



今非昔比—混合性结 缔组织病的新特点



定义

- **connective tissue disease**, **MCTD**是具有系统性红斑狼疮(**SLE**)、系统性硬化(**SSc**)、多发性肌炎 / 皮肌炎(**PM/DM**)及多关节炎(相当于类风湿关节炎, **RA**)等疾病特征的临床综合征, 其血清中有高滴度的抗**U1RNP**或有极高滴度的斑点型免疫荧光抗核抗体(**IFANA**)。

Am J Med 1972;52(2):14859



早期的概念（70年代）

- Sharp等1972年首先报道了一组血清中有抗RNP抗体的SLE，SSc和PM重叠的病例，并认为是一种新的风湿性疾病，称之为MCTD。这些病人肾脏和肺损害相对少，对糖皮质激素疗反应好。

Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)



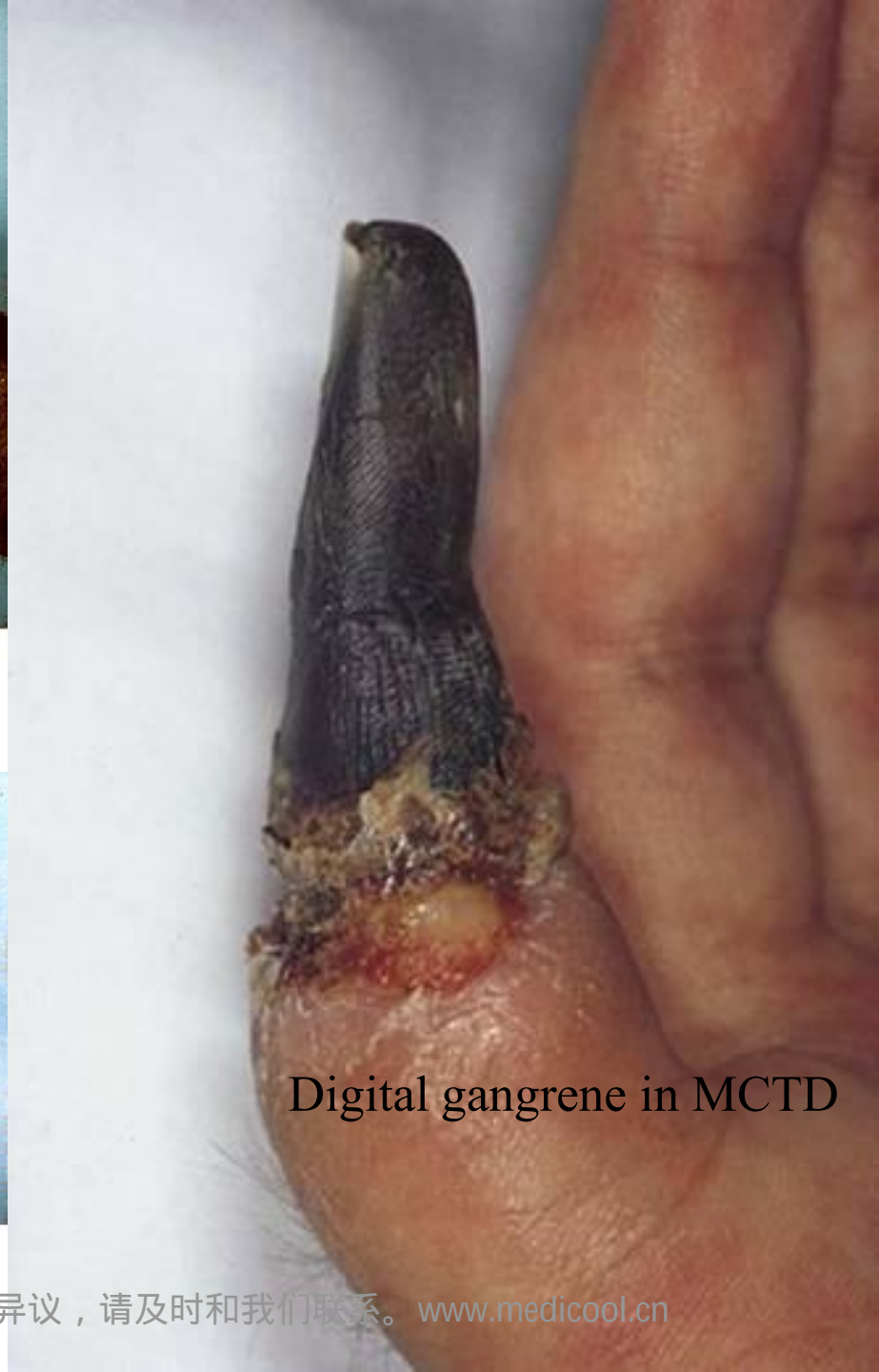
- *Generalized CT disorder characterized by presence of anti-RNP with some clinical features of SLE, SSc, & PM*
- *Incidence. 1/1000000*
- *Peak incidence: 15-25 years*
- *Female to male ratio: 10 to 1*



