

# National behandlingsvejledning

## Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)

Denne NBV omfatter:

1. Indledning
2. Ætiologi og patogenese
3. Klassifikation
4. Diagnose og initial mistanke
5. Manifestationer og baseline udredning
6. Behandling
7. Opfølgning
8. Prognose
9. Graviditet
10. Klinisk database
11. Forkortelser
12. Referencer
13. Tjekliste/lommekort

Diagnoser omfattet af NBV	ICD-10 koder
Mixed connective tissue disease	DM35.1

### Forfattere

Anne Troldborg (tovholder), Constance Ulff-Møller, Jonas Svenningsen, Kasper Søltøft, Lene Dreyer, og Søren Jacobsen (formand for udvalget).

## 1. Indledning

*Mixed connective tissue disease* (MCTD) er en sjælden systemisk autoimmun sygdom, karakteriseret ved tilstedeværelsen af antistoffer mod U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1-RNP) og klinisk overlap mellem to eller flere autoimmune sygdomme, heriblandt systemisk lupus erythematosus (SLE), systemisk sklerodermi (SSc), polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) og reumatoid artrit (RA) (1). Prævalensen af MCTD er omkring 4 per 100.000 personer, og incidensen omkring 2 per million per år med en overvægt af kvinder (76,9%) (2).

## 2. Ætiologi og patogenese

Ætiologien ved MCTD er ukendt, men antages at skyldes kronisk immunaktivering som led i en udefrakommende eksponering hos genetisk disponerede individer. Navnlig visse polymorfier i HLA-B og DRB1 synes at øge risikoen for MCTD moderat (3).

Særligt ribonucleoprotein (RNP) antigen ser ud til at spille en central rolle i MCTD-patogenesisen. RNP er en del af U1-RNA-snRNP komplekset, der har til funktion at omdanne præ-messenger RNA til modent messenger RNA (4). Herunder synes 70 kD polypeptidet i U1-RNP-antigen at være det dominante autoantigen i MCTD.

## 3. Klassifikationskriterier

MCTD blev beskrevet som en selvstændig sygdomsenhed af Sharp *et al.* i 1972. Siden er der udviklet flere klassifikationskriterier (Tabel 1). Der er ikke international konsensus om hvilke klassifikationskriterier, der bør anvendes. Sensitiviteten for Alarcón-Segovia og Kasukawas kriterier er sammenlignelige (hhv. 73% og 75%), mens den er noget lavere for Sharps kriterier (42%) (5).

Der findes ingen diagnostiske kriterier for MCTD og diagnosen er således klinisk.

Siden MCTD først blev beskrevet, er der blevet sat spørgsmålstegn ved sygdommens fænotypiske stabilitet, og dermed ved MCTD som selvstændig diagnose. Op mod 12% af patienter med MCTD udvikler på sigt en anden veldefineret bindevævssygdom, hyppigst SLE, RA eller SSc (6). Den bedste prædiktør for en stabil MCTD-fænotype er *puffy hands*. Der er beskrevet risikogener for MCTD, der adskiller sig fra risikogener for SLE, PM, DM og SSc (3), hvilket taler for MCTD som en selvstændig autoimmun sygdom.

