



Revmatologický
ústav

Smíšené onemocnění pojiva

Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)

Sharpův syndrom

Jiří Vencovský

Mixed Connective Tissue Disease—An Apparently Distinct Rheumatic Disease Syndrome Associated with a Specific Antibody to an Extractable Nuclear Antigen (ENA)

Výborná odpověď na glukokortikoidy a dobrá prognóza

GORDON C. SHARP, M.D.*

WILLIAM S. IRVIN, M.D.*

Stanford, California

ENG M. TAN, M.D.

La Jolla, California

R. GORDON GOULD, Ph.D.

HALSTED R. HOLMAN, M.D.

Stanford, California

1972

From the Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305, the Division of Allergy and Immunology, Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, California 92037, and the Department of Medicine, University of Missouri School of Medicine, Columbia, Missouri 65201. This work was supported in part by U.S. Public Health Service Research Grant No. AM-05425 from the National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases and by Grant No. FR-70 from the General Clinical Research Centers Branch, Division of Research Facilities and Resources, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. Requests for reprints should be addressed to Dr. Gordon C. Sharp. Manuscript received July 20, 1971.

* Present address: Division of Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, University of Missouri School of Medicine, Columbia, Missouri 65201.

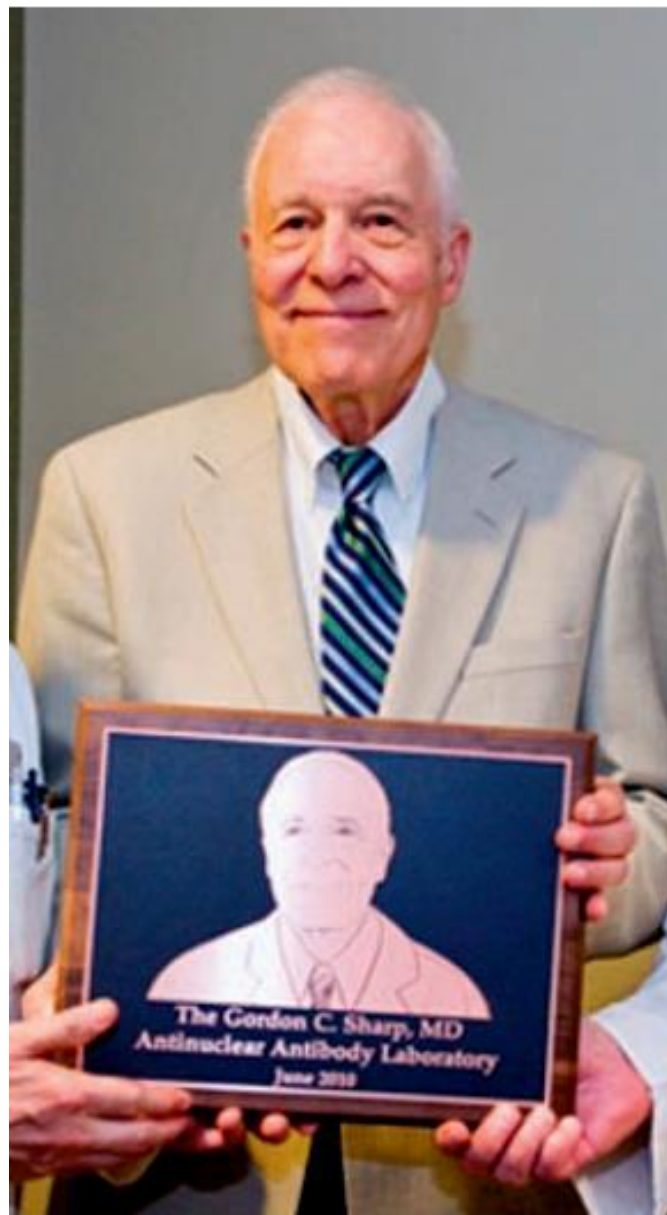
We describe the clinical and serologic findings in twenty-five patients with an apparently distinct rheumatic disease syndrome which we have termed mixed connective tissue disease. All these patients had hemagglutinating antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) which consists mainly of protein and ribonucleic acid (RNA). A marked sensitivity of the hemagglutination antigen to ribonuclease indicated that the specificity of the antibody to ENA circulating in these patients was different from that of antibody to ENA which occurred in about 50 per cent of the patients with systemic lupus erythematosus. Serum from patients with mixed connective tissue disease also contained high titers of speckled pattern fluorescent antinuclear antibody which showed the same response of tissue antigens to enzyme digestion as found with hemagglutinating antibody. There was no detectable Sm antibody. Antibody to native deoxyribonucleic acid (DNA) was infrequent and of low titer, and serum complement levels were normal or elevated.

The clinical characteristics of the patients with mixed connective tissue disease included a combination of features similar to those of systemic lupus erythematosus, scleroderma and polymyositis. Most of these abnormalities were responsive to corticosteroid therapy.

Thus, the detection of antibody to ENA with a well defined specificity allows recognition of an apparently distinct mixed connective tissue disease syndrome which is characterized by an excellent response to corticosteroid therapy and a favorable prognosis.

