

Gestione clinica di uno stato anasarcatico

Francesca Talarico¹, Domenico Galasso²

Abstract

Anasarca is a medical symptom characterized by widespread swelling of the organism due to effusion of fluid into the extracellular space. It is usually caused by either cardiac failure, liver failure or renal failure and requires hospitalization and in-depth investigations. We report a case of a 51-years-old woman, with recent recidivation of cutaneous tumour, hospitalized for basal left pneumonia treated with antibiotic therapy, with regression of the radiological signs but progressive appearance of generalized oedema, whose complex differential diagnostic procedure made evident the presence of crioglobulinemic glomerulopathy and vasculitis in patient with chronic HCV correlated liver disease. The case imposed the careful evaluation of the therapeutic strategy, for the coexistence of autoimmune pathology and of HCV positiveness in patient with recent neoplastic recidivation

Keywords: *anasarca, crioglobulinemic vasculitis, HCV positiveness, immunosuppressive therapy*

Clinical management of anasarca. CMI 2007; 1(3): 95-110

CASO CLINICO

La signora RZ, di anni 51, di professione infermiera, ricoverata nel reparto di Malattie Infettive per focolaio broncopneumonico basale sinistro, veniva trattata con terapia antibiotica ad ampio spettro, con regressione radiologica dell'addensamento polmonare. Durante la degenza, tuttavia, si assisteva alla progressiva slatentizzazione di uno stato anasarcatico non responsivo alla terapia diuretica. Per tale motivo, venivamo contattati dai colleghi infettivologi, con i quali concordavamo l'opportunità di un tempestivo trasferimento presso la Divisione di Medicina Interna, onde completare l'iter diagnostico-terapeutico in ambiente più idoneo alle mutate condizioni cliniche della paziente.

All'ingresso in reparto, l'ammalata si presentava apiretica e tendenzialmente tachi-

cardica, dispnoica e tachipnoica, con rilievo di 23 atti respiratori al minuto. Il decubito preferito era semiortopnoico. L'esame obiettivo generale consentiva di apprezzare l'ab-

Perché descriviamo questo caso?

Per sensibilizzare i medici di famiglia sull'importanza di un'attenta, tempestiva e multidisciplinare valutazione di alcuni segni e sintomi molto diffusi, spesso sottovalutati e ignorati dagli stessi pazienti, quali un fenomeno di Raynaud, modeste artralgie, piccole e transitorie petecchie cutanee, che potrebbero essere premonitori di quadri patologici potenzialmente molto gravi e che potrebbero dunque giovare di una precoce diagnosi e di un attento monitoraggio clinico, con conseguente adeguato trattamento farmacologico

¹ Unità Operativa di Malattie Cardiovascolari, S. Anna Hospital, Catanzaro

² Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, Catanzaro

Corresponding author
Dott.ssa Francesca Talarico
S. Anna Hospital
Viale Pio X, 111
88100 Catanzaro
talarico.francesca@tiscali.it

norme distensione del tessuto sottocutaneo a livello degli arti inferiori, con assottigliamento della cute, che appariva lucente. Il segno della fovea era improntabile fino al terzo distale della coscia, bilateralmente. Sulla superficie estensoria degli arti inferiori erano evidenti lesioni cutanee multiple palpabili di colore rosso vivo, delle dimensioni di circa 5 mm, che non scomparivano alla digitopressione. Erano presenti altresì edema sacrale, palpebrale e distale degli arti superiori, con modica altralgia localizzata alle dita delle mani. Le estremità presentavano un colorito sfumatamente violaceo, mentre le mucose mantenevano un colore rosato, come da subcianosi periferica. I valori emogasanalitici, immediatamente rilevati, non presentavano variazioni di rilievo.

Il polso radiale era ritmico, uguale, simmetrico, con frequenza di 98 bpm. Il fremito vocale tattile e il murmure vescicolare si presentavano ridotti in sede basale bilateralmente; le basi polmonari erano ipoespansibili. Si apprezzava una diminuita intensità dei toni cardiaci che interessava in uguale misura il I e il II tono su tutti i focolai di auscultazione.

La raccolta anamnestica non evidenziava elementi che orientassero nell'immediato le nostre indagini verso una specifica patologia edemigena.

La signora aveva fumato in passato due o tre sigarette al dì e aveva smesso di fumare da circa un anno. Non beveva alcolici se non occasionalmente e in modica quantità. A domicilio non assumeva regolarmente alcuna terapia farmacologica.

Aveva portato a termine due gravidanze, concluse con parti eutocici. Un aborto spontaneo, all'età di 38 anni, era stato seguito da revisione della cavità uterina. Il ciclo mestruale persisteva tuttora regolarmente.

La paziente svolgeva un'attività fisica non regolare ma presente e seguiva un'alimentazione varia, presentando un rapporto peso/altezza normale e assenza di significative variazioni del peso corporeo nella fase precedente il ricovero.

L'alvo era regolare; la minzione fisiologica; la diuresi normale a domicilio. Attualmente in oligo-anuria, con incremento del peso corporeo di circa 10 kg in 2 settimane.

Il padre risultò affetto da ipertensione sistolica isolata, insorta all'età di 70 anni.

La paziente era stata sottoposta all'età di 14 anni a un intervento di tonsillectomia per severa tonsillite recidivante, scarsamente responsiva all'antibiotico-terapia.

All'età di 50 anni, escissione di epiteloma basocellulare non metastatico della regione sovraorbitaria sinistra; a distanza di sei mesi, recidiva della neoformazione nella stessa sede e nuova exeresi chirurgica. Anche in questa occasione non si evidenziavano metastasi ai linfonodi distrettuali né a distanza. I controlli oncologici post-procedura risultavano completamente negativi.

Domande da porre alla paziente

- *Ricorda quando è comparsa per la prima volta la porpora o ha mai rilevato sanguinamenti anomali?*
- *A quando risale la comparsa degli edemi?*
- *Da quanto tempo lamenta artralgie?*
- *Vi è un legame temporale tra le suddette manifestazioni cliniche?*
- *Ha riscontrato, durante esposizione al freddo, pallore a uno o più dita delle mani, con parestesie seguite da dolore e comparsa di colorazione bluastra?*

Dai colleghi infettivologi e dalla stessa paziente apprendevamo che la condizione di edema generalizzato si era instaurata gradualmente, nell'arco di circa quindici giorni. La manifestazione purpurea, verosimilmente, era appena comparsa, non essendo stata rilevata né dai colleghi che l'avevano precedentemente visitata né dalla paziente stessa. La dispnea, insorta da circa venti giorni, non si era attenuata in seguito alla risoluzione radiologica dell'addensamento polmonare basale sinistro, presentando al contrario un andamento ingravescente.

In risposta alle nostre specifiche domande, la signora negava precedenti manifestazioni cliniche di tipo emorragico e ogni forma di sanguinamento anomalo. Negava inoltre di aver mai rilevato turgore o succulenta anomala in qualsiasi regione corporea, né ricordava alcuna pregressa contrazione della diuresi. La signora riferiva modiche artralgie delle mani riscontrabili da alcuni anni, in assenza di segni clinici rilevabili; riferiva inoltre la frequente comparsa di variazioni cromatiche delle dita delle mani, presenti da oltre dieci anni durante esposizione al freddo.

Pertanto la invitavamo a immergere le mani in una bacinella di acqua fredda: assistevamo così a un tipico fenomeno di Raynaud.

Gli esami ematochimici evidenziavano una lieve anemia ipocromica microcitica,

modesta trombocitemia, iperazotemia, iperuricemia, ipercloremia, modesto incremento di AST, ALT e gamma-GT, ipoproteinemia e ipoalbuminemia, con incremento dell'osmolarità plasmatica. L'elettroforesi delle proteine plasmatiche evidenziava incremento di alfa 1 e alfa 2, con decremento relativo della quota beta e gamma. L'iter diagnostico differenziale comprendeva alcuni oncomarkers, anche in considerazione dei dati anamnestici della paziente: CA-125 = 54 U/ml, TPA = 1,29 ng/ml, con negatività degli altri markers.

Si rilevavano inoltre:

- *Mycobacterium tuberculosis* DNA negativo;
- non significatività dei test emocoagulativi;
- negatività degli autoanticorpi (anti-nucleo, anti-muscolo liscio, anti-mitochondrio, ANCA, ENA, anti-DNA, anti-transglutaminasi, anti-LKM);
- funzionalità tiroidea nella norma;
- anti-HCV positivo. Crioglobuline positive con criocrito pari a 0,5%. Ipocomplementemia. Ipofibrinogenemia. Immuno-complessi circolanti 0,58 ng/ml. FR = 8,8 UI/ml. HCV RNA qualitativo positivo, quantitativo 403.000 UI/ml. Genotipo HCV: tipo 1 sottotipo b;
- la tipizzazione tissutale evidenziava l'Ag HLA B35, che presenta prevalenza significativa nei soggetti con crioglobulinemia mista;
- all'esame urine, proteinuria e microematuria. Proteinuria delle 24h > 1.600 mg. Clearance della creatinina = 53 ml/min. Proteinuria di Bence-Jones: Ig kappa = 13,54 mg/l, Ig lambda = 10,04 mg/l, rapporto K/L = 1,35; β_2 -microglobulina negativa; l'esame morfologico delle emazie urinarie era indicativo di microematuria glomerulare;
- la ricerca del sangue occulto nelle feci risultava negativa.

