



Valutazione della prevalenza dell'epatite B in 221 pazienti affetti da Psoriasi: correlazione con la gravità della malattia e confronto con la popolazione generale

Iacomucci M.¹, Manna G.¹, Moggio E.¹, Grasso V.¹, Fornara L.¹, Cananzi R.¹,
De Silvestri A.², Sangiovanni L.³, Barbarini G.³, Brazzelli V.¹

¹*Clinica Dermatologica*, ²*Unità di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica*, ³*Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

INTRODUZIONE

La psoriasi è una malattia cutanea a origine multifattoriale la cui base patogenetica è rappresentata da un processo infiammatorio immuno-mediato che coinvolge sia l'immunità innata (citochine, chemochine, cellule presentanti l'antigene come le cellule di Langerhans, neutrofili e cellule natural killer) che l'immunità acquisita (linfociti T CD4+ e CD8+ periferici a localizzazione cutanea) [1]. In letteratura sono riportate, tra i fattori scatenanti ed esacerbanti la psoriasi, le infezioni batteriche (le più note quelle infantili e del giovane adulto da streptococchi [2]) e quelle virali esantematiche dell'infante, così come è descritta una correlazione con l'infezione da HIV [3]. Lo scopo di questo studio clinico osservazionale

retrospettivo è la valutazione della prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite B nella popolazione di pazienti affetti da psoriasi afferenti all'Ambulatorio Psoriasi-Psocare di Foto-Fotochemioterapia della Clinica Dermatologica e il confronto di tale prevalenza con quella della popolazione generale, mettendo in relazione la presenza d'infezione con la gravità della malattia cutanea stessa.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati studiati 221 pazienti di cui 147 uomini e 74 donne affetti da psoriasi nelle varie forme cliniche con diversa gravità e afferenti all'Ambulatorio Psoriasi-Psocare nel periodo 1 Ottobre 2008 – 31 Luglio 2009; di ogni paziente sono stati valutati i *markers* di HBV. I pazienti sono stati suddivisi nelle 3 seguenti fasce di età: la prima comprendente i soggetti di età inferiore ai 30 anni (comprendente 24 soggetti pari al 10.9%), la seconda individui di età compresa tra i 30 anni e i 50 anni (comprendente 77 soggetti pari al 34.8%) ed infine la terza fascia comprendente soggetti di età maggiore di 50 anni (comprendente 120 soggetti pari al 54.3%). Per ogni paziente è stato calcolato il PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) che permette di valutare la gravità della malattia attribuendo un punteggio, il cui valore è compreso da 0 a 72, sulla base della regione corporea colpita (testa, tronco, arti superiori e inferiori) e sul tipo di alterazioni cutanee visibili clinicamente (eritema, infiltrazione, desquamazione e percentuale di superficie cutanea compromessa) [4]. Per il confronto di prevalenza con la popolazione generale, i dati riguardano quelli dello studio di De Paschale *et al.* [5], e in particolare si tratta di 3791 donatori periodici di sangue afferenti

al Centro AVIS (sezione di Legnano-MI) e al Centro Immunotrasfusionale dell'Ospedale Civile di Legnano (MI). Questi pazienti sono stati divisi nelle 3 fasce di età: la prima comprendente i soggetti di età inferiore ai 30 anni (comprendente 984 soggetti pari al 26.0%), la seconda individui di età compresa tra i 30 anni e i 50 anni (comprendente 1954 soggetti pari al 51.5%) ed infine la terza fascia comprendente soggetti di età maggiore di 50 anni (comprendente 853 soggetti pari al 22.5%). Di tutti i pazienti è stata valutata la positività/negatività ai *markers* di HBV e, in particolare, all'antigene di superficie HBsAg (*marker* d'infezione attiva), all'anticorpo del core HBcAb (*marker* di esposizione al virus di HBV) e all'anticorpo di superficie HBsAb (*marker* d'immunità che indica, sulla base dei livelli sierici, l'eventuale presenza di protezione anticorpale sviluppata contro l'infezione). Infine dei pazienti HBsAg positivi è stata valutata anche la positività/negatività ai *markers* di attiva replicazione (HBeAg e HBeAb) e dei livelli di HBV-DNA.

Analisi statistica dei dati

I dati qualitativi sono stati descritti tramite numeri assoluti e percentuali, i dati quantitativi come media e deviazione standard (ds). Per il confronto tra pazienti positivi o negativi ai test di *screening* per i *marker* di HBV è stato utilizzato il test χ^2 per i dati qualitativi ed il test t per i dati quantitativi. Per il confronto di prevalenza, invece, tutti i risultati sono stati espressi in numero assoluto di casi e relativa percentuale. Il confronto tra i pazienti affetti da psoriasi e positivi alle indagini di *screening* dei *markers* epatitici e la popolazione generale (donatori di sangue non affetti da psoriasi) sono state determinate utilizzando il Fisher's test per il confronto delle percentuali. Tutti i dati sono stati calcolati con il programma Stata version 10.1 (Stata Corp., College Station, Texas).

