

NDC MCTD

Dr. Szabó Nóra Anna

Reumatológiai és Immunológiai Klinika



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Az immunrendszer feladata:

Az immunrendszer legfőbb funkciója az egyedi állandóság és integritás folyamatos fenntartása, azaz mind a külső behatolók (kórokozók), mind a saját struktúrák megváltozása (vírusfertőzések, mutációk, rosszindulatú daganatok) elleni védekezés

Felismerés

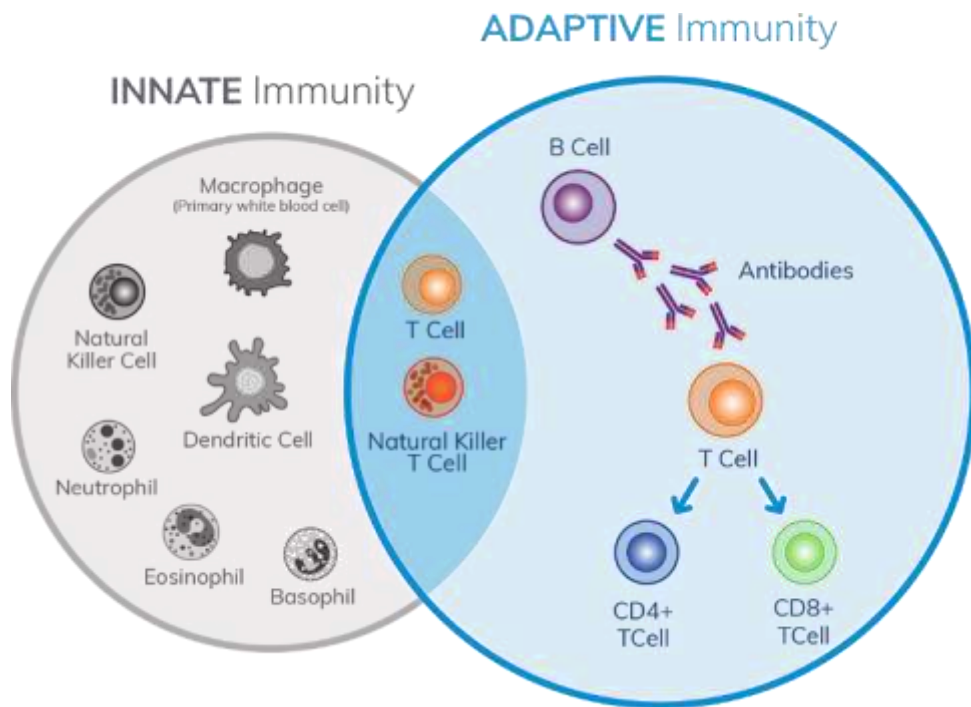
Megkülönböztetés
(Tanulás, Memória)

Megfelelő válaszadás:
elimináció/tolerancia
(Intelligencia)

Homeosztázis
fenntartása

Integritás védelme

Az immunrendszer felépítése



Veleszületett (öröklött) immunrendszer:

Védekezés első vonalában azonnali pusztító mechanizmusok:

Komplement rendszer, dendritikus sejtek, makrofágok, hízósejtek, granulocyták, NK sejtek, defenzinek, citokinek

Szerzett (adaptív) immunrendszer:

1-2 hét alatt kialakuló, antigén specifikus, immunológiai memóriát biztosító mechanizmusok

Sejtes elemei:

- T lymphocyták T helper, cytotoxicus CD8 pozitív T sejtek és a regulatórikus T sejtek