Swollen digits in MCTD Puffy hands are a common early clinical feature of mixed connective tissue disease. This patient with early MCTD presented with swollen fingers and Raynaud's phenomenon. Courtesy of Robert M Bennett, MD.



Joint deformity in MCTD Deforming arthritis in mixed connective tissue disease characterized by ulnar deviation and Swan Neck deformities. These abnormalities are also seen in rheumatoid arthritis. Courtesy of Robert M Bennett, MD.



Digital gangrene in MCTD



80年代

- 1980年Nimelstein等随访了Sharp当初报道的17例可资利用的病例，10例诊断为SSc，有些病例对中小剂量的糖皮质激素治疗反应不佳而需要大剂量的强的松治疗。此外抗RNP抗体并不总是持续存在也不和临床症状相关。



80年代

- **Lázaro** 和其同事对**27**例重叠综合征病人的临床和血清学进行了研究。他们发现抗**RNP**抗体阳性并不能明确的区分这组疾病。同样如果根据临床标准诊断**MCTD**，抗**RNP**抗体的预测价值降到**38—69%**。



90年代

- 早期认为MCTD不累及肾脏，现已发现10—30%的病人有肾脏损害。还可有严重的肺部疾患，关节畸形，神经精神疾病，心脏炎和心包炎，且这些病变常常是进行性的，糖皮质激素治疗效果不佳。

Arthritis rheum 1995,38:259-266



MCTD有其特殊性

- 但是这组病人与HLA—DR4有关联，病人血清中有高滴度的抗70KD U1RNP抗体而抗Sm抗体,抗Scl-70抗体和抗Jo1抗体阴性或阳性率极低,这一点不同于SLE，PM/DM和SSc。此外MCTD病人骨质侵蚀少且相对轻，血清类风湿因子阳性率仅约30—50%也不同于RA。

Hoffman RW, **Cur Opin in Rheumatol** 2000, 12:386



依然是独立疾病

- 虽然Sharp等当初描述的MCTD临床表现预后和激素治疗反应等并不尽准确。从免疫遗传学，临床表现及预后各方面来看MCTD仍然是一种结缔组织病的结论是逐渐得到公认的。在风湿病学教科书中承认MCTD是一种风湿病学范畴中独立的疾病。



和SLE就是不同

- **MCTD**病因及发病机理尚不明确。**MCTD**是一种免疫功能紊乱的疾病，如抑制性T细胞缺陷，有自身抗体、高球蛋白血症、循环免疫复合物存在和组织中有淋巴细胞和浆细胞浸润等。和**SLE**不同的是**MCTD**对阳光不敏感，虽然普鲁卡因酰可引起**U1RNP**抗体升高，但药物和本病无关。



早期表现不典型

- 疾病早期病人表现为乏力，易疲劳，说不清楚的肌痛，关节痛，雷诺现象，手指肿胀或硬化、肺部炎性改变、肌痛和肌无力、食管功能障碍、淋巴结肿大、脱发、颧部皮疹以及浆膜炎等。此时常类似于**RA**，**SLE**，或分类不明的结缔组织病。如果这类病人有**手肿或手指肿硬**，**血清中有高滴度的抗U1RNP抗体**或有高滴度的斑点型**IF-ANA**阳性应考虑到病人将来可能发展成为**MCTD**。

Arthritis Rheum 1999;42:899-909



早期的表现无特异性

- **MCTD**的概念是**SLE**，**SSc**,**PM/DM**和多关节炎的重叠综合征。这些重叠表现很少同时出现，一般需几年时间才表现出具备诊断**MCTD**的特征。共同的临床特征和抗**U1RNP**抗体在早期是手肿，关节炎，雷诺现象，炎性肌病，和手指硬皮表现。



