

PSORIASI & CO
Bologna 24 ottobre 2016
Stabat Mater-Archiginnasio

“PSORIASI E FEGATO”

Luigi Bolondi

Ordinario di Clinica Medica

Direttore

Scuola di specializzazione in Medicina Interna

Alma Mater Studiorum

Università di Bologna

Policlinico S. Orsola Malpighi

Bologna



A.D. 1088



Linkage tra Psoriasi e Fegato

L'approccio ad un paziente con psoriasi non può prescindere da un' attenta valutazione della funzione epatica, nella fase diagnostica, nella fase terapeutica e nel follow-up...

1- PSORIASI E SINDROME METABOLICA

2-HCV

PSORIASI & FEGATO

3- DANNO EPATICO DA FARMACI

- Rischio di riattivazione di HBV e HCV in corso di terapia con immunomodulatori
- Danno epatico da DMARDs

4- TERAPIA DELL'EPATITE C

Il regime terapeutico basato sull'interferone scatena o peggiora una serie di condizioni infiammatorie cutanee immuno-mediate tra cui **psoriasi**, eczema, alopecia areata eruzioni lichenoidi.



PSORIASI & MEDICINA INTERNA

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Studi recenti hanno confermato, tra i pazienti con psoriasi, una più alta prevalenza di alcune condizioni correlate alla sindrome metabolica come obesità, ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, aterosclerosi e gotta.

Nell'ambito di questa condizione si collocano steatosi e steatoepatite

L'infiammazione cronica, mediata da una "overproduction" di citochine pro-infiammatorie, come il TNF alfa, sembra rappresentare l'anello di congiunzione tra la psoriasi e le numerose comorbidità ad essa associate.

Trattandosi di una malattia con interessamento multi-organo necessita pertanto di un approccio multidisciplinare finalizzato alla pronta identificazione e al trattamento di tutte le possibili manifestazioni extra-cutanee che influenzano significativamente morbilità e mortalità.



1-Psoriasi e NAFLD

Non alcoholic *fatty liver* disease

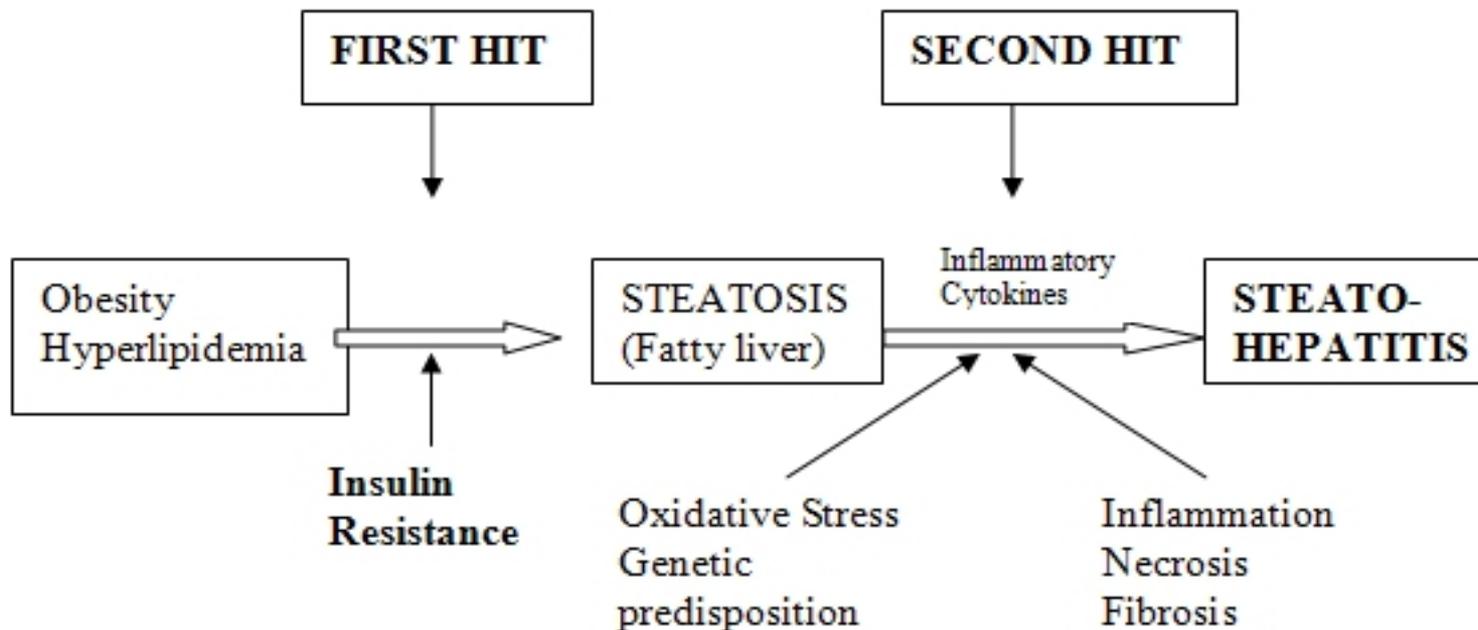
- Per NAFLD si intende un ampio spettro di condizioni clinico-patologiche che vanno dalla semplice steatosi, alla steato-epatite (NASH), fino alla cirrosi.
- *Roberts e collaboratori (2015)* hanno arruolato una coorte di 103 pazienti con psoriasi rilevando, nel 47% dei casi, un quadro di NAFLD. In un quinto di questi pazienti si era già sviluppata NASH.
- Un ampio studio di coorte prospettico condotto da *van der Voort et al (2014)* ha documentato una prevalenza di NAFLD del 46.2% tra pazienti con psoriasi vs 33% tra soggetti senza psoriasi.
- Una recente metanalisi ha documentato un rischio più alto di NAFLD tra i pazienti con psoriasi severo-moderata rispetto ai pazienti con forme lievi.
- AST/ALT ratio e altri scores non invasivi di fibrosi si sono dimostrati più alti in pazienti con psoriasi e NAFLD rispetto ai controlli portatori di sola NAFLD. La psoriasi, pertanto, si è dimostrata essere, indipendentemente dalla coesistenza di altri elementi della Sindrome metabolica, predittore di fibrosi.