Immunológiai válaszok

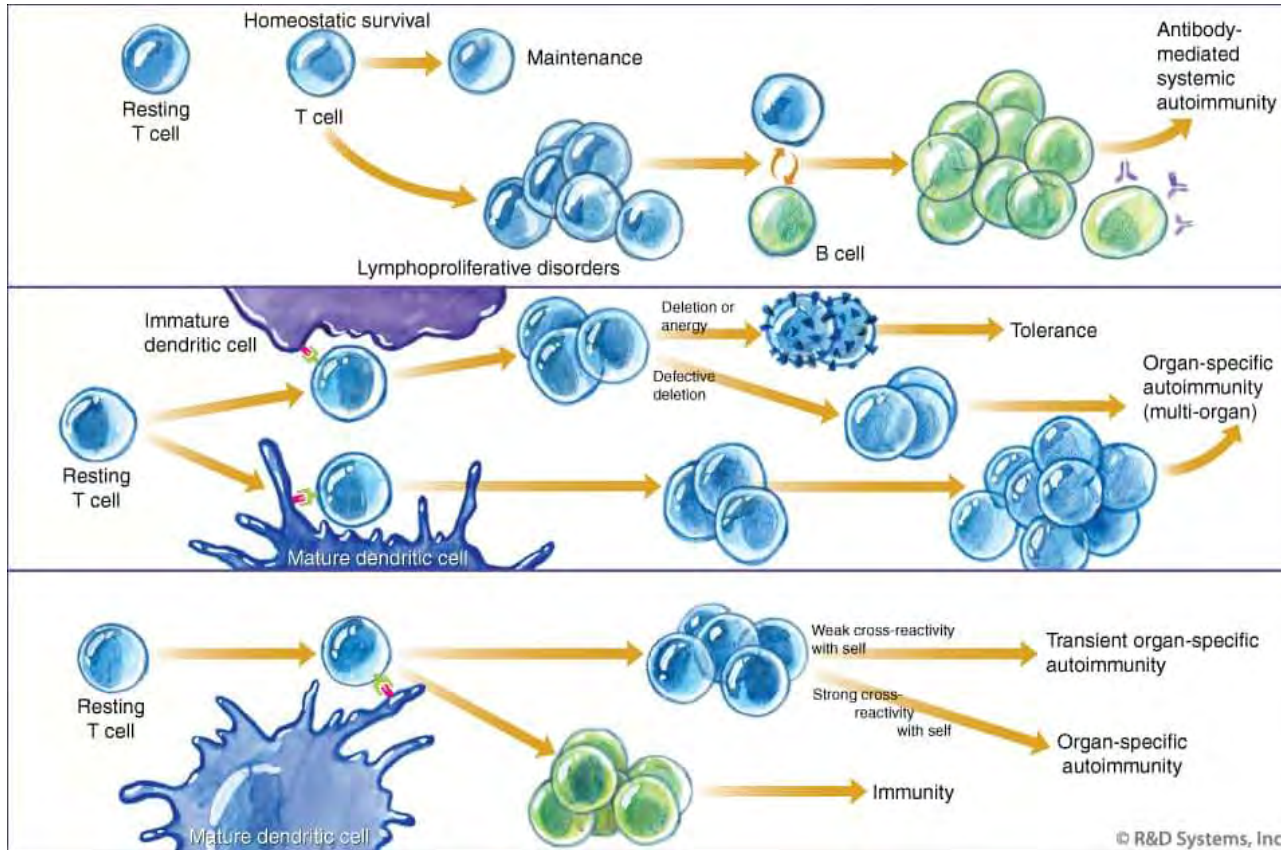
Fiziológiás immunválasz

- protektív, infektív ágensek elleni védekezés, tumor surveillance - *fokozott* fiziológiás immunválasz
- Auto-tolerancia, terhesség - *csökkent* fiziológiás immunválasz

Patológias immunválasz:

- Autoimmunitás, allergia, atópia, transzplantációs immunválasz, reprodukzív sikertelenség esetén *fokozott* patológias immunválasz
- Immundeficienciák esetén (fertőzések, daganatok) *csökkent* a patológias immunválasz

Autoimmunitás



Genetikai predispozíció

Környezeti trigger tényezők (pl. infekciók, gyógyszerek, hormonok, fizikai hatások)

Preklinikai stadium: genetikai predispozíció és tünetmentes autoimmun folyamat

-> klinikai stadium:

nem differenciált gyulladás, ép funkció
majd definitív autoimmun betegség
csökkent funkció

Autoimmun betegségek felosztása

<i>Szisztémás:</i>	<i>Sejt-specifikus:</i>	<i>Szerv-specifikus:</i>
- NDC	- PBC	- Myasthenia gravis
- SLE	- Polychondritis	- Pemphigus
- RA	- Sclerosis multiplex	- Autoimmun hepatitis
- SSc	- Uveitis	- Hashimoto-thyreoiditis
- Sjögren kór	- ITP	- Basedow-Graves's kór
- MCTD	- Autoimm. haemolysis	- T1-Diabetes mellitus
- IIM (PM/DM)	- Immun neutropenia	
- Vasculitisek		
- APS		

