observed in 87% of 23 CH patients, while cryoglobulinemic arthritis was invariably asymmetrical and pauciarticular. Unlike MC patients, who had a constantly non-erosive arthritis, in 7/23 CH patients arthritis was erosive. Steroids and/or hydroxycloroquine or D-penicillamine were safe and useful in controlling the arthritis over the short-medium time, although clinical response was more evident in MC patients. Instead, in 5/23 CH and 3/12 MC patients, interferon-alpha treatment was able to trigger or exacerbate the arthritis despite a good control of liver function.*

Conclusions: *HCV infection seems to be, possibly in genetically predisposed patients, responsible for arthritis at times similar to rheumatoid arthritis. In these patients a careful assessment of the interferon-alpha treatment is mandatory owing to the potential 'arthritogenic effect' due to its immunoregulatory properties.*

Reumatismo, 2002; 54(4):316-323

## INTRODUZIONE

Dalla sua prima identificazione, il virus C dell'epatite (HCV) ha suscitato, per la sua diffusione e prevalenza (1-2% della popolazione mediterranea), grande interesse nella ricerca clinica in ambito di varie discipline mediche (1). L'HCV è un virus RNA appartenente alla famiglia dei flavivirus (2). Caratteristica biogenetica dell'HCV è l'estrema variabilità della sua sequenza nucleotidica, che ha consentito di riconoscere almeno sei diversi genotipi, a loro volta suddivisi in vari sottotipi, che differiscono per distribuzione geografica (3). Alcuni anni dopo l'identificazione dell'HCV, Zignego et al. (4) dimostrava in un gruppo di pazienti affetti da epatite cronica (EC) HCV correlata la presenza del virus nel linfomonocita, rappresentando quest'ultimo un importante reservoir di infezione. Questa osservazione fu successivamente confermata da Ferri et al. (5) su pazienti crioglobulinemici, e da altri ricercatori (6-7). Per le sue caratteristiche di epato- e linfotropismo, l'HCV è responsabile sia dell'insorgenza di epatopatia cronica con possibile evoluzione in epatocarcinoma (8) e sia di manifestazioni extraepatiche per lo più di tipo linfoproliferativo o autoimmuni (6, 7, 9).

**Lavoro premiato al XXXVIII Congresso SIR di Padova, 2001*

*Indirizzo per la corrispondenza*:
Dott. Luca La Civita
e-mail: lucalacivita@tiscalinet.it

**Tabella I** - Disordini associati all'infezione da HCV.

| *Associazione* | | |
|---|---|---|
| *Definita* | *Significativa* | *Suggerita* |
| Crioglobulinemia mista (CM)<br>Crioglobulinemia mista incompleta<br>Crioglobuline circolanti senza CM<br>GN membrano-proliferativa<br>Alveolite polmonare fibrosante<br>Poliartrite non erosiva<br>Produzione di autoanticorpi<br>Porfiria cutanea tarda | Epatite autoimmune<br>Linfomi non-Hodgkin a cellule B<br>Gammopatie monoclonali | Sindrome sicca<br>Artrite reumatoide<br>Poliarterite nodosa<br>Poli/Dermatomiosite<br>Fibromialgia<br>Tiroidite autoimmune<br>Carcinoma tiroideo<br>Fibrosi polmonare<br>Diabete mellito<br>Lichen ruber planus<br>Ulcere corneali di Mooren |

Numerose sono le malattie di interesse immunoreumatologico dove si è riscontrata la sieropositività per l'HCV (Tab. I), ma la malattia che più di tutte può oggi ritenersi correlata all'infezione da HCV è la crioglobulinemia mista (CM) con oltre il 90% di pazienti sieropositivi (5-7, 9-11). Tuttavia tra le manifestazioni extra-epatiche HCV correlate, l'artrite nelle sue differenti espressioni cliniche - reumatoide, psoriasica, atipica - sta suscitando in questi ultimi anni un crescente interesse (12). Prima dell'individuazione dell'HCV, casi di artrite venivano descritti in associazione a quadri di epatopatia cronica cosiddetta non-A non-B (13, 14), che dal 1989 sono stati ricondotti nella maggioranza dei casi ad una pregressa infezione da HCV (15-17). L'insorgenza di un'artrite simil-reumatoide è stata osservata in pazienti con epatite acuta post-trasfusionale da HCV (16-18). In seguito è divenuta sempre più ampia l'aneddotica sulle artriti correlate a questa infezione e alcuni studi hanno dimostrato l'incremento della prevalenza di anticorpi anti-HCV in pazienti con artrite reumatoide (19, 20). Negli ultimi anni si è delineato una sorta di identikit dell'artrite HCV correlata: si tratta di un'artrite tipicamente asimmetrica, non erosiva, non associata a noduli reumatoidi, atipica per modalità d'esordio, che coinvolge medie e grandi articolazioni (12, 21). Sul piano sierologico i pazienti con questo tipo di artrite sono frequentemente caratterizzati dalla presenza di crioglobuline circolanti (12, 21, 22).
Con il presente studio si sono volute analizzare le caratteristiche clinico-sierologiche e le modalità di approccio terapeutico dell'artrite in pazienti con e senza sindrome crioglobulinemica, che dimostravano esclusivamente una pregressa esposizione all'infezione da HCV.