Domande da porsi

- Il focolaio broncopneumonico di recente trattato e la terapia assunta hanno un nesso causale con la successiva evoluzione del quadro clinico?
- Quali sono le condizioni che causano edemi generalizzati?
- Quali sono le condizioni che giustificano la presenza di porpora?

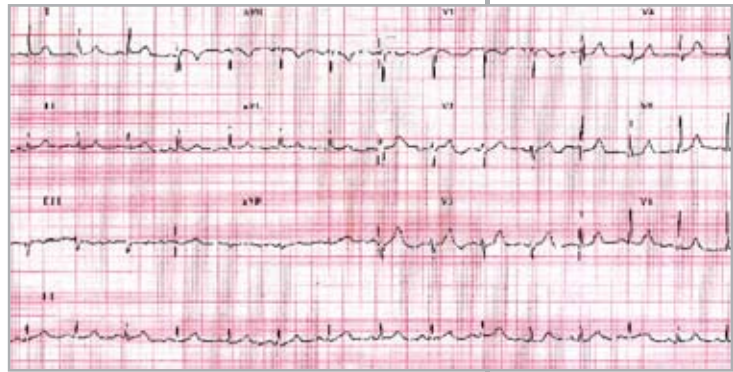


Figura 1
ECG della paziente: nei limiti di norma

- Quali sono le cause di proteinuria?
- Come considerare le artralgie, sia pur moderate, ravvisate alle dita delle mani?
- La coesistenza di sindrome emorragica, edemi generalizzati e artralgie è dovuta a un'unica causa o alla coesistenza di diverse patologie?
- Si tratta di patologia infettiva, infiammatoria, neoplastica, autoimmune e/o iatrogena?
- È presente un fenomeno di Raynaud?
- Può trattarsi di una vasculite ovvero di una forma di connettivite indifferenziata?
- La terapia immunosoppressiva è opportuna in paziente con storia di recidiva neoplastica e con positività di HCV?

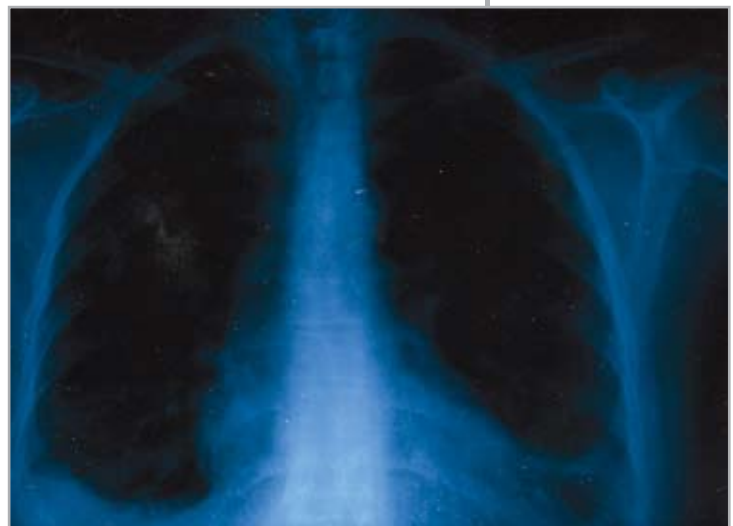


Figura 2
Rx torace: versamento pleurico bilaterale

Il tracciato elettrocardiografico era nei limiti (Figura 1). L'Rx torace evidenziava ombra cardiaca ai limiti alti di norma, con versamento pleurico bilaterale (Figura 2).

All'ecocardiogramma si evidenziava un piccolo spazio ecoprivo anteriore e postero-

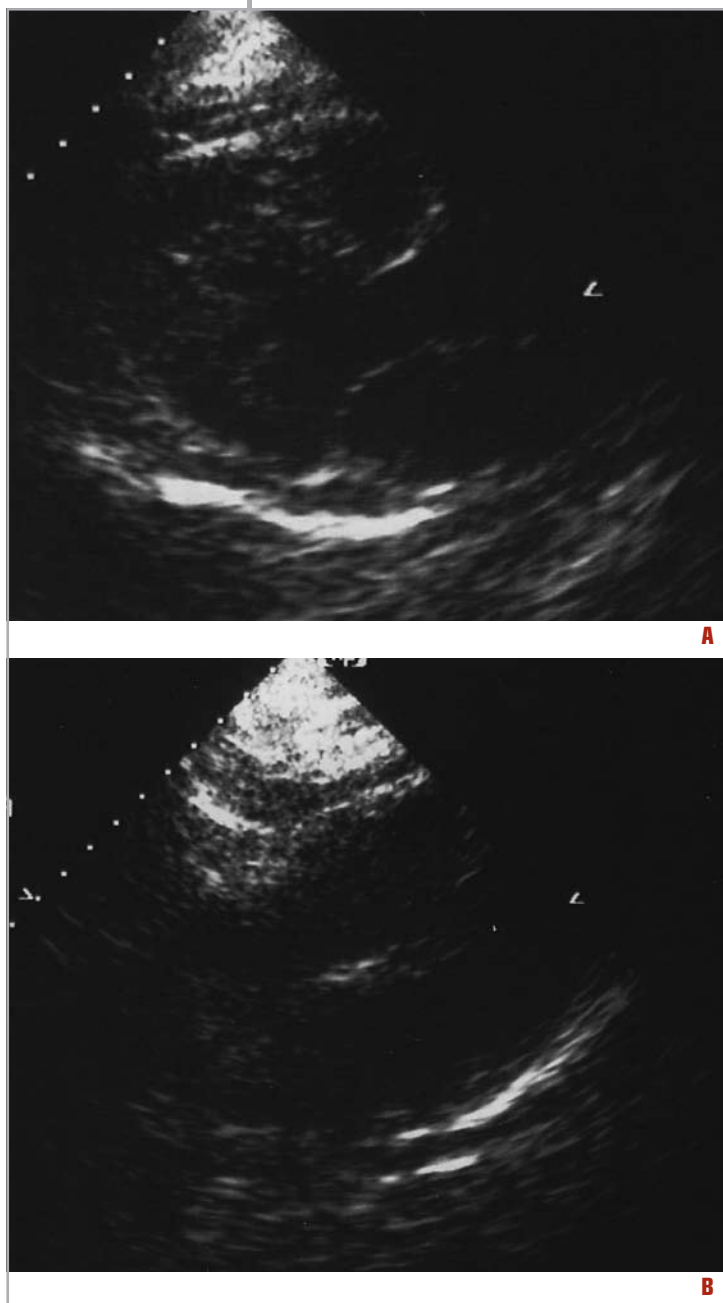


Figura 3 A e B

Ecocardiogramma: piccolo spazio ecoprivo anteriore e posteriore, non tamponante. Assenza di alterazioni dei volumi endocavitari, degli spessori parietali, degli apparati valvolari, della cinesi segmentaria e globale

re, di scarso rilievo emodinamico. Le dimensioni endocavitarie, gli spessori parietali, la cinesi segmentaria e globale biventricolare, la morfologia e la dinamica degli apparati valvolari erano nella norma (Figura 3).

I segni laboratoristici di coinvolgimento epatico e renale imponevano l'esecuzione di un'ecografia addominale, che metteva in rilievo un fegato lievemente ingrandito, a ecopattern finemente disomogeneo, con formazione angiomatosa di 12 mm in corrispondenza del VII segmento (Figura 4A). In sede parailare epatica, venivano evidenziate due formazioni linfonodali omogenee rispettivamente di 18 e 15 mm (Figura 4B

e C). I reni apparivano nei limiti. Non vi era alcun segno di ascite.

La TAC total-body, con e senza mezzo di contrasto, non evidenziava ulteriori reperti (Figura 5).

Veniva eseguita pertanto toracentesi, con drenaggio di 1.500 ml di liquido sieroso, con le caratteristiche del trasudato. L'esame citologico sul liquido pleurico metteva in luce uno scarso materiale cellulare costituito da rare emazie e qualche aggregato di elementi mesoteliali di normale morfologia.

Per il riscontro obiettivo di porpora cutanea a livello della superficie estensoria degli arti inferiori, veniva effettuata una biopsia incisionale cutanea. L'esame istologico evidenziava frammento dermo-epidermico con ipercheratosi lamellare; in sede dermica modesto infiltrato flogistico prevalentemente di tipo plasmacellulare perivascolare (Figura 6).