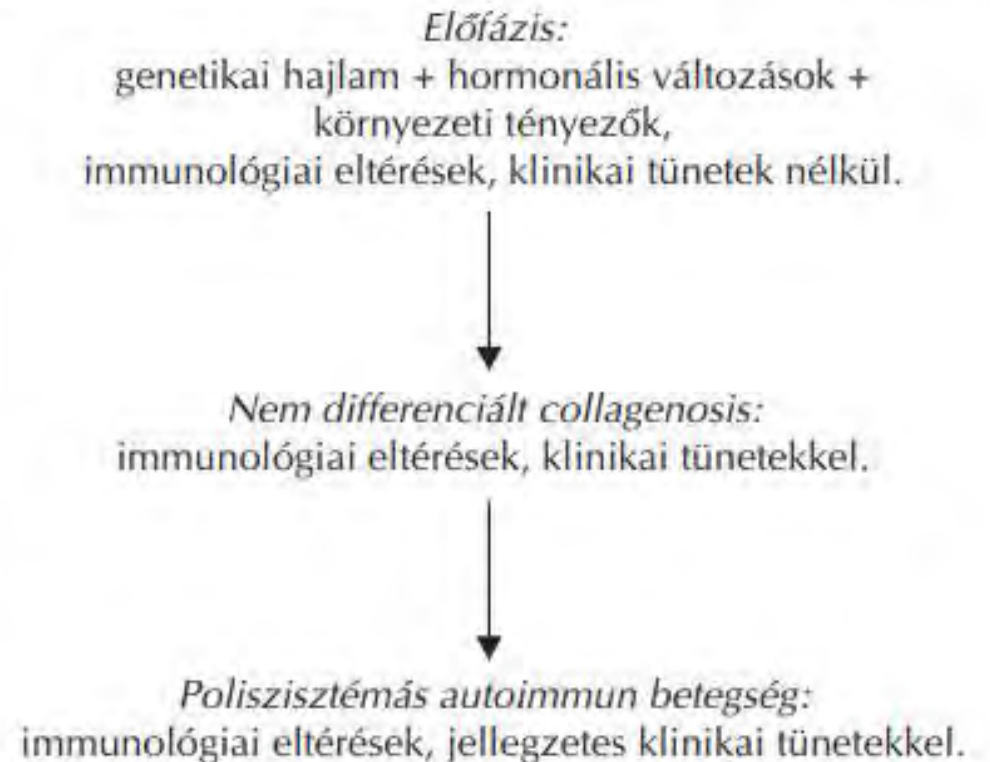
NDC, Nem differenciált collagenosis

- Poliszisztémás autoimmun kórképek **előfázisa**, azok *kezdeti szakasza*; a betegnek más betegséggel nem magyarázható, definitív poliszisztémás autoimmun betegség gyanúját keltő **klinikai tünetei és szerológiai eltérései** vannak, de a meglévő tünetek **nem merítik ki** egyik poliszisztémás autoimmun betegség diagnosztikai kritériumát sem.

- Szegedi Gy. Az autoimmun betegségek csoportosításának és társulásának problémái. Magyar Belorv Arch 1998;51:233.

1. ÁBRA

A poliszisztémás autoimmun betegségek kialakulásának folyamata



Nem differenciált kollagenosis (UCTD) :

immunszerológiai eltérés + 2 klinikai tünet - DE ! nem elég egy konkrét dg-hoz

Többnyire a szisztémás autoimmun betegségek előfázisa - 50 %

Genetikailag arra hajlamos egyénekben jelentkezik,
Környezeti faktorok provokálják az autoimmun állapotot.

Az infekció és gyógyszer, ami az autoimmun állapot
manifesztálódásáért felelős

Infektív agens

Adjuvánsok

Sex hormonok

Higany/ezüst

Cigaretta füst

UV fény

Innate immunitás TLR

Innate immunaktiváció TLR

DC aktiváció, Nalp3 inflammasoma

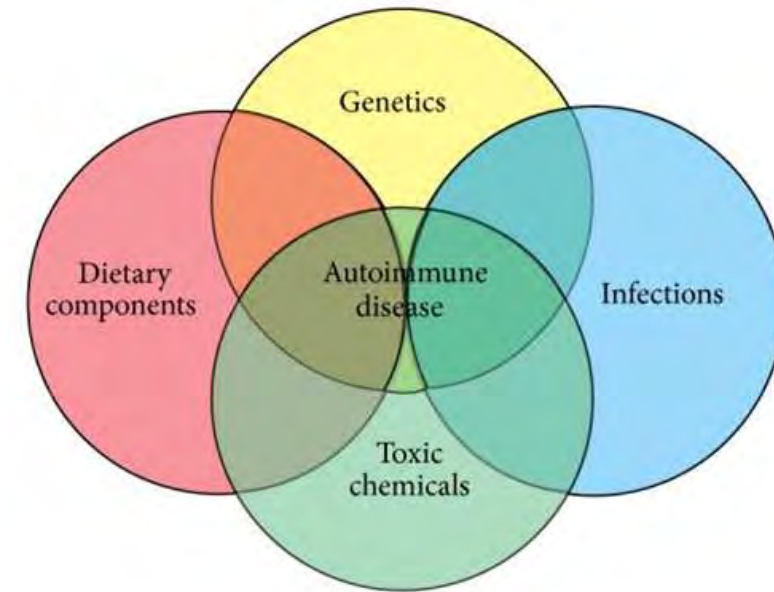
Autoreaktív B sejt

Autoreaktív B sejt

T sejt károsodás (Th17/Treg)

