

# Interferone pegilato, ribavirina e frequente terapia di supporto con fattori di crescita. Quale patogenesi per una grave psoriasi che complica il trattamento dell'epatite cronica da HCV?

Caso clinico

Roberto Manfredi<sup>1</sup>

## Abstract

One of the most effective treatments for HCV and HBV infection is the combination of pegylated IFN- $\alpha$  and ribavirin. However, both IFN- $\alpha$  and ribavirin can induce hematologic toxicity, which can compromise treatment adherence and dose maintenance and could, therefore, influence outcomes. Hematopoietic growth factors (e.g. filgrastim) can provide significant benefits in the treatment of this toxicity, but they can also exacerbate cutaneous psoriasis.

We report a case of a 54-year-old woman with chronic, progressive hepatitis C, treated with long-term pegylated interferon plus ribavirin, associated with multiple cycles of filgrastim for a severe, recurring granulocytopenia. The patient developed an extensive and severe psoriasis, which improved only after specific treatment with cyclosporin. The case highlights the importance of treatment adherence and dose maintenance to obtain a sustained virologic response, and underlines the difficulties of the management of this disease when side effects, such as hematologic toxicity and psoriasis, are present.

**Keywords:** chronic HCV infection, peginterferon, ribavirin, filgrastim, adverse events, psoriasis, cyclosporin

*Pegylated interferon, ribavirin, and frequent supportive therapy with growth factors. Which pathogenesis for a severe psoriasis complicating the treatment of chronic HCV hepatitis? CMI 2009; 3(4): 161-169*

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento, e delle Malattie Nefrologiche, "Alma Mater Studiorum" Università degli Studi di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

## INTRODUZIONE

Com'è noto da molti anni, l'epatite cronica da virus HCV ha un decorso spesso progressivo, che porta a seri danni epatici (ivi compresi cirrosi epatica, scompenso epatico ed epatocarcinoma), nonché a multiformi patologie sistemiche immunomediate connesse all'infezione da HCV. Le più recenti formulazioni di interferone (interferone pegilato), in associazione con specifici farmaci antivirali per questo virus a RNA (*in primis*, ribavirina), hanno inciso in misura altamente significativa sulla storia naturale dell'infezione cronica da HCV, portando a una completa guarigione in un numero relativamente alto di casi, o quanto meno riducendo e rallentando significativamen-

### Perché descriviamo questo caso?

L'epatopatia HCV è una patologia estremamente diffusa, gravata da elevati indici di cronicizzazione, che tende a evolvere verso una malattia epatica progressiva dalla prognosi frequentemente sfavorevole. Scopo del presente contributo è descrivere un caso infrequente di sviluppo di una severa, estesa forma di psoriasi cutanea in una paziente monoinfetta con HCV, che ha sviluppato per la prima volta questa importante complicazione in corso di trattamento con interferone pegilato e ribavirina, supportati dal frequente ricorso a fattori di crescita per i granulociti neutrofilici (*filgrastim*)

**Corresponding author**  
Prof. Roberto Manfredi  
e-mail: roberto.manfredi@unibo.it

te la progressione di malattia verso le fasi di epatopatia terminale, così come verso la cirrosi epatica franca, e le complicazioni neoplastiche epatiche [1,2].

Sebbene abbiano ampiamente contribuito a incrementare la proporzione di pazienti con risposta virologica e clinica sostenuta (mantenuta nel tempo), le attuali dosi consigliate di peg-interferone e di ribavirina sono gravate con elevata frequenza da seri e talora intensi eventi indesiderati [1,3,4]. La mielotossicità rappresenta il motivo più comune di riduzione della posologia dei farmaci e/o del ricorso a terapie di supporto mirate a mantenere una conta leucocitaria, eritrocitaria e piastrinica sufficienti, e a evitare interruzioni della terapia antivirale o somministrazione dei farmaci a dosaggio ridotto per lunghi periodi, tutte condizioni che notoriamente influenzano in misura negativa l'esito finale della terapia antivirale dell'epatite cronica da HCV. Inoltre, in sottogruppi di popolazione particolari, come quello composto da pazienti coinfecti con il virus HIV, i principali predittori di tossicità ematologica conseguente all'uso di peg-interferone e ribavirina per la terapia di una concomitante epatopatia cronica da HCV sembrano essere rappresentati dalla somministrazione concomitante dell'antiretrovirale zidovudina (AZT), dalla compresenza di una malattia epatica avanzata (cirrosi), da un ridotto peso corporeo, e da livelli di emoglobina al *baseline* inferiori a 14 g/dl [4]; tali dati necessitano tuttavia di ulteriori conferme derivanti da ampie esperienze condotte su soggetti monoinfecti con il solo virus HCV.