**Table 1. Klassifikationskriterier for mixed connective tissue disease**

Klassifikationskriterier	Sharp (7)	Alarcón-Segovia (8)	Kasukawa (9)	Kahn (10)
Opfyldelse	Sikker: Mindst 4 major-kriterier samt anti-U1-RNP titer på $\geq 1:4000$ (Eksklusionskriterie: positiv anti-Sm)  Mulig: $\geq 2$ major-kriterier blandt 1, 2 og 3 samt 2 minor kriterier og anti-U1-RNP titer på $\geq 1:1000$	Anti-U1-RNP med titer på $\geq 1:1600$ samt mindst 3 kliniske kriterier inklusive synovitis eller myositis	Raynaud og/eller <i>puffy hands</i> , positiv anti-U1-RNP samt $\geq 1$ kriterie i mindst 2 sygdomskategorier (A, B og C)	Højtiteret anti-U1-RNP og Raynaud samt 2 ud af 3 kriterier
Kriterier	Major kriterier: 1. Svær myositis 2. Lungeinvolvering i) DLco < 70% af forventet ii) PAH iii) Proliferative vaskulære læsioner på lungebiopsi 3. Raynauds eller øsofageal hypomotilitet 4. Puffy hands eller sklerodaktyli 5. Anti-ENA > 1:10.000, anti-U1-RNP positiv og negativ anti-Sm  Minor kriterier: Alopeci, leukopeni, anæmi, pleurit, perikardit, artrit, trigeminus neuropati, sommerfugleeksantem, trombopeni, mild myositis, historik med <i>puffy hands</i>	Kliniske kriterier: 1. Puffy hands 2. Synovitis 3. Myositis (biokemisk eller biopsi) 4. Raynaud 5. Akrosklerose (med eller uden ødem)  (Ved kriterierne <i>puffy hands</i> , Raynaud og akrosklerose skal et ekstra kriterie også være til stede)	A. SLE-lignende symptomer: 1. Polyartrit 2. Lymfadenopati 3. Ansigtseritem 4. Perikardit/pleurit 5. Leuko- eller trombopeni  B. SSc-lignende symptomer: 1. Sklerodaktyli 2. Pulmonal fibrose, restriktive fund på spirometri (VC < 80% og/eller DLco < 70% af forventet) 3. Hypomotilitet eller dilatation af øsofagus  C. PM-lignende symptomer: 1. Muskelsvaghed 2. Forhøjede serum muskelenzymer 3. Myogent mønster på EMG	1. Synovitis 2. Myositis 3. <i>Puffy hands</i>

#### 4. Initial mistanke og diagnose

MCTD-diagnosen bør overvejes hos patienter med almensymptomer (f.eks. træthed, feber, muskel- og ledsmerter) i kombination med Raynauds fænomen og diffust hævede fingre og hænder (*puffy hands*). Raynauds fænomen og *puffy hands* er de hyppigste symptomer hos MCTD-patienter og er til stede hos hhv. 99 og 93% af patienterne (11). Herudover er artrit (ofte perifer symmetrisk artrit) et hyppigt symptom, der ses hos ca. 80% af patienter med MCTD (11). Diagnosen understøttes af serologisk påvisning af U1-RNP antistoffer.

Forekomst af to eller flere af nedenstående hyppigste manifestationer bør foranledige udredning for MCTD:

- Raynauds fænomen og/eller kapillaroskopiske forandringer

- *Puffy hands*
- Polyartrit
- ANA og/eller U1-RNP antistof

Ud over disse manifestationer kan MCTD-patienter præsentere sig med en lang række andre symptomer og organmanifestationer. Disse kan vanskeliggøre den initiale diagnosticering og give anledning til differentialdiagnostiske overvejelser hen mod andre autoimmune systemsygdomme, som det fremgår af både klassifikationskriterier og nedenfor beskrevne manifestationer.

Når diagnosen MCTD er stillet, er det væsentligt, at man under patientens sygdomsforløb er opmærksom på den mulige udvikling af yderligere manifestationer karakteristiske for MCTD, men også klaseskift til typisk SLE, RA eller SSc, som anført under afsnittet "Prognose".

## 5. Manifestationer og baseline udredning

### Lunger

Lungeaffektion er hyppigt forekommende ved MCTD. I et norsk tværsnitstudie havde 52% en abnorm HRCT scanning (12). Pleuraeffusion er ofte forbigående og asymptomatisk og forekommer i omkring halvdelen af tilfældene (13), hvorimod symptomgivende pleurit ses mindre hyppigt hos omkring 14% (14). Forekomsten af interstitiel lungesygdom (ILD) synes at være omkring 40-50%. Af disse har knap halvdelen progression af ILD over tid, hvilket er forbundet med mandligt køn, højt titret anti-U1-RNP og dårlig lungefunktion ved baseline (15,16).

Den sande forekomst af pulmonal hypertension (PH) og pulmonal arteriel hypertension (PAH) er ikke kendt. I et norsk nationalt kohortestudie fandt man hhv. 3,4% med PH og 1,2% med PAH (12). I et ungarsk studie udviklede 17,8% af MCTD patienter PAH over 14,5 år (16). Ældre, mindre studier har fundet, at op til 24% af MCTD patienter har PAH (17,18). I registerstudier udgør MCTD-associeret PAH 8–9% af alle bindevævs-associerede PAH tilfælde (19,20).

Sjældent forekommer diafragmadysfunktion, alveolær hæmoragi og pulmonal vaskulit.