Autoreaktív B sejt

Epigenetikus hatás (DNM metiláció -gén transzkripció gátlás)



NDC stádiumban észlelt patológiás eltérések

- **Nő a Th1 sejtek száma és az általuk termelt citokinek mennyisége** IFN γ
- Th17 sejtszám magas NDC-ben
- Th17/nTreg sejtek relatív és abszolút aránya emelkedett
- Még tovább nő, akikben definitív autoimmun betegség alakult ki
- Endothel sejt aktiváció/károsodás- ET-1, vWFAg szint emelkedik
- Korai atherosclerosis hajlam IMT (intima-media thickness) nő

UCTD, Undifferentiated Connective Tissue Disease



Best Practice & Research Clinical
Rheumatology

Volume 26, Issue 1, February 2012, Pages 73-77



Journal of Autoimmunity
Volumes 48–49, February–March 2014, Pages 50-52



6

Undifferentiated CTD: A wide spectrum of autoimmune diseases

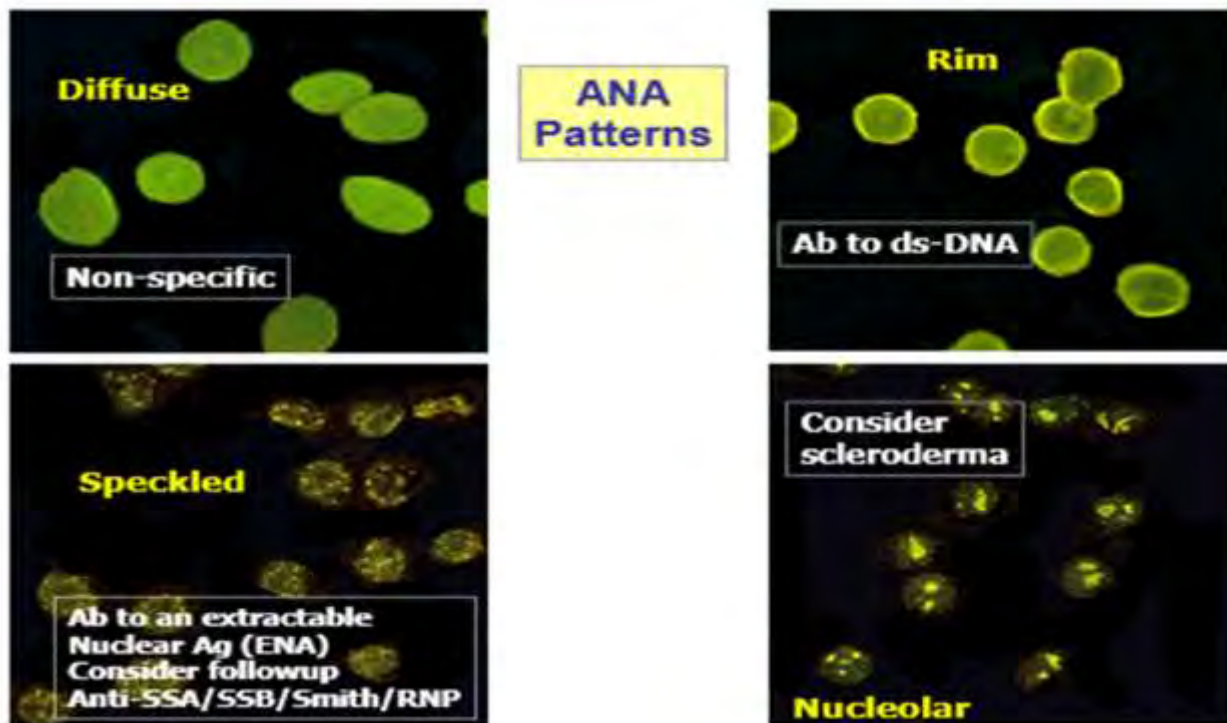
Marta Mosca , Chiara Tani, Linda Carli, Stefano Bombardieri

The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases

Marta Mosca ^a , Chiara Tani ^a, Sabrina Vagnani ^a, Linda Carli ^{a b},
Stefano Bombardieri ^a

The term undifferentiated connective tissue diseases is used to define conditions characterized by the *presence of signs and symptoms suggestive of a systemic autoimmune disease that do not satisfy the classificative criteria for defined connective tissue diseases (CTD)* such as systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome (SS), rheumatoid arthritis (RA) and others.