A causa di tali rischi di tossicità [3,5], fin dal 2005 le linee guida e le raccomandazioni di esperti sono state indirizzate a trattare le complicazioni ematologiche più frequenti conseguenti al trattamento dell'epatite C [6]; le indicazioni prevedono:

- un più rapido e "aggressivo" ricorso a specifici fattori di crescita ematopoietici (es. eritropoietina in caso di anemia, e *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* o filgrastim per la neutropenia);
- l'utilizzo di farmaci antidepressivi e ansiolitici per la gestione di alcuni disturbi neuropsichici [3];
- la prosecuzione della terapia anti-HCV possibilmente mantenuta a posologia adeguata [3,7,8].

Queste indicazioni mirano a massimizzare l'aderenza alla terapia, a prevenire le riduzioni di dosaggio degli antivirali, a migliorare gli indici di qualità di vita, e a incrementare

il numero dei soggetti in grado di portare a termine il ciclo terapeutico con peg-interferone e ribavirina mantenendo i dosaggi più efficaci. In questo processo assistenziale, assumono una rilevante importanza una serie di implicazioni, ivi inclusi aspetti di tipo farmacoeconomico e regolatorio, poiché dati da studi randomizzati sull'impiego di fattori di crescita a diversi dosaggi e con diversi ritmi di somministrazione sono finora scarsi, e, soprattutto, la somministrazione di questi costosi fattori di crescita ematopoietici in pazienti senza malattia epatica avanzata (cioè una franca cirrosi epatica), continua a essere effettuata in regime *off label* [3,9].

Nonostante la potente attività delle attuali combinazioni terapeutiche nei confronti dell'infezione cronica da HCV, gruppi selezionati di pazienti (quali soggetti con multiple coinfezioni epatiche, pazienti coinfecti con il virus HIV, e pazienti portatori di alcuni genotipi di virus HCV di più difficile gestione terapeutica, es. genotipi 1 e 4), restano a elevato rischio di ottenere indici di risposta più ridotti, e di essere destinati a una più elevata frequenza di recidive dopo aver completato il ciclo terapeutico. Conseguentemente, il ri-trattamento con i farmaci attualmente a disposizione, o l'attesa di ulteriori risorse terapeutiche [2], sono, ad oggi, le soluzioni per i pazienti classificati come *non-responder* o *relapser*. Infine, l'ottimizzazione della relazione medico-paziente può contribuire in misura significativa al buon esito di un trattamento impegnativo, quale quello per l'epatite cronica da HCV, e può giocare un ruolo cruciale nel far superare la maggior parte degli eventi avversi di natura psicosomatica e la necessità di sottoporsi a svariati controlli clinici e di laboratorio, e la frequente somministrazione di numerosi farmaci orali e parenterali, ivi compresi quelli indicati di volta in volta per la correzione e il controllo degli effetti indesiderati che derivano dai protocolli stessi di terapia anti-HCV [9,10].

Scopo del presente contributo è descrivere un caso infrequente di sviluppo di una severa, estesa forma di psoriasi cutanea in una paziente monoinfecta con HCV, che ha presentato per la prima volta questa importante complicazione in corso di trattamento con interferone pegilato e ribavirina. Il trattamento era inoltre supportato dal ricorso a fattori di crescita per i granulociti neutrofilici (filgrastim), al fine di recuperare i recidivanti episodi di neutropenia indotta dalla terapia antivirale e di mantenere posologie efficaci

di ambedue gli antivirali. Ciò perché la paziente aveva già manifestato episodi di fallimento di precedenti tentativi terapeutici anti-HCV e soffriva di un'epatopatia cronica a evoluzione cirrogena.

Il caso clinico viene discusso sulla base delle evidenze di letteratura disponibili, che riportano una ridotta incidenza di casi di psoriasi occorsi o esacerbati in soggetti affetti da epatopatie virali croniche (sia da virus HCV, sia da virus HBV) in trattamento con regimi antivirali specifici, con o senza l'aggiunta di fattori di crescita ematopoietici. Nel caso qui descritto la somministrazione concomitante di peg-interferone e ribavirina per il trattamento dell'epatopatia cronica da HCV e il ripetuto e prolungato ricorso all'impiego di filgrastim per la correzione della neutropenia, non consentono di individuare le specifiche responsabilità patogenetiche dei singoli composti nello sviluppo della grave forma di psoriasi che ha complicato il decorso clinico della paziente.