## PAZIENTI E METODI

Sono state riesaminate retrospettivamente le cartelle cliniche di 312 pazienti con infezione cronica da HCV di cui 157 affetti da CM (119 femmine, età media anni 64,8 ± 10,2DS - range 36-88; durata malattia anni 9,5 ± 6,7DS - range 1-28) e 155 da EC (103 femmine, età media anni 58,8 ± 12,3DS - range 30-81; durata malattia anni 9,6 ± 7,9DS - range 1-32). Il gruppo dei pazienti con CM appartengono ad una serie di oltre 340 malati seguita presso il Servizio di Reumatologia dell'Università di Pisa dal 1974. Il gruppo dei pazienti con EC, provenienti da altri reparti specialistici (Gastronterologia, Medicina interna, etc.), erano stati osservati e schedati dallo stesso Centro in corso di screening di manifestazioni reumatiche correlabili all'infezione da HCV.
Sono stati considerati criteri d'inclusione fondamentali in questo studio un follow-up minimo di 1 anno e l'assenza di pregressa esposizione ad altri agenti virali quali il virus B dell'epatite (HBV) e il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV).
Ogni paziente era stato periodicamente (ogni 3-6 mesi) sottoposto a controllo clinico, registrando su specifiche schede di rilevazione i principali sintomi e segni clinici, i parametri siero-immunologici e virologici, e le indagini strumentali.
La diagnosi di EC era formulata sulla base di valori persistentemente alterati (oltre sei mesi) degli enzimi di citolisi epatocitaria (transaminasi glutam-

mico ossalacetica e piruvica) e di colestasi (γ-glutamil-transpeptidasi e fosfatasi alcalina) e del reperto ecografico. Allorquando praticabile, l'agobiopsia epatica qualificava dal punto di vista istopatologico il danno d'organo come epatite ad attività più o meno spiccata o cirrosi franca (23). Per formulare la diagnosi di CM sono stati adottati i criteri di classificazione proposti dal Gruppo Italiano per lo Studio delle Crioglobulinemie, recentemente modificati da Ferri et al. (24).
La valutazione del coinvolgimento di altri organi e apparati, quali l'epatopatia, la nefropatia, la neuropatia, e la pneumopatia, nel contesto della CM e della EC è stata effettuata considerando sia i dati clinico-sierologici sia strumentali specifici, come in precedenza descritti (5). La presenza di xeroftalmia e xerostomia permetteva di sospettare una sindrome di Sjögren, confermata successivamente dai tests di Schirmer e con rosa bengala, e, quando necessario, dalla scialografia e biopsia delle ghiandole salivari accessorie (25).
La presenza di crioglobuline è stata ricercata su campioni di sangue lasciati coagulare per 1-2 ore a 37° C, quindi centrifugati a 3000 g.p.m. per 5' a temperatura ambiente e poi conservati per 5-7 giorni a 4° C. La percentuale di crioprecipitato, cioè il criocrito, si determinava dopo centrifugazione del siero in una provetta graduata a 1200 g.p.m. per 15' a 4° C (5). Impiegando la metodica di immunodiffusione verso antisieri specifici su piastre di Ouchterlony si determinava la composizione delle crioglobuline isolate dal siero dopo un lavaggio a freddo del crioprecipitato per almeno 6 volte con soluzione salina tamponata in un volume non eccedente 4-5 volte il crioprecipitato stesso (5). L'attività emolitica complementare era dosata su plasma + EDTA per evitare consumo di complemento in vitro con il metodo di Kent e Fife (26), mentre la determinazione delle frazioni C3 e C4 si otteneva con metodo nefelometrico usando antisieri specifici (Behringwerke, WG). Mediante test al latice con aggregate la frazione II di Cohn si determinava la presenza del FR e, con opportune diluizioni del siero, il relativo titolo. Gli anticorpi antinucleo, anti-antigeni nucleo estraibili, anti-muscolo liscio e anti-mitocondrio sono stati ricercati con metodiche precedentemente descritte (5).
La sieropositività al virus C dell'epatite è stata indagata impiegando metodiche immunoenzimatiche e di immunoprecipitazione (Chiron ELISA HCV, di seconda generazione; Chiron RIBA HCV, Emeryville CA, USA), e confermata con tecnica della polymerase chain reaction (4, 27). La ricerca dell'HBV è stata condotta individuando nel siero i markers specifici con il metodo RIA (Wellcozyme-HBV, Wellcome, England), mentre per l'HIV è stato impiegato un metodo ELISA (Vironostika anti-HTLV III, Organon Teknica Boxtel, The Netherlands).
I pazienti che lamentavano sintomi articolari, riferibili ad artrite, sono stati sottoposti ad attento esame clinico per definirne alcune caratteristiche: la sede, il numero di articolazioni interessate e la distribuzione (simmetrica, asimmetrica). La determinazione di parametri di attività, quali VES e PCR, e l'esecuzione di un Rx standard delle articolazioni interessate per stabilirne il carattere erosivo o non, completavano le indagini clinico-diagnostiche.
L'analisi statistica dei parametri clinico-sierologici e clinici considerati, è stata condotta con il T-test per dati non appaiati per il confronto di variabili numeriche indipendenti, e con il test chi-quadro e di Fisher per confrontare percentuali riferite a piccoli campioni. La significatività statistica è stata raggiunta alla presenza di $p<0,05$.