Non alcoholic *fatty liver* disease: *two-hit* process

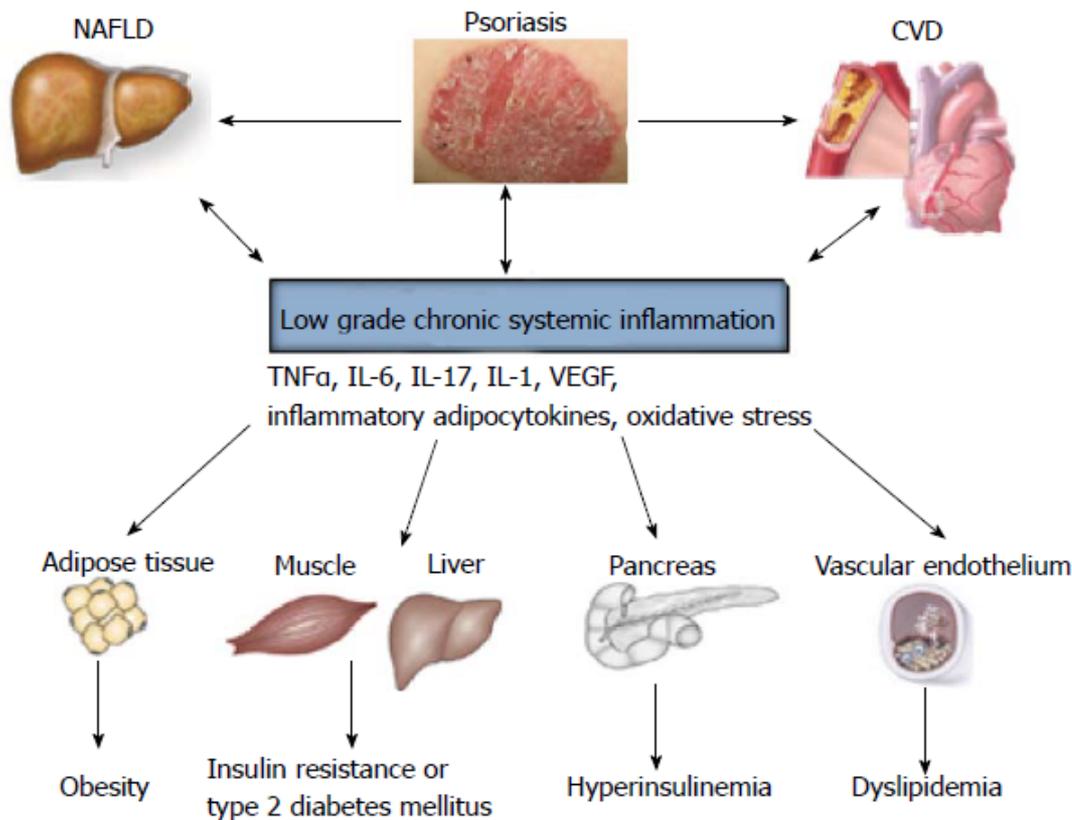
L'attuale modello "dei due colpi", proposto per spiegare l'eziopatogenesi della NAFLD ed introdotto per la prima volta nel *1998 da Day e colleghi*, prevede due meccanismi fondamentali:

- 1- l'accumulo di trigliceridi ed acidi grassi liberi negli epatociti, come conseguenza della resistenza insulinica (first hit)
- 2- il danno epatocitario con secondario accumulo di tessuto fibroso (second hit), favoriti da stress ossidativo, disfunzione mitocondriale e **attivazione di pathways proinfiammatori**.



Linkage tra Psoriasi e NAFLD

Come già accennato, la psoriasi è un disordine immunologico sostenuto da una risposta Th1-Th17-Th22 mediata. Le citochine infiammatorie prodotte da questi linfociti contribuiscono allo sviluppo di un processo di microinfiammazione cronica sistemica responsabile di alcune comorbidità della psoriasi, tra cui la NAFLD.



**PSORIASI E NAFLD CONDIVIONO
MULTIPLI MECCANISMI
INFIAMMATORI CITOCHINO
MEDIATI:**

I pazienti con NAFLD e Psoriasi hanno livelli circolanti più alti di **PCR**, **IL 6** e più bassi di **adiponectina** rispetto ai pazienti senza psoriasi. Le citochine prodotte localmente da linfociti e cheratinociti della pelle (IL 1, IL6, TNF alfa ecc..) potrebbero contribuire allo sviluppo di insulino-resistenza, considerata il *primum movens* nella cascata di eventi che portano allo sviluppo di steatosi.



