

## Sykdomsinformasjon og faglige anbefalinger for utredning og behandling

### Mixed Connective Tissue Disease - MCTD (Blandet bindevevssykdom)

MCTD er en autoimmun, multi-organ sykdom av ukjent årsak med symptomer og funn fra minst to andre revmatiske sykdomsgrupper, Juvenil Idiopatisk Artritt (JIA), Juvenil SLE (JSLE), Juvenil Dermatomyositt (JDM) og Systemisk Sklerose.

MCTD ble første gang beskrevet av Sharp og medarbeidere i 1972 (1)

#### **Klassifikasjon / diagnose**

Det finnes i dag ingen konsensus på bredt internasjonalt aksepterte klassifikasjons- eller diagnostiske kriterier for MCTD. Dette skaper usikkerhet fordi ulike kriterier er brukt i ulike studier. Dette gjør sammenligning vanskelig. Tre sett med diagnostiske kriterier er mest brukt i klinisk forskning. De er utarbeidet av Alarcón-Segovia og Villareal (2), Sharp og medarbeidere (3), og av Kasukawa og medarbeidere (4).

#### I. Alarcón-Segovia and Villareal kriteriene for MCTD fra 1987:

Det kreves RNP positivitet pluss minst 3 kliniske kriterier. Hvis 1, 2 og 3 er positive, kreves 4 eller 5 i tillegg.

1. Hånd ødem
2. Synovitt
3. Myositt
4. Raynauds fenomen
5. Akrosklerose

#### II. Sharps kriterier for MCTD fra 1987:

Det kreves 4 majorkriterier og anti U1RNP eller 2 major kriterier (av 1, 2 og 3) og 2 minorkriterier med anti-U1 RNP.

##### *A. Majorkriterier*

1. Myositt (alvorlig)
2. Lungeaffeksjon
  - a. CO diffusjonskapasitet < 70 % av normal.
  - b. Pulmonal hypertensjon
  - c. Proliferative vaskulær lesjon i lungebiopsi
3. Raynauds fenomen eller øsofagus dysmobilitet
4. Hovne hender eller sklerodaktyli
5. Høytitret ENA og anti RNP og negativ anti-Sm.

##### *B. Minorkriterier*

1. Alopeci
2. Leukopeni
3. Anemi
4. Pleuritt
5. Pericarditt

6. Artritt
7. Trigeminus neuralgi
8. Malart utslett
9. Trombocytopeni
10. Myositt (mild)
11. Hovne hender i løpet av sykdomsforløpet

III. Kasukawa og medarbeidere (JMHW) kriterier for MCTD fra 1987:

Minst en 1 de 2 hyppige symptomene pluss påvisning av anti-snRNP antistoff pluss en eller flere av de blandete symptomene i minst 2 av de 3 undergruppene.

*A: Hyppige symptomer*

1. Raynauds fenomen.
2. Hovne fingrer eller hånd.

*B: Påvist anti-snRNP antibodystoff*

*C: Blandete symptomer:*

1. SLE-lignende funn
  - a. Polyartritt
  - b. Lymfadenopati
  - c. Ansikt- erytem
  - d. Perikarditt eller pleuritt
  - e. Leuko- og/eller trombocytopeni
2. SSc-lignende funn
  - a. Sklerodaktyli
  - b. Lungefibrose, restriktive lungeforandringer, eller redusert diffusjonskapasitet.
  - c. Minskot motilitet eller utvidet øsofagus.
3. PM-like funn
  - a. Muskelsvakhet
  - b. Forhøyete muskelenzymer (CPK)
  - c. Myogent mønster ved EMG

### **Forekomst**

Usikkert både når det gjelder barn og voksne, men trolig nest etter systemisk sklerose den sjeldneste bindevevssykdom hos barn. I en prospektiv nasjonal finsk studie (5) er det rapportert en årlig insidens på 0,1 % og fra database i USA (6) en insidens på 0,3/100.000 barn. Median sykdomsdebut er på omtrent 11 år fordelt mellom 4 og 16 år. Man finner overvekt av piker 2-3/1. Kun en rapport har beskrevet sykdom hos søsken (7).

### **Etiologi/ prognose**

Ukjent årsak. Det mest konstante immunologiske funn er høye titer av anti-RNP, men vanskelig å forklare den store variasjonen av ulike sykdomsfunn som sees ved denne sykdommen.