Diagnózis: két klinikai tünet és egy nem szervspecifikus autoantitest jelenléte



- Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Clin Exp Rheumatol 2003;21:313-20.

Klinikai tünetek

Arthralgia, arthritis

Raynaud-jelenség

Myositis

Serositisek (pleuritis, pericarditis)

Bőrtünetek (erythema, fotoszenzitivitás)

Pleuritis, pericarditis

Keratoconjunctivitis sicca

Központi idegrendszeri tünetek

Funkcionális és morfológiai légzőszervi eltérések

Perifériás idegrendszeri tünetek

Egyéb okkal nem magyarázható láz

Laboratóriumi és immunszerológiai eltérések

Sejtmag- és citoplazmakomponensek ellen termelődött antitestek jelenléte (ANA, anti-ENA, anti-RNP

anti-DNS, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1,

anti-centromer, anti-Scl70, anti-PM1)

a gyorsult vörösvértest-süllyedés

Anti-ENA: extrabálható nukleáris antigén elleni antitest, anti-SSA: Sjögren-szindrómával összefüggő A antigén elleni antitest, anti-SSB: Sjögren-szindrómával összefüggő B antigén elleni antitest, anti-RNP: ribonukleoprotein elleni antitest, anti-Scl70: scleroderma 70 antigén elleni antitest, anti-PM1: myositisspecifikus antitest, anti Jo1: hisztidil-tRNS-szintetáz elleni antitest