## RISULTATI

Nessuna differenza statisticamente significativa si è rilevata tra pazienti HCV positivi con e senza sindrome crioglobulinemica riguardo alle caratteristiche epidemiologiche quali la distribuzione dei due sessi, l'età e la durata della malattia di base. In figura 1 vengono mostrate le principali caratteristiche cliniche delle due serie di pazienti. I due gruppi si differenziano piuttosto nettamente per le manifestazioni autoimmuni e sistemiche, di riscontro molto più frequente in corso di CM. In particolare la triade clinica - porpora, astenia e artralgie - tipica della sindrome crioglobulinemica risultava presente, benchè in percentuale molto inferiore, anche nei pazienti con EC, in cui però le crioglobuline circolanti erano dimostrate solo in tracce minime. La riduzione della frazione C4 del complemento, marker tipico della CM, era rilevabile soltanto nel 21% dei pazienti con EC. Analogamente la presenza del fattore reumatoide e degli anticorpi antimuscolo liscio risultava essere in percentuale significativamente più alta nei pazienti crioglobulinemici che in quelli con EC (Tab. II). A differenza di alcune manifestazioni extra-epatiche, quali la nefropatia, la neuropatia e la pneumopatia, l'artrite era più frequentemente riscontrata in corso di EC. La figura 2 presenta a confronto le principali

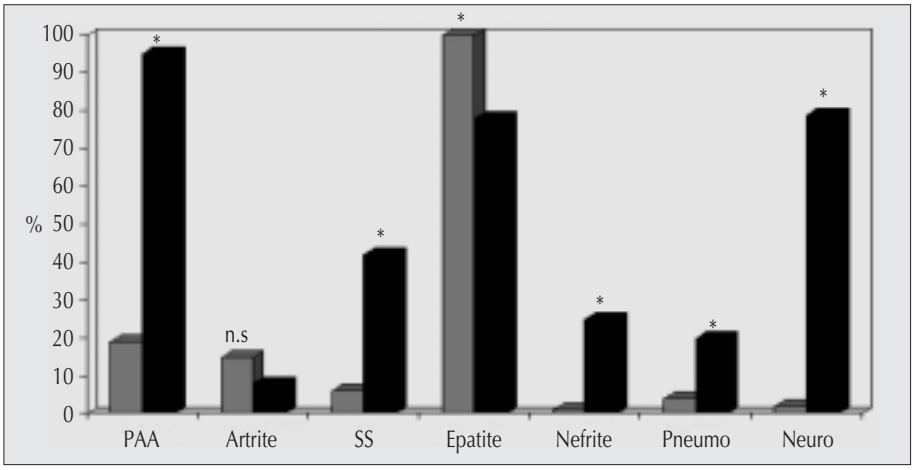


**Figura 1** - Principali caratteristiche cliniche di pazienti con epatite cronica (EC ■) e con crioglobulinemia mista (CM ■). PAA: triade porpora, astenia e artralgie; SS: sindrome sicca; Pneumo: impegno polmonare (definito da fibrosi interstiziale e/o anormalità spirometriche (pattern restrittivo) e della diffusione alveolo-capillare del CO); Neuro: neuropatia periferica sensitiva e/o motoria. *p<0,001