### Hjerte

Forekomsten af hjerteinvolvering er hyppig på mellem 13–65%, men er ofte asymptomatisk. Den hyppigste manifestation er perikardit og forekommer hos 13–43%. Ledningsforstyrrelser (hemiblok, grenblok, AV-blok) forekommer hos 20% af patienterne. Myokardit kan sjældent forekomme (21).

### Nyrer

Affektion af nyrerne synes ikke at være hyppig ved MCTD. I tidlige studier blev nyrepåvirkning beskrevet i op til 37% af tilfældene, men i et senere studie fandt man blot 3,9%. Hyppigst er glomerulonefrit (mesangial proliferativ) og TTP/HUS (sklerodermi-lignende nyrekrise) (16,22).

### CNS/PNS

Neurologiske komplikationer er i ældre studier sjældent rapporteret ved MCTD, men et nyere ungarsk studie (16) fandt, at 12,5% af patienterne havde neurologiske manifestationer allerede ved diagnosetidspunktet. Neuropsykiatriske manifestationer og anden CNS-involvering, som f.eks. aseptisk meningit og cerebral vaskulit, er sjældent forekommende ved MCTD (11). Trigeminal neuralgi er den eneste neurologiske komplikation, som er inkluderet i klassifikationskriterier for MCTD (Sharp).

## Hæmatologi

Kronisk anæmi og leukopeni/lymfopeni forekommer hyppigt, mens trombopeni ses sjældnere. Hæmatologisk patologi indgår i Sharp og Kasukawa kriterierne (11,16). Hæmolyse forekommer sjældent.

## Tromboser

Det største kohortestudie med 280 MCTD patienter viste, at op til 25% udviklede antifosfolipid syndrom med tiden (16). Det er uafklaret om accelereret aterosklerose og øget risiko for hjertekarsygdom, som ses ved SLE og RA, også forekommer ved MCTD (23).

## Hud og slimhinder

Der er beskrevet Raynauds fænomen hos op mod 100% af patienterne med MCTD, samt *puffy hands* hos ca. 90%. Begge dele indgår i de fleste tilfælde som obligate kriterier eller som hovedkriterier ifm. med klassifikationen af MCTD.

## Led

Ledmanifestationer ved MCTD ses hyppigt og er i en norsk opgørelse beskrevet hos ca. 80% ved diagnosetidspunktet (11). Ledinvolvering ses oftest i form af et perifert, polyartikulært mønster. Artritten kan være deformerende og er typisk non-erosiv. Ved erosiv sygdom skal udvikling til RA overvejes.

## Muskler

Myosit indgår som et hovedkriterium i alle de tilgængelige klassifikationskriterier for MCTD. Påvirkning af musklerne ses hos ca. 1/3 af patienterne med MCTD, typisk i form af muskelsvaghed og myalgier, men også med forhøjelse af muskelenzymer og med et regelret billede af inflammatorisk myopati. Myosit ved MCTD har typisk et mildt forløb, men kan undertiden debutere i et polymyosit-lignende billede med svær muskelenzymstigning og muskelpåvirkning (11).

## Gastrointestinale manifestationer

Omkring halvdelen af personer med MCTD vil opleve problemer med dysmotilitet i øsofagus, der kan give refluksymptomer og dysfagi.

**Table 2.** Udredning efter organ

Organ	Manifestationer	Anbefalede undersøgelser ved diagnose	Ved symptomer/positive fund
Lunge (15,16,24)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pleurit/pleuraeffusion</li><li>• Interstitiel lungesygdom</li> <li>• Pulmonal hypertension</li><li>• Pulmonal arteriel hypertension</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-SSA/Ro-52</li><li>• Rtg thorax</li><li>• Udvidet LFU</li><li>• Baseline HRCT</li> <li>• Ekkokardiografi</li><li>• Pro-BNP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rtg Thorax</li><li>• Udvidet LFU</li><li>• HRCT</li><li>• 6MWT (6 minutters gangtest)</li> <li>• Pro-BNP</li><li>• Ekkokardiografi</li><li>• 6MWT</li><li>• Hjertekateterisation ved kardiolog</li></ul>
Hjerte (12,21)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ledningsforstyrrelser</li><li>• Perikardit/effusion</li><li>• Myokardit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• EKG</li><li>• TnI/TnT</li><li>• Pro-BNP</li><li>• Ekkokardiografi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• EKG</li><li>• TnI/TnT</li><li>• Ekkokardiografi</li><li>• Hjerte-MR</li><li>• Evt. myokardiebiopsi i samråd med kardiolog</li></ul>
Nyrer (16)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glomerulonefrit</li><li>• TTP/HUS (Sklerodermi-lignende nyrekrise)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Blodtryk</li><li>• Urinstix</li><li>• Albumin/kreatinin ratio</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Albumin/kreatinin ratio / (døgnurin)</li><li>• Evt. nyrebiopsi ved nefrolog</li><li>• Hæmatologi, LDH, haptoglobin, perifert udstryg</li></ul>

