



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Crioglobulinemia Mista

Medico responsabile: Dott.ssa Milvia Casato - tel. 06/49972090 - crioglobulinemia@uniroma1.it

Viale dell'Università, 37 - Roma (da Medicina Interna Palazzina A, piano 1 stanza 25)

CRIOGLOBUNINEMIA MISTA **PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**

(elaborato nel mese di luglio 2013)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Diagnosi	2
3. Terapia	3
4. Implementazione del PDTA	4
4.1 Accesso al percorso	4
4.2 Percorso diagnostico-terapeutico	4
4.3 Aspetti socio-assistenziali	4
Bibliografia	6

1. Inquadramento della malattia

La crioglobulinemia mista è causata dalla presenza nel sangue di immunocomplessi, formati da IgM con attività reumatoide ed IgG, che hanno la proprietà di precipitare a temperature inferiori a 37°C. Nella crioglobulinemia mista di tipo 2, la forma più frequente, l'IgM reumatoide è monoclonale, mentre nella forma di tipo 3 essa è policlonale. Questi macro-immunocomplessi provocano un impedimento alla circolazione del sangue ed un danno ai vasi sanguigni più piccoli, determinando così una vasculite (1).

Fino alla fine degli anni '80 la crioglobulinemia mista ha rappresentato un problema per la scarsa e transitoria risposta alle terapie 'classiche' (cortisone, farmaci immunosoppressori, "lavaggio del sangue" con la plasmaferesi) (2). Nel 1987, ricercatori dell'Università di Roma 'La Sapienza' descrissero per la prima volta l'efficacia dell'interferone, un farmaco antivirale, nel "curare" la crioglobulinemia mista (3). Nel 1991, lo stesso gruppo di ricercatori (4), contemporaneamente ad altri gruppi italiani e stranieri (5), ha identificato il virus dell'epatite C (HCV) come principale causa di questa malattia. Studi successivi hanno confermato che oltre il 95% dei casi di crioglobulinemia mista sono causati dallo HCV (6). Quasi la metà delle persone infettate cronicamente da HCV hanno crioglobuline nel siero; tuttavia, solo il 10% circa di questi pazienti ha i sintomi della vasculite crioglobulinemica, mentre nel rimanente la presenza delle crioglobuline è asintomatica.

È importante il fatto che circa il 10-15% dei pazienti con crioglobulinemia mista HCV-correlata non trattati sviluppi, nel corso di alcuni anni, linfomi non-Hodgkin (7). Alcuni di questi linfomi (es. i linfomi splenici) regrediscono dopo l'eradicazione di HCV (8,9).

2. Diagnosi

I principali sintomi e segni della vasculite crioglobulinemica (10) sono elencati nella Tabella 1. Il sintomo più frequente (quasi il 100% dei casi) è la porpora, cioè macchie di colore rosso-violaceo quasi sempre a livello degli arti inferiori; con il ripetersi degli episodi di porpora si determina una colorazione brunastra della pelle. In alcuni casi, queste manifestazioni sono complicate da ulcerazioni croniche della cute degli arti inferiori. Altra frequente manifestazione è la neuropatia periferica, cioè un danno ai nervi che determina sintomi (formicolio, sensazione dolorosa, riduzione della sensibilità, riduzione della forza muscolare) limitati ad alcune zone del corpo (es. gambe o braccia). È anche frequente l'interessamento vasculitico del sistema nervoso centrale, che può determinare in maniera insidiosa deficit funzionali di tipo cognitivo (11). Un altro segno frequentemente associato alla vasculite crioglobulinemica è la sindrome secca, cioè una riduzione della salivazione e della lacrimazione; il quadro clinico, autoanticorpale (positività di anti-SSA/B) ed istopatologico può essere identico a quello della sindrome di Sjögren primaria (12). In circa un terzo dei casi vi è coinvolgimento del rene (glomerulonefrite o sindrome nefrosica), che può esitare in insufficienza renale cronica e costituisce un indice prognostico sfavorevole. In un terzo circa dei casi di crioglobulinemia mista HCV-correlata sono positivi gli anticorpi antinucleo (ANA) (13).