**Tabella II** - Parametri sierologici e virologici di pazienti con epatite cronica (EC) e crioglobulinemia mista (CM).

| | *Epatite C (paz. no. 155)* % | *CM (paz. no. 157)* % | *Valore di p* |
|---|---|---|---|
| ANA | 14 | 22 | n.s. |
| anti ENA | 10 | 7 | n.s. |
| ASMA | 43 | 20 | 0,001 |
| AMA | 11 | 5 | n.s. |
| Fatt. reumatoide | 28 | 100 | 0,001 |
| C4 ridotto o indosabile | 21 | 97 | 0,001 |
| Crioglobulinemia* | 14 | 100 | 0,001 |
| anti-HCV (ELISA II) | 100 | 100 | n.s. |
| HCV RNA (PCR) | 95 | 94 | n.s. |
| HBV e/o HIV | 0 | 0 | n.s. |

*ANA: anticorpi anti-nucleo; anti-ENA: anticorpi anti-antigene nucleo estraibili; ASMA: anticorpi anti-muscolo liscio; AMA: anticorpi anti-mitocondrio; HCV: virus C dell'epatite; HBV: virus B dell'epatite; HIV: virus dell'immunodeficienza umana; PCR: polymerase chain reaction; n.s.: non significativo.*

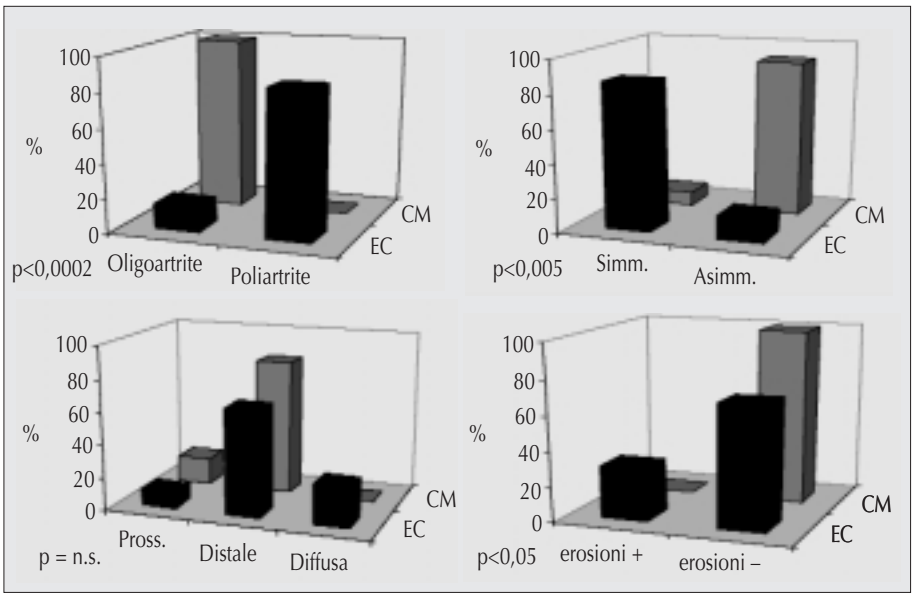


**Figura 2** - Confronto delle principali caratteristiche cliniche dell'artrite di pazienti con epatite cronica (EC) e con crioglobulinemia mista (CM). Simm.: simmetrica; Asimm.: asimmetrica; Pross.: prossimale.

**Tabella III** - Caratteristiche siero-immunologiche dei pazienti con artrite complicante il decorso clinico dell'epatite C e della crioglobulinemia mista.

| | *Epatite C+artrite (paz. no. 23)* % | *CM+artrite (paz. no. 12)* % | *Valore di p* |
|---|---|---|---|
| VES (mm/1ª ora, range) | 40±28,6 (5-111) | 25±18 (7-58) | n.s. |
| PCR (mg/dL, range) | 2,7±2,7 (0,6-9,8) | 1,6±1,5 (0,3-3,7) | n.s. |
| Fatt. reumatoide | 55 | 100 | 0,006 |
| ANA | 43 | 17 | n.s. |
| anti-ENA | 5 | 0 | n.s. |
| ASMA | 10 | 8 | n.s. |
| AMA | 7 | 0 | n.s. |
| C4 ridotto o indosabile | 11 | 100 | 0,000002 |
| crioglobulinemia | 12 | 100 | 0,000001 |

*VES: velocità di eritro-sedimentazione; PCR: proteina C reattiva; ANA: anticorpi anti-nucleo; anti-ENA: anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili; ASMA: anticorpi anti-muscolo liscio; AMA: anticorpi anti-mitocondrio.*

caratteristiche cliniche dell'artrite dei due gruppi di pazienti studiati.