Over an eight year period of observation in a clinic in which patients with a spectrum of rheumatic diseases are seen, we have come across an interesting group of patients whose symptoms suggested the presence of several coexistent rheumatic diseases and whose serum contained a high titer of antinuclear antibody by complement fixation which persisted through

Popis MCTD



Anti-nRNP protilátky

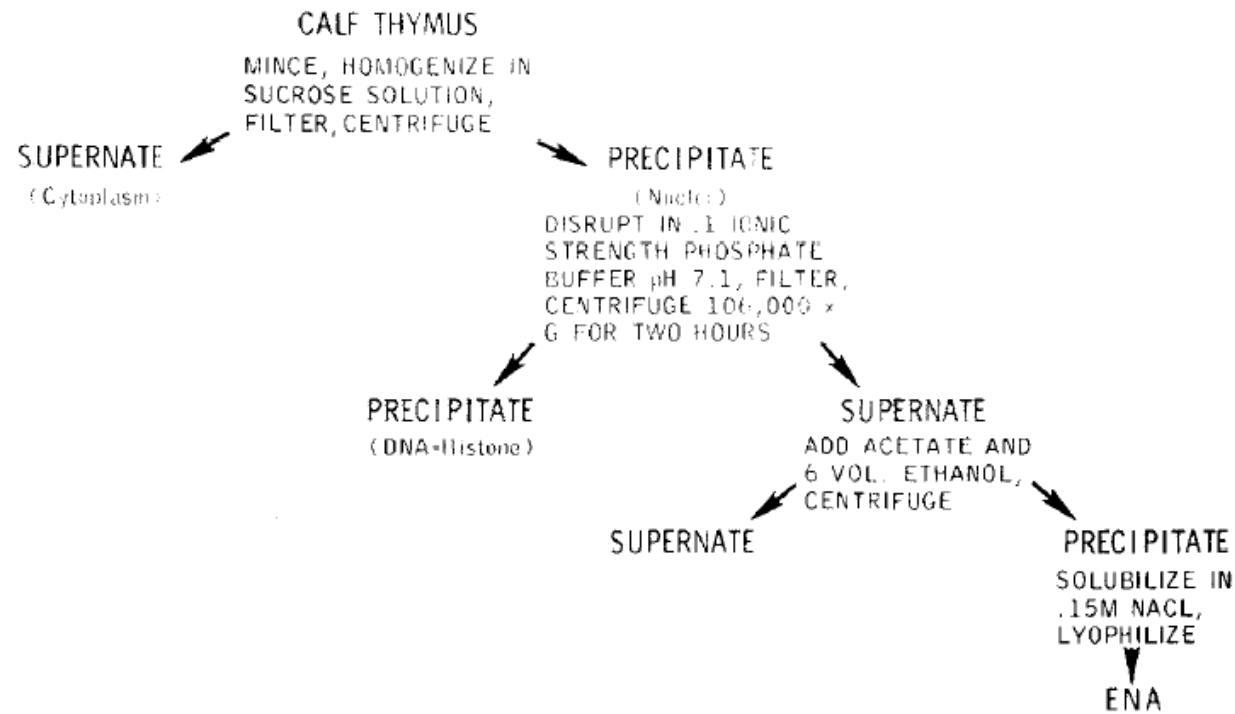
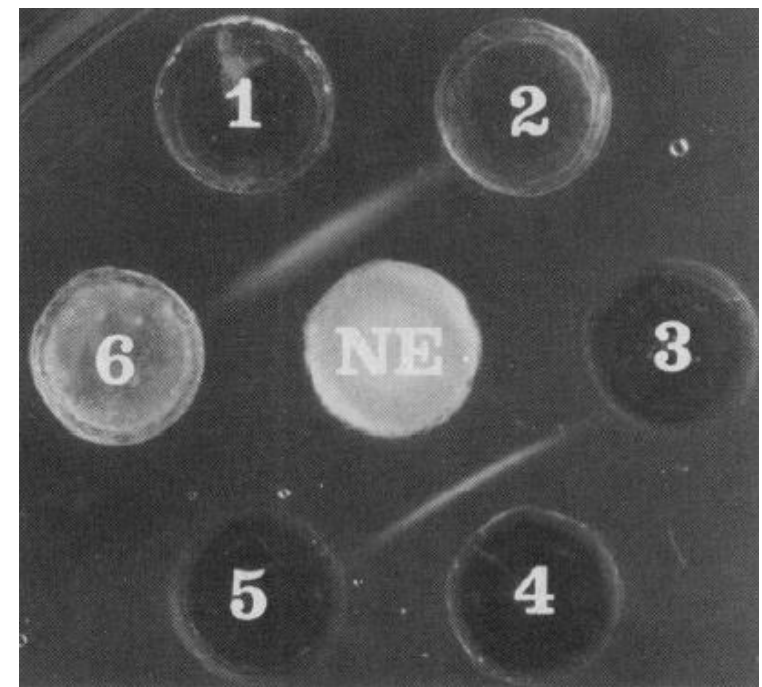
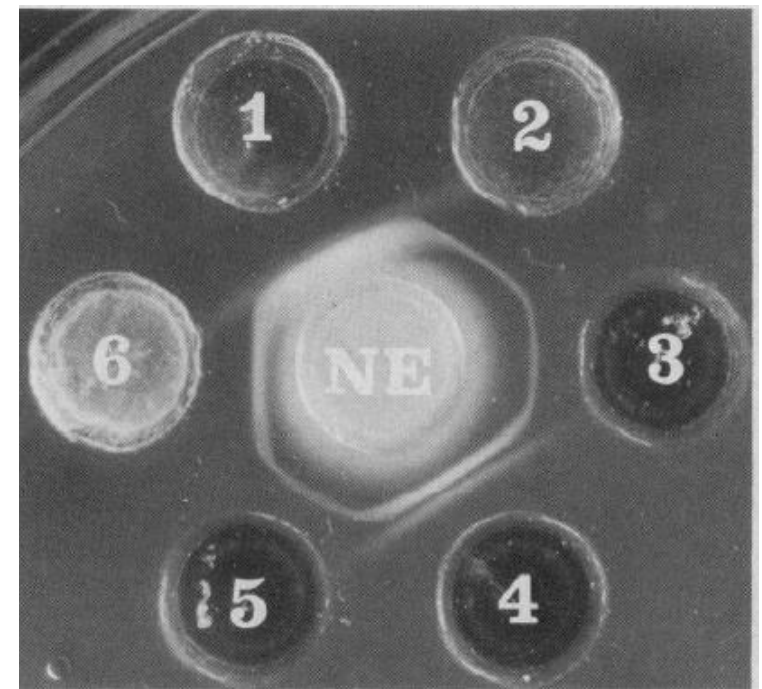
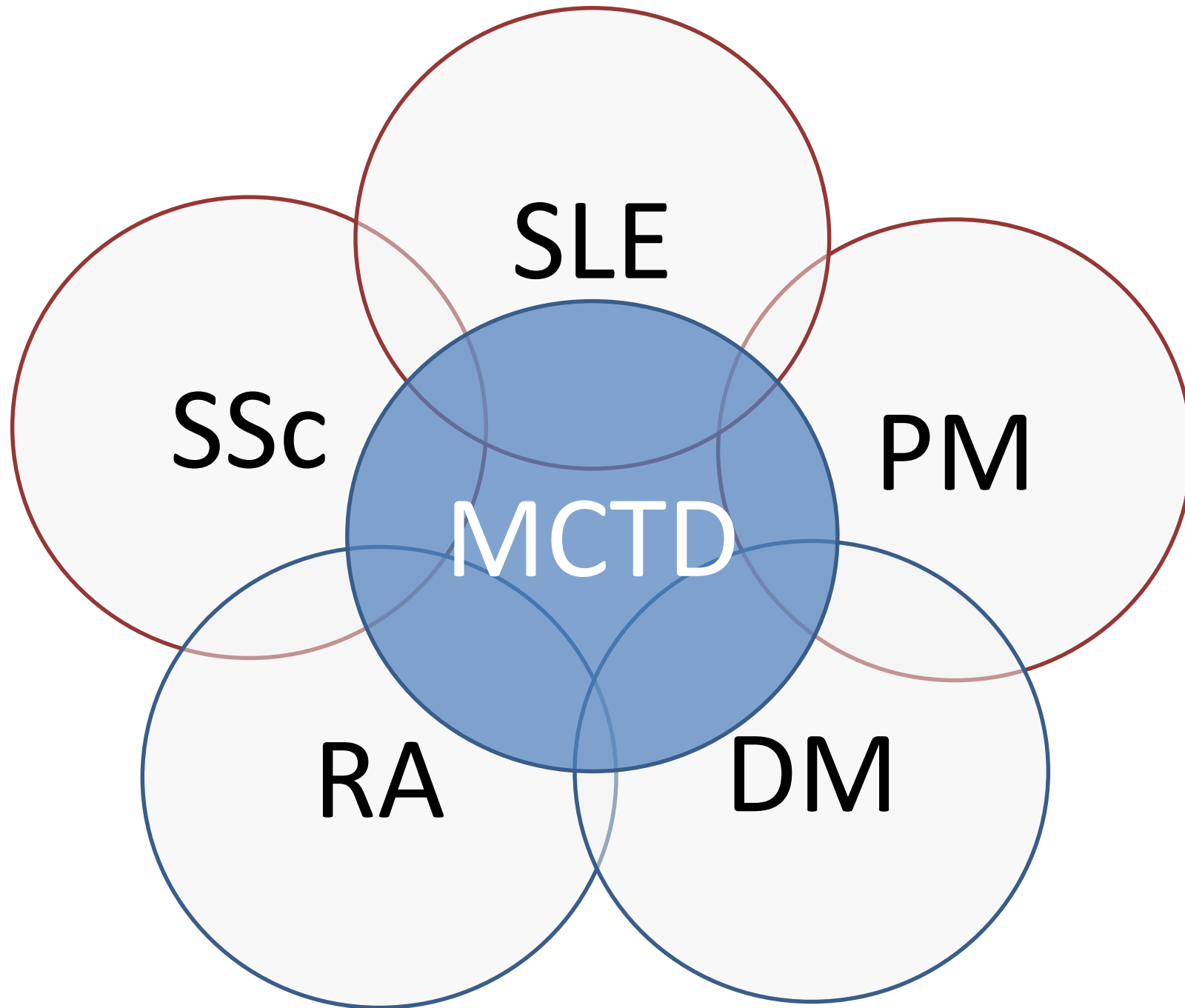