Tabella 1. Sintomi e segni della vasculite crioglobulinemica (% dei casi)

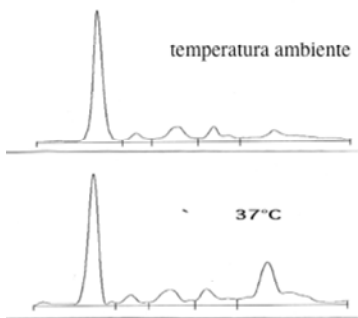
Porpora	>96%
Neuropatia periferica	80%
Artralgie	70%
Astenia	70%
Nefropatia	30%
Sindrome secca	30%
Ulcere cutanee	19%

Le principali diagnosi differenziali della crioglobulinemia mista sono la macroglobulinemia di Waldenström ed i linfomi non-Hodgkin a cellule B (presenza di una componente monoclonale IgM), il lupus eritematoso sistemico (positività degli ANA, nefropatia, neuropatia periferica, artralgie, etc.), e l'artrite reumatoide (artralgie e positività del fattore reumatoide). La diagnosi di crioglobulinemia mista viene posta sulla base del riscontro di crioglobuline (di tipo 2 o tipo 3) nel siero associata ad infezione cronica da HCV. Nel 5-10% dei casi di crioglobulinemia mista la sierologia e la viremia per HCV sono negative; questi casi possono essere HCV-indipendenti (crioglobulinemia mista idiopatica), essere secondari ad una infezione occulta da HCV (14), oppure essere falsamente HCV-negativi in quanto la ricerca del virus e degli anticorpi può essere alterata da artefatti (vds. oltre).

Sebbene la ricerca delle crioglobuline sia un'indagine semplice, è necessario che siano rispettate alcune norme (eseguire il prelievo con siringa preriscaldata e manipolare il sangue alla temperatura dei 37°). Eseguire l'indagine in maniera non adeguata può determinare un risultato falsamente negativo. Pertanto, è opportuno eseguire questa indagine solo nei laboratori specializzati in questo tipo di diagnostica.

La presenza di crioglobuline nel siero può determinare artefatti in alcune indagini di laboratorio. False conte delle cellule del sangue (leucocitosi e/o trombocitosi) possono essere causate dalla formazione di aggregati di crioglobuline che vengono letti come cellule (piastrine) dagli emocitometri elettronici, oppure dall'intrappolamento di cellule ematiche negli aggregati. Nei pazienti con crioglobulinemia, l'emocromo deve essere eseguito "a caldo" (prelievo con provetta preriscaldata che deve poi essere mantenuta in termostato a 37° fino all'esecuzione dell'emocromo, che deve essere eseguito il più presto possibile). Una falsa ipogammaglobulinemia è causata dalla precipitazione delle crioglobuline durante la coagulazione del campione ematico. Per l'esecuzione corretta del protidogramma, il campione di sangue deve essere trattato come per la ricerca delle crioglobuline e preriscaldato a 37° x 1 ora prima della elettroforesi (Fig. 1).

