

## Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)

### CRIOGLOBULINEMIA MISTA



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO UMBERTO I**



#### **Policlinico Umberto I**

**Centro Malattie Rare Sistema Immunitario - Crioglobulinemia Mista**

**Medico responsabile: Milvia Casato**

Tel: 06 49972090 - Fax: 06 49972018 - E-mail: [crioglobulinemia@uniroma1.it](mailto:crioglobulinemia@uniroma1.it)

**Sito web: [www.crioglobulinemia.it](http://www.crioglobulinemia.it)**

Viale dell'Università, 37 - 00185 Roma



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA  
SANT'ANDREA**

**Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Andrea**

**Medicina Interna- Ambulatorio di Immunologia Clinica**

**Medico Responsabile: Bruno Laganà**

Tel: 06 33776043 – 06 33775537 – E mail: [dhimmunoreumato@gmail.com](mailto:dhimmunoreumato@gmail.com)

Via di Grottarossa, 1035 – 00189 Roma

**Gemelli**



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli  
Università Cattolica del Sacro Cuore

**Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli**

**Medicina Interna - Ambulatorio di Immunologia**

**Medico responsabile: Franco Pandolfi**

el: 06 88805560 - E-mail: [malattierare.immunologia@policlinicogemelli.it](mailto:malattierare.immunologia@policlinicogemelli.it)

Largo A. Gemelli, 8 – 00168 Roma

**Medicina Interna - Complesso Integrato Columbus**

**Medico responsabile: Raffaele Manna**

Tel: 06 35034786 – E-mail: [cfp@rm.unicatt.it](mailto:cfp@rm.unicatt.it)

Via G. Moscati, 31 – 00186 Roma

**CRIOGLOBULINEMIA MISTA**  
**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**

*(elaborato nel mese di Gennaio 2019 - a cura dei Centri Policlinico Umberto I, Ospedale S. Andrea Policlinico Agostino Gemelli)*

|  |          |
|--|----------|
| <b>1. Inquadramento della malattia .....</b>   | <b>2</b> |
| <b>2. Strumenti per la diagnosi .....</b>  | <b>3</b> |
| <b>3. Terapia .....</b>  | <b>4</b> |
| <b>4. Controlli di salute .....</b>  | <b>5</b> |
| <b>5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti .....</b>                      | <b>6</b> |
| <b>6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....</b> | <b>7</b> |
| <b>7. Rapporti con le Associazioni.....</b>  | <b>8</b> |

## 1. Inquadramento della malattia

La crioglobulinemia mista, suddivisa in tipo II e tipo III, è caratterizzata dalla presenza nel siero di immunocomplessi, formati da IgM con attività reumatoide legate ad IgG, che hanno la proprietà di precipitare a temperature inferiori a 37°C. Nella crioglobulinemia di tipo I, invece, le crioglobuline sono costituite da una sola componente immunoglobulinica monoclonale; questa patologia è associata a disturbi ematologici (macroglobulinemia di Waldenström, mielomi, gammopatie monoclonali di significato indeterminato). Nella crioglobulinemia mista di tipo II l'IgM reumatoide è monoclonale, mentre nella forma di tipo III è policlonale. La presenza di crioglobuline nel siero può essere asintomatica o determinare una vasculite dei piccoli vasi denominata "vasculite crioglobulinemica".

La vasculite crioglobulinemica è caratterizzata da porpora "gravitazionale", cioè prevalentemente localizzata alle gambe (98% dei casi), neuropatia periferica sensitivo-motoria (80%), nefropatia (30%), ulcere cutanee croniche (20%) (1); l'interessamento vasculitico del sistema nervoso centrale, presente nella maggior parte dei pazienti, può determinare un certo grado di decadimento cognitivo (2); altre manifestazioni, meno rilevanti dal punto di vista diagnostico/prognostico, sono sindrome secca, fenomeno di Raynaud, artralgie/artriti e astenia (1).

Nel 90% circa dei casi la crioglobulinemia mista è causata dall'infezione da virus dell'epatite C (HCV); circa il 40% dei soggetti con infezione cronica da HCV presenta crioglobuline nel siero (crioglobulinemia asintomatica), mentre il 5% sviluppa una vasculite crioglobulinemica. In circa il 10% dei casi la crioglobulinemia mista non ha causa apparente (forme "essenziali") o è causata da altre infezioni croniche (es. virus dell'epatite B, leishmaniosi). Si ritiene generalmente che il meccanismo con cui HCV causa la crioglobulinemia mista sia la stimolazione cronica di specifici cloni di linfociti B che producono anticorpi "naturali" a reattività crociata (anti-HCV e reumatoide).