Nel sospetto di patologia reumatologica, veniva eseguita un'ecografia delle falangi delle mani, che evidenziava un quadro compatibile con osteopenia.

La diagnostica differenziale in un fenomeno di Raynaud prevede l'esecuzione di una videocapillaroscopia che, nel Raynaud primitivo, evidenzia quadri di normalità nelle fasi intercritiche, mentre nel Raynaud secondario, spesso associato a connettivopatia, vengono documentate molteplici anomalie. Nel caso specifico, il quadro videocapillaroscopico era caratterizzato da modeste alterazioni (microemorragie, tortuosità, ectasie laterali, edema perivasale), compatibili con vasculite crioglobulinemica (Figura 7).

Le nostre indagini concludevano per glomerulopatia e vasculite crioglobulinemica in paziente con epatopatia cronica HCV correlata. Veniva istituita terapia con metilprednisolone a boli (1 g/die ev) per tre giorni consecutivi, e successivamente 0,5 mg/kg/die per os, riducendo gradualmente in base alla risposta terapeutica. Veniva associata ciclofosfamide (750 mg ev ogni 7 giorni), nonché la plasmaferesi (una volta ogni tre giorni), con netto miglioramento del quadro clinico (Figura 8).

Venivano programmate biopsia renale ed epatica e terapia specifica con interferone alfa pegilato e ribavirina.

DISCUSSIONE

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) costituisce in tutto il mondo un problema sanitario e sociale di grande rilievo. L'infezione



Figura 4 A-C
 Ecografia addominale della paziente, che evidenzia un fegato lievemente ingrandito, ad ecopattern finemente disomogeneo, con formazione angiomatica di 12 mm in corrispondenza del VII segmento (Figura A a destra); in sede paracoliche epatiche, venivano evidenziate due formazioni linfonodali omogenee rispettivamente di 18 e 15 mm (Figure B e C). Nella figura B si evidenzia ancora il versamento pleurico destro

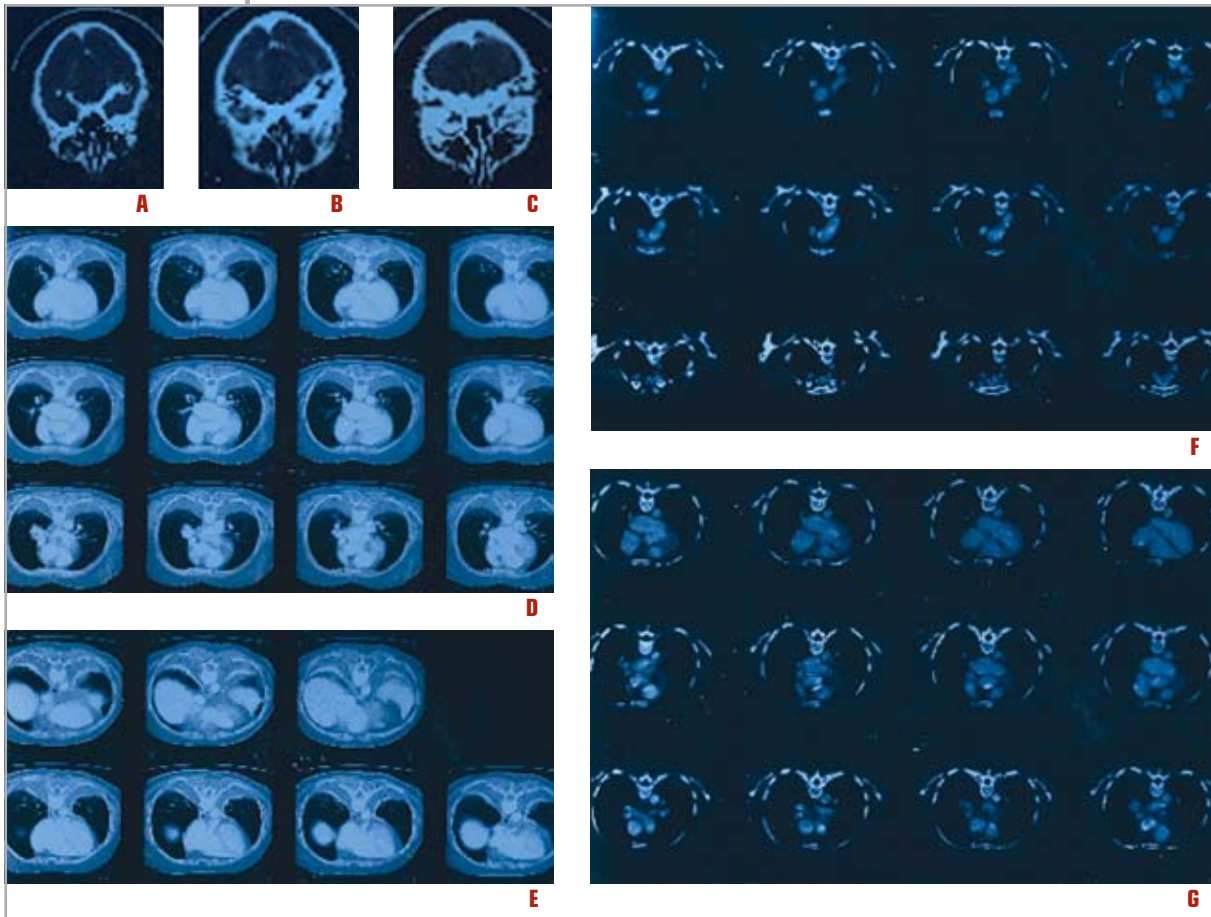


Figura 5 A-G
 Tomografia assiale computerizzata total-body negativa per lesioni macroscopiche, ad eccezione di versamento pleurico bilaterale (E)

ha spiccata tendenza alla cronicizzazione e in molti Paesi l'epatite C rappresenta attualmente la principale causa di insufficienza epatica con indicazione al trapianto.

Il quadro epidemiologico dell'infezione da HCV nella popolazione generale è ampiamente sconosciuto, anche nei Paesi sviluppati. Secondo una stima della *World*

Figura 6
 Esame istologico su biopsia cutanea: in sede dermica, modesto infiltrato flogistico, prevalentemente plasmacellulare perivascolare

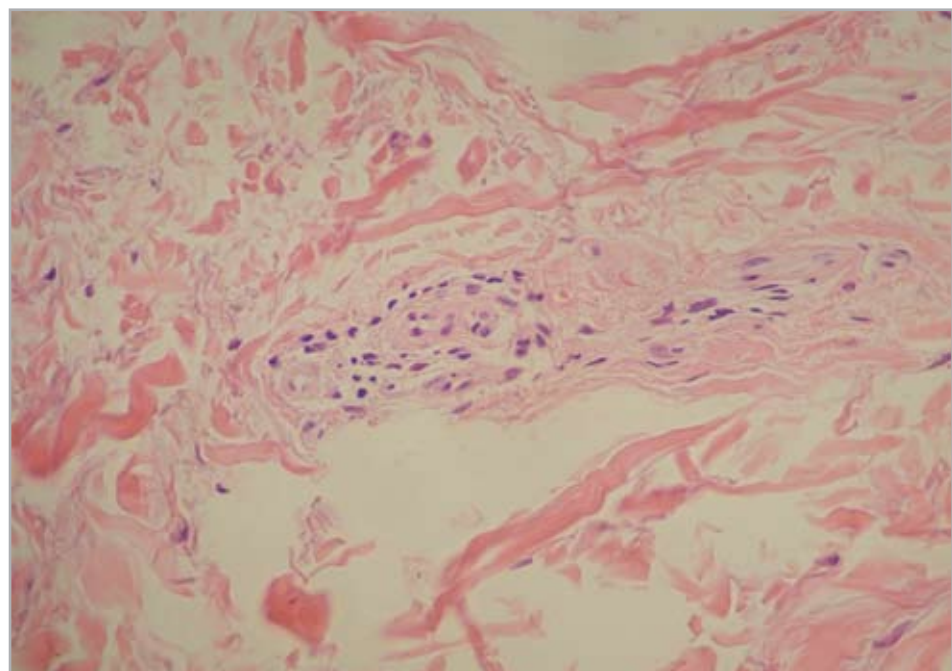




Figura 7
Videocapillaroscopia del letto ungueale: si evidenziano microemorragie e marcato edema perivasale (effetto "flou"), compatibili con vasculite crioglobulinemica

Health Organization, il 3% della popolazione mondiale è stato infettato da HCV. Altri dati, statunitensi, parlano di 200 milioni di pazienti in tutto il mondo: 4,5 milioni negli Stati Uniti e circa 5 milioni nell'Europa occidentale. Numeri più piccoli, dunque, ma effetti ben più preoccupanti, se si considera che il 40% delle cirrosi terminali e il 60% dei carcinomi epatici che si registrano nei Paesi industrializzati è proprio dovuto all'epatite C cronica. A causa dell'epatite C cronica muore un numero di persone quattro volte superiore a quelle uccise dall'AIDS. Va poi tenuto presente che c'è una forte variazione della prevalenza di epatite C all'interno dei sottogruppi di popolazione. Per esempio, tra chi doveva sottoporsi a continue trasfusioni negli anni precedenti l'identificazione del virus o tra i tossicodipendenti che fanno uso di droghe iniettabili, la prevalenza arriva fino al 70% [1].