早期表现不典型

- 然而病人并不一定同时具备MCTD的多种临床表现，重叠的特征可以相继出现，不同的患者表现亦不尽相同。MCTD大都隐匿起病，偶有急性起病者如PM，急性关节炎，指端坏死，高热，急腹症，无菌性脑膜炎和三叉神经病变，一时也达不到MCTD的诊断标准。在缺少典型的特征性临床表现时，病人可因不明原因的发热而就诊。

表1. 长期观察47例MCTD病人的临床特征



临床特征	起病初期 (%)	诊断时表现 (%)	全病程 (%)	总结时 (%)
雷诺现象+	74	89	96	60
关节炎/关节痛	68	85	96	38
食道功能不全	9	47	66	34
肺功能异常	0	43	66	47
手指肿	45	60	85	17
肌炎	2	28	51	6
皮疹	13	30	53	11
白细胞减少/淋巴细胞减少	9	30	53	13
硬指症	11	34	49	43
胸膜炎/心包炎	19	34	43	6
肺动脉高压	0	9	23	21
神经系统异常	0	0	17	17
弥漫性硬皮病	0	4	19	17
肾脏损害	0	2	11	2



表现

- 患者可表现出组成本疾病中的各个结缔组织病（**SLE**，**SSc**，**PM/DM**或**RA**）的任何临床症状。典型的临床表现是雷诺现象、**3/4**的病人有手肿，手指硬皮症，呼吸困难，雷诺现象，食道功能不全，肌炎，关节痛和多关节炎。



1 关节痛和晨僵

- 是所有MCTD患者最早出现的症状。在过去30年间人们发现，与SLE相比，MCTD的关节表现越来越重，越来越常见。整个病程中几乎全部有关节炎或关节痛，60%发展成明显的关节炎。
- 像RA一样有尺侧偏斜，天鹅颈样畸形，钮扣样畸形，掌指关节常易受累。有些发展成屈肌腱鞘炎而引起关节畸形。影像学检查骨质侵蚀没有RA那么重，然而破坏性关节炎，多关节损害也常见。
- 30—50%的患者类风湿因子（RF）阳性。确有部分病人满足ACR1987年RA的分类标准。

2. 皮肤



- 全手水肿有时是**MCTD**患者最常见和最早的表现。雷诺现象伴手指肿胀、变粗，手指外观呈腊肠样改变。也可以呈一过性手指肿胀或整个手水肿，手指皮肤绷紧变厚，类似于硬皮病的改变，手背肿胀一般不超过腕关节，很少发生挛缩。**MCTD**患者较少发生像**SSc**患者中常见的弥漫性硬皮病样变化与指尖缺血坏死或指尖溃疡。
- 有些病人皮肤出现类似**SLE**的红斑皮疹，指关节伸侧皮肤红斑，眼睑呈紫罗兰色，双手和面部的方形毛细血管扩张。
- 约**25%**患者有脱发、指趾硬化，色素减退，光过敏，荨麻疹，面部和甲周毛细血管扩张。面部皮肤可有硬皮样改变，但真正硬皮病面容则少见。

3. 肌肉病变



- 肌痛是**MCTD**病人的常见症状。大多数病人缺少可测量到的肌无力，有或无压痛，肌电图异常或肌酶改变。常不清楚病人是存在低度的肌炎，还是体力劳动劳累所致或是纤维肌痛综合征。
- 大多数病例肌炎是急性发作。这类病人对短期大剂量糖皮质激素效果明显。另一种情况是低度肌病，起病隐袭，对糖皮质激素治疗反应不佳。有些肌炎病人和**MCTD**病人表现为发热，或以往有诊断为纤维肌痛综合征的历史。

5. 肺脏



- 肺部表现并不是**Sharp**当初描述的**MCTD**的表现，经过多年的观察发现肺部受累高达**25—85%**。一项**28**例前瞻性研究证实**80%**有肺部损害的证据，但其中**69%**是无症状的。肺部损害类似于**SSc**，**SLE**和**PM**。肺部病变起病隐袭，尽管没有无症状，**80%**的**MCTD**有胸部放射学改变和肺功能测定异常，物理检查**P2**分裂和亢强，或有胸腔积液。