Ruolo delle citochine pro infiammatorie

A livello Cutaneo

- Angiogenesi
- Proliferazione dei cheratinociti
- Espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali

A livello sistemico

- Aumentata trascrizione delle LDL attraverso le cellule endoteliali e ritenzione di LDL nello spessore della parete vasale → **ATEROSCLEROSI**
- **Riduzione dell'autofosforilazione dei residui di tirosina dei recettori per l'insulina e fosforilazione del substrato 1 del recettore dell'insulina (IRS-1) → INSULINO RESISTENZA → STEATOSI**
- **Necrosi epatocitaria, chemiotassi dei neutrofili, attivazione delle cellule stellate → NASH → CIRROSI**



Ruolo del tessuto adiposo

Anche il tessuto adiposo viscerale (disfunzionale) contribuirebbe allo sviluppo di insulino-resistenza, infiammazione cronica e NAFLD attraverso:

- rilascio di acidi grassi non esterificati
- produzione di ormoni e adipocitochine pro-infiammatorie (leptina, visfatina e resistina)
- ridotta sintesi di adiponectina

In presenza di **insulino-resistenza** e **obesità** si verificherebbe pertanto un aumentato influsso di acidi grassi non esterificati a livello epatico con produzione di stress ossidativo, amplificazione dei pathways infiammatori e danno epatocitario. La flogosi a sua volta promuoverebbe la necrosi epatocitaria e l'attivazione delle cellule stellate responsabili della fibrosi contribuendo quindi della progressione verso NASH e la cirrosi (second HIT).

Gli acidi grassi non esterificati a loro volta avrebbero, in presenza di insulino-resistenza, un impatto deleterio sull'infiammazione cutanea, amplificandola.



Effetti di Adipocitochine e adiponectina su cute, vasi e Fegato

Cute

Leptin	↑Keratinocyte proliferation ↑Promotes Th1 responses ↑Angiogenesis
Adiponectin	↑Anti-inflammatory cytokine production (Reduced levels in PsO)
Resistin	↑Pro-inflammatory cytokine production
Visfatin	↑

Vasi

↑Vascular smooth muscle cell migration and proliferation ↑Synthesis of TNF-alpha
↑Endothelial NO production ↑Endothelial dysfunction (Reduced levels in CVD)
↑Arterial inflammation ↑Vascular smooth muscle cell proliferation ↑Endothelial dysfunction
↑

Fegato

↑Activation of JAK-2/IRS-2/PI3-K/Akt pathways ↑Leptin resistance ↑Hepatic fibrogenesis ↑Insulin sensitivity (Reduced levels in NAFLD)
↑Insulin resistance (controversial data on NAFLD)
↑Protection against liver injury (not altered in the early stage)

Leptina: adipocitochina pro-infiammatoria pro-aterogenica. Promuove la migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce e la sintesi di TNF alfa. Sembra favorire il rischio di infarto del miocardio e fibrogenesi epatica.

Adiponectina: citochina antinfiammatoria i cui livelli appaiono ridotti sia nella psoriasi che nella NAFLD.

Resistina: favorisce la migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, l'infiammazione vascolare e la formazione di cellule schiumose. Promuove insulino-resistenza.

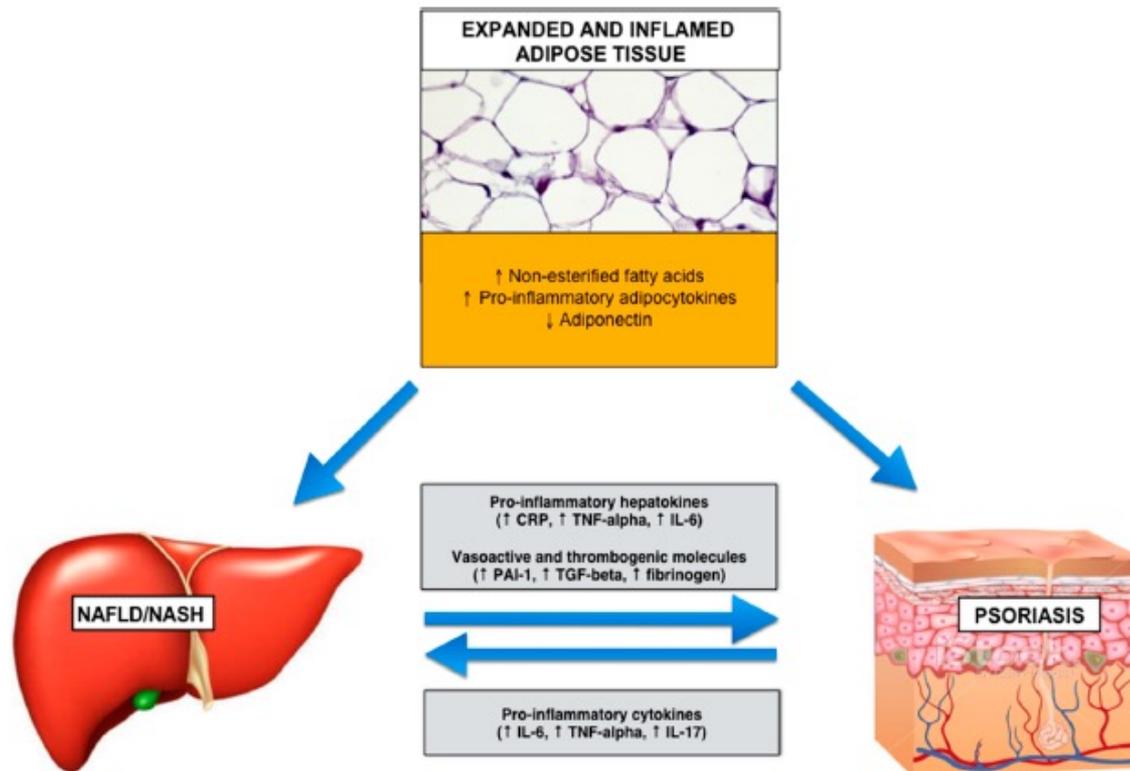
Visfatina: contribuisce all'insulino resistenza e alla destabilizzazione delle placche ateromasiche