*Pazienti con EC+artrite*: il primo episodio di artrite veniva in media registrato 3,3 ± 5,1 anni dall'esordio dell'epatopatia. In almeno due terzi dei casi l'artrite esordiva acutamente con impegno oligo-polidistrettuale (85%) e simmetrico (86%); nel 30% dei pazienti era possibile documentare erosioni articolari. Il carattere infiammatorio dell'artropatia era confermato dall'esame obiettivo e da alterati valori degli indici di flogosi (VES, PCR), mediamente più elevati rispetto ai soggetti crioglobulinemici (Tab. III). Circa la metà dei pazienti presentava positività per il fattore reumatoide e il 43% per gli anticorpi anti nucleo, mentre una minoranza dimostrava crioglobuline circolanti, sempre in tracce, e una lieve riduzione del C4.

*Pazienti con CM+artrite*: in media l'inizio dell'artrite si verificava 7,4 ± 7,3 anni dopo l'esordio della malattia. In 2 casi la sede interessata dall'artrite erano le ginocchia, mentre nei restanti 10 pazienti le caviglie erano la sede più frequentemente coinvolta. Solitamente l'artrite risultava essere intermittente e non erosiva.
Riguardo al trattamento medico attuato per risolvere il quadro artritico, i pazienti con EC ottenevano un controllo dei sintomi impiegando farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e/o steroidi e farmaci di fondo (clorochina, D-penicillamina); in nessun caso tuttavia era possibile ottenere una completa remissione della manifestazione artritica. Nei pazienti con CM l'artrite veniva trattata aggiustando il dosaggio steroideo in atto con o senza aggiunta di FANS (Tab. IV).

**Tabella IV** - Trattamento dei pazienti con artrite nella nostra esperienza.

| *EC* | *CM* |
|---|---|
| FANS±corticosteroidi<br>corticosteroidi+chinolinici<br>corticosteroidi+sulfidrilanti | FANS±corticosteroidi |
| corticosteroidi±alfa-interferon | |

*FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei; corticosteroidi: 5-10 mg/die di Prednisone o equivalente; chinolinici: dose tra 200 e 500 mg/die; sulfidrilanti: D-penicillamina (300-450 mg/die); alfa-interferone: 9-12 MegaUnità sottocute alla settimana per 6-12 mesi.*

Inoltre in 5 soggetti con EC e in 3 con CM l'uso di interferon-alfa in occasione dei flares delle transaminasi, benché efficace nel normalizzare o ridurre i livelli di enzimi epatici, era responsabile di un'esacerbazione o innesco del processo artritico.

## DISCUSSIONE

Numerosi studi clinici hanno riferito sulla possibile comparsa di manifestazioni articolari, solo occasionalmente qualificate come artrite reumatoide, in corso di epatopatie croniche, anche in epoca pre-HCV (13, 14, 18). In seguito alla scoperta dell'HCV un numero crescente di studi, generalmente aneddotici, ha riproposto l'associazione fra artrite ed epatiti, frequentemente HCV-correlate e spesso secondarie a emotrasfusione (16, 17). Inoltre un'elevata prevalenza di infezione da HCV veniva dimostrata in casistiche di pazienti con artrite reumatoide (19, 20). In corso di CM l'artrite è stata descritta come manifestazione infrequente, verosimilmente secondaria alla deposizione sinoviale di im-