Rheumatology 2005;44:656–661



肺A高压

- 根据以下标准诊断肺动脉高压：①劳力性呼吸困难，②胸骨左沿收缩期搏动，③肺动脉瓣听诊区第二心音亢强，④胸部影像示肺动脉扩张，⑤心电图右室面高电压 ⑥心脏超声右室增大。符合6条标准中的四项或四项以上标准诊断敏感性92%特异性100%。



肺动脉高压

- 而**MCTD**通常轻度的增生和中度的肺动脉扩大，而继发于**SSc**的者肺动脉高压通常是继发于肺间质纤维化病变。甲皱微循环**MCTD**和**SSc**相似，但是发展成肺动脉高压的危险比后者大。
- **11**例无肺动脉高压和**6**例肺动脉高压尸解比较，两组都有内膜增生纤维化和血栓形成。然而在肺动脉高压病人的血管直径在**200**毫微米以上者弥漫性受累。



胸部表现

- 胸部放射线检查是多样的，双侧基底部分片状浸润，胸腔积液，胸膜肥厚，非特异性肺炎，和局部肺不张。合并出血性肺泡炎和弥漫性出血性肺泡炎者，和毛细血管炎或感染有关。



肺部表现

- 曾报道81例MCTD病人中有胸膜和肺受累占25%。包括呼吸困难（16%）胸痛7%，咳嗽5%。
- 胸部放射学检查显示肺间质病变19%，胸膜炎6%，肺浸润4%，胸膜增厚。最明显的是单次呼吸一氧化碳弥散能力（DLCO）能力下降。
- 肺间质病变（Interstitial Lung Disease, ILD)通常进行性加重，6年随访肺活量降低35%， DLCO下降43%。肺动脉高压是主要的死亡原因。



X线与PET

- 肺间质病变是MCTD是最多见或常见的肺部并发症。胸部X线或PET异常见于21—85%的病人。临床表现限制性呼吸困难，DLCO减少，胸部放射线检查肺底网状阴影,肺部病变先发性在肺底部，随着病情进展发展到肺尖部。



HRCT & 扫描

- MCTD以SSC为主的肺部更易出现蜂窝状改变。有报道144例经高分辨CT（HRCT）检测的MCTD，96例（66.6%）在活动性肺间质病变，其中75例（78.1%）有毛玻璃样改变。目前普遍认为HRCT是检查MCTD早期肺间质病变的金标准。
- ^{99m}Tc -DTPA（放射性锝 99m 喷替酸）气溶胶吸入成像测定肺上皮通透性，对肺间质病变敏感性较高，正常清除时间 $T_{1/2}$ 在60—80min之间。96例HRCT证明有肺间质病变者扫描成像和清除试验均异常（14.4—43.2 min），治疗半年后清除时间75/96 (78.1%)正常。这一诊断技术虽然敏感，但对肺上皮病变无特异性。

E. Bodolay, Rheumatology 2005;44:656



肺功能检查

- 肺功能测定在活动性ILD和非活动性ILD以及非ILD病人之间并无显著和差异，在96例活动性ILD中只有33例（34.3%）有一氧化碳弥散能力（DLCO）降低。70%的病人肺功能异常。
- Sullivan等前瞻性研究了34例MCTD病人，DLCO显著下降（预测值的75%）占72%。用力肺活量下降者34%，静态血氧不足占21%。回顾性分析证实在69%的病人DLCO是预测值的20—66%。一些证据证明DLCO是MCTD肺部受累的明显指标。

E. Bodolay, Rheumatology 2005;44:656



肾脏受累不少见

- 肾脏受累约为10—20%并且需要糖皮质激素或细胞毒药物治疗。肾脏活组织检查多为膜性小球肾病。
- 有报道13例MCTD有免疫复合物肾小球肾炎，其中9例是膜性肾炎，系膜性，弥漫增殖性，膜性和小管间质病变。弥漫性肾小球肾炎和实质间质性病变很少发生，通常为膜性肾小球肾病，有时也可引起肾病综合征，但大多数患者没有症状。
- 有些患者出现肾血管性高血压危象，与硬皮病肾危象类似。长期肾脏病变可引起淀粉样变和肾功能不全。



消化系统受累

- 约60—80%的MCTD患者胃肠道受累，是重叠SSc的特征。一个21例食道受累的MCTD的研究，66%的患者有症状，71%病人有压力异常。
- 食道受累的程度和硬皮病的程度有关联，但是在MCTD则不尽然。多数患者有食道功能障碍和食道压力改变，这与皮肤硬化的严重程度无关。



