



FONDAZIONE POLICLINICO TOR VERGATA
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Connettivite Mista
Medico responsabile: Prof. Roberto Perricone
Tel. 06 20900 587/ 967 - Viale Oxford 81, 00133 – Roma
roberto.perricone@uniroma2.it



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

POLICLINICO UMBERTO I - LA SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA
Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Connettivite mista
UOC Reumatologia
Medico responsabile: Prof. Guido Valesini
Reparto 0649974635; Day Service/DH 0649974677
ambulatoriorare@gmail.com



A.O. SAN CAMILLO – FORLANINI
Unità Operativa di Reumatologia
Ambulatorio Malattie Rare di interesse Reumatologico
Medico responsabile: Prof. Gian Domenico Sebastiani
Tel. 06 58703459 - DH 06 58704567 - Ambulatorio 06 58703456
gsebastiani@scamilloforlanini.rm.it

Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI
Unità operativa di Reumatologia
Istituto di Reumatologia e Scienze Affini
Medico Responsabile: Prof. Elisa Gremese
Tel. 06 35034654 - Via Moscatti, 31 Roma
elisa.gremese@unicatt.it



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ
Centro di Reumatologia
Medico Responsabile: Prof. Fabrizio De Benedetti
Tel. 06 68594393 - Fax 06 68594394 -
Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Salvati, 2 piano, UOC Reumatologia)
psp.reumatologia@opbg.net

IRE **ISG**
ISTITUTO NAZIONALE TUMORI ISTITUTO DERMATOLOGICO
REGINA ELENA **SAN GALLICANO**
ISTITUTI DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

IFO-Istituto San Gallicano
UOSD Dermatologia-MST
Ambulatorio di Dermatologia Autoimmune
Medico responsabile: Dott.ssa Anna Mussi - tel. 06 52666032
anna.mussi@ifo.gov.it
Via Elio Chianesi n°53, 00144 Roma

CONNETTIVITE MISTA

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di gennaio 2019 a cura dei Centri di: Fondazione Policlinico Tor Vergata, Policlinico Umberto I, A.O. San Camillo Forlanini, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	2
3. Terapia	3
4. Controlli di salute	3
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	3
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....	6
7. Rapporti con le Associazioni.....	6

Inquadramento della malattia

La connettivite mista, o malattia mista del connettivo (MCTD) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata dalla presenza contemporanea di manifestazioni di lupus eritematoso sistemico (LES), sclerosi sistemica (SSc), polmiosite/dermatomiosite (PM/DM), artrite reumatoide (AR) e dalla presenza di anticorpi anti-RNP (anti-ribonucleoproteina) a titolo elevato.

I sintomi più caratteristici sono fenomeno di Raynaud, dita a salsicciotto (o edema delle mani), artralgie e/o artrite, dismotilità esofagea e reflusso gastroesofageo, miosite, rash cutaneo. Si possono riscontrare anche interstiziopatia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare, coinvolgimento renale, sindrome secca, coinvolgimento del sistema nervoso centrale e/o periferico.

Le caratteristiche sierologiche comprendono, oltre alla positività degli anticorpi anti-RNP ad alto titolo, la positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA), con pattern punteggiato.

La prevalenza stimata della MCTD è di circa 10/100.000, ma dati precisi non sono disponibili. Il rapporto femmine/ maschi è di circa 9/1.

Per definizione la connettivite mista è caratterizzata dalla presenza contemporanea di manifestazioni di LES, SSc, PM/DM e AR e dalla presenza di anticorpi anti-RNP a titolo elevato. Non è quindi possibile fornire dei criteri rigidi per la formulazione dell'ipotesi diagnostica. Dovranno essere applicate le procedure diagnostico- terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi in tutti i casi che dal punto di vista clinico mostrino una sovrapposizione dei sintomi tipici delle patologie sopra citate.

2. Strumenti per la diagnosi

Per quanto riguarda le positività anticorpali, non è più possibile prendere in considerazione le diluizioni di siero citate nei suddetti criteri, a causa delle differenti tecniche di laboratorio attualmente utilizzate. Andrà quindi presa in considerazione come criterio maggiore solo una positività anti-U1RNP "ad alto titolo".¹

In oltre la metà dei pazienti è presente il fattore reumatoide spesso ad alto titolo. Frequente è l'ipergammaglobulinemia policlonale.

Sono di solito assenti gli anticorpi anti-Sm e gli antidsDNA.