CNS/PNS (11,16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trigeminus neuralgi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese og klinisk US</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologisk vurdering</li> <li>• CT cerebrum</li> </ul>
Hæmatologi (11,16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anæmi</li> <li>• Leukopeni</li> <li>• Lymfopeni</li> <li>• Trombopeni</li> <li>• Hæmolyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hæmatologi inkl. Hgb, leukocytter, differentialtælling og trombocytter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anæmiudredning inkl. reticulocytter, haptoglobin, LDH, bilirubin, jern, ferritin, folat, vitamin B12, direkte antiglobulin test (DAT)</li> </ul>
Tromboser (11,16,23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DVT</li> <li>• Lungeemboli</li> <li>• AKS</li> <li>• Apoplexi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-dimer</li> <li>• UL af ekstremitet</li> <li>• CT cerebrum</li> <li>• MR cerebrum med angiosekvenser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiolipinantistoffer, lupus antikoagulans, anti-beta-2 glykoprotein, lipider</li> </ul>
Hud Slimhinder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raynauds fænomen</li> <li>• Sommerfugleeksantem</li> <li>• Lysoverfølsomhed</li> <li>• Alopeci</li> <li>• DM-lignende udslæt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapillarskopi</li> <li>• Anamnese og objektiv undersøgelse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatologisk vurdering</li> <li>• Biopsi</li> <li>• Distal trykmåling ankel/arm ved ulcerationer</li> </ul>
Led (11)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgi</li> <li>• Perifer polyartrit</li> <li>• Daktylit/sklerodaktyli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Led-scoring</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rtg status</li> <li>• UL af led</li> </ul>
Muskler (11,25)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myalgier</li> <li>• Muskelsvækkelse/udtrætning</li> <li>• Myositis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinkinase</li> <li>• Polymyositis antistofpakke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMT8 (muskeltest)</li> <li>• EMG</li> <li>• Muskelbiopsi</li> <li>• Muskelenzymer</li> </ul>
Gastrointestinalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Øsofagus dysmotilitet</li> <li>• Dysfagi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroskopi</li> <li>• Manometri</li> <li>• Øsofagus rtg</li> <li>• Synketest (ergoterapeut)</li> </ul>

## 6. Behandling

Behandlingen af MCTD er primært rettet mod de behandlingskrævende manifestationer, som patienten frembyder, men der skal også rettes opmærksomhed mod komorbiditeter som typisk ledsager sygdommen og/eller dens behandling.

Der er generelt sparsom videnskabelig evidens, som er specifik for behandlingen af MCTD, hvorfor behandlingsforslagene må betragtes som vejledende (Tabel 3). Det kan afhængigt af patientens behov samt eventuelle komorbiditeter være nødvendigt at afvige fra den foreslåede behandling.

Behandlingen af moderate, svære eller refraktære symptomer anbefales at foregå i samarbejde med relevante specialer, evt. efter tværfaglig konference (hudlæge, ØNH-læge, hæmatolog, neurolog, lungelæge, nefrolog, kardiolog).

Hydroxychloroquin ordineres typisk i en dosis på 200-400 mg dagligt. Det anbefales, at doseringen holdes under, hvad der svarer til 5 mg/kg/dag for at undgå langtidsbivirkninger.

Det anbefales, at binyrebarkhormon benyttes i lavest mulige dosis i kortest mulige tid. Ved symptomer som artrit, hudaffektion og diskrete penier, hvor Prednisolon findes indiceret, bør behandlingen holdes i lavest mulige dosering. Det anbefales, at behandlingen med Prednisolon holdes under 7,5 mg dagligt. Ved behov for længere tids brug af binyrebarkhormon overvejes brugen af anden DMARD i steroidbesparende øjemed. DMARD behandling af MCTD omfatter primært Methotrexat, Azathioprin og Mycophenolat Mofetil (MMF).