munocomplessi, e in genere con caratteristiche clinico-evolutive diverse dall'artrite reumatoide classica (9, 11, 24, 28, 29). Come le artralgie, sintomo tipico della CM, l'artrite, quando presente, interessa le grandi articolazioni ed ha un decorso intermittente; solo eccezionalmente ha carattere erosivo (9, 22, 28, 30). Generalmente l'artrite crioglobulinemica è oligo- o monoarticolare coinvolgendo tipicamente le articolazioni prossime alle sedi di eruzione purpurica (9, 22, 28). Nel nostro studio i sintomi riferibili ad artrite venivano registrati in un limitato numero di pazienti crioglobulinemici, mentre la prevalenza dell'artrite nei pazienti con EC potrebbe essere soprastimata, essendo l'arruolamento di questi pazienti avvenuto in corso di valutazione di possibili manifestazioni extraepatiche, spesso di tipo immuno-reumatologico. Per questo motivo il nostro studio non può dirsi avere i caratteri di una vera indagine epidemiologica. A questo riguardo la percentuale del 15% riscontrata nei nostri pazienti EC risulta nettamente superiore rispetto a quella riportata da Rivera et al. (22) e a quella riportata recentemente da Cacoub et al. (30) su un'ampia casistica di pazienti HCV positivi. Il dato più significativo del nostro studio è invece quello riguardante le differenti caratteristiche cliniche dei due sottogruppi di malati HCV positivi, con e senza CM. Nella maggioranza dei pazienti con EC l'artrite si presentava con impegno poliarticolare e simmetrico, e in circa un terzo dei casi studiati con erosioni, mentre in quelli con CM l'artrite era prevalentemente monoarticolare ed ad andamento intermittente e prognosi migliore. Al contrario, considerando la positività del fattore reumatoide associata ad aumento degli indici di flogosi e il decorso cronico delle manifestazioni articolari, in almeno un quarto dei pazienti EC con artrite era possibile sospettare la diagnosi di artrite simil-reumatoide. In questi pazienti è evidente che una diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide risulta non facile, come già sottolineato da vari autori (9, 12, 16-18, 22, 31). Al riguardo, Kessel et al. hanno riscontrato una prevalenza di anticorpi anti-cheratina significativamente più alta in pazienti con AR (61%) rispetto a pazienti con artrite-FR positiva HCV correlata (8%) o con altri disordini autoimmuni (15%), suggerendo l'importanza di dosare tali anticorpi come elemento distintivo tra l'artrite reumatoide e l'artrite associata all'infezione da HCV (31).

Questa differente modalità di presentazione e decorso clinico dell'artrite non è facilmente spiegabile. Dal momento che l'esordio dell'artrite nei pazienti con EC era successivo, nella maggioranza dei soggetti, alla comparsa di epatopatia, si potrebbe sospettare un ruolo trigger dell'infezione da HCV probabilmente attraverso un meccanismo complesso. Ad una particolare reattività del sistema immune dell'ospite si potrebbero associare fattori ambientali (coinfezione con altri virus?) e particolari genotipi dell'HCV. Inoltre si potrebbe sospettare, benché non ancora dimostrato su un numero ampio di pazienti con artrite, un possibile tropismo sinoviale dell'HCV. In effetti, Ueno e collaboratori nel 1994 dimostravano in un paziente con artrite e positività all'HCV la presenza di genoma virale nel liquido sinoviale benché con carica inferiore a quella presente nel siero (32). L'artrite dei pazienti crioglobulinemici potrebbe essere prevalentemente correlata al disordine autoimmunitario che è alla base della malattia e non ad una partecipazione diretta del virus. Tale ipotesi patogenetica prende spunto da alcune osservazioni cliniche. Innanzitutto il comportamento degli episodi di artrite è paragonabile a quello delle altre manifestazioni cliniche della CM, quali porpora, artralgie, fenomeno di Raynaud; l'esordio è spesso concomitante alle altre manifestazioni della CM quali porpora e astenia caratterizzate da andamento intermittente. Inoltre le sedi articolari coinvolte dal processo artritico, tipicamente le caviglie, possono essere corrispondenti alle zone di eruzione purpurica; infine, come la porpora la risoluzione degli episodi artritici avviene generalmente in breve tempo senza lasciare reliquati.

In base a quanto suddetto, è più facilmente spiegabile come l'andamento del processo artritico complicante la CM sia relativamente più benigno rispetto a quello presentato dai pazienti con EC, come peraltro confermano i dati riportati da altri autori (22, 28). Pertanto anche l'approccio terapeutico a questo tipo di complicanza deve tener conto di queste osservazioni. Infatti nei nostri pazienti, considerate le differenti caratteristiche clinico-evolutive dell'artrite, solo i pazienti con EC venivano sottoposti a trattamenti medici prolungati con FANS e/o corticosteroidi e farmaci di fondo; mentre per i pazienti crioglobulinemici l'uso di un sintomatico o un aggiustamento della dose dello steroide risultavano sufficienti per il controllo dell'artrite. Al contrario l'uso di alfa-interferone ($\alpha$-IFN), pur rappresentando un razionale approccio terapeutico per l'HCV (7, 9, 11, 21, 33), in 5 dei 23 pazienti con EC e in 3 dei 12 con CM era responsabile di una esacerbazione o di un innesco dell'artrite che obbligava all'immediata sospensione del farmaco e