La crioglobulinemia mista di tipo II (monoclonale) correlata a HCV, sebbene caratterizzata da un'espansione monoclonale di linfociti B (3), non ha le caratteristiche cliniche di una patologia linfomatosa. Tuttavia, nei pazienti con crioglobulinemia di tipo 2 il rischio di sviluppo di un linfoma non-Hodgkin a cellule B è aumentato di circa 35 volte rispetto alla popolazione generale (4).

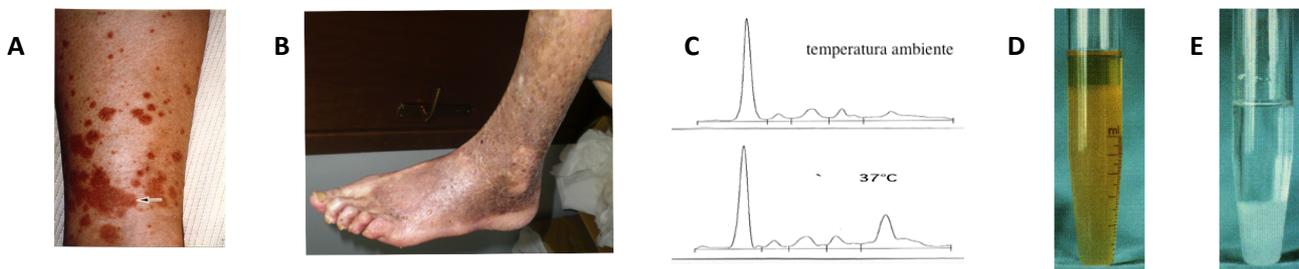
La dimostrazione definitiva del fatto che HCV sia la causa diretta della maggior parte dei casi di crioglobulinemia mista e di alcuni linfomi non-Hodgkin è stata fornita, diversi anni fa, dall'osservazione che ambedue queste patologie possono regredire se il virus è eliminato con una terapia antivirale a base di interferon (5,6).

### Bibliografia

1. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:25. doi: 10.1186/1750-1172-3-25.
2. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol.* 2005;32:484-8.
3. Carbonari M, Caprini E, Tedesco T, Mazzetta F, Tocco V, Casato M, Russo G, Fiorilli M. Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of VH1-69-expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia: a model of infection-driven lymphomagenesis. *J Immunol.* 2005;174:6532-9.
4. Monti G1, Pioltelli P, Saccardo F, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med.* 2005;165:101-5.
5. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, Leoni M, Del Vecchio S, Mazzilli C, Antonelli G, Bonomo L. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood.* 1997;90:3865-73.
6. Casato M, Mecucci C, Agnello V, Fiorilli M, Knight GB, Matteucci C, Gao L, Kay J. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C virus infection in a patient with partial trisomy 3, Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. *Blood.* 2002;99:2259-61.

## 2. Strumenti per la diagnosi

La diagnosi di crioglobulinemia mista è in genere suggerita, in un soggetto adulto, dalla presenza dei principali segni e sintomi caratteristici della vasculite crioglobulinemica: porpora (Fig. 1°) o esiti discromici di ripetute gittate purpuriche (cute di colore scuro e distrofica) (Fig. 1B) a carico degli arti inferiori, parestesie o disturbi motori distali suggestivi di neuropatia periferica, alterazioni della funzionalità renale, ulcere cutanee a carico degli arti inferiori. Tra le analisi di laboratorio di routine, sono suggestivi l'aumento della ALT (probabile epatopatia da HCV), nonché ipogammaglobulinemia (Fig. 1C) o anomalie dell'esame emocromocitometrico (ambidue possibili artefatti, variabili da esame ad esame nello stesso soggetto, dovuti alla presenza di crioglobuline nel plasma). Tra le indagini immunologiche, sono suggestive la positività ad alto titolo del fattore reumatoide e la riduzione della componente C4 del complemento, presenti in quasi tutti i casi, e la positività degli anticorpi antinucleo (30% circa dei casi); questi dati possono indurre all'errato sospetto diagnostico di artrite reumatoide o di altra connettivite.