## CASO CLINICO

La paziente (54 anni al momento della nostra osservazione) aveva ricevuto nel passato molteplici trasfusioni di sangue ed emoderivati. A 47 anni, dopo un riscontro occasionale di persistenti alterazioni delle transaminasi sieriche e un primo esame sierologico risultato positivo per anticorpi anti-HCV, le era stata diagnosticata un'infezione cronica da HCV. L'anamnesi personale e familiare risultavano negative per psoriasi, e non coesistevano condizioni patologiche o iatrogene di immunodepressione.

Due anni più tardi, una biopsia epatica che portava a un esame istopatologico proprio di un'epatopatia cronica aggressiva, e la concomitanza di elevati livelli plasmatici di HCV-RNA, suggerivano l'inizio di un primo ciclo terapeutico condotto con l'associazione interferone alfa più ribavirina, ciclo interrotto dopo quattro mesi, per lo più a causa del manifestarsi di leucopenia grave e ricorrente. Un anno più tardi, nonostante il riscontro di indici di citolisi epatica relativamente più contenuti (GOT = 42 U/l, GPT = 45 U/l), la replicazione del virus HCV era ancora elevata ( $1.620 \times 10^3$  copie/ml), ma il test genotipico dimostrava un genotipo 1b di HCV (che notoriamente presenta indici di risposta meno favorevoli di altri).

Si optava pertanto per un periodico monitoraggio clinico, laboratoristico e ultrasonografico addominale.

Venti mesi dopo, la disponibilità delle formulazioni di interferone pegilato consentì di tentare un nuovo ciclo terapeutico anti-HCV, praticato con interferone pegilato alfa-2a 180 µg/settimana sc, in associazione a ribavirina 800 mg/die per os. Nonostante molteplici, ripetuti episodi di significativa neutropenia e trombocitopenia, manifestatisi già nel corso del primo mese di trattamento (con un *nadir* della conta assoluta dei neutrofilari ripetutamente inferiore a 750 cellule/µl), che accompagnavano il follow-up della paziente durante l'intero ciclo di terapia anti-HCV e portavano a frequenti aggiustamenti (riduzioni) di dosaggio e soprattutto alla somministrazione ripetuta di cicli di 2-5 giorni di filgrastim sc allo scopo di correggere la granulocitopenia, veniva raggiunto un *virological success*, come evidenziato da livelli non rilevabili di HCV-RNA dopo tre mesi (valore mantenuto in seguito), e da indici di citolisi epatica che raggiungevano e si mantenevano nell'ambito dei normali limiti di laboratorio. Dopo il sesto mese di terapia, a causa della persistenza di mielotossicità, si decise di ridurre il dosaggio di peg-interferone a 135 µg alla settimana, mentre la posologia di ribavirina venne stabilmente aggiustata a 600 mg/die. Nonostante tali riduzioni di dosaggio, si rendevano spesso necessari ulteriori e molteplici cicli terapeutici con filgrastim (di 2-3 giorni di durata ciascuno) per la correzione della persistente neutropenia (es. quando la conta assoluta dei neutrofilari risultava inferiore a 750 cellule/µl).

Benché il ciclo di 12 mesi di interferone pegilato e ribavirina fosse stato completato con successo, a soli tre mesi di distanza la paziente presentò una recidiva virologica, espressa dall'incremento degli indici di replicazione di HCV ( $2.475 \times 10^3$  copie/ml), associata a nuovo rialzo degli indici di citolisi epatica (GOT = 70 U/l, GPT = 86 U/l), mentre l'esame emocromocitometrico si manteneva nella norma. Dopo la ricaduta, la donna continuò i monitoraggi clinici e laboratoristici periodici che, a distanza di 15 mesi dal termine del ciclo terapeutico antivirale, mostravano indici replicativi di HCV persistentemente elevati (HCV-RNA plasmatico =  $1.950 \times 10^3$  copie/ml), e transaminasi ancora alterate (GOT = 63 U/l, GPT = 63 U/l). Sette mesi più tardi, previa biopsia epatica, fu realizzato un nuovo studio istopatologico, che evidenziava una progressione verso una cirrosi epatica di grado moderato-severo (*score* di Knodell pari a 11),

valutata come franco peggioramento rispetto all'esame istopatologico risalente a circa quattro anni prima.