In Italia, si stima un numero di tossicodipendenti pari a 500.000, dei quali circa 400.000 sarebbero affetti dalla malattia. Per l'HCV, comunque, nel nostro Paese si stima una riduzione dell'incidenza, anche se resta da fronteggiare l'impatto delle malattie cui va e andrà incontro la popolazione già infettata [2].

Un gruppo di ricercatori dell'Università di Genova ha stimato la prevalenza e la distribuzione genotipica del virus HCV in un ampio campione della popolazione italiana. Uno screening per gli anticorpi anti-HCV con i test ELISA e RIBA è stato compiuto

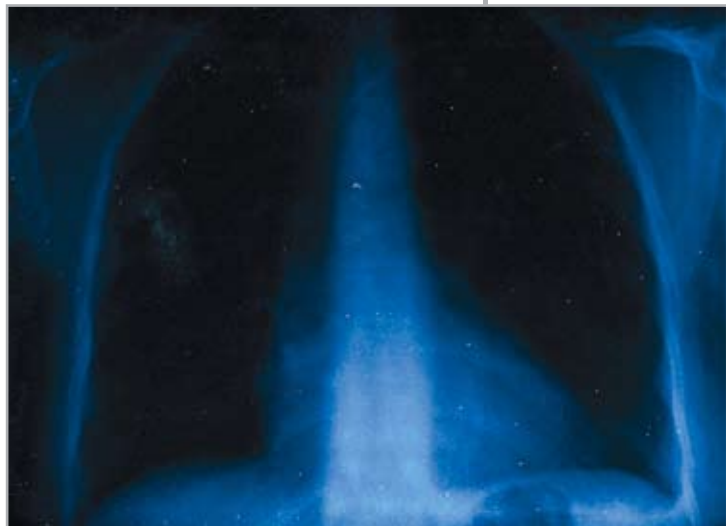


Figura 8
Rx torace post-terapia immunosoppressiva: marcata regressione del versamento pleurico bilaterale

su 3.577 campioni plasmatici. Tra i campioni analizzati, il 2,7% (n = 95) è risultato positivo agli anticorpi anti-HCV. Il genoma è stato sequenziato in 50 campioni plasmatici. La prevalenza aggiustata per età è stata del 4,4%. Il sottotipo 1b (che causa le epatiti più severe, i più alti livelli di viremia ed è il più resistente alla terapia) ha mostrato la più alta prevalenza in tutte le aree geografiche e gruppi di età, seguito dai sottotipi 2c (riscontrato principalmente tra la popolazione più anziana nel Sud d'Italia), 4a/d, 3a (riscontrati esclusivamente tra i soggetti adulti) e 1a. Quanto emerso indica che l'Italia centrale e quella meridionale sono aree iperendemiche. L'alta prevalenza osservata tra gli adulti di

Forme associate	Significativa associazione	Supposta associazione
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome crioglobulinemica mista • Sindrome crioglobulinemica mista incompleta <ul style="list-style-type: none"> • Crioglobuline miste senza sindrome crioglobulinemica mista • Glomerulonefrite membrano-proliferativa • Alveolite-fibrosi polmonare • Poliartrite non erosiva • Produzione di autoanticorpi • Porfiria cutanea tarda 	<ul style="list-style-type: none"> • Epatite autoimmune • Linfoma non-Hodgkin di origine B cellulare • Gammopatie monoclonali 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome secca • Artrite reumatoide • Poliartrite nodosa • Dermato-polimiosite • Fibromialgia • Tiroidite autoimmune • Carcinoma tiroideo • Fibrosi polmonare • Diabete mellito • Osteosclerosi • <i>Lichen planus</i> • Ulcere corneali di Mooren

Tabella I
Patologie HCV-associate. Modificata da [9]

età superiore ai 30 anni è attribuibile, probabilmente, a un incremento della prevalenza di 1b, ma anche alle infezioni da sottotipi 2c, 3 e 4. I dati di prevalenza età-specifica e la caratterizzazione molecolare del virus hanno indicato che in Italia coesistono due *pattern* di trasmissione: uno caratterizzato dalle infezioni dei sottotipi 1b e 2c, principalmente nei soggetti adulti con più di 60 anni di età, e l'altro dalle infezioni da sottotipi 3 e 4, prin-

cipalmente nel gruppo di età compresa tra i 30 e i 60 anni, associate all'impiego di droghe iniettabili e all'immigrazione [3].

Di notevole interesse la capacità di HCV di causare varie manifestazioni extraepatiche, la cui frequenza è tutt'altro che irrilevante, se si considera che almeno una di esse è stata riscontrata nel 74% dei pazienti HCV positivi. Per alcune di queste l'associazione con l'infezione da HCV è forte, per altre è signi-

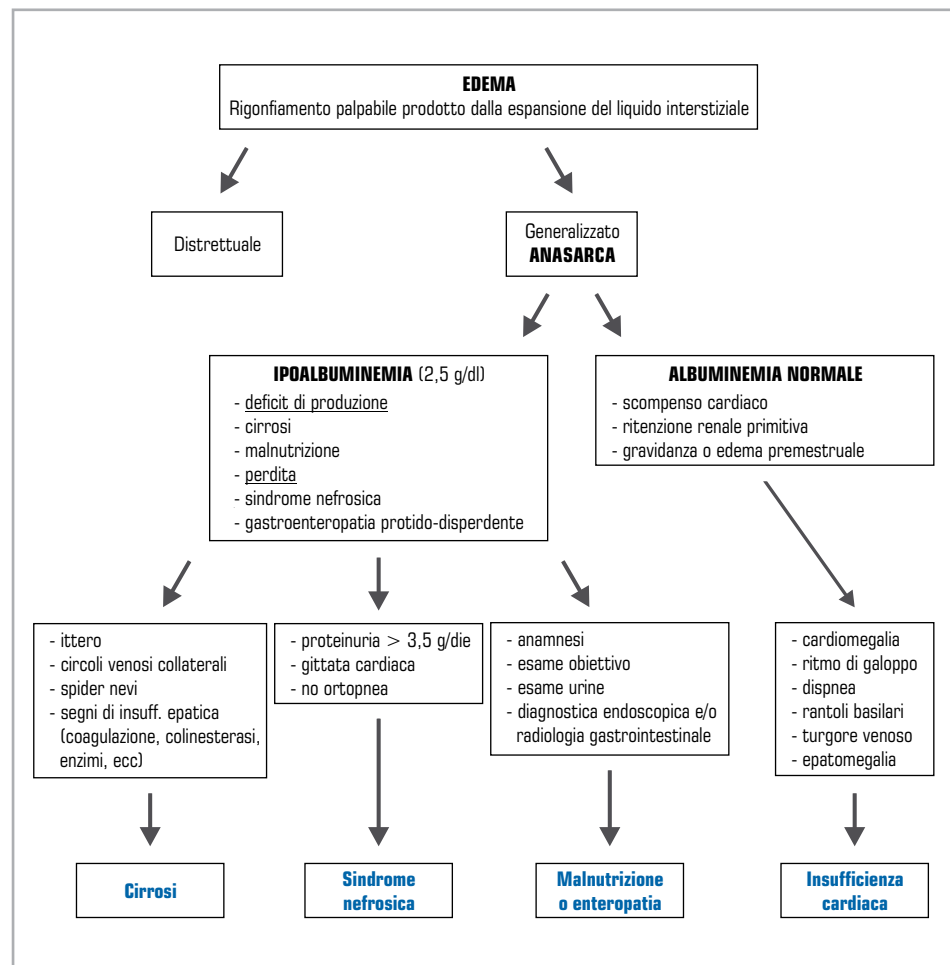


Figura 9
Percorso di diagnosi differenziale degli edemi

Edema epatico	Edema da digiuno (da fame) o da cachessia	Enteropatia protido-disperdente
<ul style="list-style-type: none"> • Meteorismo • Ascite • Eritema palmare • Spider nevi • Circoli collaterali 	<ul style="list-style-type: none"> • Periodi di digiuno • Dieta a base di carboidrati • Anoressia mentale • Stati catabolici gravi <ul style="list-style-type: none"> • Tumori maligni • Infezioni croniche • Ipertiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi dell'alvo • Ipoalbuminemia • Gammaglobuline ↓ • Ceruloplasmina ↓ • Transferrina ↓ • Test clearance α1 antitripsina
<ul style="list-style-type: none"> • Ipoalbuminemia • Transaminasi • γ GT • Fosfatasi alcalina • Leucin-aminopeptidasi <p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecografia epatica • Biopsia epatica • Paracentesi diagnostica 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinemia • Elettroforesi • Ricerca marcatori neoplastici o infettivi <p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipoproteinemia < 6 g • Albuminemia < 2,5 g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopia • Biopsia • Radiografia addome • Clisma dc

Tabella II
Approccio clinico
all'edema generalizzato

ficativa e per altre ancora è suggerita (Tabella I). È soprattutto da considerare che alcune delle manifestazioni extraepatiche, come la crioglobulinemia mista e la glomerulonefrite, che appaiono correlate con una vasculite dei piccoli vasi e che possono essere spiegate con la persistenza della viremia e lo sviluppo di una patologia da immunocomplessi, sono in grado di aggravare il decorso e la prognosi della malattia.