8. 神经系统

- **CNS**疾病并不多见，但是三叉神经病变是常见的问题。头痛是相对常见的症状，主要是血管性头痛，以偏头痛居多。
- 有些病人头痛伴发热有时有肌痛，有些表现类似于滤过性病毒感染后遗症。
- 部分病人有脑膜刺激征，脑脊液检查显示无菌性脑膜炎，淋巴细胞、蛋白增高。
- 其他神经系统受累包括癫痫样发作，器质性精神综合征，多发性周围神经病变，脑栓塞和脑出血等。



10. 血液系统

- * **MCTD**血液学异常很常见。**75%**的患者有贫血，多数是慢性炎症性贫血。
- * **60%**的病例**Coombs' test**阳性，但明显的溶血少见。和**SLE**一样，白细胞减少，其中主要是淋巴细胞减少。血小板减少不多见。



实验室检查特点

- 血清抗U1 snRNP抗体。早期认为是抗体是针对68KD U1RNP，后来确定是抗70KD U1RNP多肽抗体。MCTD病人血清中普遍有抗核蛋白血症，主要是自身抗体。
- IF-ANA和抗U1snRNP抗体是本病的特征。但是还存在其他自身抗体，包括抗内皮细胞抗体。显著的特点是抗U1snRNP抗体。
- 当初Sharp等报道MCTD作为一种新的疾病时强调病人血清中有高滴度的斑点型IFANA，和抗RNP抗体，后来证明为抗U1RNP（70KD，A，和C蛋白）抗体。与SLE病人相比MCTD患者血清中的IF-ANA滴度非常高，可高达1:2560以上。

Daniëlle Hof et al . *Arthritis Res Ther* 2005, 7:R302



U1UNP抗体

- 抗U1RNP抗体与MCTD和SLE病人雷诺现象密切相关，和肾脏损害呈负相关。高雷诺现象和低的肾脏损害也正是MCTD的特点。
- SLE病人血清中抗U1 snRNP抗体包括IgG和IgM两种，MCTD则只有IgG而无IgM型抗U1RNP抗体。抗原决定簇定位发现MCTD和SLE有显著的不同。U1-70KD蛋白和U1-A蛋白融合，在RNA结合U1-A蛋白区的短肽是MCTD血清的靶点，而不是SLE血清的靶点。而其他多肽则是两种病人血清都可以识别的。是高滴度的IgG抗U1snRNP抗体是MCTD特异性抗体。



诊断

- 有四个MCTD的诊断标准，比较研究显示Alarcon-Segovia 和 Villareal以及Kahn和Appelboom 两个标准的敏感性和特异性最好，分别为62.5和86.2%。如果用肌肉痛取代肌炎，敏感性增加到81.3%。部分病人最初诊断为MCTD后来发展成RA或SLE，经过长期随访有一半以上的病例仍符合MCTD的诊断。

表 2.Sharp 诊断标准（美国）

主要标准:	次要标准:
(1) 严重肌炎 (2) 肺部受累: ① CO 弥散功能小于 70%和 / 或; ②肺动脉高压和 / 或; ③肺活检显示增殖性血管病变 (3) 雷诺现象或食管蠕动功能减低 (4) 手指肿胀或手指硬化 (5) 抗 ENA $\geq 1:10,000$ (血凝法) 和抗 U1 RNP 阳性和抗 Sm 阴性	(1) 脱发 (2) 白细胞减少 (3) 贫血 (4) 胸膜炎 (5) 心包炎 (6) 关节炎 (7) 三叉神经病 (8) 颊部红斑 (9) 血小板减少 (10) 轻度肌炎 (11) 手肿胀。

***肯定诊断:** 符合 4 条主要标准, 抗 U1 RNP 滴度 $\geq 1:4,000$ (血凝法) 及抗 Sm 阴性。

***可能诊断:** 符合 3 条主要标准及抗 Sm 阴性; 或 2 条主要标准和 2 条次要标准, 抗 U1 RNP 滴度 $>1:1,000$ (血凝法)。

***可疑诊断:** 符合 3 条主要标准, 但抗 U1RNP 阴性; 或 2 条主要标准, 伴抗 U1RNP $\geq 1:100$; 或 1 条主要标准和 3 条次要标准, 有抗 U1RNP $\geq 1:100$ 。

表 3.Kasukawa 诊断标准（日本）:

常见症状	(1)雷诺现象, (2)手指或手肿胀
抗 snRNP 抗体阳性	
混合症状	(1)SLE 样表现: ①多关节炎; ②淋巴结病变; ③面部红斑; ④心包炎或胸膜炎; ⑤白细胞或血小板减少 (2)SSc 样表现: ①指端硬化; ②肺纤维化, 限制性通气障碍或弥散功能减低; ③食管蠕动减少或食管扩张 (3)PM 样表现: ①肌肉无力; ②血清肌酶水平升高 (CPK); ③肌电图 (EMG) 示肌源性损害

***确诊标准:** 至少 2 条常见症状中的 1 条阳性, 抗 snRNP 抗体阳性及三种混合表现中, 任何两种内各具有一条以上的症状。



表 4 Alarcon-Segovia 标准和 Kahn 标准

Alarcon-Segovia 标准	Kahn's 标准
血清学标准	血清学标准
抗 RNP 1:1600	高滴度抗-RNP, IFANA 斑点型大于 1:1200
临床标准	临床标准
手肿	手指肿
滑膜炎	膜炎
肌炎 (生物学证据)	肌炎
雷诺现	雷诺现象
肢体硬化	
存在 3 条以上临床标准, 但大必须包括滑膜炎或肌炎	存在雷诺现象同时加 2 至三个 MCTD 临床标准

表 5, 几种相关结缔组织病的特征

临床特征	SLE	RA	Scl	PM-DM	MCTD
胸膜炎或心包炎	++++	+	+	-	+++
关节侵蚀或关节病	±	++++	+	±	+
雷诺现象	++	-	++++	+	++++
炎性肌病	+	+	+	++++	+++
指端硬化	±	-	++++	-	++
非肢端的皮肤增厚	-	-	+++	-	-
肺间质病变	+	+	+++	++	+
肺动脉高压	++	±	+	+	+++
蝶形红斑	++++	-	-	-	++
口腔溃疡	+++	-	-	-	++
癫痫与精神异常	+++	-	-	-	-
三叉神经病变	+	-	++	-	+++
周围神经病变	++	++	±	-	++
横断性脊髓病变	+++	+	-	-	++
无菌性脑膜炎	+++	+	-	-	+++
弥漫增殖性肾小球肾炎	++++	-	-	-	+
膜型肾小球肾炎	+++	-	-	-	++
肾性高血压	+	-	++++	-	+++
血管炎	++	++	+	+	+
非炎性血管病变	-	-	++++	-	+++
食道功能障碍	+	±	++++	+	+++
抗 dsDNA 和抗 Sm	++++	-	-	-	-
Anti-SSA/Ro 和 SSB/La	+++	-	±	-	-
抗组蛋白 H1, H2A, H2B, H3, H4	++	-	-	-	-
类风湿因子	+	++++	+	+	+++
抗 U1-RNP	++	-	-	-	++++
抗 70-kD U1-RNP	-	-	-	-	++++
抗 Scl-70 和抗着丝点抗体	-	-	+++	-	-
Anti-PM-Scl	-	-	++	++	-
抗 β_2 -糖蛋白不依赖抗心脂抗体	-	-	-	-	++

预后



- 最初对**MCTD**的描述是相对好的预后和糖皮质激素治疗效果很好。
- 通过**30**年的观察结论并非如此。毫无疑问抗**U1RNP**抗体阳性没有严重的肾脏疾病，没有严重的神经系统病变，在这些方面是比**SLE**好一些。



预后

- 但是并非所有的病人预后都好。病人可死于进行性肺动脉高压或心脏病。肺动脉高压快速发展几周内可导致死亡。患者很少死于心肌炎，肾性高血压，和颅内出血。
- 和**SLE**相比**MCTD**主要死于感染，但院内感染很少发生在**MCTD**。

不比SLE强多少



据日本报道45例MCTD5年存活率
是90.5%，10年存活率为82.1%。
病人有SCL—PM者预后较差。
10年存活率33%。

积极主动，争取好的预后



- MCTD的预后不易预见，多数病人预后相对是好，但主要与早期诊断、早期治疗有关。
- 主要脏器受累与否决定了其病死率高低和预后的好坏。