

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT: BOALA MIXTĂ DE ȚESUT CONJUNCTIV (BMTC)

Autor: Conf. Dr. Violeta Claudia Bojincă

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sfânta Maria” București

Avizat de Comisia de Medicină Internă a CMR:

Președinte: Prof. Dr. Camelia Diaconu (București)

Vicepreședinți: Prof. Dr. Corina Pop (București)

Prof. Dr. Olga Orășan (Cluj Napoca)

Membri:

Conf. Dr. Alice Bălăceanu (București)

Prof. Dr. Raluca Costache (București)

Prof. Dr. Daniel Lighezan (Timișoara)

Conf. Dr. Mihaela Mocan (Cluj Napoca)

Prof. Dr. Anca Negovan (Târgu Mureș)

Prof. Dr. Laura Carina Tribus (București)

Secretar: Sl. Dr. Andreea Gabriella Andronesi (București)

1. Abrevieri

- **AINS:** Antiinflamatoare nesteroidiene
- **ANA:** Anticorpi antinucleari
- **anti-U1-RNP:** Anticorpi anti-ribonucleoproteină U1
- **BMTC:** Boala mixtă de țesut conjunctiv
- **DLCO:** Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară
- **EULAR:** European Alliance of Associations for Rheumatology
- **GC:** Glucocorticoizi
- **HTAP:** Hipertensiune arterială pulmonară
- **IRM:** Imagistică prin rezonanță magnetică

- **LES:** Lupus eritematos sistemic
- **PFP:** Probe funcționale respiratorii
- **PM/DM:** Polimiozită / Dermatomiozită
- **PR:** Poliartrită reumatoidă

2. Introducere și obiectivul ghidului

Acest ghid descrie traseul clinic și terapeutic standardizat al pacientului adult diagnosticat cu boala mixtă de țesut conjunctiv (BMTC). Obiectivul principal este optimizarea deciziilor medicale prin oferirea unor repere clare de diagnostic precoce, stratificare a riscului și management medicamentos adaptat. Ghidul urmărește reducerea variabilității în practica clinică și prevenirea complicațiilor severe cu impact major asupra prognosticului vital și calității vieții pacientului.

3. Metodologie

Elaborarea acestui ghid se bazează pe principalele recomandări publicate în ultimii 5 ani, inclusiv ghidurile europene dezvoltate de EULAR, criteriile de clasificare validate internațional și opiniile consensuale ale experților din domeniu.

Un ghid nu poate aborda fiecare caz specific: toate comorbiditățile, protocoalele de îngrijire spitalicească sau particularitățile individuale ale pacienților. Documentul nu pretinde a fi exhaustiv în acoperirea tuturor abordărilor posibile de gestionare și nici nu înlocuiește responsabilitatea individuală, etică și legală a medicului curant față de pacientul său. Decizia terapeutică finală trebuie individualizată pentru fiecare caz clinic în parte.

4. Definiția bolii

Boala mixtă de țesut conjunctiv (cunoscută istoric și sub numele de sindromul Sharp) este o afecțiune autoimună sistemică rară, caracterizată prin combinația elementelor clinice specifice altor trei boli majore de țesut conjunctiv: Lupusul Eritematos Sistemic (LES), Scleroza Sistemică (Sclerodermia) și Polimiozita/Dermatomiozita (PM/DM), evoluând obligatoriu în prezența unor titruri înalte de anticorpi serici anti-U1-RNP.

5. Tabloul clinic al bolii

Simptomatologia

- **Simptome constituționale:** febră persistentă inexplicabilă, fatigabilitate, scădere ponderală.
- **Afectarea cutanată:** fenomen Raynaud care apare precoce, urmat sau nu, în evoluție, de edem al degetelor sau al mâinii și de sclerodactilie. Fenomenul Raynaud consta în modificări fazice de culoare a tegumentelor extremităților (paloare, cianoză, rubor) declanșate de frig sau stres emoțional; este adesea primul simptom vizibil. Mai pot apărea fotosensibilitate, teleangiectazii, rash malar sau leziuni asemănătoare celor din dermatomiozită. Poate apărea edem al mâinilor (puffy fingers), ulterior fibroză și indurare tegumentară (sclerodactilie); se pot asocia ulcerări digitale cu cicatrici în mușcătură de șoarece, acroscleroză, modificari unghiale sau calcinoză.
- **Afectarea articulară** este frecventă și constă în artralгии/ artrite ale articulațiilor mici ale mâinilor până la artrită erozivă cu deformări în ”gât de lebădă” sau “în butonieră” ca în PR, chiar și artrită mutilantă.
- **Afectarea musculară**, miopatia inflamatorie, apare frecvent de la debut, poate fi ușoară sau doar subclinică (doar creșterea enzimatică musculară).
- **Afectarea pulmonară** este frecventă, fiind reprezentată de pneumopatia interstițială fibrozantă (ILD) și de hipertensiunea arterială pulmonară (HAP). În boala pulmonară interstițială (ILD) simptomatologia este insidioasă, nespecifică, ulterior apare dispnee progresivă de efort, tuse seacă, durere pleurală, însoțite de modificări ale auscultației pulmonare (raluri crepitante inițial bibazal). Mai pot apărea pleurezie, alveolită hemoragică, boală tromboembolică, complicații infecțioase.