RISULTATI

I pazienti psoriasici con infezione da HBV sono risultati 35 mentre i pazienti senza infezione da HBV 186: ne deriva una prevalenza dell'infezione da HBV nella popolazione psoriasica analizzata del 15.8%. In particolare la popolazione di 35 pazienti affetti da psoriasi è quindi risultata composta da 7 pazienti HBsAg positivi, cioè con un'infezione attiva da HBV, pari al 3.2 % e da 28 pazienti HBcAb e HBsAb positivi o solo HBcAb positivi, pari al 12.7 %, cioè con infezione pregressa da HBV (tabella 1). Per quanto riguarda la divisione per sesso tra pazienti affetti da psoriasi e positivi alle indagini di *screening* dei *markers* epatitici gli uomini sono risultati 23 (15.7%), le donne 12 (16.2%); tra i pazienti affetti da psoriasi e negativi alle indagini di *screening* dei *markers* epatitici, invece, gli uomini sono risultati 124 (84.4%) mentre le donne 62 (83.8%): la differenza di sesso nei due gruppi (casi e controlli) non è risultata statisticamente significativa (P=0.9). Differenze statisticamente significative, invece, si sono riscontrate per quanto riguarda l'età dei soggetti; nelle 3 fasce di età sono risultati avere infezione da HBV zero pazienti della prima fascia d'età (età <30 anni), 6 pazienti della seconda fascia (età compresa tra 30 e 50 anni, pari al 7.8 %) e 29 pazienti della terza fascia (età >50 anni, pari al 24.2%) con una differenza statisticamente significativa tra i 3 gruppi (P=0.001). Il confronto del PASI (cioè la gravità della malattia cutanea) tra i due gruppi di pazienti non ha evidenziato differenze statisticamente significative: 16.7 ± 8.07 e 17.1 ± 7.44 rispettivamente nella prima e nella seconda popolazione. In particolare sono risultati positivi all'infezione da HBV l'11.9 % dei pazienti con PASI <10 (cioè con psoriasi lieve), il 14.1% dei pazienti con PASI compreso tra 10 e

20 (cioè con psoriasi moderata) e il 22.4 % dei pazienti con PASI >20 (cioè con psoriasi grave) con una differenza tuttavia non statisticamente significativa tra i 3 gruppi. La prevalenza globale (cioè propria della popolazione considerata in toto, ossia non ripartita per età) dell'infezione da HBV nel campione rappresentativo della popolazione generale (donatori di sangue non affetti da psoriasi) è risultata del 13.3% (506 soggetti con infezione da HBV su 3791 soggetti analizzati); nel campione della popolazione generale, ripartito per le 3 classi di età, risultano avere infezione da HBV 29 pazienti della prima fascia d'età (<30 anni) pari al 2.2%, 251 pazienti della seconda fascia (tra 30 e 50 anni) pari al 12.9% e 226 pazienti della terza fascia (>50 anni) pari al 26.5% con una differenza statisticamente significativa tra i 3 gruppi ($P<0.001$). Tuttavia il confronto dei dati di prevalenza delle due popolazioni, suddivisi per classi di età e quindi costituiti da una numerosità campionaria bassa, confrontati mediante Fisher's Test, non ha evidenziato differenze statisticamente significative. Nella popolazione di donatori di sangue la ripartizione dei soggetti per positività ad antigeni e anticorpi di HBV è risultata la seguente: zero pazienti HBsAg positivi e 506 pazienti HBcAb e HBsAb positivi o solo HBcAb positivi pari al 13.4% (tabella 2).

DISCUSSIONE

L'infezione da virus dell'Epatite B rappresenta un problema a livello mondiale; l'Italia, grazie alla pratica della vaccinazione obbligatoria in atto dal 1992, oggi risulta inserita tra i Paesi a bassa endemia (prevalenza di HBsAg <2%). La psoriasi è una malattia cutanea a origine multifattoriale la cui base patogenetica è rappresentata da un processo infiammatorio