A causa del decorso clinico-patologico sfavorevole, e nonostante la presenza di una malattia cronica da HCV di genotipo 1, che aveva recidivato dopo 12 mesi di apparente e momentanea risposta al trattamento, sette mesi dopo veniva concordato con la paziente un nuovo tentativo terapeutico con gli stessi farmaci già impiegati in precedenza: interferone pegilato alfa-2a 180 µg/settimana sc, più ribavirina 1.000 mg/die. Ancora una volta, fin dalle prime settimane di terapia comparvero sia trombocitopenia (peraltro mai associata a segni di sanguinamento), sia, soprattutto, granulocitopenia. Quest'ultima, per gravità e tendenza a recidivare, richiedeva ripetuti cicli di fattore di crescita granulocitario (filgrastim sc alla dose di 300 µg 2-3 giorni ogni due settimane nei primi tre mesi, fino a dosaggi di 300 µg due volte alla settimana, praticati a partire dal quarto mese di terapia anti-HCV, al fine di mantenere per quanto possibile inalterato il dosaggio pieno di peg-interferone e di ribavirina, i quali a loro volta agivano efficacemente e rapidamente sull'attività replicativa di HCV (HCV-RNA = 675-956 copie/ml), e sulle transaminasi sieriche (GOT = 56-61 U/l, GPT = 43-76 U/l), sebbene nel corso di questo ciclo terapeutico non si raggiungessero né una completa negativizzazione della viremia di HCV, né una completa normalizzazione degli indicatori di citolisi epatica.

All'inizio del quinto mese di terapia di associazione con peg-interferone e ribavirina (con frequente supporto di brevi cicli di filgrastim sc), facevano la loro comparsa numerose lesioni a forma di placche eritemato-desquamative, associate a moderato prurito, localizzate inizialmente al cuoio capelluto, dove venivano trattate con applicazioni locali di betametasona, con scarsa risposta clinica.

Entrando nel sesto mese di terapia antivirale per HCV, e ancora in assenza di una completa risposta virologica e degli indici di citolisi epatica, si manifestava un franco peggioramento delle lesioni cutanee a placche, che si estendevano rapidamente coinvolgendo il 75% della superficie cutanea, e richiedendo consulenze dermatologiche e biopsie cutanee, che confermavano, attraverso l'esame istologico, una grave forma di psoriasi. Un mese più tardi, nonostante la terapia con interferone pegilato e ribavirina fosse stata interrotta al settimo mese del ci-

clo terapeutico, si rendeva ancora necessario somministrare filgrastim sc (300 µg, tre volte alla settimana), al fine di preparare la paziente a ricevere una terapia sistemica con ciclosporina, in quanto la granulocitopenia tendeva a persistere, come testimoniato da una conta assoluta di neutrofilii persistentemente inferiore a 750 cellule/µl. In attesa della somministrazione di ciclosporina, e in corso di terapia di recupero con filgrastim, si presentava un ulteriore, significativo aggravamento del quadro psoriasico, che non rispondeva ad alcun trattamento locale e topico. Anche una terapia corticosteroidica sistemica praticata temporaneamente (per due settimane) otteneva soltanto benefici limitati e molto transitori (agendo per lo più sul sintomo prurito), mentre si assisteva a un severo peggioramento delle lesioni cutanee disseminate (che coinvolgevano viso e capo, tronco, gomiti e arti, per un'estensione superiore al 75% della superficie corporea), subito dopo la sospensione della terapia steroidea. Soltanto la somministrazione di ciclosporina a dosaggio pieno (400 mg/die, successivamente ridotto a 250 mg/die, per 6 giorni alla settimana), riusciva per la prima volta a ottenere una parziale remissione della psoriasi sistemica della paziente, che al terzo mese di follow-up era ancora caratterizzata da gravi manifestazioni cutanee disseminate, in assenza comunque di ulteriori complicazioni. Nel frattempo, purtroppo, la concomitante epatopatia cronica da HCV non arrestava la sua evoluzione sfavorevole verso una franca forma di cirrosi epatica.

## DISCUSSIONE

Negli ultimi due decenni l'interferone, nelle sue varie forme, ha rappresentato un presidio ampiamente prescritto nella terapia sistemica delle epatiti croniche, di alcune neoplasie e di numerose altre condizioni patologiche. Secchezza della cute, prurito, e soprattutto caduta temporanea dei capelli sono eventi indesiderati della sfera dermatologica ben noti nei soggetti sottoposti a terapia interferonica.