Figure 1. Preparation of extractable nuclear antigen (ENA) from calf thymus (see details in text).





SLE

SSc

PM

MCTD

RA

DM

Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology - Electronic
 Gary Firestein, Ralph Budd, Sherine E Gabriel, L...

Expand | Collapse

90. Inflammatory Diseases of Muscle and Other Myopathies	1539
91. Overlap Syndromes	1568.e6
Introduction	1568.e6
Historical Background	1568.e6
Immunogenetics of Overlap Syndromes	1568.e6
Autoantibodies in Overlap Syndromes	1568.e6
Mixed Connective Tissue Disease	1571
Patients Presenting With Undifferentiated Rheumatic Disease	1578
Treatment of Overlap Connective Tissue Disease Syndromes	1579

Rheumatology
 Seventh Edition
 Marc C. Hochberg
 Ellen M. Gravallese

Expand | Collapse

Section 10 Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis	991
Section 11 Systemic Lupus Erythematosus and Related Diseases	1089
Section 12 Systemic Sclerosis	1229
Section 13 Inflammatory Muscle Disease	1291
Section 14 The Vasculitides	1337
Section 15 Other Systemic Illnesses	1435

Mitral regurgitation, 972

Mixed connective tissue disease (MCTD)
 autoantibodies and, 1151t
 kidney involvement in, 310t, 311

Mixed cryoglobulinemia, essential
 immunopathogenesis of, 1352–1353, 1352f
 kidney involvement in, 310t, 311, 312f