ad incrementare le dosi di steroide. Questa nostra esperienza sull'α-IFN come possibile agente trigger di artrite si allinea ad altri precedenti riferimenti per lo più anedottici (34-36), ma contrasta con i dati raccolti da Zuckerman et al (37), secondo i quali l'uso dell'α-IFN sarebbe in grado di sortire una risposta completa o parziale sulla sintomatologia articolare, rispettivamente, nel 44% e nel 32% dei casi di artrite associata ad HCV. Come possano spiegarsi queste differenti risposte al farmaco non è al momento possibile dire; ipoteticamente si potrebbe supporre esistere una differenza tra la nostra casistica e quella di Zuckerman per ciò che concerne, ad esempio, il genotipo virale con cui l'α-IFN interagirebbe e/o una peculiare predisposizione genetica dei soggetti con artrite sensibili al trattamento con α-IFN. Quale nesso patogenetico esista tra α-IFN e la comparsa di artrite non è ancora noto. Recentemente Sharara et al. (38) dimostravano in pazienti con epatopatia HCV correlata sottoposti a trattamento con α-IFN un incremento della nitrossido sintetasi isoforma inducibile (iNOS) e dei livelli di nitrossido (NO) nel siero e, in alcuni pazienti con sintomi articolari, anche nel liquido sinoviale. Il NO è una sostanza chimica, derivante dalla L-arginina per azione della iNOS, che esibisce effetti multipli tra cui un'azione antisettica e proflogistica. In considerazione di questa osservazione Sharara concludeva che l'α-IFN potrebbe esibire effetti antivirali NO mediati nel siero e proflogistici in articolazione di soggetti probabilmente predisposti sul piano genetico. Più recentemente Stauffer et al. (39) hanno osservato che α-IFN, per interazione di agenti infettivi, favorisce l'espressione di alcuni superantigeni retrovirali endogeni capaci di stimolare linfociti T a livelli paragonabili a quelli prodotti da transfettanti esprimenti costitutivamente superantigeni. L'attivazione di linfociti T autoreattivi rappresenta uno stadio importante nella patogenesi di alcune forme di artrite. L'interessante osservazione di Stauffer, sebbene riferita a virus diversi dall'HCV, potrebbe essere avanzata per spiegare alternativamente la relazione patogenetica tra α-IFN e artrite nei nostri pazienti.

In conclusione, il nostro studio conferma in parte quanto già riferito in altri studi e cioé che l'infezione cronica da HCV può essere responsabile di un ampio ventaglio di manifestazioni cliniche fra cui l'artrite. L'HCV può essere coinvolto nella patogenesi delle manifestazione articolari, che nel presente studio si sono dimostrate avere caratteristiche clinico-evolutive differenti tra i pazienti con EC e con CM. Questo probabilmente deriva da una diversa potenzialità patogenetica di differenti genotipi HCV, non valutati in questa sede, oltreché da una differente reattività individuale al virus. In presenza di un'artrite ad esordio atipico è pertanto giustificato sospettare una sottostante infezione da HCV. In questo contesto, occorre tuttavia valutare con attenzione l'eventuale impiego di un farmaco antivirale come l'α-IFN vista la sua potenziale attività immuno-modulante.

**RIASSUNTO**

L'infezione da HCV può essere responsabile di un ampio ventaglio di manifestazioni cliniche tra cui l'artrite.
Si confrontano le caratteristiche clinico-sierologiche di due gruppi di pazienti con artrite HCV-associata caratterizzati da Epatopatia cronica (EC, 23) o Crioglobulinemia mista (CM, 12).
Oltre i due terzi di pazienti con EC+artrite aveva una poliartrite cronica simmetrica, mentre nei CM+artrite si aveva invariabilmente un'oligoartrite intermittente asimmetrica. Il 30% di EC+artrite sviluppava erosioni articolari, mentre l'artrite crioglobulinemica era costantemente non erosiva. Nessuna differenza statistica per i reattanti della flogosi.
L'infezione cronica da HCV sembra essere responsabile, probabilmente in pazienti geneticamente predisposti, dell'insorgenza di manifestazioni poli-/oligoarticolari, talora simili all'artrite reumatoide.

**Parole chiave** - HCV, artrite, artrite reumatoide, epatite cronica, crioglobulinemia, interferone.
***Key words*** *- HCV, arthritis, rheumatoid arthritis, chronic hepatitis, cryoglobulinemia, interferon.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Pasero G, Bombardieri S, Ferri C. From internal medicine to rheumatology and back: the example of mixed cryoglobulinemia. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: 1-5.
2. Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD. Hepatitis C. Ann Intern Med 1996;125: 658-68.
3. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. J Gen Virol 1993; 74: 2391-9.
4. Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, et al. Infection of peripheral blood mo-