Ved Raynauds syndrom anbefales at starte med depottablet Nifedipin 30-60 mg dagligt (op til 120 mg dagligt). Ved utilstrækkelig effekt eller bivirkninger kan tillægges eller skiftes til tablet Tadalafil 5-20 mg dagligt eller tablet Nifedipin 25 mg op til 3 gange dagligt (under monitorering af blodtryk).

Tabel 3. Behandlingsvejledning MCTD

Behandling Organ/manifestation		Behandling			
		Non-farmakologisk/ Symptomatisk behandling	Medicinsk behandling ved milde symptomer	Medicinsk behandling ved moderate til svære symptomer	Medicinsk behandling af svære / refraktære symptomer
Træthed		Information Træning Kognitiv terapi			
Hud/slimhinder	Erytem		Lokalbehandling med steroidcreme	Hydroxychloroquin og/eller Prednisolon	DMARD
	Vaskulit		Prednisolon	DMARD og/eller Rituximab	Cyclophosphamid Plasmaferese
Led	Artralgi	Træning	Paracetamol (NSAID)	Hydroxychloroquin	
	Artrit		Hydroxychloroquin Prednisolon (NSAID)	Methotrexat	Rituximab Abatacept
Muskler	Myalgier	Træning	Paracetamol		
	Myositis	Træning	Prednisolon + Methotrexat MMF	IVIG Rituximab	Plasmaferese
Lunger	Pleurit		Prednisolon	Azathioprin MMF	
	Interstitiel lungesygdom	Lungefysioterapi	Prednisolon	Azathioprin MMF	Cyclophosphamid Rituximab
Hjerte	Perikardit		Prednisolon Colchicin	Azathioprin MMF	Perikardiocentese
	Myokardit		Prednisolon	MMF IVIG Rituximab	Cyclophosphamid Rituximab Plasmaferese
	Pulmonal arteriel hypertension	Behandlingen varetages i samarbejde med kardiologisk afdeling			
Nyrer	Glomerulonefrit		Prednisolon + Azathioprin eller MMF	Rituximab Cyclophosphamid	Plasmaferese
Gastro-intestinalt	Dyspepsi		PPI (protonpumpehæmmer)		
	Obstipation	Sufficient væskeindtag Fiberrig kost Motion	Peristaltikfremmende behandling		
PNS	Sensorisk polyneuropati		Medicin mod neuropatiske smerter (fx. Gabapentin, TCA eller pregabalin)		
	Mono- og Multineuritis (vasculitis)		Prednisolon (højdosis)	DMARD eller Rituximab	Cyclophosphamid Plasmaferese
CNS	CNS vaskulit/ NMOSD (neuromyelitis optica spektrum disorders)		Prednisolon (højdosis) Overvej start med pulsur	Cyclophosphamid	Rituximab Plasmaferese
	Aseptisk meningit	Overvej medicinbivirkning	Prednisolon Overvej start med pulsur	Cyclophosphamid	Rituximab Plasmaferese
Hæmatologisk	Hæmolytisk anæmi		Prednisolon + DMARD	Prednisolon + IVIG	Rituximab Plasmaferese Cyclophosphamid
	Neutropeni	Udeluk medikamentel årsag		Prednisolon + DMARD	Ved neutrofile < 0.5 × 10 <sup>9</sup> /l overvej GM-CSF
	Trombopeni		Prednisolon + DMARD	Prednisolon + IVIG	Rituximab Plasmaferese Cyclophosphamid
Raynauds		Ryggestop Medicinsanering Information om varme (kernetemperatur, handsker, varmesten etc)	Tabl. nifedipin + evt. tadalafil	Iloprost-infusion (ved perifere sår)	

Forkortelser tabel 3: DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs), NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug), MMF

(mycophenolat), IVIG (intravenøst immunoglobulin), PPI (protonpumpehæmmer), TCA (tricykliske antidepressiva), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

## 7. Opfølgning

Når diagnosen MCTD er stillet, vil patienten typisk have behov for en vedvarende tilknytning til en reumatologisk afdeling. Er patientens sygdom lokaliseret til hud, led og slimhinder, kan patienten følges som hovedfunktionspatient. Har patienten indre organpåvirkning skal patienten henvises til og følges på højt specialiseret enhed (Specialevejledningen Intern medicin: Reumatologi 2021).