Factori de risc pentru dezvoltarea bolii pulmonare interstițiale (ILD) la pacienții cu BMTC
Fenomen Raynaud Disfagie Sindrom inflamator persistent Ac anti Ro52 Ac anti Sm
Factori de risc pentru ILD cu evoluție severă și progresivă
-modificari capilaroscopice

- **Afectarea digestivă** apare în cazul asocierii elementelor clinice de sclerodermie cu afectarea treimii distale a esofagului, cu scăderea peristalticii, disfuncție sfincteriană, reflux gastric. Poate apărea disfagie pentru alimente solide.
- **Afectarea renală** este rară și frecvent asimptomatică, fiind presupus rolul protector renal al ac anti U1-RNP.

Examenul clinic

- **Examenul dermatologic:** rash malar, heliotrop sau papule Gottron (întâlnite în miozite), teleangiectazii periunghiale.
- **Sistemul musculo-scheletal:** tumefieri articulare palpabile, redoare, reducerea forței musculare segmentare la nivelul centurilor.
- **Aparatul respirator:** raluri crepitante fine (“Velcro”) bazal bilateral la auscultația pulmonară.
- **Aparatul cardiovascular:** zgomot doi întărit la focarul pulmonar (în caz de hipertensiune pulmonară), sufluri cardiace noi, frecătură pericardică.

6. Investigații paraclinice

Analize de sânge

Imunologie: Determinarea anticorpilor anti-U1-RNP (titru înalt, obligatoriu pozitiv); screening ANA (tip pattern pătat/speckled); autoanticorpi specifici de excludere (anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Scl70, anti-Jo1 sunt de regulă absenți sau în titruri mici). Factorul reumatoid (FR) este prezent la aproximativ 70% dintre pacienți.

- **Markeri de inflamație:** viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C reactivă (PCR) crescute în perioadele de activitate.

- **Enzime musculare:** creatinfosfokinaza (CPK), aldolaza, AST, ALT crescute semnificativ în cazul prezenței componente de miozită.
- **Hematologie:** hemogramă completă pentru decelarea anemiei bolii cronice, leucopeniei, limfopeniei sau trombocitopeniei autoimune.

Imagistică

- **Radiografii articulare (mâini/picioare):** evidențiază tumefieri de părți moi, osteoporoză juxtaarticulară, rar eroziuni marginale.
- **Tomografie computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) toracică:** standardul de aur pentru detectarea pneumopatiei interstițiale difuze (aspect de sticlă mată, reticulații, fagure de miere).
- **Ecocardiografie Doppler:** screening anual pentru măsurarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PAPs) și evaluarea funcției ventriculului drept.

Probe funcționale și alte investigații

- **Spirometrie cu determinarea DLCO:** evaluarea volumelor pulmonare (sindrom restrictiv) și alterarea timpurie a difuziunii alveolo-capilare.
- **Capilaroscopie periunghială:** evidențiază anse capilare dilatate, megacapilare și zone avasculare (pattern de tip sclerodermiform).
- **Manometrie esofagiană:** confirmă hipotonia sau aperistaltismul treimii inferioare a esofagului.

7. Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul se stabilește pe baza integrării criteriilor clinice și serologice. Cele mai utilizate criterii de clasificare în practica medicală sunt criteriile Alarcón-Segovia.