Il caso clinico presentato, non infrequente per la presenza contemporanea di edemi generalizzati, lesioni purpuree cutanee e fenomeno di Raynaud in paziente HCV-positiva, imponeva una diagnosi differenziale tra patologia infettiva, neoplastica, flogistica, autoimmune e iatrogena, a prevalente coinvolgimento epatico o renale, in assenza di dati anamnestici riferiti dalla paziente che orientassero nell'immediato le nostre indagini.

Dovevamo innanzitutto considerare un percorso di diagnosi differenziale degli edemi generalizzati (Figura 9).

L'evidenza di dispnea a riposo, che si incrementava per minimi sforzi, ci suggeriva di valutare la possibile presenza di una condizione iniziale di insufficienza cardiaca. L'esame clinico tuttavia, completato dallo studio del profilo cardiaco mediante esame radiologico del torace, nonché da elettrocardiogramma ed ecocardiogramma, non confermava il sospetto diagnostico, ma documentava solo un piccolo versamento pericardico non tamponante.

Il riscontro di proteinuria cospicua, con ipoproteinemia e ipoalbuminemia secondarie, orientavano le nostre ipotesi verso un

edema discrasico in corso di malattia renale. Nella Figura 10 e nella Tabella II è riportato un semplice percorso clinico-diagnostico utile in caso di edemi generalizzati.

Andava anche considerato un percorso di diagnosi differenziale che consentisse di definire l'eziologia della diatesi emorragica, attribuendola a un difetto della funzione emocoagulativa, a un'alterazione qualitativa o quantitativa delle piastrine o a un difetto vascolare [4]. In genere l'utilizzo dei dati clinici emersi dall'anamnesi e dall'esame obiettivo è sufficiente per un iniziale orientamento diagnostico. La paziente presentava anamnesi negativa per diatesi emorragica e ciò consentiva di escludere le molte eziologie congenite. La presenza di sole petecchie agli arti inferiori e la non significatività dei test emocoagulativi indirizzavano la diagnosi verso un difetto dell'emostasi primaria, comprendente fase piastrinica e fase vascolare. Non essendo presente piastrinopenia e non essendo allungato il tempo di stillicidio, tipicamente alterato nelle piastrinopatie, il procedimento diagnostico orientava le nostre indagini verso un difetto del fattore vascolare (Figura 11).

Per l'inquadramento della diatesi emorragica da difetto vascolare, potendosi escludere le forme ereditarie, era necessario ricercare i segni e sintomi significativi delle malattie acquisite capaci, con diversi meccanismi, di indurre un danno della parete vascolare. Tra le malattie sistemiche potenzialmente responsabili, si potevano subito escludere, per la localizzazione delle petecchie, l'amiloidosi e lo scorbuto. La porpora di Schönlein-Henoch veniva esclusa, oltre che per il

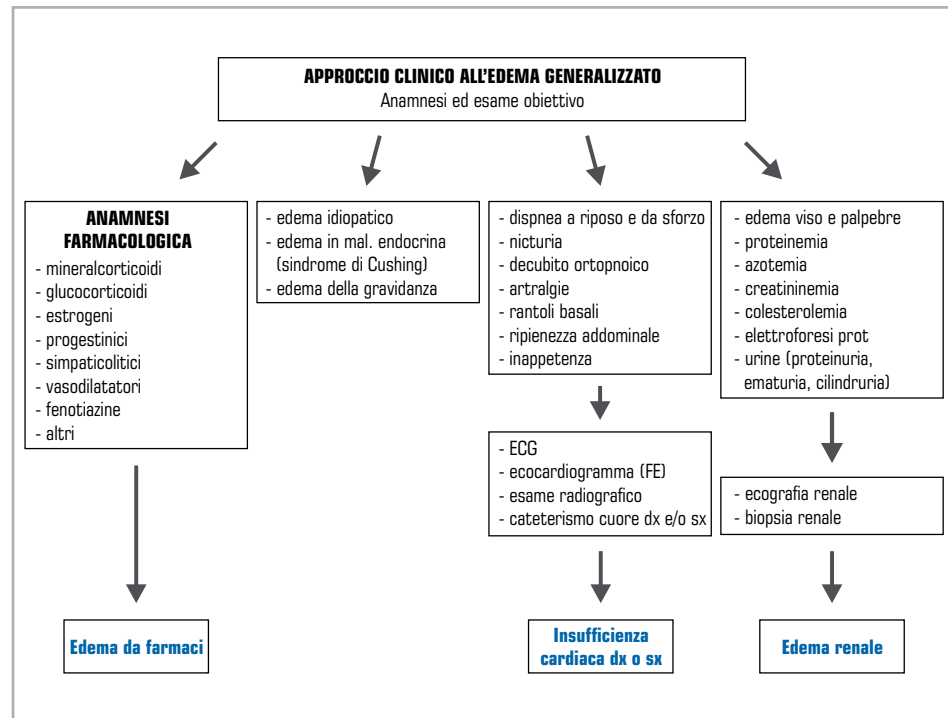


Figura 10
Percorso per l'approccio clinico all'edema generalizzato

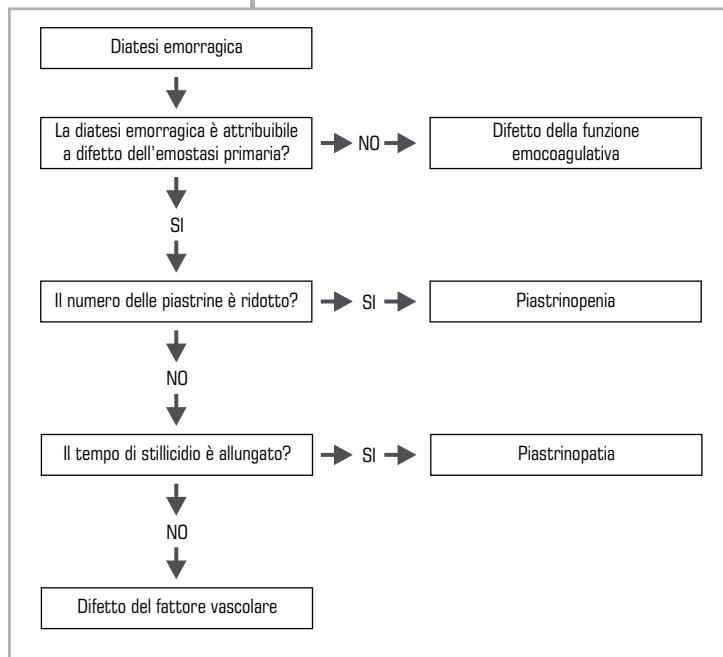


Figura 11
Iter diagnostico iniziale in presenza di diatesi emorragica. L'indirizzo verso un difetto dell'emostasi primaria (fase piastrinica e fase vascolare) o verso un difetto emocoagulativo deriva solitamente dal quadro clinico

fattore età, anche per la mancanza di dolori addominali e di sanguinamento del tratto gastro-intestinale.

Veniva inoltre considerato che l'edema nella porpora di Schönlein-Henoch è sottocutaneo, con rigonfiamento spesso dolente in qualsiasi parte del corpo, ma in assenza di versamento pleuro-pericardico. Molte vasculiti venivano escluse per la negatività degli auto-anticorpi, mentre la vasculite neoplastica appariva poco probabile per la

negatività degli esami strumentali e per la non significatività dei markers oncologici, anche se confrontati con gli analoghi esami recentemente eseguiti dalla paziente. Pertanto le vasculiti da ipersensibilità apparivano essere le principali indiziate, e in particolare la vasculite crioglobulinemica.