Vurdering af sygdomsaktivitet ved MCTD er udfordrende på grund af sygdommens heterogenitet og fordi det kvalitativt kan være vanskeligt at vurdere forskellige former for sygdomsaktivitet op imod hinanden. Der findes ingen validerede *patient reported outcome measures* (PROMS) til MCTD og der er foreløbigt ingen konsensus omkring hvordan ”lavest mulige sygdomsaktivitet”, *physician global assessment* (PGA) eller kumuleret organskade bør opgøres. Traditionen har været at benytte PROMs fra relaterede sygdomme (RA, SLE og SSs).

**Tabel 4. Kontrol af MCTD efter diagnose**

Undersøgelse	Ambulant kontrol*	Årligt	Efter klinisk vurdering
<b>Serologi</b>			
DMARD-prøver**	x		
C3, C4	x		
CK, NT-proBNP, LDH, IgA, IgG, IgM		x	x
DAT (direkte antiglobulin test)			x
ANA, ENA, dsDNA, SSA, SSB, aPL, Scl70, RNA-pol-III, centromer Ab, PM/DM pakke (evt. andre antistoffer)			x
<b>Klinisk</b>			
Raynaud	x		
Ledscore ved artrit	x		
Hudgennemgang (opmærksomhed på både SSs- og SLE-lignende forandringer)	x		
Dyspepsi, synkebesvær, afføringsproblemer	x		
Brystsmerter, åndenød, hoste, hjertebanken, ødemer	x		
Neurologiske symptomer	x		
Sicca symptomer	x		
<b>Komorbiditeter</b>			
Infektioner	x		
Vaccination, influenza		x	
Vaccination, pneumokok			x***
BT	x		
Lipidprofil		x	
BMI		x	
Rygestatus	x		
DEXA scanning (obs. prednisolon)			x
HgbA1c (obs. prednisolon)		x	
<b>Undersøgelser</b>			
Albumin/kreatinin ratio		x	x
Rtg thorax			x
EKG			x
Ekkokardiografi		x	x
Udvidet LFU		x	x
HRCT			x
6MWT (6-min gangtest)			x
Kapillarskopi			x
Hudbiopsi			x
Rtg af bevægeapparat			x
MMT8 (Muskeltest)			x
Muskelbiopsi			x
Gastroskopi			x
Øsofagus manometri			x
Spytttest og Schirmers test			x

\* Initialt ca. hver 3. måned, herefter typisk hver 6.-12. måned afhængigt af sygdomsaktivitet og behandling.

\*\* DMARD-prøver indeholder typisk: CRP, ALAT, Kreatinin, eGFR, hæmoglobin, trombocytter, leukocytter og differentialetælling

\*\*\* Ved alle patienter overvejes pneumokokvaccination. Der henvises til NBV "Vaccination af patienter med inflammatorisk artrit".

## 8. Prognose

MCTD patientens prognose er primært bestemt af den fænotype, som sygdommen udviser. I den oprindelige beskrivelse af MCTD blev blandt andet lav forekomst af indre organmanifestationer og godt respons på glukokortikoider taget til indtægt for en relativt god prognose. Om end de fleste patienter fortsætter med at have en fænotype primært karakteriseret ved Raynauds fænomen, myoarthralgier og artrit, viser opfølgingsstudier, at MCTD generelt er forbundet med høj sygelighed og øget mortalitet (16,23).

### Morbiditet

Patienternes kliniske billede kan udvikle sig i retning mod anden autoimmun systemsygdom, især SLE, SSc og RA. Hertil kommer muligheden for udvikling af myositis, interstitiel lungesygdom og PAH. Omvendt ses alvorlig nefrit og involvering af CNS mindre hyppigt end ved SLE. Ofte har fænotypen allerede differentieret sig ved den første præsentation, men ellers kan patientens autoantistofprofil være vejledende for, hvad man skal være opmærksom på fremadrettet. Her tænkes på de kendte autoantistof-associationer med øvrige etablerede autoimmune systemsygdomme; f.eks. dsDNA antistof og SLE, centromer antistof og SSc, samt CCP antistof ved erosiv artrit. Dertil kommer fosfolipid antistoffer og tromboser, hvor prognosen er knyttet til målorganet for trombosen.