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA DI BOLOGNA

Ménage à trois

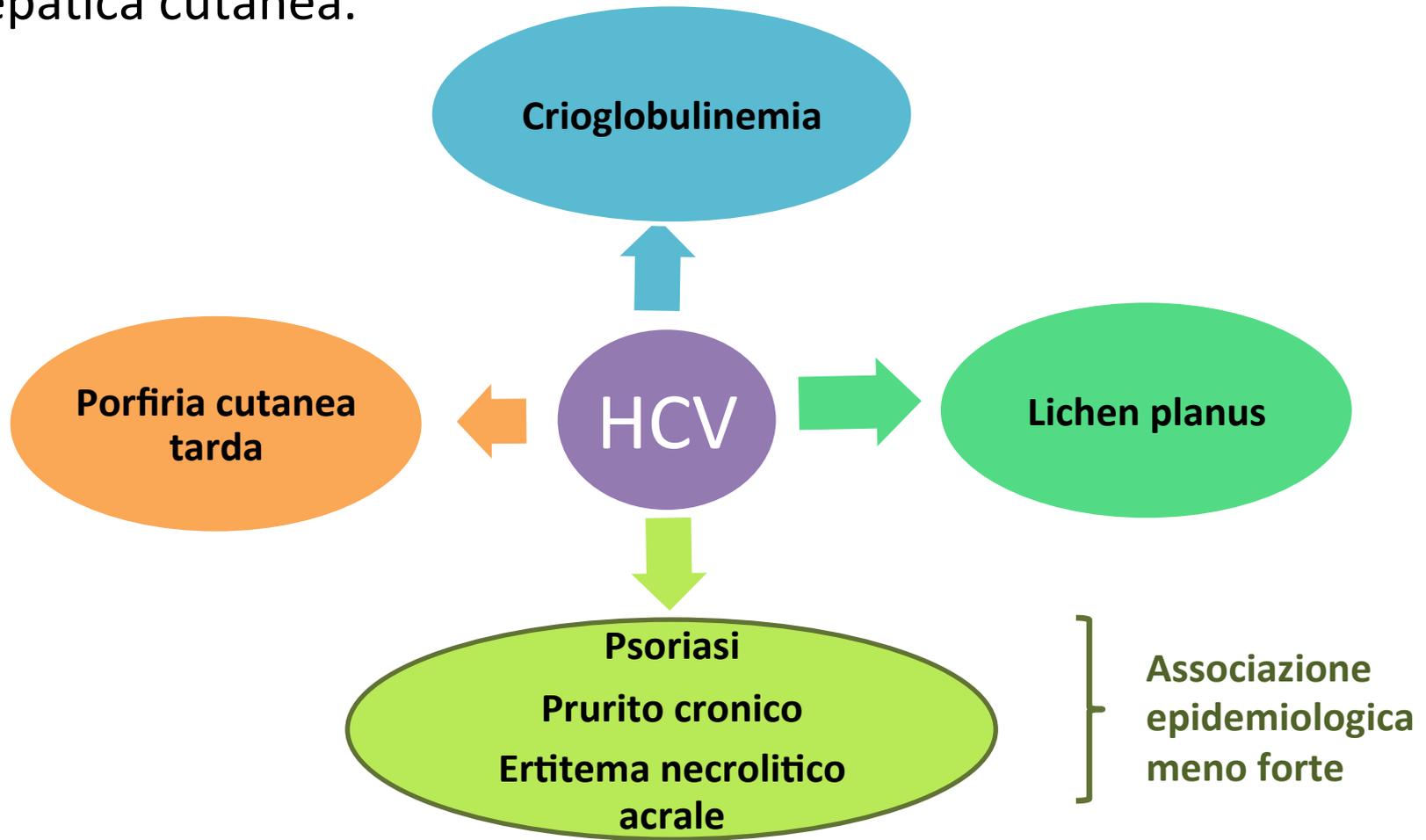
La necro-infiammazione epatocitaria, mediante il rilascio di citochine e mediatori pro-ossidanti, pro-aterogenici e pro-fibrogenici (TGF beta, inibitore dell'attivatore del plasminogeno numero 1, fibrinogeno, PCR), svolgerebbe a sua volta un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi, stimolando la proliferazione dei cheratinociti e la flogosi locale. Cute, tessuto adiposo e fegato agirebbero pertanto in sinergia amplificando i processi infiammatori e perpetuando il danno tissutale.





2- Psoriasi ed epatite C

L'associazione tra infezione cronica da virus C ed un ampio spettro di manifestazioni cutanee è stata ampiamente descritta in letteratura. Circa il 17% dei pazienti HCV + presentano almeno una manifestazione extraepatica cutanea.





ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Psoriasi ed epatite C

- L'infezione da virus C interessa circa 150 milioni di persone al mondo.
- Lo 0,06% di persone negli Stati Uniti soffre di entrambe le malattie (psoriasi ed epatite C);
- Uno studio epidemiologico condotto da *Cohen e collaboratori (2008)* ha confermato una **più alta prevalenza** d'infezione da virus C tra i pazienti con psoriasi;

Psoriasis Associated with Hepatitis C but Not with Hepatitis B

Arnon D. Cohen^{a, b} Dahlia Weitzman^c Shlomo Birkenfeld^a Jacob Dreiher^{a, b}

^aClalit Health Services, ^bSiaal Research Center for Family Medicine and Primary Care, ^cDepartment of Epidemiology and Health Services Evaluation, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

- Uno studio giapponese condotto da *Imafuku e collaboratori (2013)* ha suggerito che **pazienti con anticorpi anti HCV hanno una probabilità doppia di manifestare la psoriasi** rispetto ai pazienti non infetti (OR = 2.02), specialmente dopo i 40 anni di età.