Mixed cryoglobulins, 1352

Mixed lubrication, 42, 43f

MMP, Matrix metalloproteinase

Mobile health care applications, for patient

Hlavní klinické projevy MCTD

Klinické projevy	% pacientů
Artritida/artralgie	95
Raynaudův fenomén	85
Dysfagie	67
Snížená plicní difuze, ILD	67
Oteklé ruce	66
Myozitida	63
Lymfadenopatie	39
Vyrážka	38
Sklerodermické změny	33
Horečka	33
Serozitida	27
Plicní hypertenze	23
Neurologické abnormality	10
Postižení ledvin	10

MCTD – laboratorní známky

- Vysoké hladiny anti-U1-RNP
- Absence anti-dsDNA, anti-Sm
- Velmi vysoké hladiny imunoglobulinů (IgG)
- Vysoká FW
- Často revmatoidní faktory
- Pozitivní anti-RA33



Porovnání hlavních symptomů mezi dg. kritérii

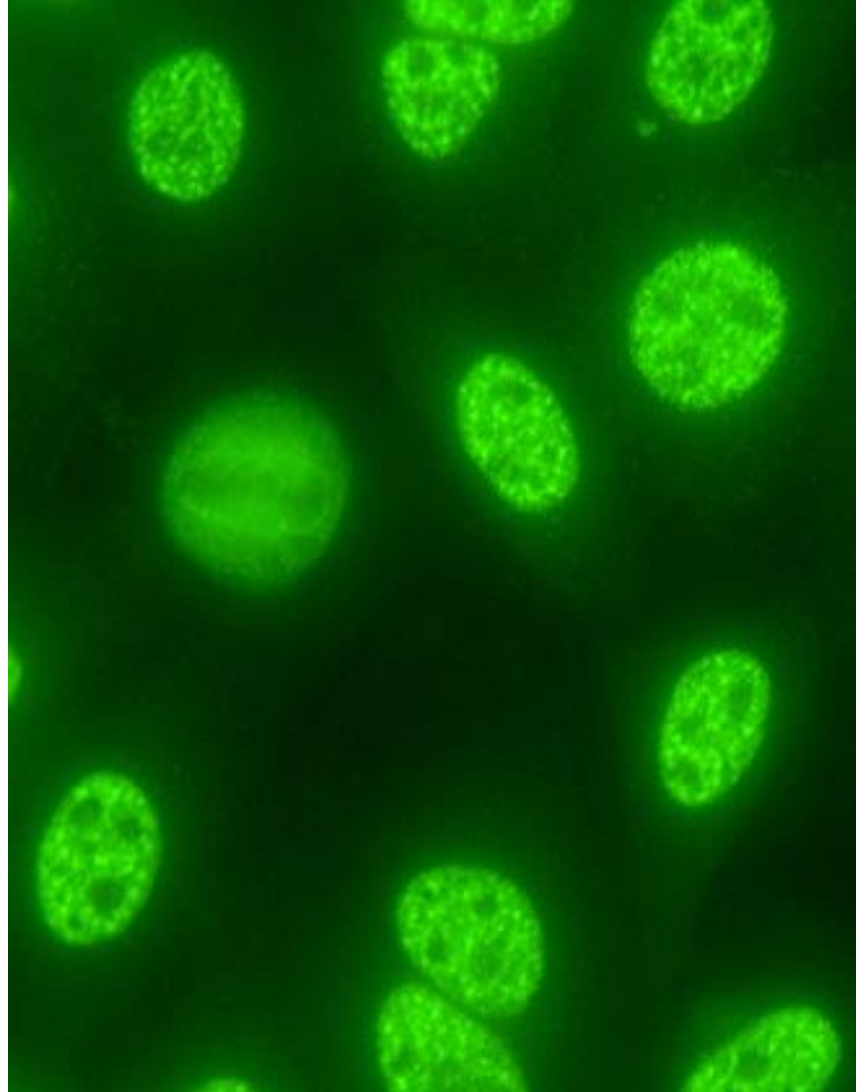
Sharp	Alarcón-Segovia	Kasukawa	Kahn
<p>Těžká myozitida</p> <p>Plicní postižení: DLCO<70% a/nebo plicní hypertenze a/nebo proliferativní vaskulární léze v biopsii</p> <p>Raynaudův fenomén nebo jícnová hypomotilita</p> <p>Oteklé ruce nebo sklerodaktylie</p> <p>Anti-ENA >1:10000 s anti-RNP+ a anti-Sm –</p> <p>Malá kritéria</p>	<p>Anti-RNP v hemaglutinaci >1:1600</p> <p>Oteklé ruce</p> <p>Synovitida</p> <p>Biologicky nebo histologicky prokázaná myozitida</p> <p>Raynaudův fenomén</p> <p>Akroskleróza</p>	<p>Raynaudův fenomén</p> <p>Oteklé prsty</p> <p>Anti-RNP</p> <p>Symptomy SLE, SSc, PM</p>	<p>Vysoký titr anti-RNP korespondující skvrnitému typu ANA v titru >1:2000</p> <p>Raynaudův fenomén</p> <p>Synovitida</p> <p>Myozitida</p> <p>Oteklé prsty</p>

Kritéria pro klasifikaci MCTD

Časté symptomy	Smíšené symptomy	
Raynaudův fenomén	Podobné SLE	Polyartritida
Oteklé prsty nebo celé ruce		Lymfadenopatie
Pozitivita anti-nRNP		Erytém ve tváři
		Perikarditida nebo pleuritida
		Leukopenie nebo trombocytopenie
	Podobné SSc	Sklerodaktylie
		Plicní fibróza, restriktivní změny nebo snížená DLCO
		Hypomotilita nebo dilatace jícnu
	Podobné PM	Svalová slabost
		Zvýšené svalové enzymy
		Myogenní EMG