Per quanto concerne specificamente l'insorgenza o la slatentizzazione di psoriasi, i primi aneddotici report di letteratura di una possibile induzione o aggravamento di tale patologia dermatologica sono giunti alla nostra attenzione a partire dai primi anni '90 (1993-1997) [11-19], epoca in cui l'interferone alfa non pegilato rappresenta-

va il composto di più largo impiego anche rispetto ad altri interferoni. In particolare veniva ampiamente somministrato nella terapia delle epatiti virali croniche da HBV e da HCV. Dai casi riportati in letteratura sembra che l'eziologia della concomitante infezione cronica epatica B o C non giochi un ruolo nel provocare o nel riesacerbare la psoriasi, e che il ruolo dell'interferone di per sé sia ampiamente preponderante, quando confrontato con quello di altri farmaci, come ribavirina (antivirale ampiamente somministrato ai pazienti con infezione cronica da HCV negli anni successivi; non sono riportati in letteratura casi di psoriasi apparentemente insorti in corso di trattamento con la sola ribavirina) [11-19]. Alla metà degli anni '90, alcuni Autori hanno ipotizzato possibili reazioni autoimmuni come elemento patogenetico di supporto della comparsa o della slatentizzazione della psoriasi in soggetti con epatite virale cronica trattata con interferone e derivati [14], mentre alcune forme di psoriasi complicate da artrite (artropatia psoriasica) sono state attribuite a un'associazione diretta tra la somministrazione di interferone alfa e lo sviluppo di casi di artriti sieronegative [15-18]. In un caso particolare, un'oligoartrite associata a sacro-ileite sieronegativa, risultata negativa anche alla ricerca degli specifici antigeni HLA, era complicata anche da coinvolgimento del rachide [18].

Negli anni successivi (2000-2007) sono stati pubblicati altri report nella letteratura internazionale [20-26]; tutti vedevano coinvolti pazienti in trattamento per un'epatite cronica da HCV con interferone o con interferone pegilato più ribavirina, ed erano caratterizzati da un'evoluzione differente dopo interruzione della terapia ed eventuale *rechallenge* con gli stessi farmaci (ovvero, talora risoluzione della psoriasi dopo discontinuazione della terapia per l'epatite cronica da HCV, e più frequente riesacerbazione a seguito di un'eventuale *rechallenge* effettuato con i medesimi farmaci). Alcuni degli Autori di questi ultimi lavori hanno riconosciuto un simile potenziale anche per i derivati pegilati degli stessi interferoni, co-somministrati con ribavirina [22,24-26]; nella maggior parte dei questi episodi, la psoriasi migliorava o guariva a seguito dell'interruzione della terapia specifica anti-HCV, sebbene il decorso dell'epatite virale cronica risultasse per lo più sfavorevole, salvo in un caso [25], principalmente a causa della precoce comparsa delle lesioni cutanee psoriasiche, e della conseguente necessità di interrom-

pere prematuramente l'intero trattamento con interferone-ribavirina, ben prima del completamento del ciclo terapeutico.

Dal punto di vista patogenetico, a differenza di altri Autori che hanno invocato potenziali meccanismi immuno-mediati (anche nei casi in cui, insieme a una riesacerbazione di psoriasi, interveniva un *pioderma gangrenosum*) [26], Yamamoto e collaboratori già nel 1995 avanzarono l'ipotesi che la stessa infezione cronica da HCV, ancora non sottoposta a trattamento specifico, possa essere implicata nell'agire da *trigger* della comparsa e/o della slatentizzazione della psoriasi, attraverso alcuni ipotetici meccanismi patogenetici immunomediati innescati dall'HCV stesso [27], limitando in tal modo il presunto nesso causale con la somministrazione di interferone e di altri antivirali. D'altro canto, nello stesso anno e sulla stessa rivista scientifica (*Acta Dermo-Venereologica*), Rahamimov e colleghi affermavano che una pregressa diagnosi di psoriasi non era da considerare una controindicazione per la terapia interferonica in corso di epatopatia cronica da HCV [28], contribuendo in tal modo a rendere ancor meno certi i nessi epidemiologici, patogenetici e clinici tra queste evenienze patologiche nella comune pratica clinica, e sottolineando indirettamente la stringente necessità di compiere ulteriori ricerche in tale campo, che ancora presenta numerose questioni rimaste prive di risposte. D'altra parte, un ulteriore, singolo *case report* pubblicato nello stesso anno, sottolineava il ruolo dell'interferone pegilato alfa-2b nell'indurre un'estesa psoriasi *de novo*, insorta dopo le prime quattro settimane di trattamento di un'epatite cronica da HBV (non da HCV) [29]. In quest'ultimo episodio, la psoriasi scompariva definitivamente dopo l'interruzione del trattamento, cosicché il ruolo giocato dal peg-interferone di per sé sembrava superare quello dell'epatopatia cronica virale di base nel condizionare la comparsa di questa seria affezione dermatologica. Un caso analogo era stato osservato un anno prima: una ragazza di 10 anni, trattata con interferone alfa-2a per un'epatite cronica da HBV, aveva manifestato la comparsa contemporanea di psoriasi e di vitiligine, che in tale caso non erano regredite dopo l'interruzione del trattamento interferonico [30].