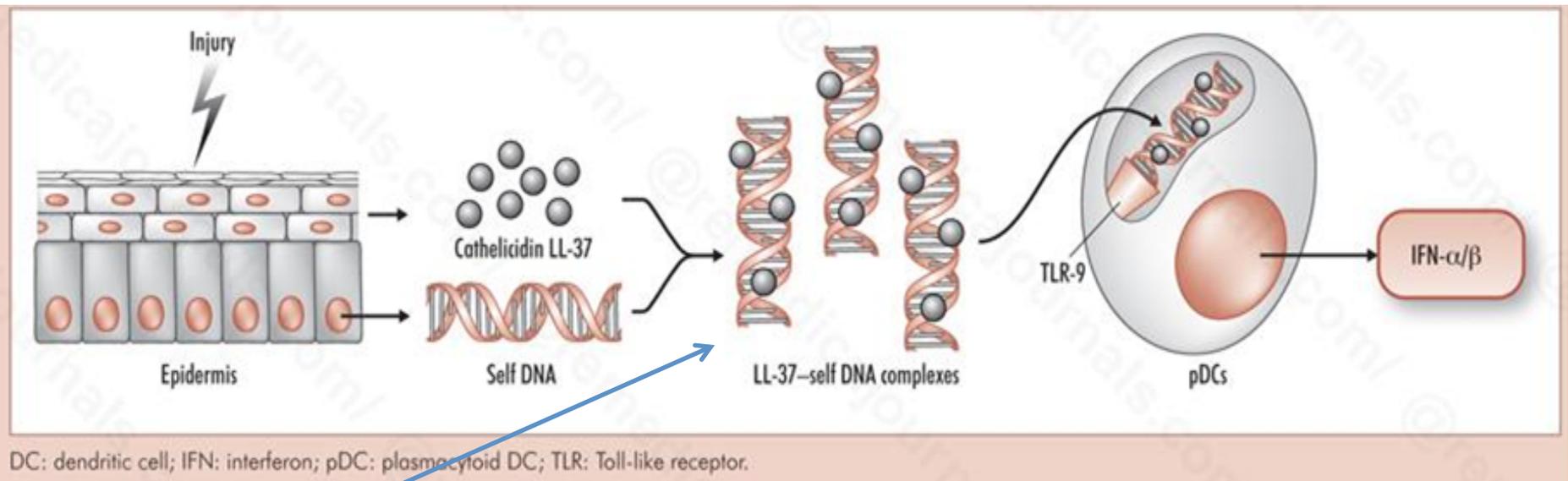


Possibile link tra infezione da virus C e psoriasi

- Un recente studio ha dimostrato come il virus dell'epatite C possa incrementare l'espressione di **catelicidina (peptide LL-37)**, **IFN-gamma** e **TLR9**, contribuendo alla patogenesi della psoriasi.
- Le cellule plasmacitoidi dendritiche (pDC) sono cellule APC (antigene presenting cells) specializzate nella internalizzazione, processazione e successiva presentazione ai linfociti T, degli antigeni.
- Queste cellule esprimono una serie di recettori intracellulari del tipo **Toll-like, TLR7 e TLR9**, che le rendono in grado di discriminare tra acidi nucleici di origine virale o batterica e acidi nucleici di origine cellulare, sintetizzando **interferoni di tipo I** solo in risposta a stimoli esogeni.
- Le pDC normalmente non si attivano in presenza di self-DNA.

Ruolo della catelicidina LL-37 nella patogenesi della psoriasi

Un danno, “injury”, dei cheratinociti può determinare il rilascio in circolo di beta-defensina e catelicidina. Quest’ ultima, nella sua forma cationica (peptide LL-37), sarebbe in grado di attivare le cellule pDC formando un complesso con il self DNA, rilasciato nell’ambiente extracellulare da cellule lese, carico negativamente.



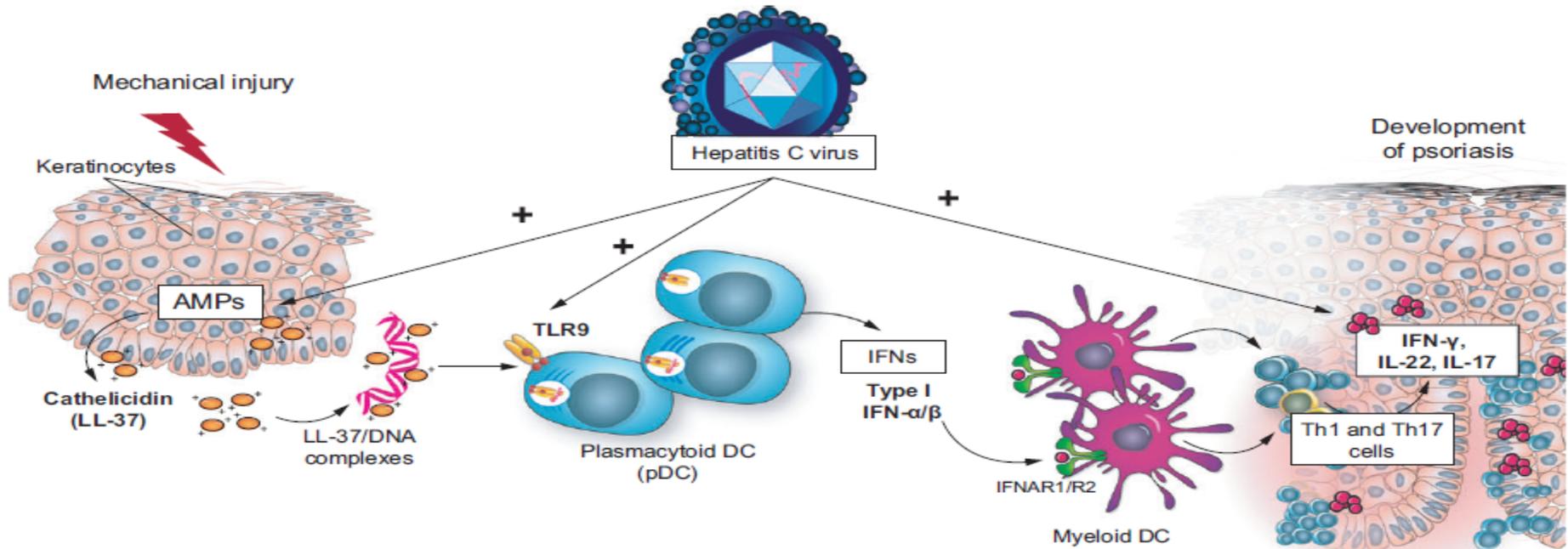
Il self-DNA potrebbe così raggiungere l’endosoma, dove provocherebbe l’attivazione del recettore TLR9, localizzato a livello delle membrane, e la conseguente produzione di IFN-α.