### **Symptomer og funn som kan forbindes med MCTD**

Sykdomsutviklingen er uforutsigbar og svært forskjellig fra person til person. Nedfor oppsummeres symptomer og funn som kan opptre ved denne sykdommen i ulik grad og frekvens.

**Allmennsymptomer**

- Generell sykdomsfølelse
- Feber
- Vekttap
- Generelt ubehag og øket tretthet fra muskulatur
- Ubekvems fra skjelett.

**Ledd**

- Artritt og artralgi er vanlig
  - Artritt som regel non-erosiv som ved JSLE, men hos noen svært erosiv
  - Svanehalsdeformiteter kan oppstå

**Muskulatur**

Vanligvis lokalisert til proximal muskulatur, nakke og/eller trunkus

**Hud**

- Raynaud fenomener
- Sklerodermi lignende svullen hud
- SLE lignende utslett
- Dermatomyositt lignende utslett (gottrons tegn, gottrons papler, utslett i ansikt og rundt øyne)
- Andre sjeldnere manifestasjoner
  - Kapillærforandringer neglerot
  - Telangiectasier
  - Fotosensitivitet

**Lunger**

Ulike objektive funn. Relativt sjeldent med subjektive symptomer.

- Pleuraforandringer røntgenologisk
- Abnormal diffusjon
- Restriktiv lungesykdom
- Pulmonal hypertensjon
- Fibroserende alveolitt

**GI- traktus**

- Nedsatt esofagus motilitet
- Refluks (Sure oppstøt/dysfagi)

**Hjerte**

- Pericarditt
- Kardiomyopati

**Nyrer**

- Vanligste funn er forandringer som ved sklerodermi, men meget sjelden med nyresykdom
- Sjeldnere og vanligvis mindre alvorlig hos barn enn hos voksne

**Lever og milt**

- Begge funnet forstørret i inntil 33 %

**Spyttkjertler**

- Sicca symptomer eller parotis forstørrelse hos inntil 1/3

**Blodstatus**

- Trombocytopeni inntil 20 %
- Hyppigere hos barn enn voksne.

*Typiske Immunologiske funn:*

- ANA
  - Nesten alltid til stede, vanligvis i høye titer "speckled pattern", men kan være lavtitret tidlig i sykdomsforløpet.
- RF faktor
  - Hos inntil 68 %, vanligvis kraftig positiv allerede tidlig i sykdomsforløpet.
- Anti- ENA/ RNP
  - Tilstede hos 100 %, vanligvis i høyt titer.

Michels og medarbeidere (8) rapporterte i 1997 sykdomsforløpet hos totalt 224 pasienter med juvenil MCTD. Av disse var 191 det totale antall pasienter tilgjengelige i litteraturen frem til 1996, de øvrige 33 var egne pasienter fulgt opp i Garmisch Partenkirchen fra 1976. Metaanalyser indikerte at de fleste av barna etter hvert ble bedre av sykdommen. Remisjon opptrådte hos 3 – 27 %. Kliniske symptomer og funn med lang varighet var: artritt opp til 97 %, Raynaud fenomener og sklerodermilignende hudforandringer opp til 86 %, restriktiv lungesykdom i opp til 57 %, nyresykdom opp til 47 % og esofagus dysmobilitet og innskrenket leddbevegelse begge opp til 29 %. Hjerteraffeksjon, kardiomyopati eller perikarditt var meget sjeldent, men dersom tilstede ofte forbundet med dårlig prognose.

Burdt og medarbeidere (9) beskriver sykdomsforløpet hos 47 voksne og barn som ble fulgt over 3 – 29 år. De fant at tegn til inflammasjon, Raynaud fenomener og esofagus dysmobilitet ble mindre med årene mens pulmonal hypertensjon, nedsatt lungefunksjon og affeksjon av CNS persisterte etter behandling. Sklerodaktyli var hyppig, 49 %. Diffus sklerose ble funnet hos 19 % av pasientene. 62 % hadde en fordelaktig sykdomsutvikling mens 38 % fortsatte å ha aktiv sykdom eller var døde.

**Viktigste differensialdiagnoser**

- JIA, J SLE, JDM, systemisk sklerose
- Anti- syntetase syndrom (Jo-1 positivitet) kan ligne og må utelukkes, men er meget sjeldent forekommende hos barn.