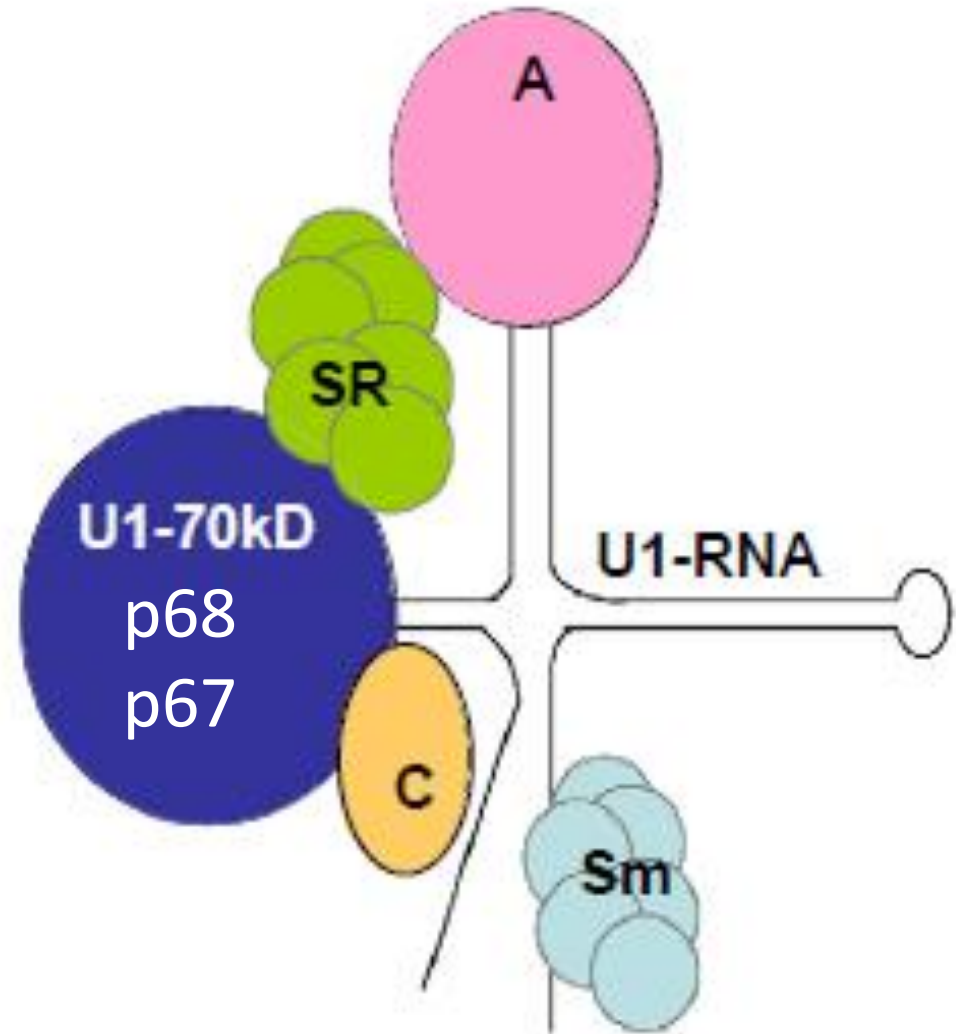
Alespoň 1 z častých symptomů + pozitivní anti-nRNP. Jeden ze smíšených symptomů alespoň ve 2 kategoriích. Senzitivita 75%. Specificita 99,8%.

Anti-U1-RNP protilátky (nRNP)



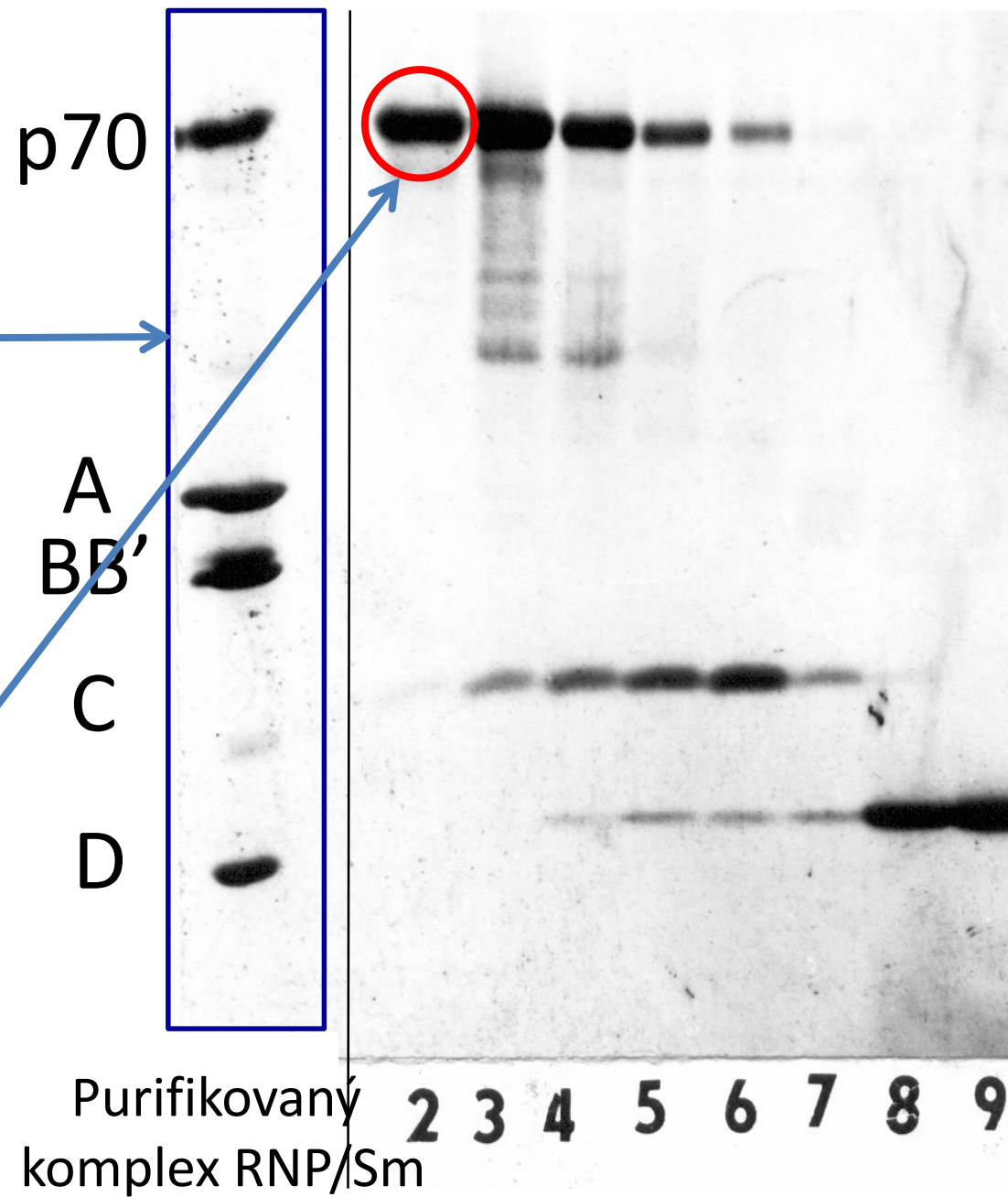
Anti-U1-RNP protilátky (nRNP)