Il ruolo del peptide anti-microbico umano LL-37 nella patogenesi della psoriasi

L'anomala sintesi di IFN- α determinerebbe a sua volta l'innescò della risposta infiammatoria cronica tipica della psoriasi. In particolare l'IFN stimolerebbe la maturazione delle cellule dendritiche mieloidi e l'attivazione dei **linfociti Th 17** produttori di IL 17 e IL 22 responsabili, a loro volta di:

- iperplasia epidermica
- reclutamento dei neutrofili
- iper-espressione del peptide LL-37.

Come l'infezione da virus C contribuisce allo sviluppo di psoriasi?

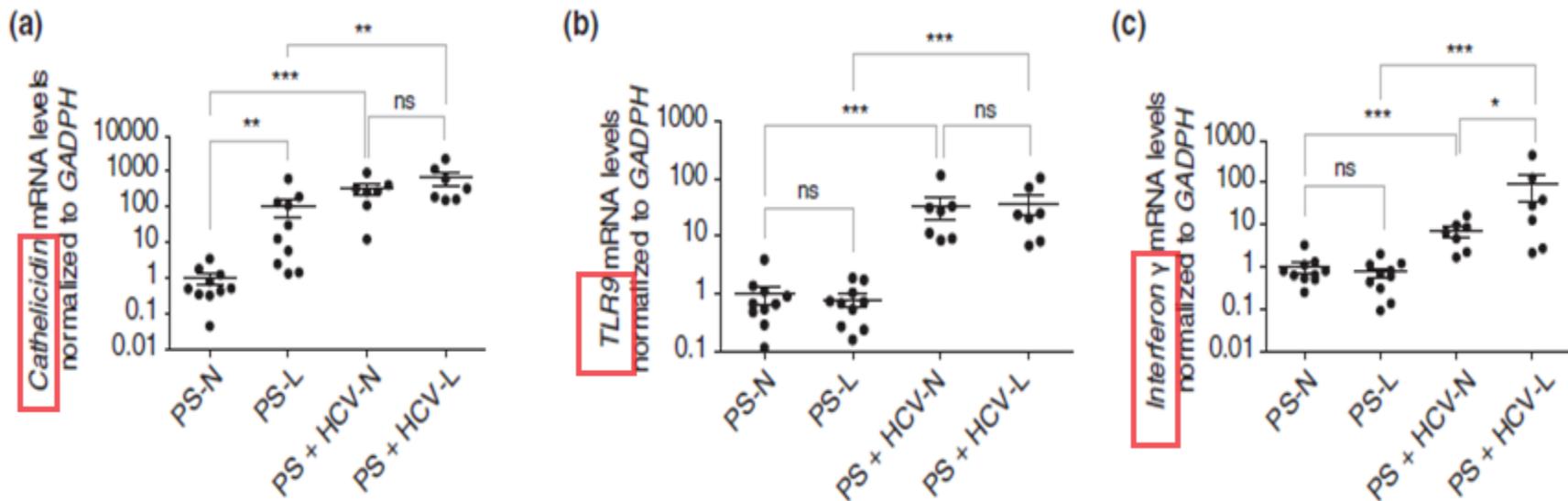




Come l'infezione da virus C contribuisce allo sviluppo di psoriasi?

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA DI BOLOGNA

Lo studio Californiano condotto da [Chun e collaboratori \(2016\)](#) ha mostrato come l'espressione di alcuni geni pro-infiammatori, implicati nell'eziopatogenesi della psoriasi, risulti aumentata in pazienti HCV positivi. In particolare **i livelli di mRNA codificante per catelicidina, TLR 9 e IFN-gamma** sono più elevati a livello della cute (illesa e affetta da lesioni psoriasiche) di pazienti con epatite C rispetto a pazienti HCV negativi.



I livelli di IFN gamma risultano, inoltre, marcatamente più aumentati a livello della cute lesionata rispetto alla cute illesa di ciascun paziente HCV positivo, mentre tale differenza non si rileva a livello di cute sana e affetta da lesioni psoriasiche, in pazienti HCV negativi.