Ikke-autoimmune komorbiditeter som osteoporose, osteonekrose, diabetes, katarakt og hjertekarsygdom skal ses i lyset af den ofte betragtelige mængde glukokortikoider, som patienterne er blevet behandlet med. Dette kan formentlig også bidrage til en øget forekomst af herpes zoster og andre infektionssygdomme.

### Mortalitet

Samlet set er mortaliteten blandt MCTD patienter højere end i baggrundsbefolkningen, men lavere end ved f.eks. SLE. Overlevelsen er opgjort til hhv. 98 og 96 % efter 5 og 10 år (16). De væsentligste sygdomsspecifikke dødsårsager omfatter progredierende PAH, ILD og myokardit. Der er muligvis også en øget risiko for død som følge af hjertekarsygdomme. Tidlig erkendelse, forebyggelse og behandling af disse bør følge gældende nationale behandlingsvejledninger for de respektive områder.

## 9. Graviditet

Graviditet hos kvinder med MCTD kan være forbundet med komplikationer. Prækonceptionel samtale med obstetriker og reumatolog anbefales, herunder grundig obstetrisk anamnese. Der kan også være behov for tilpasning af den medicinske behandling.

Patienterne bør forud for graviditet undersøges for SSA og SSB antistoffer samt fosfolipid antistoffer (kardiolipin antistoffer, beta-2-glykoprotein-1-antistoffer, lupus antikoagulans).

Graviditet kan påvirke sygdomsforløbet af MCTD især ved betydelig lunge- og hjerteinvolvering (f.eks. ILD og PAH), og kræver ofte involvering af relevante specialer i forbindelse med graviditeten.

Der henvises i øvrigt til NBV vedrørende "Graviditet, amning og mandlig reproduktion ved autoimmune, reumatologiske sygdomme".

## 10. Klinisk database



For at skabe bedst muligt overblik over den enkelte patients sygdomsforløb anbefales en systematisk, prospektiv registrering af patientens kliniske manifestationer og laboratoriemæssige fund.

Da MCTD kan frembyde et meget heterogent klinisk billede, kan dette udfordre muligheden for at få overblik over sygdomsforløbet. Ved andre lignende komplekse sygdomme har anvendelse af en landsdækkende klinisk database befordret det ønskede overblik og givet mulighed for systematisk at indsamle viden om disse sygdomme til gavn for nuværende og fremtidige patienter.

Opfølgning af MCTD patienter i henhold til punkterne i Tabel 4 vil give mulighed for at generere en kumulativ oversigt over:

- Sygdomsklassifikation (de 4 kriteriesæt i Tabel 1)
- Sygdomsaktivitet (f.eks. læge global VAS og organspecifikke mål)
- PROMs (f.eks. patient global VAS, livskvalitet, træthed)
- Komorbiditet (f.eks. parametre til Charlson og Elixhauser index)
- Irreversibel skade (f.eks. *SLICC damage index*)

## 11. Forkortelser

ANA, antinuclear antibodies

aPL, anti-fosfolipider

AV, atrioventrikulær

CCP, cyklisk citrullineret peptid

CNS, centralnervesystem

CK, kreatinkinase

DAT, direkte antiglobulin test

DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry

DLco, lunge diffusionskapacitet

DM, dermatomyositis

DMARD, Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

dsDNA, dobbeltstregnet DNA

EKG, elektrokardiogram

EMG, elektromyografi

ENA, extractable nuclear antigen

GM-CSF, granulocyt-makrofag koloni stimulerende faktor

HLA, human leucocyte antigen

HRCT, high-resolution computed tomography

ILD, interstitiel lungesygdom

IVIF, intravenøst immunglobulin

LDH, laktat dehydrogenase

LFU, lungefunktionsundersøgelse

MCTD, mixed connective tissue disease

MMF, mycophenolate mofetil

MMT8, manuel muskeltest-8

MR: magnet resonans skanning

NSAID, non-steroid anti-inflammatory drug

PAH, pulmonal arteriel hypertension

PGA, physicians global assessment

PH, pulmonal hypertension

PM, polymyositis

PNS, perifert nervesystem  
Pro-BNP, pro-brain natriuretisk peptid  
PROMS, patient reported outcome measures  
RA, reumatoid artrit  
RF, reumafaktor  
RNP, ribonucleoprotein  
Rtg, røntgen  
SLE, systemisk lupus erythematosus  
SSc, systemisk sklerodermi  
Tbl, tablet  
TCA, tricykliske antidepressiva  
TnT/TnI, troponin T / troponin I  
TTP/HUS, trombotisk trombocytopen purpura / hæmolytisk uræmisk syndrom  
U1-RNP, U1 small nuclear ribonucleoprotein  
VAS, visuel analog skala  
VC, vitalkapacitet  
ØNH, øre-næse-hals  
6MWT, 6 minute walk test