- nRNP, U1-RNP
 - U1 RNA
 - Peptidy
 - p70, A (33 kD), C (21 kD)
- Sm
 - U1, U2, U4-6 RNA
 - Peptidy
 - D (16kD), BB' (28, 29 kD). E, F, G.

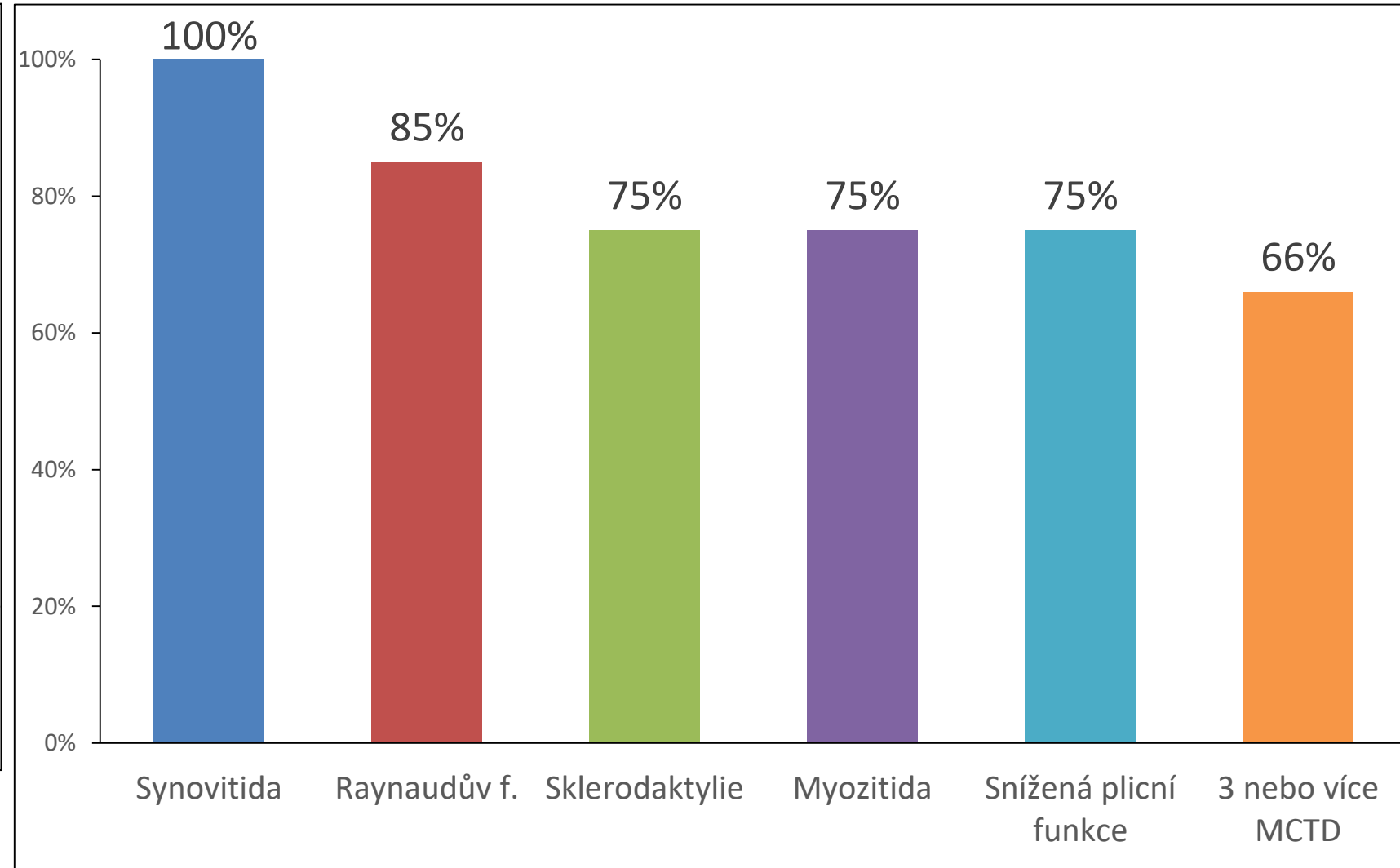
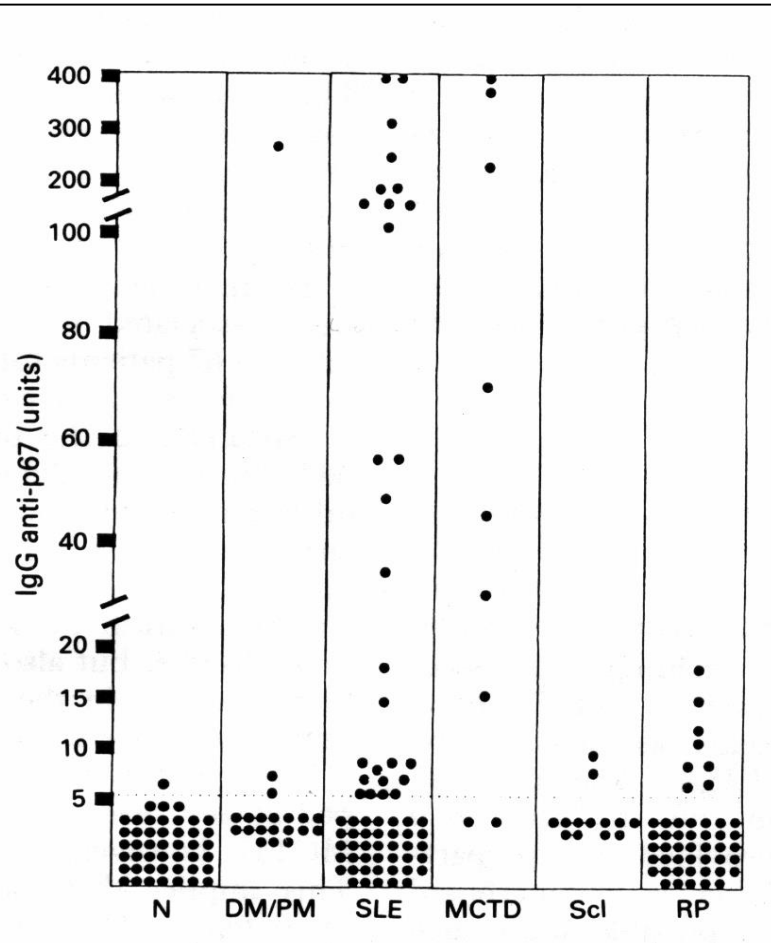