immuno-mediato, caratterizzata clinicamente da chiazze eritemato-desquamanti a localizzazione varia, a seconda della forma clinica di malattia. Lo studio della presenza d'infezione da HBV nella popolazione di pazienti psoriasici ha messo in evidenza un'elevata prevalenza dell'infezione (percentuale di pazienti psoriasici con infezione pari al 15.8% di cui 3.2% HBsAg positivi) rispetto al dato di prevalenza d'infezione da HBV nella popolazione di donatori di sangue (13.3 % di cui 0% HBsAg positivi). Inoltre, confrontando il dato di prevalenza dei soggetti psoriasici (3.2%) con il dato fornito dal *CDC - Centers for Diseases Control of USA* per l'Italia (soggetti HBsAg <2%), emerge una maggior prevalenza di soggetti psoriasici con infezione attiva da HBV [6]. Dallo studio di Fabris *et al.* [7] in cui viene analizzata la prevalenza dei *markers* di HBV in 965 soggetti appartenenti alla popolazione generale residente nel Nord d'Italia, emerge una prevalenza globale d'infezione da HBV pari al 13.4% e in particolare una prevalenza di soggetti HBsAg positivi pari allo 0.8%. Lo studio di Manzini *et al.* [8], condotto su 6313 donatori di sangue afferenti ad un Centro Immunotrasfusionale torinese, riporta una prevalenza globale d'infezione da HBV pari al 4.8% e, in particolare, una prevalenza di soggetti HBsAg positivi pari allo 0.4%; i valori di prevalenza riportati da questi due lavori sono decisamente inferiori alla prevalenza di infezione da HBV calcolata nella nostra popolazione sia in termini di prevalenza globale (15.8%), sia in termini di prevalenza di soggetti HBsAg positivi (3.2%); tuttavia i due lavori non riportano una suddivisione per età delle popolazioni analizzate, dato a noi necessario per effettuare l'analisi statistica. Dall'analisi della prevalenza dell'infezione da HBV della popolazione di pazienti affetti da psoriasi in relazione ad altre variabili (età, sesso, gravità

della psoriasi) emerge che la prevalenza dell'infezione è influenzata dal fattore età in maniera statisticamente significativa ($P=0.001$): la probabilità di aver contratto l'infezione da HBV aumenta anche nella nostra popolazione di pazienti all'aumentare dell'età. Non si sono rilevate invece correlazioni statisticamente significative per quanto riguarda il sesso: la probabilità d'infezione da HBV è equivalente negli uomini e nelle donne. Per quanto riguarda la gravità della malattia cutanea valutata con metodo PASI, l'infezione da HBV risulta avere una prevalenza quasi doppia nel gruppo di soggetti affetti da forme gravi di psoriasi.

In conclusione dopo questo studio clinico, sulla scorta dell'elevata prevalenza dell'infezione da HBV nella popolazione di pazienti affetti da psoriasi, si possono formulare le seguenti considerazioni:

- 1) *È possibile l'associazione patogenetica tra le due malattie:* l'infezione da HBV potrebbe rappresentare un fattore infettivo scatenante o esacerbante la psoriasi. Sono noti i meccanismi patogenetici comuni delle due malattie e in particolare il fatto che l'infezione da virus dell'epatite B, data la non diretta epatotossicità del virus stesso, per diventare manifesta necessita di una risposta immunitaria di tipo cellulo-mediato rivolta verso gli antigeni del virus [9-10] ed è noto che alla base della Psoriasi c'è un processo infiammatorio immuno-mediato che coinvolge sia l'immunità innata (citochine, chemochine, cellule presentanti l'antigene come le cellule di Langerhans, neutrofilo e cellule *natural killer*) che l'immunità acquisita (linfociti T CD4+ e CD8+ periferici a localizzazione cutanea) [11].

2) È possibile che il virus dell'epatite B rappresenti un fattore esacerbante la malattia cutanea. Tra i pazienti psoriasici con infezione da HBV, quelli con forma clinica di psoriasi grave sono quasi il doppio di quelli con forma clinica lieve. Di recente pubblicazione sono due lavori che indicano il ruolo fondamentale che gioca il TNF- α nella patogenesi dell'infezione da HBV [12-13]: questi studi dimostrano che i livelli sierici di TNF- α sono fondamentali nel controllo dell'infezione da HBV; in particolare è stato dimostrato che soggetti HBsAg positivi, cioè con infezione attiva, hanno bassi livelli sierici di questo fattore. Il nostro campione di pazienti con psoriasi grave è composto in maggioranza da pazienti con infezione da HBV inattiva (soggetti HBcAb positivi ma HBsAg negativi): possiamo ipotizzare quindi che in questi soggetti l'infezione sia inattiva grazie agli elevati livelli sierici di TNF- α , che giocherebbero appunto un ruolo nel mantenere ed esacerbare la malattia cutanea; utile in tal senso sarebbe il dosaggio dei livelli sierici di TNF- α in questi pazienti.

PAZIENTI POSITIVI		
HBsAg	HBsAb e/o HBcAb/	Totale
7 (3.2%)	28 (12.7%)	35 (15.8%)

Tabella 1. Profilo anticorpale e antigenico dei nostri 35 pazienti affetti da psoriasi e con infezione da HBV.