A complicare ulteriormente questi elementi eziologici e patogenetici, resta da considerare con la massima attenzione il ruolo dei fattori di crescita ricombinanti, e in particolare di quello più largamente usa-

to in questo campo, nonché nella paziente da noi descritta, ossia il *recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (HuG-CSF). Infatti, sebbene due *report* di letteratura abbiano descritto casi aneddotici di pazienti neoplastici che hanno sofferto di forme di psoriasi estese e complicate, o casi di esacerbazione di psoriasi pustolosa palmo-plantare intervenuti dopo la somministrazione di trattamenti a base di rHuG-CSF (filgrastim o lenograstim) [31,32], c'è un'evidenza contrastante pubblicata da Hino e colleghi, che hanno osservato addirittura un'attività apparentemente favorevole di filgrastim su un caso inveterato di pustolosi palmo-plantare, probabilmente attribuibile anche alla concomitante correzione della conta dei leucociti e dei granulociti, indotta dallo stesso fattore di crescita [33]. Nei soggetti affetti da un'epatopatia virale cronica, la comparsa, la slatentizzazione, o un apparente peggioramento di un quadro clinico di psoriasi in pazienti trattati contemporaneamente o a cicli con peg-interferone associato a ribavirina e spesso a fattori di crescita leucocitari ricombinanti, resta a nostro avviso un evento di interpretazione patogenetica estremamente complessa: da ciò derivano inevitabili perplessità sul versante terapeutico e preventivo.

## CONCLUSIONI E QUESTIONI APERTE

Il caso clinico qui descritto, ancorché rappresenti un'evenienza infrequente, solleva una serie di questioni intriganti e ancora irrisolte in questo campo:

- il ruolo giocato dall'interferone (o dai derivati pegilati dell'interferone) e dall'associazione con ribavirina nella comparsa, nella slatentizzazione, o nella riesacerbazione della psoriasi nelle epatiti virali croniche;
- il ruolo delle epatiti croniche concomitanti (da virus HCV o da virus HBV) in tale contesto;
- gli eventuali rischi di sviluppo o slatentizzazione di psoriasi in soggetti sottoposti a terapia interferonica per un ampio spettro di patologie diverse dalle epatiti virali croniche;
- l'intervallo temporale che precede la comparsa di tale complicanza dermatologica;
- l'esistenza di indicatori di intensità, durata, e tendenza alla risoluzione di questa

potenzialmente grave affezione cutanea e sistemica una volta sospesa la terapia interferonica;

- la valutazione del rapporto costo/beneficio per decidere se e come sottoporre a trattamento specifico pazienti con epatite virale cronica evolutiva con anamnesi personale o familiare di psoriasi;
- l'eventuale ruolo patogenetico e clinico connesso all'aggiunta in terapia di fattori di crescita ricombinanti (es. filgrastim nel caso descritto);
- il *management* complessivo, sia dermatologico, sia epatologico, di questi pazienti del tutto peculiari.

Sulla base della letteratura scientifica finora disponibile (che al momento si fonda per lo più su casi singoli, aneddotici, descritti retrospettivamente), sembra fortemente necessario il ricorso a studi approfonditi al fine di chiarire e sistematizzare la frequenza, le caratteristiche cliniche, la durata e l'esito dei casi di psoriasi, che insorgono, si slatentizzano, o si riesacerbano in pazienti trattati per epatopatie virali croniche, con attenzione focalizzata anche sulle conseguenze a carico delle malattie epatiche stesse e del loro trattamento. Nuove conoscenze patogenetiche possono significativamente tradursi, sul versante assistenziale, in tangibili proposte per la prevenzione e la gestione complessiva di queste complicazioni dermatologiche acute o invalidanti, di cui si attende un inevitabile incremento di incidenza complessiva, parallelamente all'incremento delle indicazioni all'uso terapeutico degli interferoni (pegilati e non), e del numero dei soggetti con epatopatie croniche esposti a peg-interferone, ad altri agenti antivirali, e a fattori di crescita ricombinanti (filgrastim, lenograstim e simili).

Riguardo il *management* della psoriasi in questi particolari pazienti, gli specialisti dermatologi devono essere coinvolti quanto più precocemente possibile al fine di [34]:

- individuare fattori di rischio nel singolo paziente, di ottenere una diagnosi precoce (possibilmente associata a conferma istopatologica);
- prendere in considerazione eventuali diagnosi differenziali in pazienti con infezione cronica da HCV che ricevono terapie farmacologiche multiple e hanno frequenti co-morbidità (es. infezione da HIV);
- di controllare periodicamente tali soggetti in corso di trattamento e nel tempo.