**Fig. 1 Crioglobulinemia mista tipo II.** (A) Porpora in fase attiva. (B) Esiti di porpora. (C) Il tracciato elettroforetico delle proteine di un campione di sangue prelevato e sierato in condizioni standard (temperatura ambiente) mostra una falsa ipogammaglobulinemia; un campione di sangue trattato a 37° rivela una componente monoclonale in zona gamma caratteristica della crioglobulinemia tipo II. (D) Determinazione del crocrito. (E) Crioprecipitato lavato.

La viremia HCV, determinata mediante PCR, può risultare falsamente negativa per la co-precipitazione dei virioni con le crioglobuline se il prelievo ematico non è eseguito a caldo (37°C in tutte le fasi di preparazione del campione); anche emocromo ed elettroforesi proteica devono essere eseguiti a caldo.

La dimostrazione delle crioglobuline nel siero è indispensabile per la diagnosi formale di crioglobulinemia mista; tuttavia, le crioglobuline possono essere falsamente negative anche se la procedura di ricerca è stata eseguita correttamente (prelievo di sangue intero, formazione del coagulo e centrifugazione per la separazione del siero alla temperatura di 37°C). Le recenti linee guida internazionali sulla diagnosi della crioglobulinemia mista HCV-associata, sviluppate con il contributo del Centro di Riferimento del Policlinico Umberto I (7), raccomandano di eseguire più volte la ricerca delle crioglobuline nei casi clinicamente sospetti. La quantità di crioglobuline presenti nel siero (criocrito, Fig. 1D) deve essere determinata per poter valutare complessivamente gli effetti clinici e laboratoristici delle terapie; in generale, non vi è correlazione tra quantità di crioglobuline e gravità delle manifestazioni cliniche. Il crioprecipitato lavato in soluzione fisiologica fredda (Fig. 1E) deve essere sottoposto ad immunofissazione per la diagnosi differenziale tra crioglobulinemie di tipo I, II e III.

L'analisi immunofenotipica mediante citofluorimetria a flusso è raccomandata nei pazienti con crioglobulinemia mista tipo II per ricercare la presenza di linfocitosi B monoclonale, che può essere suggestiva di evoluzione in linfoma non-Hodgkin (3).

### Bibliografia

- Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A, Saadoun D, Sebastiani M, Casato M, Lamprecht P, Mangia A, Tzioufas AG, Younossi ZM, Cacoub P. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.006>.

### 3. Terapia

La terapia di fondo della crioglobulinemia mista associate all'infezione da HCV è la terapia antivirale. Per oltre due decenni la terapia anti HCV-è stata basata sull'interferon, inizialmente in monoterapia (5) e, successivamente, in associazione con la ribavirina (8). Nella maggior parte dei casi la risposta virologica sostenuta è accompagnata dalla remissione clinica della vasculite crioglobulinemica e dalla scomparsa delle crioglobuline; tuttavia, le terapie basate sull'interferon consentono l'eradicazione di HCV in meno della metà dei pazienti con crioglobulinemia mista (8). Recentemente, sono stati introdotti in Italia nuovi farmaci anti-HCV ad azione antivirale diretta (*direct-acting antivirals*, DAA); gli schemi terapeutici, che variano in base alle condizioni cliniche, alle precedenti terapie ed al genotipo di HCV, sono indicati nelle linee-guida dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'AIFA indica la vasculite da crioglobulinemia mista HCV-associata come prioritaria per il trattamento con DAA, che può essere prescritto solo da centri qualificati indicati dalle Regioni. In uno studio prospettico, il Centro di Riferimento del Policlinico Umberto I, in collaborazione con l'Università di Firenze, ha riportato il 100% di risposte virologiche e cliniche in un ampio gruppo di pazienti con crioglobulinemia mista HCV-associata trattati con DAA secondo le linee-guida AIFA (9).