Criterii de diagnostic BMTC - Alacron-Segovia și Villareal
Criteriu serologic: ac anti U1-RNP> 100 U/ml
Criterii clinice: cel puțin 3 dintre:

Edem al mainilor Sinovita * Miozita * (evidențiată histologic sau prin creștere enzimatică) Fenomen Raynaud Acroscleroză
*Cel puțin unul obligatoriu

8. Diagnosticul diferențial

- **Lupusul eritematos sistemic (LES):** se diferențiază prin prezența anticorpilor anti-dsDNA și anti-Sm specifici, afectare renală severă (glomerulonefrită) frecventă.
- **Scleroza sistemică (SSc):** evoluează cu fibroză cutanată extinsă dincolo de metacarpofalangiene, prezența anticorpilor anti-Scl-70 sau anticentromer, fără componentă inflamatorie articulară și musculară intensă specifică BMTC.
- **Polimiozita/ Dermatomiozita idiopatică:** prezintă afectare musculară pură cu anticorpi specifici (anti-Jo-1, anti-Mi2), fără afectare articulară erozivă sau manifestări lupus-like asociate.
- **Poliartrita reumatoidă (PR):** se distinge prin prezența factorului reumatoid în titru mare, a anticorpilor anti-CCP și afectare radiologică distructivă articulară tipică.

9. Tratament

Profilaxia bolii

Nu există măsuri de profilaxie primară.

Profilaxia secundară vizează:

- Evitarea expunerii la frig și vibrații mecanice.
- Oprirea fumatului (agradează vasoconstricția și riscul de fibroză).
- Evitarea stresului emoțional major.

- Profilaxia infecțiilor prin vaccinare anuală (antigripal, antipneumococic, anti-COVID-19) înainte inițierii terapiei imunosupresoare.

Obiectivele tratamentului

- Obținerea și menținerea remisiunii clinice sau a unei activități scăzute a bolii.
- Prevenirea progresiei afectării organelor țintă (plămân, inimă).
- Controlul eficient al durerii și ameliorarea calității vieții.

Tratament medicamentos

1. Boala stabilă (terapie de întreținere)

- **Manifestări articulare/cutanate ușoare:**
 - **Hidroxiclorochină** (200 - 400 mg/zi) reprezintă terapia de bază pentru efectul imunomodulator și protector cardiovascular.
 - Se pot asocia **AINS** la nevoie, pe perioade scurte.
- **Manifestări articulare persistente/miozită ușoară:**
 - **Metotrexat** (15 - 25 mg/săptămână) asociat cu acid folic sau
 - **Azatioprină** (1.5 - 2.5 mg/kg/zi).
- **Fenomenul Raynaud:**
 - Blocante ale canalelor de calciu (**Nifedipină** cu eliberare prelungită (30 - 60 mg/zi) sau **Amlodipină** (5 - 10 mg/zi).

2. Boala acutizată / decompensată (afectări severe de organ)

- **Pneumopatie interstițială difuză progresivă sau miozită severă:**
 - *Inducție:* **metilprednisolon** puls-terapie intravenoasă 500 - 1000 mg/zi, timp de 3 zile consecutiv), urmat de **prednison** oral (0,5 - 1 mg/kg/zi), cu scădere treptată ulterioară.

- *Imunosupresie*: se asociază **ciclofosfamidă** (2 perfuzii intravenoase a câte 1000 mg administrate la interval de 14 zile (ziua 0 și ziua 14) sau **micofenolat de mofetil** (2 - 3 g/zi).
- Tratamentul imunosupresor pentru boala pulmonară interstițială este orientat de ghidurile de tratament pentru scleroza sistemică, miopatii inflamatoare, etc. și constă în micofenolat mofetil sau ciclofosfamidă, cu preferință pentru primul; datele din studiul RECITAL, care a inclus pacienți cu BMȚC și ILD tratați cu rituximab sau ciclofosfamidă, au aratat efectul pozitiv pe IDL al acestora, precum și un număr mai mic de efecte adverse și scăderea necesarului de cortizon la pacienții care au primit rituximab, comparativ cu cei care au primit ciclofosfamidă. Se pot asocia tratamentul cu antifibrotic (nintedanib) și doza medie de cortizon.
- **Hipertensiune arterială pulmonară (HTAP)**: necesită terapie vasodilatatoare specifică pulmonară: antagoniști ai receptorilor de endotelină (Bosentan, Macitentan), inhibitori de PDE-5 (Sildenafil, Tadalafil) sau analogi de prostaciclina în formele severe, anticoagulante, diuretice, blocant de canale de calciu.

Terapia biologică nu reprezintă o primă linie de tratament în BMTC (este “off-label”). Aceasta este rezervată exclusiv cazurilor refractare, care nu au răspuns optim la doze maxime tolerate de corticosteroizi și imunosupresoare sintetice convenționale (Metotrexat, Azatioprină, Micofenolat de mofetil), sau în cazul apariției unor manifestări cu potențial letal.