Hepatitis C may enhance key amplifiers of psoriasis

K. Chun, M. Afshar, D. Audish, F. Kabigting, A. Paik, R. Gallo, T. Hata*

Department of Dermatology, University of California, San Diego, CA, USA

*Correspondence: T. Hata. E-mail: thata@mail.ucsd.edu

- L'elevata concentrazione cutanea di tali citochine pro-infiammatorie confermerebbe che l'epatite C, mediante un meccanismo di up-regulation, possa predisporre allo sviluppo di psoriasi ([Chun e collaboratori, 2016](#)).
- Nello stesso studio viene rilevato un PASI score (Psoriasis area severity index) più alto in pazienti HCV positivi rispetto a pazienti HCV negativi, suggerendo che l'infezione virale possa giocare un ruolo importante anche nella determinazione della severità di malattia.
- A tal proposito [Gabr SA e collaboratori \(2014\)](#) hanno confermato:
 - una correlazione statisticamente significativa ($P < 0.001$) tra severità clinica della psoriasi e presenza di anticorpi anti HCV;
 - un incremento significativo delle transaminasi ($p < 0.001$) in pazienti con psoriasi severa rispetto ai pazienti con psoriasi lieve-moderata;
 - un incremento significativo ($P < 0.001$) dei livelli sierici di due proteine regolatrici dell'apoptosi cellulare dei cheratinociti (p53 e tTG), e una riduzione del bcl-2, in pazienti HCV-positivi. Il virus C promuoverebbe pertanto l'over expression di p53 e tTg (proteine pro-apoptotiche) e una soppressione di bcl-2, implicata invece nell'omeostasi dei cheratinociti.



3- Danno epatico da farmaci

Rischio di riattivazione virale

L'armamentario disponibile per la terapia della psoriasi comprende i modificatori convenzionali di malattia cDMARDS (disease modifying anti rheumatic drugs) e i modificatori biologici bDMARDS. Prima di sottoporre il paziente a terapia con DMARDS è necessario effettuare uno screening volto ad escludere le più comuni malattie infettive: Quantiferon, test dell'HIV, anti HCV e per quanto riguarda il virus B: anti core, anti S, HBsAg, HBeAg, anti HBe. In caso di positività di uno o più marcatori d'infezione B o C andrà effettuato il dosaggio dell'HBV DNA e dell'HCV RNA quantitativo

Table 1 Therapies approved by European Medicines Agency for the treatment of psoriasis

	Recommended doses for adult patients
Conventional DMARDs	
Acitretine	0.25-1 mg/kg per day
Cyclosporin a	2-5 mg/kg per day
Methotrexate	10 mg to 25 mg per week
Biologic DMARDs	
Infliximab	5 mg/kg at 0, 2 and 6 wk followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 wk
Adalimumab	80 mg initially, 40 mg on day 8, and 40 mg every other week thereafter
Etanercept	50 mg subcutaneously 2 times a week for 3 mo; (starting doses of 50 mg once a week have been shown to be effective); maintenance: 50 mg subcutaneously once a week
Golimumab ^{1,2}	50 mg once a month
Certolizumab pegol ^{1,2}	400 mg at 0, 2 and 4 wk followed by a maintenance regimen of 200 mg every other week
Ustekinumab ²	45 mg initially, 45 mg at 4 wk, followed by a maintenance regimen of 45 mg every 12 wk ²
Secukinumab ²	300 mg at 0, 1, 2, 3, and 4 wk followed by a maintenance regimen of 300 mg every 4 wk. For some patients, a dose of 150 mg may be acceptable

Ad eccezione della acitretina tutti i farmaci utilizzati per la terapia della psoriasi sono immunosoppressori



HBV e DMARDS

(Disease Modifying Antireumatic drugs)

- Durante la fase attiva di una infezione da HBV andrebbe posticipato l'avvio di terapia sistemica per la psoriasi, controllando prima l'infezione mediante antivirali.
- Lo scenario più comune è quello di pazienti con markers sierologici indicativi di pregressa esposizione al virus e carica virale bassa o non rilevabile:
 - **portatore inattivo** (HBV DNA < 2000 UI/ml, transaminasi normali, HBsAg+, anti HBeAg +, minima attività necro-infiammatoria ma fibrosi variabile .
 - **infezione occulta** (HBV DNA < 200 UI/ml o non rilevabile, HBsAg -, anti core +, Anti HBs-)
 - **pregressa infezione** (rHBV, risolta) anti HBsAg+, con o senza anti core
- Quali farmaci somministrare?
 - Acitretina: per la possibile epato-tossicità è prescrivibile solo ai pazienti senza segni di epatopatia evoluta.
 - Ciclosporina: può essere somministrata a pazienti con infezione occulta e guariti se adeguatamente monitorati.
 - MTX: evitare in pazienti HBV positivi.
 - bDMARDS: i portatori inattivi devono essere sottoposti a terapia profilattica da 2/4 settimane prima dell'avvio, fino a 6/12 mesi dopo la sospensione del farmaco biologico. Per i pazienti portatori occulti e guariti non esiste uno *standard of care*.



Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients

Evangelista Sagnelli, Mariantonietta Pisaturo, Salvatore Martini, Pietro Filippini, Caterina Sagnelli,