Autoimmun betegségek leggyakoribb tünetei

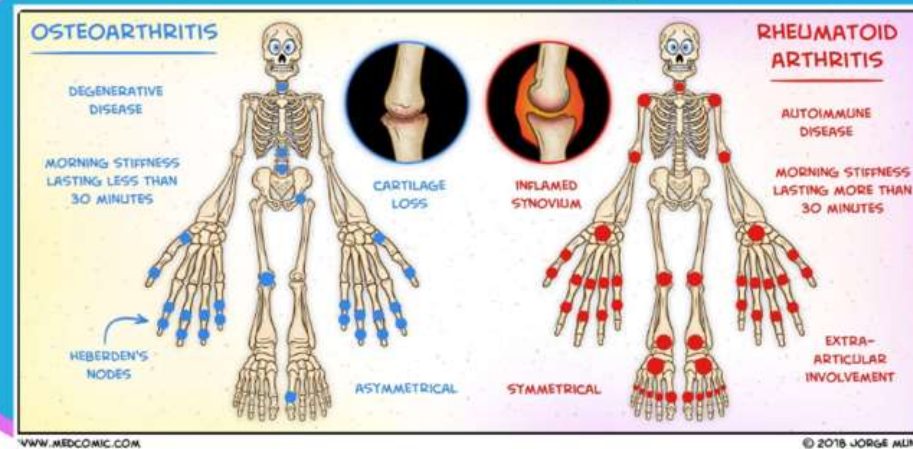
Raynaud
jelenség

>We,
subfebrilitás, láz,
CRP

Izomtünetek,
neuropathia

ILD,
tüdőfibrosis

Polyarthritis: MCP, PIP, nagyízületek



VTE,
terhességi
patológia

serositisek

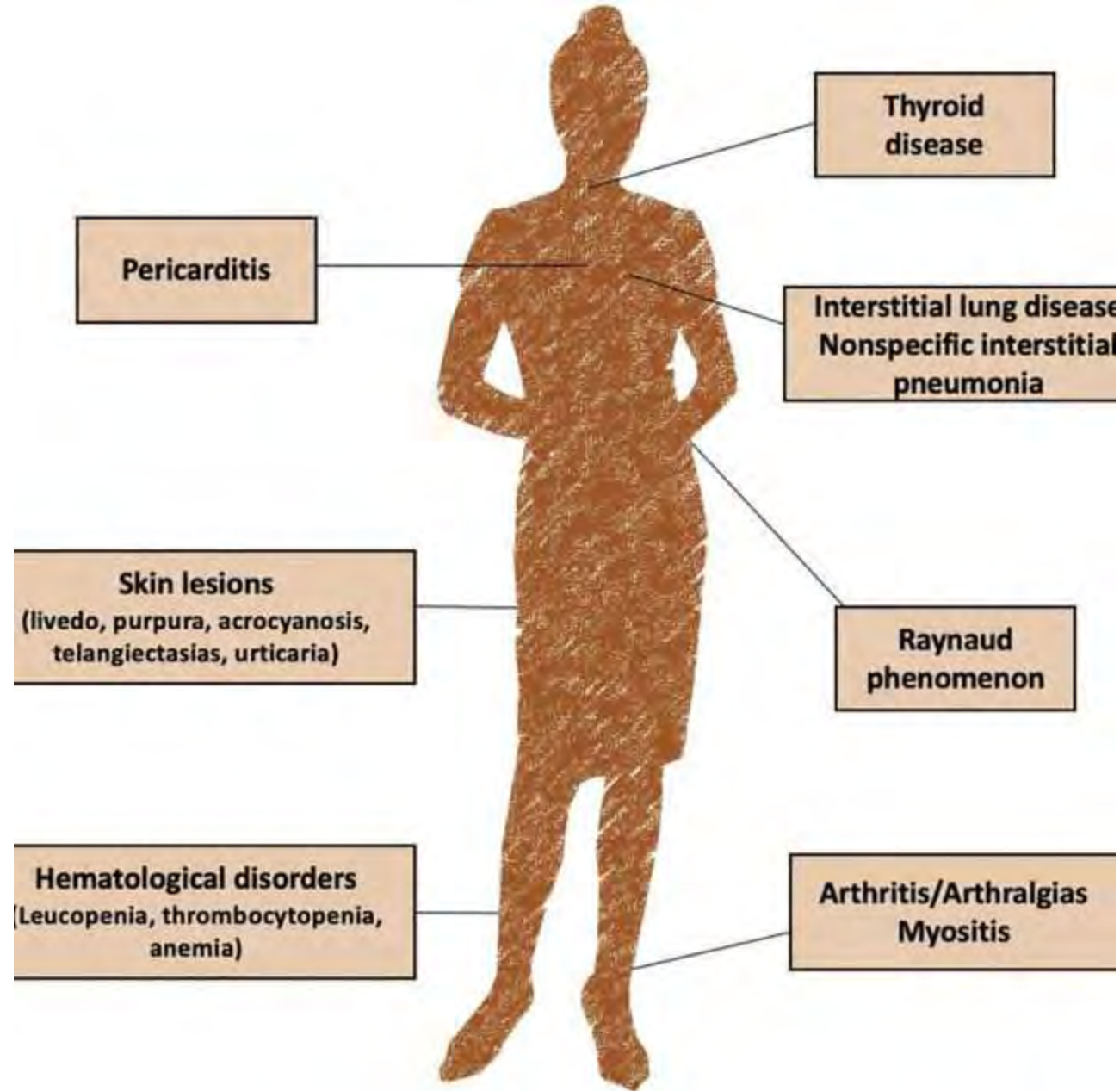
Xerophtalmia,
xerostomia

Bőrtünetek:
Dermatitis, vasculitis,