**UNDERSØKELSE/UTREDNING**

- **Klinisk us**
  - Allmennsymptomer
  - Temp
  - Organstatus, BT
  - Leddstatus
  - Gangfunksjon
  - Muskelstyrketesting
  - Hud/negler/hår
  - Orienterende nevrologisk us

- **Aktuelle laboratorieuundersøkelser**
  - Klinisk kjemisk
    - Blodstatus
      - Hb, SR, CRP, hvite blodlegemer m/diff., trombocytter
    - Vanlig klinisk/kjemisk undersøkelse
      - Na, K, Ca, ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT, CK, kreatinin, albumin, ferritin, GFR (glomerulus filtrasjons rate), immunglobuliner, TSH, fritt T4, blodsukker
  - Immunologi
    - Revmatoid faktor
    - ANA med anti-dsDNA og ENA/RNP
    - C3, C4, komplementfunksjon
    - immunglobuliner, ANCA, kardiopilin antistoff, lupus antikoagulant
  - Urin us
    - Stiks/micro
    - Evt. protein/kreatinin ratio
    - Evt. protein døgurnin
- **Nyrebiopsi**
  - Ved mistanke om nefritt
- **EKG**
- **Ecco cor**
  - Anbefaler årlig screening
    - Ved trykk > 40 Hg eller mer vurderes høyresidig kateterisering
- **Lungefunksjonstest**
  - DLCO og FEV 1 årlig som screening
- **Kapillaroskopi**
- **Røntgen us**
  - Thorax
    - Evt. også HRCT thorax dersom lungefunksjonsundersøkelser gir mistanke om lungesykdom
  - Øsofagus ved tegn til svelgbesvær eller sure oppstøt.
- **PH måling**
- **Gastroskopi ved reflukssymptomer**
- **Undersøkelse andre legespesialiteter**
  - Etter hvilke organsystemer som er angrepet

## BEHANDLING

### Generelt

- Informasjon/veiledning til pasient/foreldre, barnehage, skole og helsepersonell i hjemfylke/hjemmekommune
  - Informasjon basert på vurdering fra bredt legesamarbeid: Barnereumatolog samler informasjon fra ulike aktuelle legespesialiteter (barnelege, hudlege, kardiolog, lungelege, nefrolog, nevrolog, revmatolog, øyelege), vurderer situasjonen totalt og konkluderer.
  - Tverrfaglig informasjon også fra andre yrkesgrupper: sykepleiere, fysioterapeuter, Sosionomer, ergoterapeuter (obs Raynaud fenomener)
  
- Medikamentell behandling

Oppstart av medikamenter uten godkjent indikasjon skal kun startes opp ved sykehus med regionsansvar og med tilstrekkelig kompetanse i og erfaring med behandling av barn og unge med denne sykdommen.

Ingen spesifikk/kurativ behandling. Avgjørende for valg er hvilke organer som er angrepet og alvorlighetsgraden av disse.

  - NSAID/svake analgetika  
Ved mild sykdom og artralgi
  - Hydroxychloroquin (Plaquenil), (5-6,5 mg/kg/d)  
Ved hudutslett  
Sammen med kortikosteroider  
Forbedrer lipidprofil
  - Azathioprin (Imurel), ( 2-2,5 mg/kg/d)  
Aktuell som kortikosteroid sparer  
Aktuell etter avsluttet cyklofosamid behandling
  - Methotrexate (Methotrexate, Emthexate), (po/sc 0,25-0,50 mg/kg/uke)  
Aktuell ved artritt  
Aktuell som kortikosteroid sparer
  - Kalciumantagonister (Adalat m.m.)  
Ved uttalte Raynaud fenomener
  - Protompumpehemmer  
Ved reflukssykdom  
Under høydose kortikosteroid behandling
  - Lavdose kortikosteroider (prednisolon), (po 2,5-7,5mg/kg/d)  
Kan være god behandling ved artritt, pleurale smerter, kutane ødematøse fingre i tidlig sykdomsforløp
  - Høydose kortikosteroider  
Ved høyaktiv sykdomsdebut og eksaserbasjoner, startdose 1-2 mg/kg prednisolon med gradvis nedtrapping til lavest virksom dose.
  - Høydose kortikosteroider + cyklofosamid iv (oppstart 7,5 mg - 15 mg / kg 1-2 ganger pr. måned)  
Ved alvorlig vaskulitt eller myositt sykdom, fibroserende alveolitt eller alvorlig nyresykdom
  - Mycophenolat (CellCept), (600mg/m<sup>2</sup>x2/d, maks 2g/d)  
Evt ved grav trombocytopeni.  
Evt som etterbehandling etter cyclofosamid
  - Gammaglobulin, (1g/kg 2 påfølgende dager eller 0,4 g/kg i 5 påfølgende dager, månedlig).  
Vanligvis forbigående effekt.  
Ved grav trombocytopeni
  - Rituximab (Mab Thera)