Per quanto concerne il procedimento diagnostico da seguire in caso di proteinuria [4], il primo elemento orientativo è rappresentato dall'entità della proteinuria stessa. Una proteinuria molto abbondante indica una malattia glomerulare o da iperproduzione.

Nella paziente non era presente una componente monoclonale nel siero, né vi erano i sintomi di una gammopatia monoclonale. L'elettroforesi delle proteine urinarie confermava la provenienza glomerulare. Tuttavia una proteinuria quantitativa delle 24 ore < 3 g, quale a noi risultava, con associata microematuria, prevede l'opportunità di un esame morfologico delle emazie, onde distinguere tra una patologia glomerulare e post-renale.

Nel nostro caso l'ematuria risultò di provenienza glomerulare; dunque le nostre deduzioni ci portavano a considerare l'ipotesi di malattia glomerulare primitiva o secondaria, che richiede normalmente l'esecuzione di una biopsia renale. Ma la paziente persisteva nel rifiutare questo tipo di indagine. Analizzando tuttavia le cause di proteinuria glomerulare e il loro tipo di insorgenza (Ta-

bella III) alla luce dei dati clinici in nostro possesso, la diagnosi di glomerulonefrite secondaria a crioglobulinemia appariva la più probabile.

Nella paziente avevamo documentato un fenomeno di Raynaud. Esso è dovuto, com'è noto, a uno spasmo delle arteriole digitali che si manifesta con pallore e freddo a uno o più dita delle mani, con parestesie seguite da dolore. Queste acroasfissie sono di tipo parossistico e il freddo in genere è l'elemento scatenante. Facendo immergere le mani nell'acqua fredda si osserva la rapida comparsa dell'ischemia alle dita interessate. Il fenomeno di Raynaud, oltre che primitivo, può essere premonitore di sclerodermia, di dermatomiosite, di panarterite nodosa, di arteriopatia obliterante, di crioglobulinemia, di microtrombosi nella grande agglutinazione da freddo, nell'avvelenamento da segale cornuta o da metalli pesanti. Il quadro videocapillaroscopico della paziente, già descritto e caratterizzato da microemorragie, tortuosità, ectasie laterali e abbondante edema

perivasale, pur non essendo patognomonico, era compatibile con la diagnosi di vasculite crioglobulinemica (Figura 7).

Il focolaio broncopneumonico di recente trattato e la terapia assunta avrebbero potuto avere un nesso con la successiva evoluzione del quadro clinico, in quanto avrebbero potuto slatentizzare una condizione patologica subclinica, ma non apparivano sufficienti a giustificare da soli tutto il contesto clinico.

In conclusione i nostri percorsi logico-deduttivi, unitamente all'analisi dei dati clinici, strumentali e laboratoristici in nostro possesso, conducevano tutti verso la diagnosi di crioglobulinemia mista "essenziale" in soggetto HCV-positivo. Da considerare inoltre che la sintomatologia di più frequente riscontro nella crioglobulinemia mista essenziale (Figura 12) comprende tutte le manifestazioni cliniche presentate della nostra paziente, ivi compreso il fenomeno di Raynaud.

Come è ben noto, per "crioglobulinemia" si intende la presenza di immunoglobuline

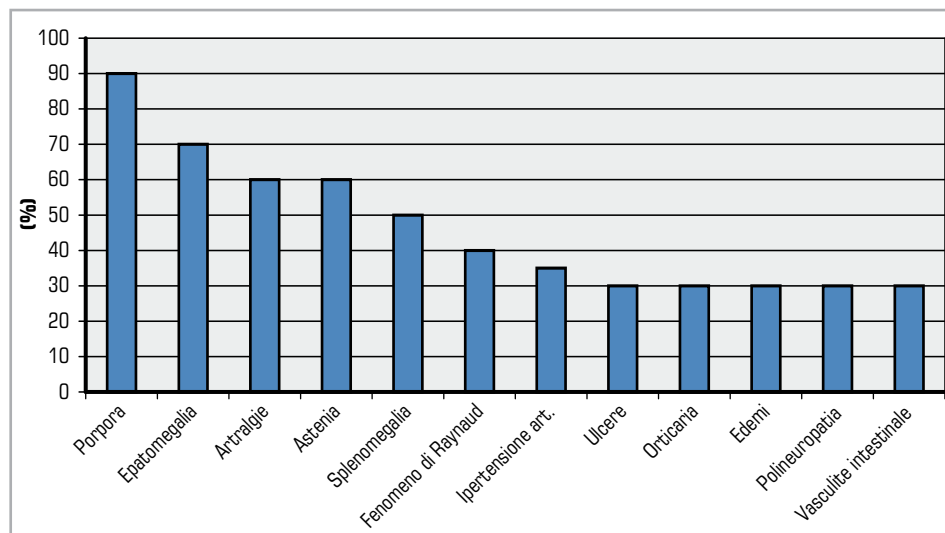
Malattia	Insorgenza
Glomerulonefriti primitive	
Acuta streptococcica	A
Sindrome di Goodpasture	A
Nefropatia da IgA	A
Membranosa	A
Mesangioproliferativa	A
Membranoproliferativa	A
Glomerulonefrite a lesioni minime	A
Glomerulosclerosi focale	A
Glomerulonefriti secondarie	
LES, crioglobulinemia, sclerodermia, artrite reumatoide	A
Vasculiti	A
Glomerulonefrite paucimmune	A
Sindrome emolitico-uremica	A
Malattie congenite/ereditarie	
Malattia di Alport	C
Malattia da membrana sottile	C
Sindrome nefrosica congenita	C
Malattia di Fabry	C
<i>Nail-Patella Syndrome</i>	C
Alterazioni emodinamiche	
Ipertensione arteriosa	A
Proteinuria da sforzo	A/C
Proteinuria ortostatica	A/C
Febbre	A
Diabete	A
Amiloidosi	A/C
Pre-eclampsia	A
Rigetto acuto di trapianto	A

Tabella III

Cause di proteinuria glomerulare e loro tipo di insorgenza

A = acquisita;
C = congenita/ereditaria

Figura 12
Sintomatologia di più frequente riscontro nella crioglobulinemia mista essenziale



sieriche caratterizzate dalla capacità di precipitare, reversibilmente, a temperatura inferiore a 37°C, dando luogo ad aggregati di molecole ad alto peso molecolare.

Sulla base degli esami immunochimici, essa viene tradizionalmente classificata in tre tipi: tipo I, quando il crioprecipitato è composto da una singola classe immunoglobulinica con caratteristiche di monoclonalità, come si può documentare soprattutto in corso di mieloma multiplo (IgG o, più raramente, IgA) oppure di macroglobulinemia di Waldstrom (IgM); tipo II, quando il crioprecipitato contiene una componente immunoglobulinica monoclonale più altre policlonali; tipo III, quando il crioprecipitato è formato da immunoglobuline di più classi, tutte policlonali. Nelle forme cosiddette “miste” (tipi II e III), la componente IgM crioprecipitante presenta quasi costantemente attività di fattore reumatoide, vale a dire è un anticorpo diretto contro siti antigenici di altre immunoglobuline. In queste forme, la maggior parte delle manifestazioni cliniche della crioglobulinemia trae origine da una vasculite da immunocomplessi. A questo riguardo, esiste una sindrome specifica, già definita crioglobulinemia mista “essenziale”, caratterizzata dalla classica triade di Meltzer e Franklin (astenia, artralgie/artrite, porpora ortostatica) e spesso accompagnata da impegno multisistemico (renale, neurologico ed epatico), con crioglobuline prevalentemente di tipo II, che oggi sappiamo essere indotta, nella quasi totalità dei casi, da un’infezione cronica da HCV.

Nell’ambito delle manifestazioni extraepatiche della infezione cronica da HCV, le più importanti per frequenza, complessità

del quadro clinico, potenziale grave evoluzione e peggioramento della prognosi sono la crioglobulinemia mista e la glomerulonefrite [5].

Circa la metà dei pazienti con infezione cronica da HCV presenta crioglobuline sieriche positive, ma tale condizione è assolutamente asintomatica nella stragrande maggioranza dei casi.

La crioglobulinemia mista viene diagnosticata prevalentemente in pazienti tra i 40 e i 60 anni, pur essendo mediamente presente da 10 a 20 anni prima.

La crioglobulinemia mista deve essere quindi indagata in tutti i pazienti con HCV-positività ed è quasi certamente presente nei soggetti con insufficienza renale, porpora, vasculite, ulcere cutanee o positività per il RA-test o consumo delle frazioni C3 e C4 del complemento.

L’interessamento renale è particolarmente frequente, incidendo dall’8 al 58%, con prevalenza nelle donne.

La frequenza della nefropatia da crioglobulinemia varia nelle differenti aree geografiche suggerendo un importante ruolo dei fattori genetici e ambientali.

La malattia sembra più frequente in alcune regioni mediterranee come la Francia, la Spagna e particolarmente l’Italia.