Purifikace RNP/Sm
imunoafintní
chromatografií

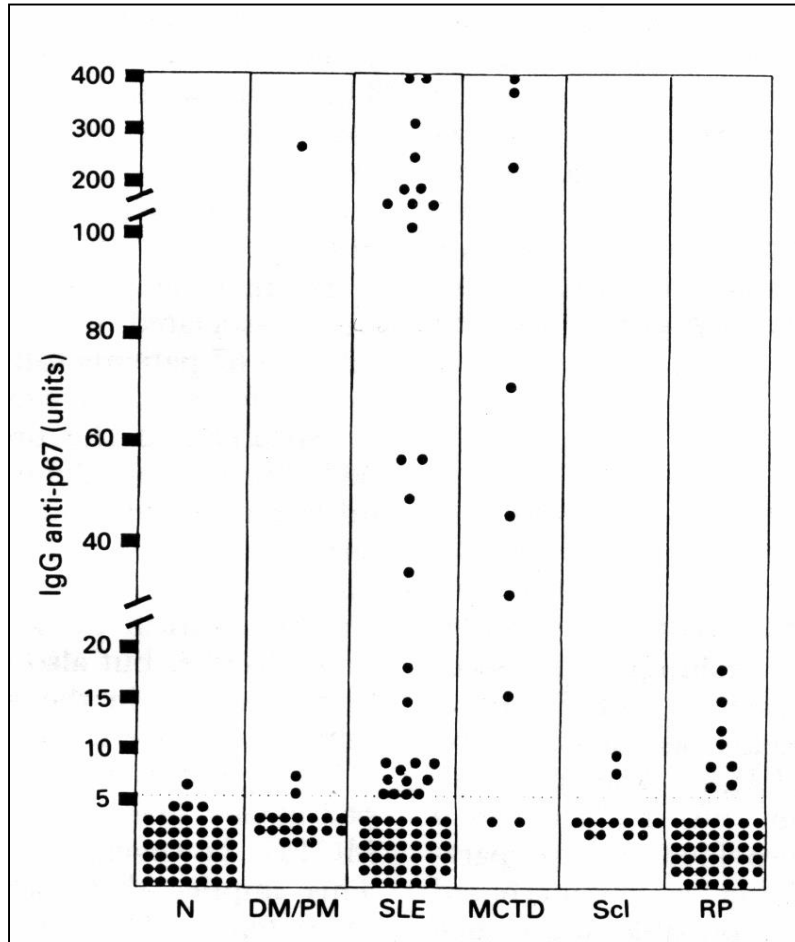
Purifikace antigenu
RNP p70 na reverzní
fázi pomocí HPLC



Asociace velmi vysokých hladin anti-p70 (>50 U) u pacientů s SLE s projevy MCTD



Asociace velmi vysokých hladin anti-p70 (>50 U) u pacientů s SLE s projevy MCTD



Klinický projev	Anti-p70	p
Myozitida	122 U	p=0.003
Bez myozitidy	31 U	
Projevy MCTD	167 U	p<0.001
Bez MCTD	33 U	

Je MCTD definovaná jednotka s mírnějším průběhem nebo může mít závažný průběh či se vyvine v jiné onemocnění?