Secondo le evidenze al momento disponibili, anche nei pazienti con infezione da

HCV risultati affetti da una psoriasi di nuova diagnosi o con una riasacerbazione di malattia psoriasica, in caso di mancata risposta alle terapie locali e topiche, ciclosporina sembra un trattamento adeguato, sebbene con tempi e modalità di somministrazione che vanno individualizzati su ciascun singolo paziente, caso di malattia, e sua evoluzione, come recentemente commentato da Imafuku e colleghi [35]: la terapia con ciclosporina, come nel caso da noi presentato, è in genere efficace e ben tollerata, in confronto con un trattamento steroideo sistemico. In ogni caso, anche i composti di nuova generazione (quali

etanercept) appaiono promettenti in un prossimo futuro, poiché agiscono sulla componente attivata del *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), che sembra presentare un ruolo rilevante nella patogenesi e nella clinica della stessa malattia cronica da HCV complicata da psoriasi [36]. Recentemente, un uomo con coinfezione da HCV e da HIV, che presentava un'artropatia psoriasica risultata refrattaria a ciclosporina A e a metotrexate, è stato trattato con successo con etanercept, molecola che sta guadagnando un forte razionale per una gestione clinica efficace di queste associazioni patologiche [36].

### *Punti chiave*

- *L'epatopatia HCV è una patologia estremamente diffusa, gravata da elevati indici di cronicizzazione, e di evoluzione verso una malattia epatica progressiva dalla prognosi frequentemente sfavorevole (cirrosi epatica, epatocarcinoma)*
- *L'introduzione delle formulazioni pegilate degli interferoni, unitamente all'impiego di una terapia antivirale specifica (ribavirina), ha radicalmente migliorato le aspettative terapeutiche di tali pazienti che, se trattati con dosaggi appropriati e mantenuti nel tempo, possono eradicare l'infezione in una proporzione di casi fino ad alcuni anni fa inimmaginabile*
- *L'interferone, come immunomodulatore, è notoriamente in grado di innescare patologie immuno-mediate e autoimmuni (es. tiroiditi)*
- *La stessa epatopatia cronica da HCV è gravata da un'elevata frequenza di complicazioni immunomediate (es. crioglobulinemia)*
- *L'interferone nelle sue diverse formulazioni sta espandendo le sue indicazioni terapeutiche in diverse aree della medicina, e sarà di necessità un farmaco di impiego sempre più frequente*
- *La psoriasi (frequente patologia dermatologica) può essere innescata, slatentizzata, o riasacerbata dalla somministrazione di interferone nelle sue diverse formulazioni*
- *Anche altri farmaci, tra cui i fattori di crescita di frequente impiego nei pazienti con mielotossicità indotta dalla stessa terapia interferonica, si sono dimostrati coinvolti nell'induzione o nella riasacerbazione di gravi forme di psoriasi*
- *Le difficoltà di trattamento di una psoriasi insorta in corso di trattamento interferonico, antivirale, spesso supportato dalla somministrazione di fattori di crescita, possono essere notevoli, e spesso si impone l'interruzione della terapia interferonica o anche solo la sua riduzione di posologia, con inevitabili conseguenze sfavorevoli sul trattamento della malattia di base (epatite cronica da HCV, nel nostro caso)*
- *Un'adeguata anamnesi personale e familiare relativamente ad antecedenti di psoriasi, deve essere condotta in ogni paziente candidato alla terapia interferonica, soprattutto se affetto da epatopatia cronica da HCV*
- *La collaborazione tra internista, epatologo, infettivologo, e dermatologo, è indispensabile per un rapido inquadramento diagnostico e terapeutico, e per la gestione delle complesse interrelazioni tra le patologie in causa e i relativi trattamenti farmacologici*
- *Sul versante dermatologico, nei casi non responsivi a terapie topiche e locali, anche la ciclosporina può sortire un ruolo efficace, ivi compresi i pazienti con epatopatia cronica HCV-correlata sottoposti a terapia con interferone*