Evt ved grav trombocytopeni som ikke har respondert på gammaglobulin og/eller mycophenolat

Evt ved alvorlig nefritt.

- Sendoxan (cyclofosamid)  
Ved alvorlig interstitiell lungesykdom

## VAKSINASJON

- Kort anbefales standard vaksinasjons program men med noen unntak:
  - Ingen immunisering med levende vaksiner, for eksempel MMR og TBC, under pågående immunosuppressiv behandling med høydose kortikosteroider (1-2 mg/kg) og/eller cyclofosamid eller biologisk behandling.
  - Vente 3 måneder etter avsluttet behandling med høydose gammaglobulin
- Vaksineringsanbefalinger
  - Varicella vaksinasjon om mulig før oppstart av immunosuppressiv behandling
    - Ideelt 2 første uker etter seponering av kortikosteroider
  - Årlig influensavaksinerings anbefales.
  - Alle med nedsatt /fjernet milt skal ha
    - Pneumococc vaksine, 23-valent
    - Hemofilus influensavaksine
    - Meningococc vaksine
- Oppfølging  
Årelang spesialisert, sentralisert oppfølging nødvendig

Se for øvrig [www.oslo-universitetssykehus.no/nakbur](http://www.oslo-universitetssykehus.no/nakbur)

## MORTALITET

- I materiale fra Michels og medarbeidere (8) ble totalt 17 pasienter (7,6 %) ble rapportert døde: sepsis 7, CNS affeksjon 3, hjertesvikt 2, pulmonal hypertensjon 2, nyresvikt 2 og GI blødning
- Burdts og medarbeidere (9) beskriver sykdomsforløpet hos 47 voksne og barn som ble fulgt over 3 29 år. 11 pasienter var døde etter 3 til 25 års sykdom. Ni av disse hadde pulmonal hypertensjon med hyppig samtidig tilstedeværelse av antikardiolipin antistoffer.
- Kotajima og medarbeidere (10) sammenlignet to grupper med MCTD: gruppe 1: sykdomsdebut < 16 år, gruppe 2: sykdomsdebut 16 år eller eldre. Mortalitet var sjeldnere ved juvenil MCTD, henholdsvis 2,8 % versus 8,4 % hos dem med debut i voksen alder

## Andre særtrekk

Det opptrer hyppigere pulmonal hypertensjon (ca 7 %) og gradvis restriktiv lungesykdom med minimal fibrose (ca 15 %) enn ved JSLE. Trombocytopeni hos 20 % som er hyppigere enn hos voksne

## REFERANSER

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52(2):148-159.
2. Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier 1987; 33-40
3. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier 1987; 23-30.
4. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier 1987; 41-47.
5. Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RR et al: Incidence of systemic connective tissue disease in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol* 1996; 21: 2143-46
6. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *J Rheumatol*. 1996 Nov; 23(11):1968-74.
7. Horn JR, Kapur JJ, Walker SE: Mixed connective tissue disease in siblings. *Arthritis Rheum* 1978; 21:709-714 Michels H. Course of mixed connective tissue disease in children. *Ann Med*. 1997 Oct;29(5):359-64
8. Michels H. Course of mixed connective tissue disease in children. *Ann Med*. 1997 Oct;29(5):359-64
9. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum*. 1999 May; 42(5):899-909.
10. Kotajima L, Aotsuka S, Sumiya M, Yokohari R, Tojo T, Kasukawa R. Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a nationwide collaborative study in Japan. *J Rheumatol*. 1996 Jun; 23(6):1088-94

Odd Vinje, dr.med.  
Seksjonsoverlege  
Rikshospitalet juni 2008