Rituximab (terapie anti-CD20)

- **Indicații majore:**
 - Pneumopatie interstițială difuză (PID) rapid progresivă.
 - Miozită severă refractară la corticosteroizi și Metotrexat.
 - Trombocitopenie autoimună severă sau anemie hemolitică imună refractară (manifestări de tip LES).
- **Prevederi speciale:** premedicație obligatorie cu antihistaminic, antipiretic (paracetamol) și metilprednisolon iv pentru reducerea riscului de reacții la perfuzie. Screeningul pentru hepatita B și C este obligatoriu înainte de inițiere.

Tocilizumab (terapie anti-IL-6)

- **Indicații majore:**

- Afectare articulară severă, de tip poliartrită erozivă distructivă, refractară la inhibitori de TNF sau Metotrexat.
- Cazuri selecționate de miozită sau afectare sistemică cu sindrom inflamator biologic marcat persistent.

- **Prevederi speciale:** monitorizarea strictă a hemogramei (risc de neutropenie), a transaminazelor și a profilului lipidic. Este contraindicat în caz de infecții active severe sau istoric de diverticulită (risc de perforație intestinală).

Tratament nonfarmacologic

- **Kinetoterapie și reabilitare fizică:** exerciții fizice aerobe adaptate și stretching muscular pentru menținerea mobilității articulare și a forței musculare în perioadele de remisie.
- **Terapie termică și protecție:** utilizarea de mănuși încălzite electric, îmbrăcăminte stratificată și evitarea traumatismelor locale la nivelul degetelor.
- **Suport psihologic:** consiliere cognitiv-comportamentală pentru gestionarea bolilor cronice invalidante și a anxietății asociate.
- **Măsuri antireflux:** menținerea poziției semiorizontale după masă (la un unghi de 30 – 45°), fracționarea alimentelor în porții mici și evitarea meselor cu 3 ore înainte de culcare.

10. Complicații

Miozita, pneumopatia interstițială și hipertensiunea pulmonară sunt cele mai importante afectări de organ și dictează prognosticul; totuși, asocierea cu ac anti U1-RNP indică o evoluție mai blândă.

- **Hipertensiune arterială pulmonară (HTAP):** principala cauză de mortalitate în BMTC; duce la insuficiență cardiacă dreaptă.
- **Fibroză pulmonară interstițială:** insuficiență respiratorie cronică restrictivă.

- **Afectare gastrointestinală severă:** stricturi esofagiene, malabsorbție prin hipomotilitate intestinală, pneumatoză intestinală.
- **Complicații cardiovasculare:** pericardită asimptomatică sau constrictivă, miocardită, ateroscleroză accelerată.
- **Necroză digitală:** ulceratii ischemice și gangrenă la nivelul extremităților cauzate de un fenomen Raynaud sever netratat.

11. Monitorizarea pacientului

Pacienții cu BMTC necesită o evaluare periodică multidisciplinară (reumatolog, pneumolog, cardiolog) conform următorului plan standard:

Parametru evaluat	Frecvență recomandată	Scop clinic
Examen clinic complet & TA	La fiecare 1 - 3 luni (în fazele active); la 6 luni (stabil)	Evaluarea sinovitei, forței musculare, monitorizarea crizei renale.
Hemogramă, CPK, VSH, PCR, creatinină	La fiecare 1 - 3 luni	Monitorizarea activității inflamatorii și a toxicității medicamentoase.
Ecocardiografie Doppler	Anual (sau la apariția dispneei noi)	Screening precoce pentru HTAP.
Spirometrie + DLCO	Anual	Detectarea timpurie a afectării pulmonare interstițiale.
HRCT toracic	La nevoie (agravarea simptomelor / scăderea DLCO)	Evaluarea progresiei fibrozei pulmonare.
Examen fund de ochi	Anual	Obligativ pentru pacienții aflați sub tratament cu Hidroxiclorochină.

12. Managementul pacientei însărcinate cu BMTC

Sarcina la o pacientă cu BMTC este considerată sarcină cu risc înalt. Aceasta necesită o abordare multidisciplinară obligatorie între reumatolog și un obstetrician specializat în sarcini cu risc.

Planificarea sarcinii (preconcepție)

- Sarcina trebuie programată exclusiv în perioadele de remisiune completă a bolii de minimum 6 luni.
- Activitatea bolii în momentul concepției este cel mai puternic predictor pentru apariția puseelor de activitate în timpul sarcinii.
- Evaluarea riscului: evaluarea obligatorie a funcției renale, cardiace și pulmonare (DLCO, ecocardiografie) înainte de concepție. O funcție pulmonară sever alterată (capacitate vitală < 50%) sau prezența HTAP reprezintă contraindicații absolute pentru sarcină.