Figura 1

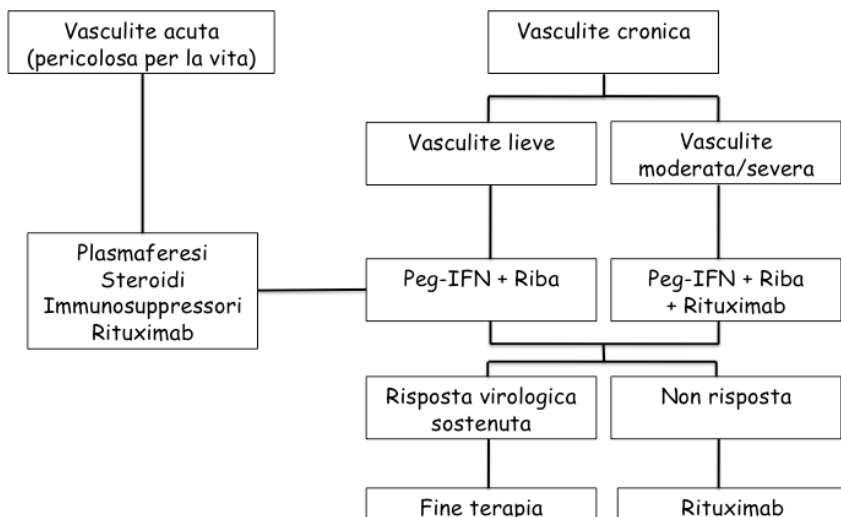


È importante segnalare inoltre che la ricerca degli anticorpi anti-HCV e dell'RNA virale è resa difficoltosa dalla presenza delle crioglobuline, in quanto essi possono co-precipitare con i crio-immunocomplessi (5); per questo motivo, la ricerca degli anticorpi anti-HCV e la determinazione della viremia devono essere eseguite su campioni di siero preparati a 37°C.

3. Terapia

La terapia di prima scelta per la crioglobulinemia mista HCV-correlata mira ad eliminare l'infezione con farmaci antivirali [es. interferone-pegilato (PEG-IFN) e ribavirina], e la risposta virologica sostenuta (RVS) consente di curare in maniera definitiva la vasculite (15). Tuttavia, una RVS si ottiene complessivamente solo nel 60% circa dei casi di infezione da HCV con le terapie attualmente utilizzate (interferone + ribavirina), anche se è prevedibile che la percentuale di risposte aumenterà sensibilmente con l'impiego dei nuovi farmaci antivirali oggi disponibili. Nei casi in cui non si riesca ad eradicare l'infezione da HCV possono essere utilizzati farmaci immunosoppressori (cortisone o ciclofosfamide, da usare con cautela per gli effetti collaterali) o la plasmaferesi (solo per episodi acuti di vasculite). Recentemente sono stati ottenuti buoni risultati con il rituximab, un anticorpo anti-CD20 che determina deplezione dei linfociti B e soppressione transitoria della produzione di crioglobuline (16,18). Nei casi di vasculite crioglobulinemica grave è stata proposta, con buoni risultati, una terapia di prima linea con la combinazione di terapia antivirale e rituximab (19). L'uso del rituximab per la crioglobulinemia mista richiede attualmente speciali autorizzazioni (impiego fuori scheda tecnica).

Figura 2.



4. Implementazione del PDTA

4.1 Accesso al percorso

Il Policlinico Umberto I ha attivato un Ambulatorio per la diagnosi di Malattia Rara a cui si accede telefonando per l'appuntamento al n° 0649976914. Il Centro di Riferimento per la Crioglobulinemia Mista della Regione Lazio è presente nel web all'indirizzo www.crioglobulinemia.it.

4.2 Percorso diagnostico-terapeutico

L'iter diagnostico e terapeutico dei pazienti con crioglobulinemia mista HCV-correlata richiede la stretta collaborazione del Centro di Riferimento con varie strutture e specialisti di varie discipline. Questo è necessario sia per il corretto inquadramento diagnostico che per un adeguato trattamento. Per quanto riguarda le indagini di laboratorio, è importante realizzare reti collaborative con i laboratori di Patologia Clinica per effettuare esami su campioni prelevati "a caldo", per evitare di incorrere che artefatti provochino errori di valutazione di parametri critici (in particolare non identificare citopenie determinate dalle terapie). Le interazioni necessarie per un iter diagnostico-terapeutico ottimale sono riassunte nella Tabella 2.

Tabella 2.