SOGGETTI POSITIVI		
HBsAg	HBsAb e/o HBcAb/	Totale
0 (0%)	506 (13.4%)	506 (13.4%)

Tabella 2. Profilo anticorpale e antigenico dei soggetti non affetti da psoriasi e con infezione da HBV [5].

RIASSUNTO

Questo studio clinico osservazionale retrospettivo valuta la prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite B nelle sue varie forme nella popolazione di pazienti affetti da psoriasi afferenti all'Ambulatorio Psoriasi-Psocare e mette in relazione la presenza dell'infezione con la gravità della malattia cutanea. Sono stati studiati 221 pazienti ambulatoriali affetti da psoriasi, di cui abbiamo calcolato la gravità della malattia cutanea con metodo PASI. I pazienti psoriasici con infezione da HBV sono risultati 35 mentre quelli senza infezione 186 (prevalenza dell'infezione da HBV 15.8%). La prevalenza della positività ad HBsAg è risultata del 3.2%. Il confronto con un gruppo di individui sani donatori di sangue, ha evidenziato un dato di prevalenza di infezione attiva da HBV nettamente superiore nella popolazione di pazienti psoriasici; tale dato di prevalenza è risultato superiore rispetto anche ai dati forniti da altri lavori che attestano una prevalenza di HBsAg nella popolazione del Nord Italia intorno allo 0.3-0.8%. Per quanto riguarda la gravità della malattia cutanea calcolata con metodo PASI in relazione alla presenza d'infezione da HBV, emerge una prevalenza quasi doppia di psoriasi grave tra i pazienti HBV positivi rispetto alla prevalenza di psoriasi lieve. Infine all'interno della popolazione dermatologica analizzata, la presenza di infezione correla in modo

statisticamente significativo con età dei pazienti mentre non correla con il sesso. Da questo studio clinico emerge quindi che la prevalenza di infezione da HBV è maggiore nei pazienti affetti da psoriasi, e in particolare la forma d'infezione attiva. Inoltre la maggiore presenza di psoriasi grave nei pazienti con infezione mette in luce il possibile ruolo dell'infezione da HBV nello scatenare, mantenere o esacerbare la psoriasi. In conclusione dal punto di vista clinico è importante valutare attentamente l'eventuale positività ai *markers* sierologici di questa infezione nei pazienti affetti da tale malattia cutanea.

SUMMARY

The purpose of this clinical retrospective study is the evaluation of HBV infection prevalence among a population of patients affected by psoriasis, in order to compare this prevalence with the general population; in this study the HBV infection positivity was related to PASI value of psoriasis in order to evaluate a possible pathogenic association between HBV infection and psoriasis. The study is composed by 221 patients affected by psoriasis. The psoriatic patients positive for HBV infection are 35, whereas the psoriatic patients negative for HBV infection are 186 (HBV infection prevalence: 15.8%); the control group of blood donors shows a HBV infection prevalence of 13.3% (506/3791 HBV infection positive patients), which is not statistically different to the percentage of psoriatic group. On the contrary the HBsAg prevalence was higher in psoriatic patients (3.2%) than in blood donor control group (0%). In HBV infected patients group the prevalence of severe psoriasis (evaluated with PASI score) is higher than the one of moderate psoriasis. Finally this study underlines the

possible HBV infection role in triggering, mantaining or esacerbating Psoriasis and also the importance of evaluating the serological HBV infection markers profile in psoriasis patients.

BIBLIOGRAFIA

1. Sabat R, Philipp S et al. Immunipathogenesis of Psoriasis. *Experimental Dermatol* 2007;16:779-798
2. Telfer NR et al. The role of Streptococcal Infection in the Initiation of Guttate Psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:39-42
3. Kaplan MH et al. Antipsoriatic effects of zidovudine in human immunodeficiency virus-associated Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;20:76-82
4. Langley RG et al. Evaluating Psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-569
5. De Paschale M et al. Variazione nel tempo della prevalenza dei marcatori dell'epatite B in donatori di sangue. *La trasfusione del sangue* 2001;46:5:335-340
6. CDC-Centers for Diseases Control of USA - Travellers' health, Atlanta, 2000
7. Fabris P, Baldo V, Baldo V et al. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):527-532
8. Manzini P, Girotto M, Borsotti R et al. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica* 2007;92(12):1664-1670
9. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005;34(suppl 1):S139-142
10. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;1118-1129
11. Sabat R, Philipp S et al. Immunipathogenesis of Psoriasis. *Experimental Dermatol* 2007;16:779-798
12. Mondelli M et al. Natural killer cell functional dichotomy in chronic hepatitis B and chronich hepatitis C virus infection. *J Gastr* 2009
13. Kasahara S et al. Lack of TNF α induced impaired proliferation of HBV-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2003