La terapia anti-HCV non è indicata nei pazienti con crioglobulinemia mista associata ad altre infezioni, nei quali deve essere trattata l'infezione sottostante, ed in quelli con forme idiopatiche. In questi ultimi pazienti le terapie di fondo mirano a ridurre la produzione di crioglobuline. I cortisonici e gli immunosoppressori convenzionali (es. ciclofosfamide, metotrexate, azatioprina) hanno in generale un'efficacia limitata e rilevanti effetti collaterali. Il rituximab, un anticorpo monoclonale diretto contro i linfociti B CD20+, è stato utilizzato con successo per oltre una decade (10). L'AIFA, in base ad uno studio multicentrico coordinato dal Centro di Riferimento del Policlinico Umberto I (11), ha autorizzato (GU n. 103, 06-05-2014) l'uso del rituximab per il trattamento della crioglobulinemia mista idiopatica o refrattaria alle terapie antivirali, al dosaggio di 250 mg/m<sup>2</sup> somministrati in infusione endovenosa per due volte a distanza di una settimana. La plasmateresi, procedura mediante la quale il plasma contenente crioglobuline viene rimosso e sostituito con plasma normale o con albumina umana, è utile nelle fasi acute di malattia (es. nefropatia rapidamente ingravescente), soprattutto nelle forme idiopatiche, nell'attesa degli effetti delle terapie di fondo.

I linfomi non-Hodgkin a cellule B ad andamento indolente rispondono in un'elevata percentuale di casi all'eradicazione di HCV mediante terapia antivirale basata sull'interferon (12). Uno studio multicentrico, cui ha contribuito il Centro di Riferimento del Policlinico Umberto I, ha riportato una risposta ematologica nel 67% dei pazienti trattati con DAA in assenza di interferon (13).

Le più recenti linee guida sulla terapia della crioglobulinemia mista HCV-correlata sono state fornite da un pannello internazionale di esperti che include il Centro di Riferimento del Policlinico Umberto I (14).

#### Bibliografia

8. Gragnani L, Fognani E, Piluso A, Boldrini B, Urraro T, Fabbrizzi A, Stasi C, Ranieri J, Monti M, Arena U, Iannacone C, Laffi G, Zignego AL; MaSVE Study Group. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1145-53.
9. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, De Santis A, Petracchia L, Perez M, Colantuono S, Mitrevski M, Stasi C, Del Padre M, Monti M, Pulsoni A, Forilli M, Casato M, Zignego AL. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*. 2016 Aug 2. doi: 10.1002/hep.28753.
10. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003;101:3827-34.
11. Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A, Pulvirenti F, Zaramella M, Monti M, Conti V, Ranieri J, Colantuono S, Fognani E, Piluso A, Tinelli C, Zignego AL, Mondelli MU, Fiorilli M, Casato M. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Autoimmun Rev*. 2011;10:714-9.
12. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 2014;25:1404-10.
13. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, Fontaine L, Goldaniga M, Casato M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 2016 Sep 7. doi: blood-2016-05-714667.
14. Ramos Casals M, Zignego AL, Ferri C, Brito-Zeròn P, Retamozo S, Casato M, Lamprecht P, Mangia A, Saadoun D, Tzioufas AG, Younossi ZM, Cacoub P. International evidence- and consensus-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016 in press.

## 4. Controlli di salute

Per la natura multisistemica della vasculite da crioglobulinemia mista e per la frequente coesistenza di epatopatia cronica da HCV, sia la valutazione clinica alla diagnosi che le successive valutazioni (follow-up) richiedono la collaborazione di diversi specialisti: epatologo, neurologo, nefrologo, ematologo, immunoematologo, dermatologo.

### 4.1 Valutazione clinica alla diagnosi.

Il Centro di Riferimento esegue le indagini necessarie alla conferma della diagnosi di crioglobulinemia mista (determinazione della presenza, quantità e tipo di crioglobuline) ed ulteriori esami utili al monitoraggio delle terapie ed all'inquadramento diagnostico (dosaggio di fattore reumatoide, C3 e C4; tipizzazione linfocitaria per valutare la presenza di linfocitosi B monoclonale); è importante che alcune indagini di laboratorio (emocromo, protidogramma, immunofissazione, determinazione della viremia HCV) vengano eseguite in Centri attrezzati ad eseguire le determinazioni con modalità di manipolazione dei campioni ematici "a caldo" per evitare artefatti dovuti alla presenza delle crioglobuline. Inoltre, il Centro di Riferimento esegue una valutazione clinico/laboratoristico/strumentale dei danni d'organo in atto (funzionalità renale ed epatica, presenza ed entità di neuropatia periferica, presenza di lesioni cutanee gravi, presenza di linfoma, etc.). In base al quadro clinico (danni d'organo gravi o rapidamente evolutivi) ed eziologico (forme HCV-associate, forme associate ad altre infezioni, forme associate a linfomi, forme essenziali) il Centro di Riferimento programma il piano terapeutico più appropriato. In casi particolarmente acuti e gravi è necessaria la collaborazione con immunoematologi (eventuali procedure di plasmateresi in supporto alle terapie di fondo).