La proposta di linee guida del gruppo FIRMA = Forum Interdisciplinare Ricerca Malattie Autoimmuni (www.gruppoFIRMA.com) dice che un alto titolo di anticorpi anti-U1RNP rappresenta il principale criterio diagnostico, tuttavia anche una positività per anti-U1RNP in due diverse determinazioni qualitative, associata ad una positività per ANA pattern speckled a titolo > 1:640, può risultare sufficiente per la diagnosi. In sintesi, considerare la positività degli anti-RNP se:

1) determinazione con metodiche quantitative: alto titolo valutato con panel di riferimento, possibilmente con 2 determinazioni in diversi momenti vista l'alta sensibilità del test, o contemporaneamente con 2 diverse metodiche.

2) determinazione con metodiche qualitative: positività con 2 diverse metodiche e ANA positivi a titolo > 1/640 pattern speckled/granulare.

I criteri diagnostici proposti da Alarcón-Segovia e Villanreal per la MCTD sono i più semplici e i più utilizzati:

Criterio A (sierologia):

- Positività di anti-RNP al test di emoagglutinazione, con un titolo \geq 1:1600

Criteri B (clinica):

- Artrite
- Miosite
- Mani tumefatte
- Fenomeno di Raynaud
- Acrosclerosi

NB : devono essere presenti il criterio A più almeno tre criteri B, fra cui uno deve essere l'artrite o la miosite.²

Sharp, 1987

Presenza di almeno 4 criteri maggiori, associata a positività anti-U1-RNP a titolo > 1:4.000 (con criterio di esclusione la positività per anticorpi anti-Sm), oppure presenza di 2 criteri maggiori tra i criteri 1, 2 e 3 associata a 2 criteri minori e anti-U1-RNP a titolo > 1/1.000.

¹ Chiara Tani, Linda Carli, Sabrina Vagnani, Rosaria, Talarico, Chiara Baldini, Marta Mosca, Stefano Bombardieri. Journal of Autoimmunity. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. February–March 2014, Vol.48:46–49.

² Von Muhlen Ca, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum 1995;24: 323-358

3. Terapia

La terapia si basa sulle manifestazioni cliniche della malattia e sulla conoscenza e sull'esperienza maturata con le altre forme di connettivite ad essa correlate.

Tutti i pazienti affetti da connettivite mista richiedono controlli a lungo termine. Circa il 33% dei pazienti è adeguatamente controllato con analgesici e FANS, il fenomeno di Raynaud può essere complicato da gestire in quanto non risponde alla terapia steroidea. La maggior parte dei pazienti si giova di una semplice terapia conservativa con guanti termici e terapia con calcio-antagonisti come la nifedipina. Per i casi più gravi è necessario ricorrere a terapia endovena con analoghi delle prostaglandine.

I farmaci antimalarici (cloroquina e idrossicloroquina) sono utilizzati nei pazienti con artralgie o artrite.

Pleurite, pericardite e miosite possono essere trattati con prednisone al dosaggio di 0.25 - 1.0 mg/kg al giorno. Il metotressato, la ciclosporina, l'azatioprina e il micofenolato possono essere utilizzati come farmaci risparmiatori di steroidi. L'interstiziopatia polmonare è una delle complicazioni più gravi in corso di connettivite mista che richiede terapia steroidea in associazione con farmaci immunosoppressori quali ciclofosfamide o micofenolato mofetile mentre l'azatioprina può rappresentare un'alternativa nei pazienti che hanno controindicazione all'uso di ciclofosfamide o micofenolato. Le Ig ev possono essere utilizzate nella miosite resistente agli steroidi.

L'ipertensione arteriosa polmonare è una importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti con connettivite mista e la terapia deve basarsi su una diagnosi precoce, sull'utilizzo di calcio antagonisti come nifedipina e più specificamente con antagonisti del recettore dell'endotelina (bosentan, ambrisentan o macitentan), con inibitori della 5 fosfodiesterasi (sildenafil, tadalafil, o vardenafil), e con prostanoidei (epoprostenol, treprostinil, o ilprost per inalazione). Nei casi resistenti, un'opzione terapeutica è rappresentata da una combinazione di due o tre di queste terapie.

In casi selezionati con artrite, miosite, anemia emolitica o trombocitopenia può essere considerata una terapia B depletiva con rituximab.