L’interessamento renale si manifesta in genere diversi anni dopo la presentazione dei primi sintomi e la componente monoclonale è quasi sempre IgM-K.

È estremamente raro che la malattia renale si manifesti come fenomeno primario della crioglobulinemia mista.

Il coinvolgimento renale ha un andamento variabile: il 30% dei pazienti può

avere una remissione parziale o totale dei sintomi anche dopo una sindrome nefritica acuta; un altro 30% continua a manifestare anomalie urinarie o un modesto grado di insufficienza renale senza progredire verso un deficit conclamato. In circa il 20% dei soggetti si osservano episodi di sindrome nefritica acuta che si esprimono in occasione della riacutizzazione dei segni sistemici. È abbastanza frequente riscontrare tardivamente un quadro moderato di insufficienza renale. È comunque relativamente raro lo sviluppo di un'insufficienza renale terminale [6].

Nel trattamento della crioglobulinemia mista e della glomerulonefrite associate all'infezione da HCV, la terapia immunosoppressiva non è ben valutabile perché utilizzata in studi non controllati e aneddotici.

I corticosteroidi e gli agenti citotossici, come ciclofosfamide o clorambucil, comportano il rischio di aumentare la replicazione virale e il danno epatico: essi pertanto non sarebbero da considerare farmaci di prima scelta nel trattamento della crioglobulinemia mista e delle alterazioni renali HCV-correlate [7]. Il trattamento con IFN- α , impiegato da solo o in combinazione con ribavirina, capace di sopprimere la viremia e di ridurre la crioglobulinemia e quindi di combattere i meccanismi responsabili del danno renale, dovrebbe essere considerato il trattamento eziologico della glomerulonefrite crioglobulinemica HCV-associata [8-10]. Tuttavia il trattamento è scarsamente efficace in presenza di glomerulonefrite con sindrome nefritica o nefrosica e segni di vasculite sistemica. Nelle esacerbazioni acute della nefropatia con rapido deterioramento della funzione renale trova specifica indicazione il trattamento immunosoppressivo con steroidi (boli ev di 0,5-1,0 g/die di metilprednisolone per tre giorni consecutivi, seguiti da 0,5 g/kg/die di prednisone per os, in associazione con un agente alchilante, solitamente ciclofosfamide 1,5-2 mg/kg/die per os). Nelle esacerbazioni acute della glomerulonefrite crioglobulinemica e nei pazienti resistenti al trattamento antivirale con alti livelli sierici di crioglobuline e fenomeni vasculitici la terapia immunosoppressiva, eventualmente combinata con la plasmateresi, potrebbe dunque rivestire un ruolo importante [11-18].

Nelle crioglobulinemie miste, il trattamento aferetico è in grado di sottrarre immunocomplessi circolanti e di ridurre quindi il sovraccarico funzionale del sistema reticolo-endoteliale. Inoltre, è stato dimostra-

to che il plasma-exchange, modificando il rapporto quantitativo fra IgG e IgM nelle crioglobulinemie miste, è in grado di variare le caratteristiche termiche dei complessi immuni circolanti, diminuendo la loro crioprecipitabilità. Infine, la terapia aferetica si è dimostrata capace di migliorare le condizioni emoreologiche nel loro complesso (viscosità plasmatica ed ematica, aggregazione degli eritrociti) nei pazienti crioglobulinemici, con importanti ripercussioni sul microcircolo. Le indicazioni al trattamento aferetico nelle crioglobulinemie miste sono rappresentate da severa vasculite cutanea, polineuropatia periferica o mononeurite multipla di recente insorgenza o con danno neurologico non reputato irreversibile, nonché da glomerulonefrite con insufficienza renale rapidamente evolutiva.

Nelle forme miste con severa vasculite cutanea o interessamento renale rapidamente evolutivo si raccomandano 9-12 sedute nelle prime 3 settimane, poi 2 sedute alla settimana (terza e quarta settimana), quindi una seduta alla settimana (per un mese). La valutazione dell'outcome della terapia aferetica è prevalentemente di tipo clinico, fondandosi sul miglioramento dello stato generale del paziente o della patologia d'organo (cute, rene, sistema nervoso periferico), anche sulla base di indicazioni di laboratorio (ad esempio, parametri di funzione renale) e strumentali (parametri elettromiografici) [19].

Si raccomanda di non utilizzare i valori di criocrito, né come criterio di ammissione alla terapia immunosoppressiva o al plasma-exchange, né come indice di efficacia del trattamento, in quanto scarsamente correlato all'attività clinica di malattia.

Nel nostro caso potrebbe apparire particolarmente discutibile la terapia immunosoppressiva in paziente con recente recidiva di epiteloma basocellulare, in quanto l'immunosoppressione può slatentizzare un clone anaplastico eventualmente occulto, oltre a favorire la replicazione virale e il danno epatico. Nel caso presentato, tuttavia, non sussistevano opzioni alternative, in considerazione della gravità della presentazione clinica e dell'immunopatogenesi.

La terapia immunosoppressiva con steroidi è stata impiegata per controllare la vasculite connessa con la crioglobulinemia, ma gli effetti dell'immunosoppressione sull'infezione da HCV non sono stati ben valutati. Va dunque sottolineato che dovrebbero essere evitati trattamenti prolungati. Appena ottenuta la remissione clinica, de-

fnita dalla stabilizzazione o dalla diminuzione della creatinina sierica, dall'assenza di cilindri urinari e dalla riduzione della proteinuria, il trattamento immunosoppressivo dovrebbe essere interrotto e sostituito da quello antivirale, trattamento eziologico della glomerulonefrite crioglobulinemica HCV-associata.

La biopsia renale rappresenta, nel contesto della patologia, un criterio fondamentale di diagnosi e di valutazione prognostica [20]. Da considerare inoltre che i reperti istologici possono guidare le scelte terapeutiche, ponendo indicazione al trattamento antivirale per i pazienti con quadro istologico di glomerulonefrite lieve-moderata, e al trattamento immunosoppressivo seguito dalla terapia antivirale per i pazienti con glomerulonefrite istologicamente attiva. Nel nostro caso, tuttavia, visto il rifiuto da parte della paziente di sottoporsi a prelievo biptico ma anche in considerazione del contesto clinico di nefropatia acuta con rapido scadimento della funzione renale, l'opzione terapeutica più appropriata al momento era necessariamente quella immunosoppressiva, con programma di terapia antivirale con interferon-alfa eventualmente in associazione con ribavirina, da effettuarsi a tempo opportuno.

È importante sottolineare che le indicazioni alla nefrobiopsia dovrebbero riguardare non solamente i soggetti HCV-positivi con sindrome nefritica o nefrosica, ma anche quelli con segni minori di nefropatia, che potrebbero comunque presentare lesioni glomerulari attive. Va altresì ricordato che la decisione di intraprendere un trattamento è comunque non semplice, dovendosi tenere conto non solamente del reperto istologico, ma anche dell'età del paziente, della durata e della gravità della malattia, delle condizioni cliniche generali, anche in relazione all'aspettativa di vita e alle controindicazioni al trattamento.

Si raccomanda nei pazienti affetti da glomerulonefrite crioglobulinemica la terapia necessaria per il controllo delle manifestazioni extra-renali. In particolare va praticata una terapia anti-ipertensiva precoce e intensiva.

CONCLUSIONI

La grande diffusione e la frequente asintomaticità dell'infezione da HCV, la molteplicità delle patologie ad essa associate e

la non rara gravità della prognosi correlata suggeriscono l'opportunità di una precoce diagnosi dell'HCV-positività e delle sue più gravi manifestazioni.

La crioglobulinemia mista e la glomerulonefrite sono le più importanti manifestazioni extraepatiche dell'infezione cronica da virus dell'epatite C e peggiorano nettamente la prognosi dei pazienti affetti; andrebbero dunque sospettate in tutti i pazienti HCV-positivi.

Circa il 50% di tutti i soggetti con infezione cronica HCV presenta crioglobulinemia. Nella stragrande maggioranza dei casi la crioglobulinemia è asintomatica.

I dati statistici documentano che la crioglobulinemia mista viene generalmente diagnosticata in soggetti di 40-60 anni, ma sintomi della malattia possono fare la loro prima comparsa da 10 a 20 anni prima di una corretta diagnosi. Sarebbe dunque di enorme utilità pratica un'attenta e tempestiva valutazione di tali sintomi al loro primo manifestarsi, onde poter prevenire o procrastinare la comparsa delle gravi complicanze che rientrano nella storia naturale della patologia.

La crioglobulinemia mista deve essere indagata in tutti i pazienti con positività per anti-HCV sierico; da considerare poi che essa è quasi certamente presente nei pazienti con segni e sintomi di insufficienza renale, o affetti da porpora, vasculite, ulcere cutanee o con RA-test positivo o con consumo delle frazioni C3 e C4 del complemento.