### 4.2 Controlli successivi (follow-up).

L'intensità dei controlli successivi alla prima visita ed all'inizio delle terapie dipende dalla presentazione clinica e dal tipo di terapia intrapresa. Nei casi con grave compromissione d'organo è necessario uno stretto controllo clinico/laboratoristico mirato agli specifici danni (ad esempio funzionalità renale, ulcere cutanee infettate) fino a risoluzione o stabilizzazione.

Il tipo di controlli clinico/laboratoristici successivi dipende dal tipo di terapia intrapresa. Nelle forme HCV-associate la terapia d'elezione è quella antivirale con regimi a base di interferon o di DAA. In questo caso i controlli da effettuare durante e successivamente al termine della terapia mirano a valutare la risposta virologica in base alla determinazione della viremia HCV; è da sottolineare l'importanza di effettuare gli esami virologici "a caldo" per evitare artefatti dovuti alla presenza di crioglobuline. Generalmente, la risposta virologica sostenuta si accompagna alla riduzione o scomparsa dei segni e sintomi della vasculite crioglobulinemica e delle crioglobuline nel siero. Tuttavia, anche in caso di risposta virologica e clinica è importante un follow-up clinico/laboratoristico/strumentale prolungato anche per anni per la gestione di eventuali deficienze d'organo residue, per la possibilità di recidive e, soprattutto, per la possibilità di complicazioni tardive come l'insorgenza di linfomi o di epatocarcinoma.

Nelle forme di crioglobulinemia mista non HCV-correlate è generalmente difficile ottenere una remissione duratura della malattia, con l'eccezione di rari casi associati ad infezioni eradicabili (es. epatite B, leishmaniosi). Nelle forme essenziali ed in quelle secondarie ad infezioni non eradicabili la terapia di fondo mira alla riduzione della produzione di crioglobuline da parte dei linfociti B. La terapia di prima scelta è, in questi casi, il rituximab, un anticorpo monoclonale anti-linfociti B. Una risposta clinico/laboratoristica si ottiene in circa l'80% dei casi e dura in media 6 mesi (15); il ritrattamento con rituximab reinduce generalmente una risposta. I principali parametri di laboratorio per valutare la risposta al rituximab sono la riduzione del criocrito e la deplezione dei linfociti B circolanti (immunocitofluorimetria).

### Bibliografia

15. Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, Monti M, Ludovisi S, Gragnani L, Mitrevski M, Ranieri J, Fognani E, Piluso A, Granata M, De Silvestri A, Scotti V, Mondelli MU, Zignego AL, Fiorilli M, Casato M. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: Phase II clinical trial and systematic review. *Autoimmun Rev.* 2015;14:889-96.

## 5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

### **Policlinico Umberto I.**

Il **Centro** è situato in Viale dell'Università 37, 00185 Roma, ed è facilmente raggiungibile con mezzi pubblici (Metro linea B, stazione Policlinico; autobus linee 9, 19, 30, 61, 88, 223, 310, 490, 495, 649, 10N, 11N). Per contatti: **segreteria telefonica H24**: 06 49972090 (lasciare per prima cosa il proprio recapito telefonico); **fax**: 06 49972018; **e-mail**: [crioglobulinemia@uniroma1.it](mailto:crioglobulinemia@uniroma1.it). **Sito web**: [www.crioglobulinemia.it](http://www.crioglobulinemia.it). Il Centro può anche essere contattato tramite lo Sportello Malattie Rare del Policlinico Umberto I: 06 49976914.