4. Controlli di salute

Tutti i pazienti con la connettivite mista devono visitare regolarmente il medico perché nella maggior parte dei casi possono comparire altre malattie del tessuto connettivo come il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia o una sindrome da "overlap".

La prognosi della connettivite mista è piuttosto variabile: un terzo dei pazienti guarisce dopo un lungo periodo di tempo, un terzo ha delle disabilità croniche intermittenti come l'artrite, la stanchezza cronica o la dispnea da sforzo mentre il resto dei pazienti ha una malattia sistemica grave che provoca la morte prematura.

La percentuale di mortalità per questa patologia è inferiore nei bambini rispetto agli adulti.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

5.1 Policlinico Tor Vergata

All'interno del Policlinico Tor Vergata sono presenti competenze specialistiche cliniche e di laboratorio, atte a venire incontro alle diverse necessità dei pazienti.

Vista la complessità della patologia e dei quadri clinici, la gestione del paziente viene effettuata in regime ambulatoriale e di ricovero, avvalendosi delle competenze dei diversi specialisti dell'Ospedale.

L'ambulatorio specialistico per la diagnosi e la terapia della Connettivite Mista, diretto dal Prof. Roberto Perricone, presso la UOC di Reumatologia, riceve su appuntamento diretto previo accordo telefonico o tramite mail con la dott.ssa **Barbara Kroegler** (tel. 06 20900587 o barbara.kroegler@ptvonline.it).

Per i pazienti afferenti l'ambulatorio già diagnosticati per le visite di follow-up, per i pazienti non diagnosticati ma con sospetto diagnostico inviati da altre strutture ospedaliere, dai MMG, o per i pazienti che per loro iniziativa chiamano il centro, l'ambulatorio è aperto tutti i giorni; il giovedì dalle ore 9 alle ore 15 vengono svolte sia le prime visite che quelle di controllo.

Già durante la prima visita ai pazienti in attesa di diagnosi, dopo anamnesi ed esame obiettivo, vengono prescritti gli esami che gli stessi possono effettuare con accesso diretto presso la nostra struttura in quanto è predisposto uno sportello dedicato.

Per i pazienti già diagnosticati e in terapia, a frequenza semestrale, vengono prescritti esami di laboratorio atti a valutare l'eventuale comparsa di effetti collaterali della terapia.

5.2 Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli

Il paziente con connettivite mista o con sospetto di connettivite mista può avere accesso al centro di riferimento della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - Unità operativa di Reumatologia attraverso l'indirizzo mail malattierare.reumatologia@policlinicogemelli.it specificando nella mail il nome cognome la diagnosi e un recapito telefonico a cui essere ricontattati.

Nell'arco di 48-72 ore i pazienti verranno direttamente contattati da un medico che con un preliminare colloquio telefonico cercherà di individuare le esigenze del singolo paziente con connettivite mista e comunicherà il giorno e l'ora della prima visita presso la nostra divisione.

Una volta effettuata la valutazione reumatologica saranno prescritti:

- tutti gli accertamenti utili all'evidenziazione dell'interessamento, anche subclinico, dei diversi organi ed apparati;
- tutti gli accertamenti utili al corretto monitoraggio delle condizioni cliniche generali in vista della somministrazione di una terapia immunosoppressiva.

Qualora venissero individuati già durante la visita eventuali impegni d'organo del paziente, sarà cura del centro di riferimento delle malattie rare organizzare, attraverso i contatti diretti intraziendali con i diversi specialisti, le visite necessarie al paziente utilizzando un percorso preferenziale per i pazienti con malattia rara.

Qualora le caratteristiche della malattia richiedessero un ricovero in regime di degenza ordinaria o di Day hospital presso la nostra unità è possibile organizzare entrambi e saranno garantite durante tali ricoveri l'ottimizzazione della cura e le consulenze specialistiche necessarie per una gestione ottimale della patologia.

Presso il reparto di Reumatologia e il Day Hospital è possibile organizzare infusione periodiche con farmaci vasodilatatori qualora le condizioni cliniche lo richiedessero (presenza di ulcere).