Struttura/Specialista	Attività
Centro di Riferimento per la Crioglobulinemia Mista	<ul style="list-style-type: none"> Ricerca e caratterizzazione delle crioglobuline Tipizzazione linfocitaria (ricerca di espansioni monoclonali di linfociti B) Valutazione clinica e pianificazione della terapia Follow-up
Laboratorio di diagnostica clinica	Esami di laboratorio che richiedono l'utilizzo di campioni ematici preparati a 37°C (es. emocromo "a caldo").
Laboratorio di virologia	Sierologia e viremia HCV su campioni ematici processati "a caldo"
Centro trasfusionale	Plasmaferesi
Ematologo	Valutazione della possibile evoluzione in linfoma non-Hodgkin
Epatologo	Valutazione clinico-strumentale dell'evoluzione cirrogena dell'epatopatia da HCV
Neurologo	Valutazione clinico-strumentale della neuropatia da vasculite crioglobulinemica
Nefrologo	Valutazione clinico-strumentale della nefropatia da vasculite crioglobulinemica

4.3 Aspetti socio-assistenziali

I pazienti con diagnosi di crioglobulinemia mista hanno il diritto all'esenzione (codice RCO110) dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria necessarie alla diagnosi, al trattamento, al monitoraggio ed alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti della specifica malattia rara (allegato 1 al DM n° 279/2001).

Tale diritto viene garantito attraverso il rilascio della certificazione di malattia rara da parte dei Centri di Riferimento Regionali.

Le terapie di cui necessita il paziente per la cura della crioglobulinemia mista sono prescritte mediante un piano terapeutico rinnovabile compilato dallo specialista del Centro di Riferimento o del Presidio accreditato e possono comprendere farmaci sia di classe A che di classe C, farmaci inseriti dall'AIFA negli elenchi speciali (L. 648/96), farmaci registrati all'estero ma inseriti in Linee Guida accettate a livello internazionale o previsti da protocolli clinici concordati con la rete dei Centri di Riferimento.

Bibliografia

1. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol.* 1997;19(1):111-29.
2. Geltner D: Therapeutic approaches in mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol* 10:103, 1988
3. Bonomo L, Casato M, Afeltra A, Caccavo D. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. *Am J Med.* 1987 Oct;83(4):726-30.
4. Casato M, Taliani G, Pucillo LP, Goffredo F, Laganà B, Bonomo L. Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus. *Lancet.* 1991 Apr 27;337(8748):1047-8.
5. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992 Nov 19;327(21):1490-5.
6. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol.* 2004 Feb;40(2):341-52.
7. Fiorilli M, Mecucci C, Farci P, Casato M. HCV-associated lymphomas. *Rev Clin Exp Hematol.* 2003 Dec;7(4):406-23.
8. Casato M, Mecucci C, Agnello V, Fiorilli M, Knight GB, Matteucci C, Gao L, Kay J. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C virus infection in a patient with partial trisomy 3, Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. *Blood.* 2002 Mar 15;99(6):2259-61.
9. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Jul 11;347(2):89-94.
10. De Vita S, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1183-90.
11. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, Limal N, Picq C, Pantano P, Galanaud D, Cianci R, Duhaut P, Piette JC, Fiorilli M, Cacoub P. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol.* 2005 Mar;32(3):484-8.
12. Vitali C, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–558.
13. Palazzi C, Buskila D, D'Angelo S, D'Amico E, Olivieri I. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2012;11:659-63.
14. Casato M, et al. Occult hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinaemia. *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10, 455–459.
15. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, Leoni M, Del Vecchio S, Mazzilli C, Antonelli G, Bonomo L. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood.* 1997 Nov 15;90(10):3865-73.
16. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal 414 antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with 415 an anti-CD20. *Blood* 2003;101:3818–26.
17. 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.
18. Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A, Pulvirenti F, Zaramella M, Monti M, et al. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Autoimmun Rev* 2011;10:714-9.
19. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, et al. Rituximab plus Peg- interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010;116:326–34.