Il Centro di Riferimento del Policlinico Umberto I offre un percorso diagnostico iniziale che include la diagnosi e la caratterizzazione del tipo di crioglobulinemia, la valutazione clinica generale, nonché le valutazioni ematologica (eventuale patologia linfoproliferativa associata), epatologica (nei casi HCV-positivi) e neurologica (nel caso di neuropatia periferica) e nefrologica nell'ambito di un percorso di accesso facilitato alle relative consulenze specialistiche e strumentali. Il Centro dispone di un ambulatorio infermieristico dedicato per l'esecuzione e l'invio al laboratorio di prelievi a temperatura controllata (37°C) al fine di evitare artefatti dovuti alla presenza di crioglobuline. Una volta determinato il tipo di crioglobulinemia ed il quadro clinico generale, il Centro programma e mette in atto il percorso terapeutico più adeguato: terapia antivirale con farmaci antivirali diretti (DAA), terapia immunosoppressiva con rituximab, plasmaferesi (in caso di gravi manifestazioni acute, nell'ambito di una collaborazione con la UOC Immunoematologia), terapia iperbarica (in caso di ulcere cutanee difficili, in collaborazione con la UOS Terapia Iperbarica). In caso di criticità, i pazienti potranno essere ricoverati, attraverso un percorso preferenziale, presso il reparto di degenza della UOC Immunologia Clinica, dove verranno direttamente seguiti dagli stessi medici del Centro di Riferimento.

### **Policlinico A. Gemelli.**

**Centro**: Medicina Interna - Ambulatorio di Immunologia. **Indirizzo**: Piano 9, Ala D, Ambulatorio di Immunologia presso Servizio di Allergologia, Largo A. Gemelli, 8, Roma. Per prenotare una visita: telefono: Centro Unico Prenotazione (CUP) 06 88805560; e-mail: [malattierare.immunologia@policlinicogemelli.it](mailto:malattierare.immunologia@policlinicogemelli.it).

### **Complesso Integrato Columbus**

**Centro**: Medicina Interna - Complesso Integrato Columbus. **Indirizzo**: Complesso Integrato Columbus: Piano 1, Ala Nord, Via G. Moscati 31, Roma (eta' adulta). Per prenotare una visita: telefono 06 35034786; fax 06 35502775; e-mail: [cfp@rm.unicatt.it](mailto:cfp@rm.unicatt.it).

### **Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Andrea**

**Centro**: Medicina Interna – Ambulatorio di Immunologia Clinica. **Indirizzo**: Ala Ovest Day Service, Piano 4, Stanza 6, AO S.Andrea: Via di Grottarossa,1035, Roma. **Contatti**: [dhimmunoreumato@gmail.com](mailto:dhimmunoreumato@gmail.com), 06 33776043 – 06 33775537. Il Centro può anche essere contattato tramite lo Sportello Malattie Rare del Policlinico Umberto I specificando che si richiede una visita presso l'AO S. Andrea: tel e fax 06 49976914 (lo sportello è attivo dal lunedì al venerdì ore 9.00-14.00; martedì e giovedì ore 15.00-17.00) oppure email: [malattierare@policlinicoumberto1.it](mailto:malattierare@policlinicoumberto1.it).

## 6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

Il Centro di Riferimento per la Crioglobulinemia Mista del Policlinico Umberto I collabora con centri di ricerca nazionali ed internazionali, ed in particolare con:

- Dr. Vincent Agnello, Lahey Clinic Medical Center, Immunology Laboratory, Burlington, MA, USA.
- Prof. Luca Arcaini, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia; Dipartimento di Ematologia/Oncologia, Fondazione Istituto Di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico San Matteo, Pavia, Italia.
- Prof. Patrice Cacoub, Hopital La Pitié Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 France Paris.
- Dr. David L. Thomas, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institution, Baltimore, MD, USA.
- Prof.ssa Anna Linda Zignego, Centro Interdipartimentale per le Manifestazioni Sistemiche dei Virus Epatitici (MaSVE), Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze, Italia.

Nell'ambito di queste collaborazioni sono stati condotti numerosi studi sulla patogenesi e terapia della crioglobulinemia mista e sui linfomi HCV-associati, pubblicati in riviste scientifiche internazionali.

0

## 7. Rapporti con le Associazioni

Il Centro di Riferimento del Policlinico Umberto I afferisce all'Associazione Italiana per la Lotta alle Crioglobulinemie (A.L.CRI). L'A.L.CRI, che ha sede sociale e scientifica presso l'Ospedale di Saronno (<http://www.alcri.it/associazione-italiana-per-la-lotta-alle-crioglobulinemie>), riunisce i principali centri Italiani esperti nella diagnosi e terapia delle crioglobulinemie, ed ha lo scopo di promuovere ricerche sulla diagnosi, classificazione e cura di queste patologie.