- Odlišná genetika
 - MCTD: HLA DRB1*04:01 (HLA DRB1*04:04 protektivní)
 - SLE: HLA DR2, DR3
 - SSc: HLA DR5
 - IIM: HLA DR3, 5, 7
 - Anti-nRNP: HLA DR4.
- Vývoj v definované onemocnění – různá čísla: 42 %, 12%, 0 %, 10 %.
- Není symptomaticky tak omezené a benigní jak bylo v původních popisech?
 - Plicní hypertenze častější? Až 23 %. Nejnovější práce (Norsko) PH v 3,4 %.
 - Ledvinové postižení? Až 20 %, mírný průběh.
 - Neuralgie trigeminu, jinak nebývá neurologické postižení.
- Mortalita 3 – 12 %.

Léčba

- Podobná jako u jiných systémových revmatických onemocnění
 - GK, HCQ, imunosupresiva
- Udržování rukou v teple, nekouřit, blokátory kalciových kanálů
- Prostaglandiny, sildenafil, sympatektomie, antagonisté receptorů pro endotelin-1
- Cyklofosfamid u ILD

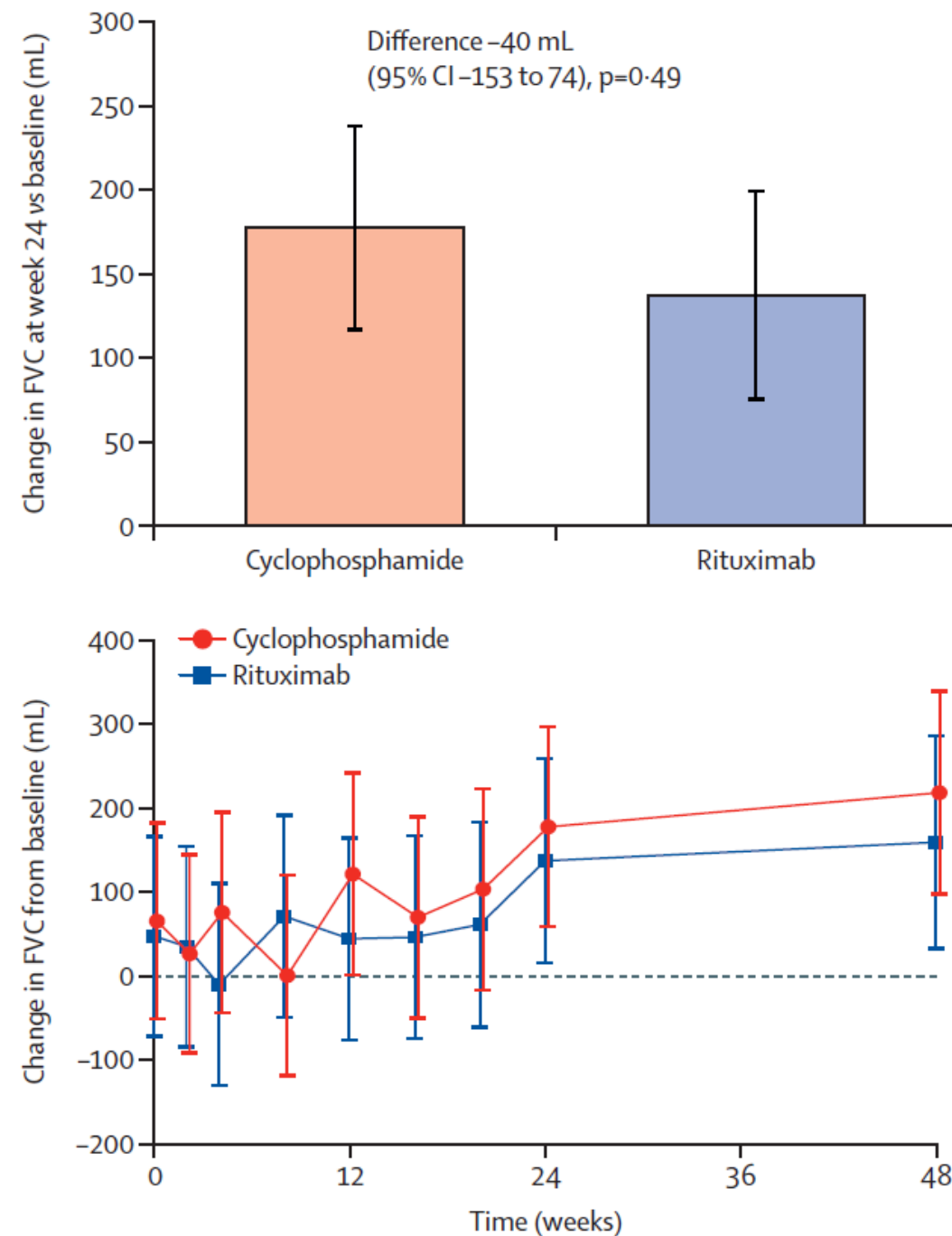
RECITAL – dvojitě slepé hodnocení cyklofosamid vs. rituximab u ILD

97 pacientů

- IIM (45 %)
- SSc (38 %)
- MCTD (16 %)

DL_{CO}, kvalita života a další sekundární parametry se nelišily.

RTX méně NÚ a nižší potřeba GK po 48 týdnech.



Souhrn

- MCTD je pravděpodobně samostatné onemocnění
 - definované zejména vysokými sérovými hladinami anti-nRNP autoprotilátek (vysoký titr ANP skvrnitého typu) a
 - přítomností polyartritidy, myozitidy, Raynaudova fenoménu, oteklých prstů, intersticiálního plicního postižení, dysfagie a
 - variabilními příznaky dalších systémových revmatických onemocnění.
- Může mít závažnější průběh a potřebu agresivnější terapie, než bylo v původní definici.