livedo reticularis,
trophicus zavarok,

Vizelet eltérések:
proteinuria,
haematuria, cylinderek

Laboreltérések:
leukopenia, anaemia,
Thrpenia

NDC-ben jellegzetes tünetek



Raynaud jelenség

Raynaud's Phenomenon

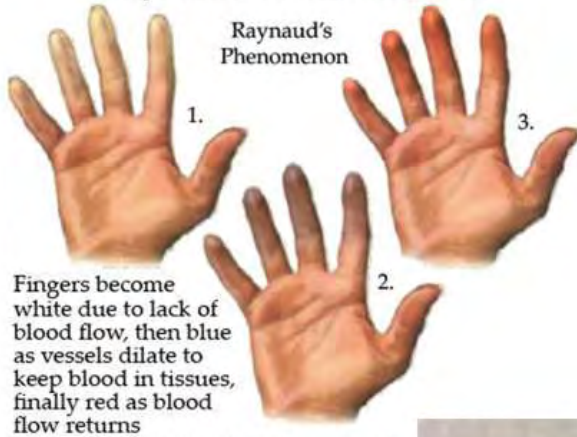
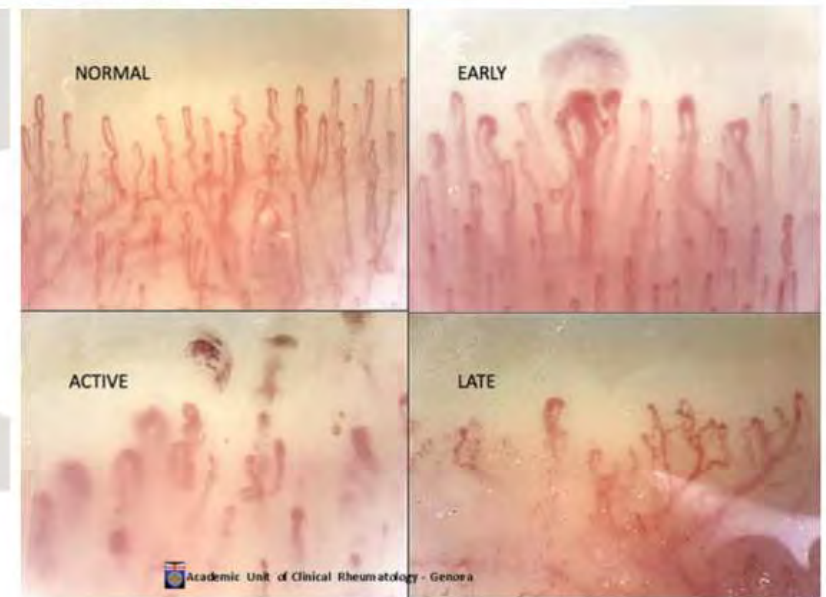
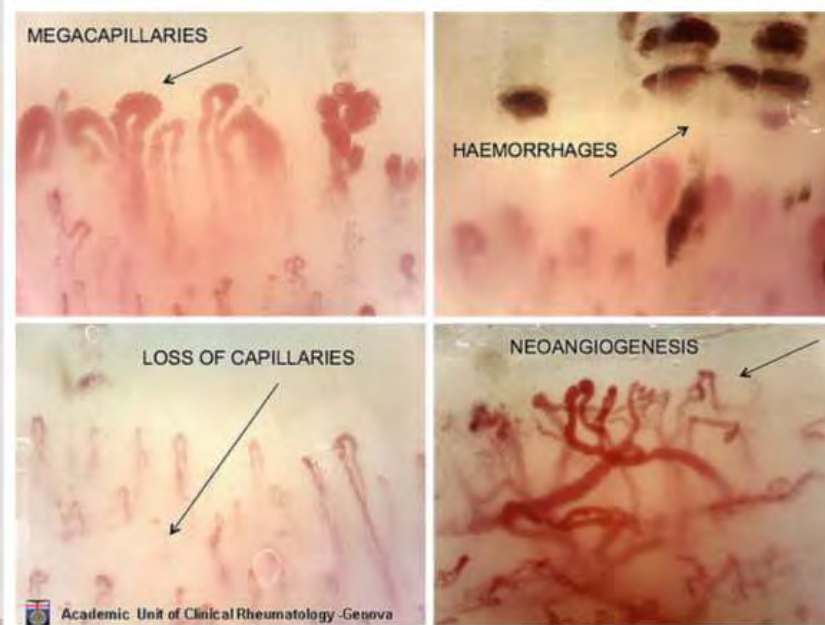