nonuclear cells by hepatitis C virus. J Hepatol 1992; 15: 382-6.
5. Ferri C, Monti M, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Pasero G, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. Blood 1993; 82: 3701-4.
6. Pawlotsky JM, Roadot-Thovaral F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, Andre C, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. Ann Intern Med 1995; 122: 169-73.
7. Gumber SC, Chopra SC. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. Ann Intern Med 1995; 123: 615-20.
8. Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet 1989; 334: 1006-8.
9. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 53-60.
10. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Bombardieri S. Hepatitis C virus in mixed cryioglobulinaemia (review). Eur J Clin Invest 1993; 23: 399-405.
11. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum 1999; 42: 2507-16.
12. Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 295-9.
13. Whelton MJ. Arthropathy and liver disease. J Ir Med Assoc 1972; 65: 456-60.
14. Mills PR, Sturrock RD. Clinical association between arthritis and liver diseases. Br J Hosp Med 1979; 3: 243-7.
15. Choo GL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359-61.
16. Sawada T, Hiroata S, Inoue T, Ito K. Development arthritis after hepatitis C virus infection. Arthritis Rheum 1991; 34: 1620-1.
17. Ueno Y, Kinoshita R, Kishimoto I, Okamoto S. Polyarthritis associated with hepatitis C virus infection. Br J Rheumatol 1994; 33: 289-91.
18. Lovy M, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection and rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1996; 23: 979-83.
19. Borque L, Melena A, Madide C, Rus A, Del Cura J. Rheumatoid arthritis and hepatitis C virus antibodies. Clin Exp Rheumatol 1991; 9: 617-9.
20. Baffoni L, Frisoni M, Miniero R, Rigetti F, Sprovien C. True positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1992; 32: 349-50.
21. Zuckerman E, Yeshurun D, Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthritis. Biodrugs 2001; 15: 573-84.
22. Rivera J, GarcÏa-Monforte A, Pineda A, Nuòes-Cortes JM. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Rheumatol 1999; 26: 420-4.
23. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheurer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994; 19: 1513-20.
24. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. J Clin Pathol 2002; 55: 4-13.
25. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome: results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 1993; 36: 340-7.
26. Kent JF, Fife EH. Precise standardization of reagent for complement fixation. Am J Trop Med Hyg 1963; 103: 10.
27. Zignego AL, Deny P, Feray O, Ponzetto A, Gentilini P, Tiollais P, et al. Amplification of hepatitis delta virus RNA sequences by polymerase chain reaction: a tool for viral detection and cloning. Moll Cell Probes 1990; 4: 43-51.
28. Weinberger A, Berliner S, Pinkhas J. Articular manifestations of mixed cryoglobulinemia. Semin Arthritis Rheum 1981; 10: 224-9.
29. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Zignego AL, Pasero G. Mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmune and lymphoproliferative disorders. Lupus 1998; 7: 275-9.
30. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. Arthritis Rheum 1999; 42: 2204-12.
31. Kessel A, Rosner I, Zuckerman E, Golan TD, Toubi E. Use of antikeratin antibodies to distinguish between rheumatoid arthritis and polyarthritis associated with hepatitis C infection. J Rheumatol 2000; 27: 610-2.
32. Ueno Y, Kinoshita R. Tsujinoue H, Kato M. A case of hepatitis C virus (HCV)-associated arthritis. Quantitative analysis of HCV RNA of the synovial fluid and the serum. Br J Rheumatol 1995; 34: 691-2.
33. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, La Civita L, Vanacore R, et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover, controlled trial. Blood 1993; 81: 1132-6.
34. Chung A, Older SA. Interferon-alpha associated arthritis. J Rheumatol 1997; 24: 1844-5.
35. Nesher G, Ruchlemer R. Alpha-interferon-induced arthritis: clinical presentation treatment, and prevention. Semin Arthritis Rheum 1998; 27: 360-5.
36. Passos de Souza E, Evangelista Segundo PT, Jose FF, Lemaire D, Santiago M. Rheumatoid arthritis induced by alpha-interferon therapy. Clin Rheumatol 2001; 20: 297-9.
37. Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, Toubi E, Slobodin G, Tamir A, et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 579-84.
38. Sharara Al, Perkins DJ, Misukonis MA, Chan SU, Dominitz JA, Weimberg JB. Interferon(IFN)-alpha activation of human blood mononuclear cells in vitro and in vivo for nitric oxide synthase (NOS) type 2 mRNA and protein expression: possible relationship of induced NOS2 to the anti-hepatitis C effect of IFN-alpha in vivo. J Exp Med 1997; 186: 1495-502.
39. Stauffer Y, Marguerat S, Meylan F, Ucla C, Sutkowski N, Huber B, et al. Interferon-alpha-induced endogenous superantigens: a model linking environment and autoimmunity. Immunity 2001; 15: 591-601.