## 12. Referencer

1. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun* 2014;48–49:46–49.
2. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe I-M, Gran JT, PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1047–51.
3. Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T, Lie BA, Molberg O, Lexberg ÅS, et al. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. *Rheumatol* 2015;54:528–535.
4. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: A short analytical review. *Clin Immunol* 2008;128:8–17.
5. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas MM, Pasalić K, Allanore Y, et al. “To be or not to be,” ten years after: Evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:589–598.
6. Reiser S, Gunnarsson R, Corander J, Haydon J, Lund MB, Aaløkken TM, et al. Disease evolution in mixed connective tissue disease: Results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:1–9.
7. Sharp GC, Irwin 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;52:148–59.
8. Alarcón-Segovia D, Villarreal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp G, eds. *Mixed Connective Tissue Disease and Antinuclear Antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987:33–40.
9. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, Yoshida H, Tanimoto K, Nobunaga M, et al. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp G, eds. *Mixed Connective Tissue Disease and Antinuclear Antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987:41–47.
10. Kahn M, Appleboom T. Syndrome de Sharp. In: Kahn M, Peltier A, Meyer O, Piette J, eds. *Les Maladies Systémiques*. 5th ed. Paris: Flammarion; 1991:545–56.
11. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:95–111.

12. Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg Ø, Lexberg ÅS, Time K, Dhainaut ASS, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1208–13.
13. Bull TM, Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:451–64, vi.
14. Gunnarsson R, Aaløkken TM, Molberg Ø, Lund MB, Mynarek GK, Lexberg ÅS, et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: A nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1966–1972.
15. Reiseter S, Gunnarsson R, Mogens Aaløkken T, Lund MB, Mynarek G, Corander J, et al. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:255–262.
16. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zold E, Laczik R, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2013;40:1134–1142.
17. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:92–107.
18. Alpert MA, Goldberg SH, Singen BH, Durham JB, Sharp GC, Ahmad M, et al. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* 1983;68:1182–93.
19. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapı F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–7.
20. Chung SA, Brown EE, Williams AH, Ramos PS, Berthier CC, Bhangale T, et al. Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2859–70.
21. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ahmed S, et al. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: a systematic review. *Int J Cardiol* 2014;171:326–30.
22. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Quismorio FP, Massry SG. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986;16:135–45.
23. Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:535–47, vii–viii.
24. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:3194–201.
25. National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). Disease Activity Core Set Measures. Available at: <https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/diseaseactivity/index.cfm>.

### 13. Tjekliste/lommekort MCTD

Tidspunkt for undersøgelse	Debut	Ambulant kontrol	Årligt	Efter klinisk skøn
<b>Serologi</b>				
ANA, ENA, dsDNA, U1-RNP	X			X
RF, anti-CCP	X			X
Lupus antikoagulans, kardiolipin antistof, beta-2-glykoprotein I antistof	X			
Myositantistoffer				X
C3, C4, C3d	X			X
Direkte antiglobulin test (DAT)	X			
Hæmatologi, nyre-, lever-, væske-, inf.- tal.	X	X		X
CK	X	(X)		X
TnI/TnT	X			
<b>Andre undersøgelser</b>				
Urin-protein, evt. mikroskopi	X		X	X
RTG thorax	X			X
Udvidet LFU inkl. DLco	X		X	X
Kapillarskopi	X			X
Ekkokardiografi	X		(X)	X
6-min. gangtest				X
Rtg af bevægeapparat				X
Ultralyd led				X
HRCT	X			X
EKG	X		(X)	X
<b>Kliniske manifestationer</b>				
Hud	X			X
Ledstatus	X			X
Organgennemgang	X			X
MMT8				X
<b>Komorbiditet/bivirkninger</b>				
Interkurrente infektioner	X	X		
Vaccination (influenza)	X		X	
Vaccination, anden				X
BT	X	X		
Lipidprofil	X		X	
Diabetes	X		X	
BMI	X		X	
Rygestatus	X		X	
DEXA scanning	Hvert 2. år ved steroidbehandling			