Presso la nostra Unità e in particolare per i pazienti con connettivite mista refrattaria alle comuni terapie immunosoppressive, è possibile richiedere qualora fosse necessario l'utilizzo di farmaci off-label

Nella necessità per il singolo caso clinico di avere accesso ad una terapia con farmaci off-label verrà pertanto sottoposta alla farmacia interna dell'ospedale la seguente documentazione:

- la relazione clinica dettagliata e specifica per ogni paziente sul suo stato di salute, sulla necessità di intraprendere una determinata terapia, sulle possibile evoluzione del quadro clinico nel caso la terapia non fosse iniziata,
- il consenso informato espresso dal paziente,
- la richiesta di farmaci fuori scheda tecnica,
- il piano terapeutico individuale,
- l'assunzione di responsabilità da parte del responsabile del centro/medico prescrittore,
- la bibliografia essenziale relativa agli studi pubblicati sull'argomento,

per ottenere l'approvazione dell'uso del farmaco e garantire così anche la successiva continuità terapeutica e assistenziale.

5.3 Policlinico Umberto I

All'interno del policlinico Umberto I è presente un ambulatorio dedicati alle malattie rare di interesse reumatologico e nello specifico alla Connettivite Mista. Di seguito sono riportati i principali centri di riferimento in relazione all'età del paziente:

Età pediatrica: Centro Malattie Rare Reumatologiche - Reumatologia Pediatrica

Dipartimento di Pediatria, Edificio 36-37, Piano 2

Viale Regina Elena, 324

Responsabile Clinico: Marzia Duse

tel. 06 49979300/309 - marzia.duse@uniroma1.it

Età adulta: Centro Malattie Rare Reumatologiche - Reumatologia

VII Padiglione, Edificio 19, Piano -1, 1 e 3 - Viale del Policlinico, 155

Responsabile Clinico: Prof Guido Valesini

Per poter prendere appuntamento presso tali centri è presente sia uno sportello generale dedicato alle malattie rare (telefono 0649976914 - malattierare@policlinicoumberto1.it) che indirizza i pazienti allo specialista di competenza in base

alle necessità del paziente, sia un servizio di posta elettronica dedicato mediante il quale è possibile mettersi in contatto direttamente con gli specialisti Reumatologi che seguono pazienti con Connettivite Mista (età adulta) (ambulatoriorare@gmail.com).

I pazienti saranno ricontattati in tempi brevi o per via telefonica o a mezzo di posta elettronica. Ai pazienti saranno richieste informazioni preliminari inerenti il quadro clinico, gli esami già effettuati e le specifiche esigenze. Una volta contattato il paziente verrà quindi comunicato il giorno e l'ora della prima visita presso questa divisione.

Durante la visita reumatologica saranno prescritti esami finalizzati a:

- confermare o escludere il quadro clinico sospetto
- richiedere gli accertamenti necessari ad individuare uno specifico coinvolgimento d'organo
- valutare il grado di attività di malattia al fine di effettuare una impostazione terapeutica quanto più mirata
- individuare gli accertamenti necessari ad effettuare un follow-up clinico completo e specifico per il paziente
- effettuare un attento monitoraggio terapeutico mirato a valutarne l'efficacia e la sicurezza

A seconda del tipo di impegno d'organo sarà cura del nostro centro prendere contatti con altri specialisti del settore (es. neurologi, dermatologi, oculisti ecc) ed inviare il paziente attraverso un percorso preferenziale destinato alle malattie rare. Il nostro Dipartimento è dotato di un servizio di Day Hospital finalizzato sia alla somministrazione di terapie infusionali che all'esecuzione di percorsi diagnostici mirati (es: organizzazione di biopsie di ghiandole salivari minori, muscolari ecc). I farmaci somministrati presso il Day Hospital comprendono terapie biologiche nonché terapie con farmaci vasodilatatori. Previo consenso informato, qualora il paziente non fosse responsivo alle terapie convenzionali, presso il nostro Dipartimento sarà possibile effettuare la richiesta di farmaci Off-label. Tale richiesta sarà corredata dalla documentazione necessaria richiesta dalla nostra amministrazione. Questo Dipartimento è inoltre dotato di un reparto di degenze presso cui i pazienti in acuzie di malattia o che necessitano di un percorso diagnostico più complesso potranno essere ricoverati.

5.4 A.O. San Camillo Forlanini

La UO di Reumatologia fa parte dell'Azienda Ospedaliera San Camillo – Forlanini, che è classificata come “Azienda con Ospedali di rilievo nazionale e di alta specializzazione”.

L'Ospedale possiede tutte le competenze specialistiche, di diagnostica strumentale e di laboratorio (inclusa la determinazione degli anticorpi anti-U1RNP, degli anticorpi miosite-specifici e miosite-associati) atte a venire incontro alle molteplici necessità dei pazienti affetti da Connettivite Mista.