L'accertamento diagnostico è semplice, tuttavia l'accurata esecuzione richiede la raccolta del campione di sangue con siringa calda e l'immediata processazione. Va ricordato che i valori di criocrito non correlano con l'attività clinica della malattia.

Con altrettanta scrupolo va esclusa la concomitanza di un interessamento renale in questi pazienti. Si è visto infatti che l'interessamento renale, anch'esso in grado di peggiorare nettamente la prognosi dei pazienti, è particolarmente frequente, incidendo dall'8 al 58% nelle varie casistiche, con prevalenza nelle donne. Esso si manifesta in genere diversi anni dopo la presentazione dei primi sintomi.

La gravità e la complessità del coinvolgimento renale impone un'attenta valutazione, in tutti i soggetti HCV-positivi, non solo dei segni di sindrome nefritica o nefrosica, ma anche dei segni minori di nefropatia, che potrebbero comunque essere una spia di lesioni glomerulari attive e richiedere pertanto

una valutazione nefrobiptica. Nei pazienti HCV-positivi si raccomanda la frequente valutazione del sedimento urinario, della clearance della creatinina e della proteinuria/microalbuminuria.

Il caso presentato è paradigmatico dell'importanza di non sottovalutare alcuni segni molto semplici e diffusi, quali modeste artralgie, piccole isolate petecchie, modesti edemi, modeste alterazioni urinarie e fenomeno di Raynaud. Quest'ultimo è spesso primitivo e quindi presente in soggetti sani, ma può essere secondario e quindi premonitore di gravi patologie, quali la sclerodermia, la dermatomiosite, la panarterite nodosa e la crioglobulinemia, comparando in genere 10-20 anni prima della completa espressione clinica della patologia primitiva.

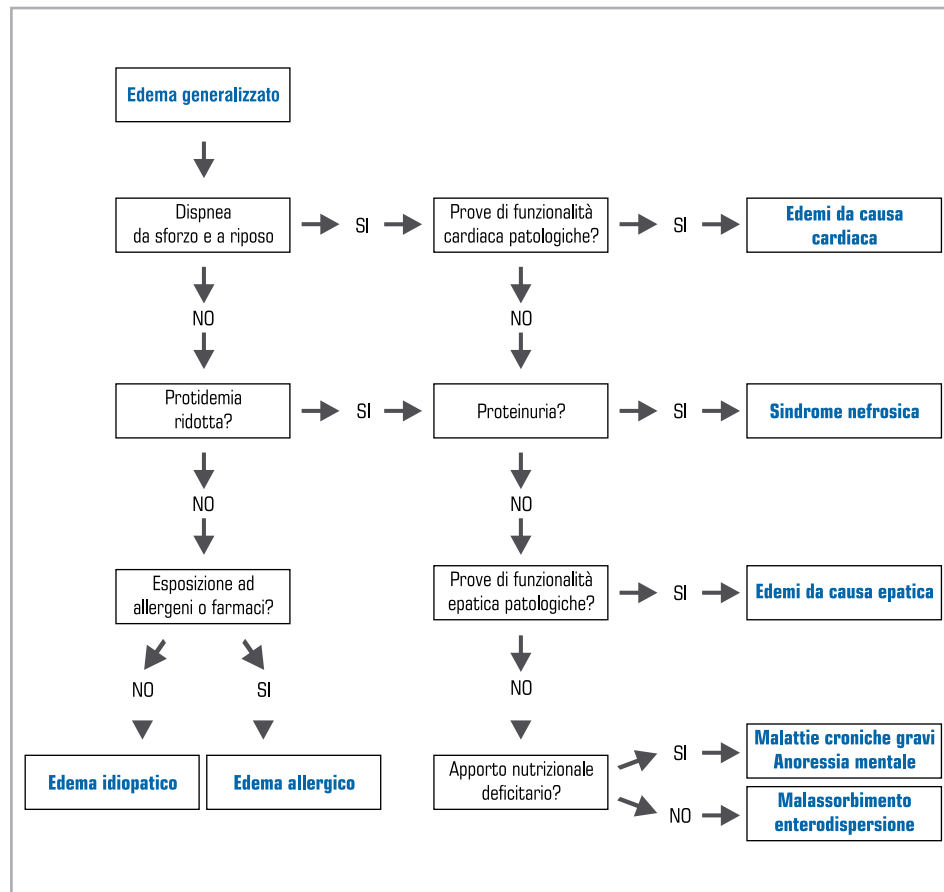
La videocapillaroscopia, nel Raynaud primitivo, evidenzia quadri di normalità nelle fasi intercritiche, mentre nel Raynaud secondario permette di documentare, molti anni prima dell'espressione clinica della patologia di base, anomalie quali anse ectasiche e/o deformate, megacapillari, aree avascolari, tipiche delle connettivopatie, oppure può evidenziare alterazioni come microemor-

ragie, tortuosità, ectasie laterali, edema perivasale, che comunque, se riscontrate nella fase intercritica, sono sempre indicative di un Raynaud secondario, che richiede necessariamente un approfondimento diagnostico. Pertanto la videocapillaroscopia riveste un ruolo di indiscutibile valore diagnostico nello slatentizzare in fase precoce patologie gravi ancora clinicamente silenti.

Concludiamo suggerendo l'opportunità di eseguire, in presenza dei suddetti segni clinici, alcuni esami molto semplici, diffusi, non invasivi e poco costosi, quali una videocapillaroscopia e il dosaggio degli anticorpi anti-HCV e delle crioglobuline sieriche.

Uno screening per gli anticorpi anti-HCV è fortemente auspicabile nei sottogruppi di popolazione a più elevato rischio, nei soggetti con segni anche minimi di sofferenza epatica o renale ma anche nei soggetti affetti da patologie HCV-associate in maniera certa o significativa, nonché nelle patologie in supposta associazione con l'HCV o nei casi in cui siano presenti i sintomi di più frequente riscontro nella crioglobulinemia mista essenziale.

ITER CLINICO-DIAGNOSTICO IN CASO DI EDEMI GENERALIZZATI [4]



BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. *Weekly Epidemiological Record* 2000; 75: 38-42
2. EASL (The European Association for the Study of Liver Disease) International Consensus Conference on Hepatitis C. Parigi: 26-28 febbraio 1999
3. Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, Rota MC et al. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol* 2005; 76: 327-32
4. Ascari E, Balduini C. Medicina interna per problemi diagnostici. Torino: UTET, 1997
5. Garini G, Allegri L, Vaglio A, Burzio C. La glomerulonefrite crioglobulinemica associata ad infezione da virus dell'epatite C. *Progressi in Reumatologia* 2004; 5: 265-73
6. Garini G, Buzio C, Araldi M, Castellani W. Crioglobulinemia mista e glomerulonefrite associate ad infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV). *Giornale Italiano di Nefrologia* 1999; 4: 398-404
7. Treichel U, Wandel E, Gerken G et al. HCV-associated cryoglobulinemia presenting with vasculitis, hepatitis, and glomerulonephritis - a therapeutic dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1168-71
8. Durand JM, Cacoub P, Lunet-Fabiani F et al. Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998; 25: 1115-7
9. Ferri C, Marzo E, Longombardo G et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993; 81: 1132-6
10. Sarac E, Bastacky S, Johnson JP. Response to high-dose interferon- alpha after failure of standard therapy in MPGN associated with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 113-5
11. Bacon PA. Assessment for prognostication in vasculitis: assessment of disease activity and damage as a tool for clinical decision-making in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: S23-5
12. Karkar AM, Smith J, Pusey CD. Prevention and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis by blocking tumour necrosis factor-alpha. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 518-24
13. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1149-54
14. Both AD, Almond MK, Jayne DR et al, for the Pan-Thames Renal Research Group. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776-84
15. Booth AD, Jefferson HJ, Jayne DR et al. Safety and efficacy of TNF-alpha blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 559
16. Komatsuda A, Imai H, Wakui H et al. Clinicopathological analysis and therapy in hepatitis C virus-associated nephropathy. *Intern Med* 1996; 35: 529-33
17. Millan Mon A, Chahin J, Romero F et al. Mixed cryoglobulinemia, membranoproliferative glomerulonephritis, and chronic hepatitis C. Sequential treatment with immunosuppressors and interferon. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 34-5
18. Roithinger FX, Allinger S, Kirchgatterer A et al. A lethal course of chronic hepatitis C, glomerulonephritis, and pulmonary vasculitis unresponsive to interferon treatment. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1006-8
19. AA.VV. Apheresis: principle and practice. Bethesda: AABB Press, 1997; pag. 307-33
20. AA.VV. Linee Guida sulle indicazioni ed esecuzione della biopsia renale percutanea e sulla terapia delle nefropatie glomerulari. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2003; 20: S3-S47