## BIBLIOGRAFIA

1. Simin M, Brok J, Stimac D, Gluud C, Gluud LL. Cochrane systematic review: pegylated interferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1153-62
2. Degertein B, Lok AS. Update on viral hepatitis: 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 306-11
3. Thevenot T, Di Martino V, Lunel-Fabiani F, Venlemmens C, Becker MC, Bronowicki JP et al. Complementary treatments of chronic viral hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 197-214
4. Dentale N, Manfredi R. Therapeutic use of interferons and their toxicity. Focus on peripheral neuropathy. *Recenti Prog Med* 2007; 98: 329-34
5. Mira JA, López-Cortés LF, Merino D, Arizcorreta-Yarza A, Rivero A, Collado A et al. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2007; 12: 1225-35
6. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 601-16
7. Curry MP, Afdhal NH. Use of growth factors with antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 439-51
8. Collantes RS, Younossi ZM. The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (Suppl. 1): S9-S13
9. Manfredi R, Sabbatani S. Multiple, repeated filgrastim treatment cycles to recover severe, recurring pegylated interferon-related neutropenia. *Hepatology* 2007; 54: 1-4
10. Mulhall BP, Younossi Z. Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (Suppl. 1): S23-S27
11. Pauluzzi P, Kokelj F, Perkan V, Pozzato G, Moretti M. Psoriasis exacerbation induced by interferon-alpha. Report of two cases. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 395
12. Garcia-Lora E, Tercedor J, Massare E, López-Nevot MA, Skiljo M, Garcia-Mellado V. Interferon-induced psoriasis in a patient with chronic hepatitis C. *Dermatology* 1993; 187: 280
13. Cervoni JP, Sarfaty L, Picard O, Imbert JC, Poupon R. The treatment of hepatitis B and C with interferon-alpha can induce or aggravate psoriasis. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 324-5
14. Georgetson MJ, Yarze JC, Lalos AT, Webster GF, Martin P. Exacerbation of psoriasis due to interferon-alpha treatment of chronic active hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1756-8
15. Makino Y, Tanaka H, Nakamura K, Fujita M, Akiyama K, Makino I. Arthritis in a patient with psoriasis after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Rheumatol* 1994; 21: 1771-2
16. Piqueras Alcol D, De Diego Lorenzo A, Pérez-Roldán F, Banos-Díaz E, Clemente-Ricote G. Interferon-alpha and development of psoriatic arthropathy. *An Med Intern* 1996; 13: 512-3
17. Wölfer LU, Goerdts S, Schröder K, Zoubulis CC, Orfanos CE. Interferon-alpha-induced psoriasis vulgaris. *Hautartz* 1996; 47: 124-8
18. Lombardini F, Taglione E, Riente L, Pasero G. Psoriatic arthritis with spinal involvement in a patient receiving alpha-interferon for chronic hepatitis C. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 58-60
19. Pellicanò R, Puiatti P, Palmas P, Rizzetto M, Ponzetto A. The exacerbation of psoriasis during treatment with alpha interferon. *Rec Prog Med* 1997; 88: 423
20. Downs AM, Dunnill MG. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clin Experim Dermatol* 2000; 25: 351-2
21. Olivieri I, Padula A, Ciancio G, La Civita L. Psoriatic arthritis and alpha interferon. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 175
22. Kartal ED, Colak H, Ozgunes I, Usluer G. Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C. *Chemotherapy* 2005; 51: 167-9
23. Taylor C, Burns DA, Wiselma MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J* 2000; 76: 365-7
24. González-López MA, González-Vela MC, López-Escobar M, Fernando Val-Bernar J. Pegylated interferon alfa-induced psoriasis. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 358
25. Citro V, Fristachi R, Tarantino G. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon: a case report. *J Med Case Reports* 2007; 1: 86
26. Yurci A, Guven K, Torun E, Gursoy S, Baksol M, Akgun H et al. Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 811-5

27. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Psoriasis and hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 482-3
28. Rahamimov R, Klaus S, Tur-Kaspa R. Psoriasis is not a contraindication for alpha interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 86
29. Ketikoglu I, Karatapanis S, Elefsiniotis I, Kafiri G, Moulakakis A. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 107-9
30. Seçkin D, Durusoy C, Sahin S. Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient treated with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 577-9
31. Yonei T, Watanabe K, Sato T, Yamadori I. Induction of psoriasis by human recombinant granulocyte colony stimulating factor in a patient with small cell lung cancer. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39: 438-41
32. Kurokawa I, Umehara M, Iwai T, Hamanishi S. Exacerbation of palmoplantar pustolosis by granulocyte colony-stimulating factor. *Int J Dermatol* 2005; 44: 529-30
33. Hino M, Yamane T, Kuwaki T, Kono T, Kitagawa S, Tatsumi N. Successful treatment of pustolosis palmaris and plantaris with granulocyte colony stimulating factor in a patient with hereditary neutropenia. *Int J Hematol* 1998; 68: 453-6
34. Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K. Evaluation of psoriatic patients with HCV infection. *J Dermatol* 2005; 32: 769-70
35. Imafuku S, Tashiro A, Furue M. Ciclosporin treatment of psoriasis in a patient with chronic hepatitis C. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1367-9
36. Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, Rarafoulidou A, Boki K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007; 34: 1353-5