Sagnelli E *et al.*. Occult HBV infection in an immunosuppressive setting

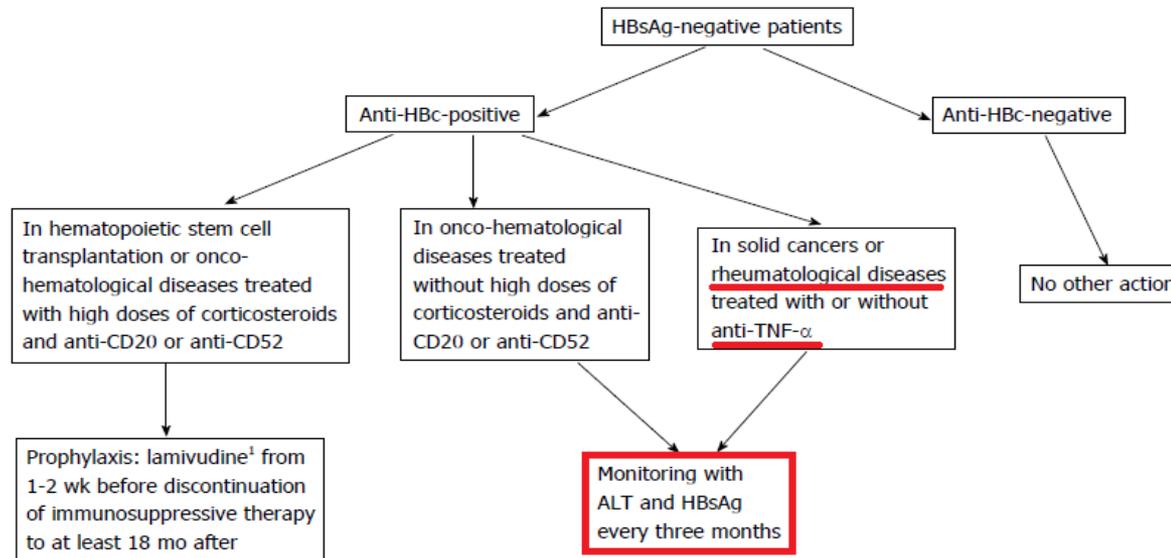


Figure 2 Management of occult hepatitis B infection in hematological and rheumatological diseases and in solid cancers. ¹Entecavir instead of Lamivudine, when appropriate. HBsAg: Hepatitis B surface antigen; ALT: Alanine aminotransferase; Anti-HBc: Hepatitis B core antigen; TNF- α : Tumor necrosis factors-alpha.

I portatori inattivi durante la terapia con bDMARDs dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio di HBV DNA e transaminasi mensilmente per i primi tre mesi, poi ogni 4 mesi, continuando fino a 6-12 mesi dopo sospensione. Portatori occulti e rHBV possono essere sottoposti a monitoraggio trimestrale, dosando HBsAg e transaminasi i corso di terapia e dopo 6/12 mesi dal termine. *(Sagnelli et al, 2014)*



HCV e DMARDS

- Diversamente dall'epatite B la riattivazione dell'infezione da virus C è infrequente.
- Acitretina e ciclosporina possono essere utilizzate mentre il MTX è controindicato.
- Ciclosporina: in aggiunta all'effetto antinfiammatorio, potrebbe espletare un effetto antivirale inibendo la replicazione del virus e riducendone la carica.
- Immunomodulatori come gli antagonisti del TNF alfa (etanercept, adalimumab, ainfliximab) si sono mostrati sicuri ed efficaci nel controllo della malattia psoriasica in pazienti HCV positivi.
- Il TNF alfa è prodotto dagli epatociti di pazienti portatori del virus C e regola la replicazione virale/danno epatocitario. E' stato dimostrato che i livelli plasmatici di TNF alfa sono più alti in pz HCV+ e correlano con livelli di transaminasi, attività istologica e fibrosi.
- In letteratura sono stati pubblicati molti reports che mostrano un miglioramento della funzione epatica dopo trattamento con anti TNF alfa in pazienti HCV +.

3- Danno epatico da DMARDS

Anti TNF alfa

Tra gli anti TNF alfa, Etanercept, sembra migliorare i livelli glicemici, insulino-sensibilità e i markers non invasivi di fibrosi in pazienti con NAFLD.

Una lieve-moderata e reversibile elevazione delle transaminasi è stata descritta soprattutto in corso di terapia con Infliximab.

Diciassette casi di epatite acuta da anti TNF alfa (nella maggior parte dei casi Infliximab) sono stati descritti in pazienti con anamnesi negativa per epatopatia.

MTX

I pazienti affetti da psoriasi, specialmente se diabetici ed obesi hanno un più alto rischio di sviluppare fibrosi epatica.

Il Methotrexate può causare incremento delle transaminasi e la terapia di lunga durata (dai 2 ai 10 anni) può favorire l'insorgenza di steatosi, fibrosi e cirrosi. I markers non invasivi di fibrosi, l'ecografia addome e il fibroscan si sono rilevati più efficaci nel monitoraggio dei pazienti in terapia con MTX, rispetto al solo dosaggio della transaminasi. L'epatotossicità dell'MTX sembra ascrivibile ad un danno diretto sugli epatociti (inibizione della sintesi di RNA e DNA) e alla capacità dell'MTX di incrementare il numero di cellule stellate responsabili del processo di fibrosi.



4- Terapia eradicante il virus C e Psoriasi

- Il regime terapeutico tradizionale basato sull'utilizzo di IFN si associa ad un alto rischio di effetti avversi con induzione o peggioramento di molte condizioni infiammatorie cutanee tra cui: psoriasi, eczema, eruzioni lichenoidi, prurito e alopecia areata
- Questo non sorprende considerato che un ruolo fondamentale nell'esordio e nel mantenimento dei processi infiammatori sottesi a questa malattia sarebbe giocato proprio dall' IFN. L'IFN, prodotto dalle cellule dendritiche plasmocitoidi, attiverebbe infatti le cellule dendritiche del derma che, migrando a livello dei linfonodi locali, innescerebbero la risposta T helper 1 e 17 responsabile della cascata infiammatoria.
- **Pochi dati sono disponibili in letteratura (ma molte sono le aspettative) sugli eventuali effetti benefici sulla psoriasi nei pazienti HCV+ sortiti dai nuovi DAA.**

Grazie per l'attenzione!



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

A.D. 1088