Profilul imunologic specific

- Toate pacientele trebuie testate preconcepțional pentru prezența anticorpilor anti-SSA (Ro) și anti-SSB (La).
- Prezența acestor anticorpi se asociază cu un risc crescut de lupus neonatal și bloc cardiac congenital complet la făt.
- Dacă anticorpii sunt pozitivi, este obligatorie efectuarea unei ecocardiografii fetale săptămânale sau la două săptămâni, începând cu săptămâna 16 până în săptămâna 26 de sarcină.

Managementul medicamentos în sarcină și alăptare

Medicament	Statut în sarcină	Recomandări specifice	Alăptare
Hidroxiclorochină	SIGUR	Trebuie continuată pe tot parcursul sarcinii. Reduce riscul de pusee și riscul de bloc cardiac fetal.	Compatibil

Prednison	SIGUR (Doze mici)	Se recomandă menținerea sub 10mg/zi. Dozele mari cresc riscul de hipertensiune gestațională, diabet și ruptură prematură de membrane.	Compatibil (<20 mg/zi)
Azatioprină	SIGUR	Poate fi utilizată ca terapie de menținere dacă doza nu depășește 2 mg/kg/zi).	Compatibil
AINS	RESTRICTIONAT	Se pot folosi în trimestrele 1 și 2. Sunt strict contraindicate în trimestrul 3 (risc de închidere a canalului arterial fetal și oligohydramnios).	Compatibil (de preferat Ibuprofen si Celecoxib)
Metotrexat	CONTRAINDICAT	Teratogen. Trebuie oprit cu minimum 3 luni înainte de concepție. Necesită suplimentare cu acid folic.	Contraindicat
Micofenolat mofetil	CONTRAINDICAT	Teratogen. Trebuie oprit cu minimum 6 săptămâni înainte de concepție.	Contraindicat
Rituximab	DE EVITAT	Se oprește cu 6 luni înainte de concepție. Se folosește în sarcină doar dacă viața mamei este în pericol iminent.	Compatibil
Tocilizumab	DE EVITAT	Date limitate. Trebuie oprit cu minimum 2 luni înainte de concepție.	De evitat

Monitorizarea în timpul sarcinii

- **Matern:** evaluare clinică și biologică lunară (VSH-ul nu se folosește, fiind crescut fiziologic în sarcină; se monitorizează PCR, hemograma, transaminazele și titrul de anticorpi). Monitorizarea strictă a tensiunii arteriale și a proteinuriei pentru screeningul preeclampsiei.
- **Fetal:** evaluare ecografică lunară pentru monitorizarea dezvoltării fetale, a volumului de lichid amniotic și a fluxurilor Doppler utero-placentare (risc crescut de restricție de creștere intrauterină).

13. Bibliografie

1. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Gran JT, et al. Mixed connective tissue disease: an update on clinical manifestations, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(10):65-76.
2. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, et al. 2021 Diagnostic criteria, severity classification and clinical guidelines for mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):21-33.
3. Johnsen S, Hall S, Knight J, et al. Pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease: a long-term multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(5):890-898.
4. Patrick Venables. Hochberg. In: Marc C. Hochberg, Ellen M Gravallese, Josef S. Smolen, Desiree van der Heijde, Michael E. Weinblatt, and Michael H. Weisman, Marc C. Hochberg, Ellen M Gravallese, Josef S. Smolen, Desiree van M, editor. *Rheumatology E-Book*, 8th Edition. 2023rd ed. Elsevier Limited; 2023. p. 1479–85.
5. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol* [Internet]. 1996;23(12):2055–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8970041/>
5. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, Cerri S, Casa G Della, Salvarani C, et al. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. *J Clin Med* 2020;9(2):407. Available from:

<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/407/htm>

6. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-556.
7. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(9):1693-1697.
8. Ruegg L, Pluma A, Hamroun S et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update *Ann Rheum Dis* 84 (2025) 910–926 <https://www.sciencedirect.com/journal/annals-of-the-rheumatic-diseases>
9. Ostensen M. Safety of biologic agents in pregnant patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2021;20(10):102914-102922.
10. Daia-Iliescu E-S. “Boala mixtă de țesut conjunctiv” în “Tratat de medicină internă” sub redacția Camelia Diaconu, Editura ALL București, 2024, pp. 1005-1010. ISBN 978-606-587-623-1.