La UO Reumatologia è articolata in Degenza Ordinaria, Day Hospital, Day Service, Ambulatori Specifici (incluso ambulatorio per le Malattie Rare dedicato alla Connettivite Mista). Offre inoltre il servizio di diagnostica strumentale capillaroscopica e di ecografia articolare. I pazienti affetti da Connettivite Mista possono essere gestiti, a seconda delle condizioni cliniche, in una delle articolazioni della UO. La UO dispone anche di un ambulatorio congiunto con gli pneumologi, “Ambulatorio per le Interstiziopatie Polmonari Autoimmuni”, in cui i pazienti affetti da Connettivite Mista con interessamento polmonare potranno usufruire della valutazione contemporanea del Reumatologo e dello Pneumologo esperto in questa malattia.

La UO partecipa attivamente a numerosi studi clinici e gruppi di studio nazionali e internazionali per la ricerca sulle malattie autoimmuni sistemiche.

UO REUMATOLOGIA

Ambulatorio Malattie Rare di Interesse Reumatologico, Piano terra padiglione Flajani, Ospedale San Camillo, Circ.ne Gianicolense, 87 - Roma

Resp. Clinico: Prof Gian Domenico Sebastiani

tel. 06 58703456 - Fax: 06 58704218

gsebastiani@scamilloforlanini.rm.it

5.5 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Reumatologia

Medico Responsabile: Prof Fabrizio De Benedetti

Tel. 06 68594393 - Fax 06 68594394 -

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Salviati, 2 piano, UOC Reumatologia)

psp.reumatologia@opbg.net

5.6 IFO- Ist. Nazionale Tumori Regina Elena /Ist. Dermatologico S. Gallicano

L'Istituto offre consulenze specialistiche, indagini strumentali e di laboratorio opportune per la diagnosi e il follow up dei pz. affetti da Dermatomirosite e Connettivite Mista. In particolare presso l'Ambulatorio di Dermatologia Autoimmune sono valutate le manifestazioni cutanee proprie di queste Connettivopatie (Dermatomirosite : papule di Gottron, rash cutaneo a disposizione eliotropa, alterazioni della microcircolazione delle estremità; Connettivite Mista : puffy fingers, ulcere digitali, sclerosi cutanea, manifestazioni cutanee e mucose della s. secca, manifestazioni cutanee del LES)

UOSD di Dermatologia /MST

Ambulatorio di Dermatologia Autoimmune, 5° piano, stanza 521,asc.N. IFO-Via E. Chianesi 53-Roma. Le visite si effettuano con: richiesta SSN di "Visita Dermatologica Autoimmune" e quindi prenotazione telefonica al Recap 069939. Resp.Clinico : Dott.ssa Anna Mussi. Tel 06 52666032. Mail : anna.mussi@ifo.gov.it

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

Il Centro del Policlinico Tor Vergata collabora con un consorzio internazionale di immunologi, reumatologi e ricercatori "Autoimmunity Network". Sono attualmente presenti membri che si scambiano quotidianamente informazioni in ambito immuno-reumatologico. Il sito di riferimento è www2.kenes.com/Autoimmunity/Autoimmunity/Pages/Consortium.aspx

Il Centro collabora inoltre con:

- il Prof. Yehuda Shoenfeld direttore del Dipartimento di Medicina dell'Università di Tel Aviv in Israele;
- la Lupus Clinic di Roma Sapienza, ambulatorio dedicato alla diagnosi e terapia del Lupus eritematoso sistemico e della sindrome da anticorpi antifosfolipidi, diretto dal Prof. Guido Valesini;
- il London Lupus Centre nel London Bridge Hospital, diretto dal Prof. Graham Hughes.

7. Rapporti con le Associazioni

- ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus) - www.anmar.it
- ASR ONLUS (per la cura e l'assistenza alle donne affette da aborto spontaneo ricorrente) diretto e coordinato dalla Prof.ssa Caterina De Carolis www.poliabortivita.it
- AS.MA.RA ONLUS (malattie rare-Sclerodermia e altre malattie rare) - www.asmaraonlus.org
- Associazione pazienti affetti da Angioedema Ereditario - www.angioedemaereditario.org
- Gruppo italiano per la lotta contro il Lupus Eritematoso Sistemico (ONLUS) - www.lupus-italy.org