Fig 1 : Triphasic response in I

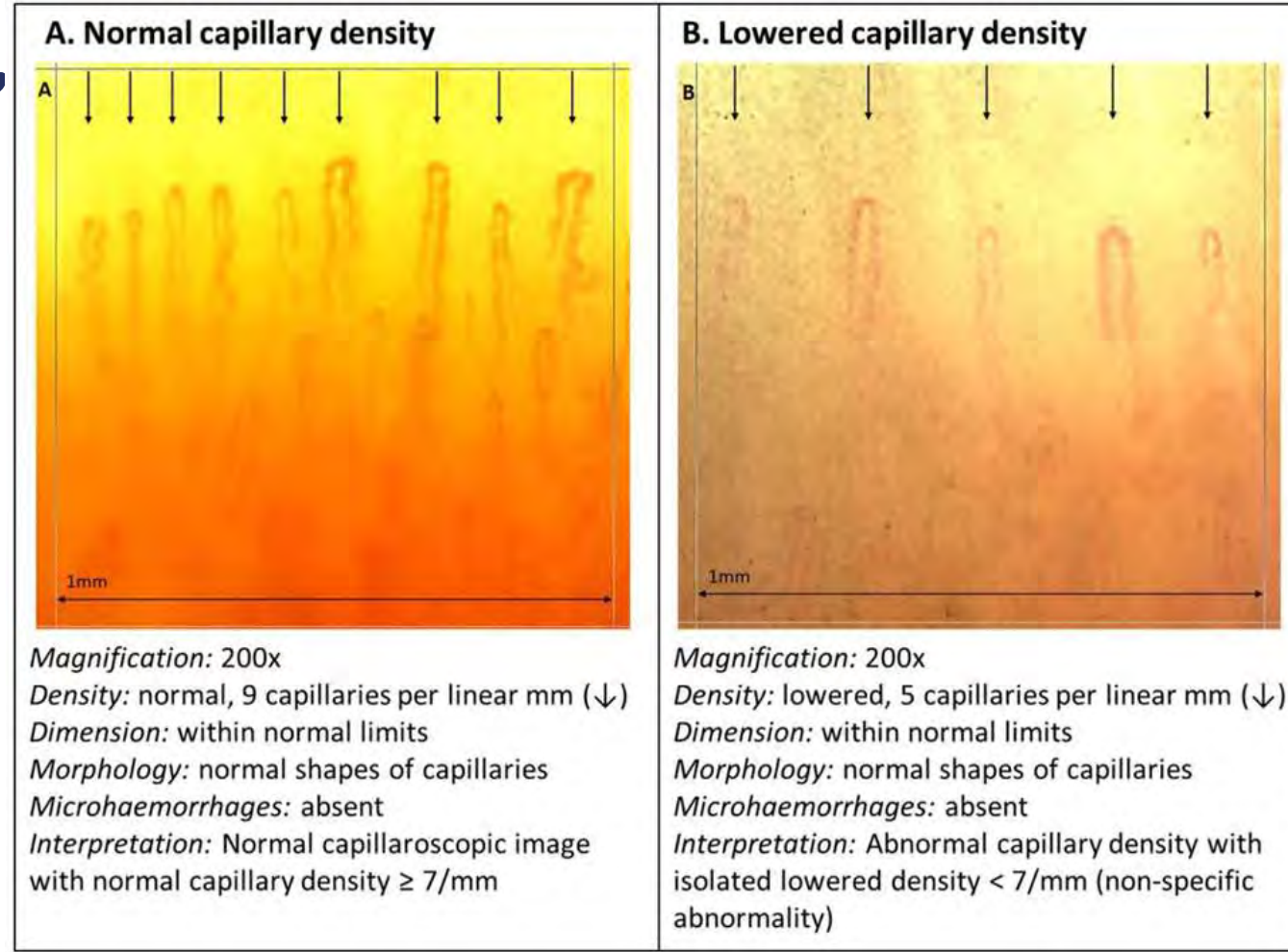


Videocapillaroscopic images demonstrating *capillary density*.

A. Normal capillary density (density $\geq 7/\text{mm}$)

B. Isolated lowered number of capillaries (density $< 7/\text{mm}$) representing a “non-specific abnormality”

A, B. “Non-scleroderma patterns.”



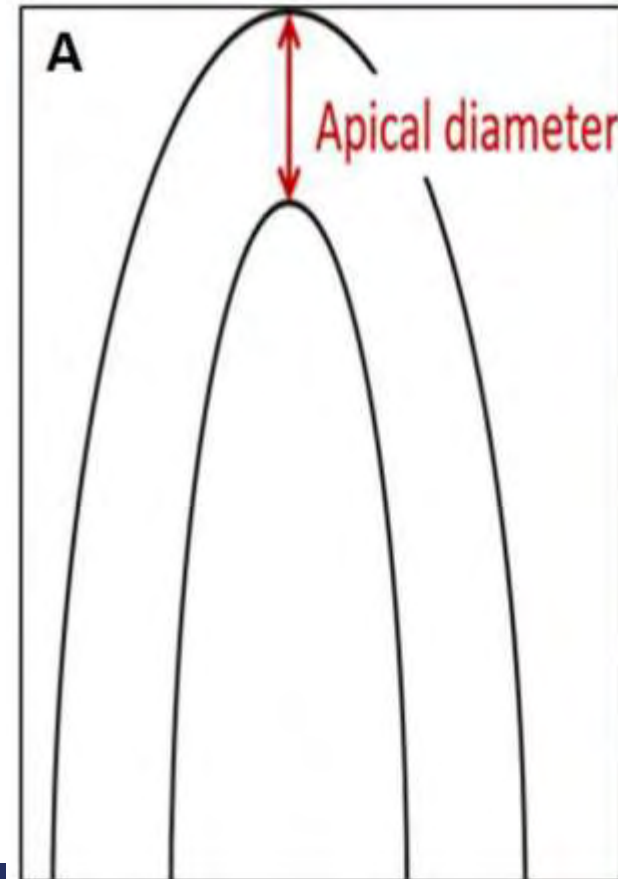
Evaluation of *capillary dimension*.

A. Schematic diagram depicting the measurement of the apical diameter of a capillary loop

B. Normal capillary dimension, apical diameter $\leq 20 \mu\text{m}$

C. Dilated capillary (apical diameter $>20 \mu\text{m}$, $<50 \mu\text{m}$)

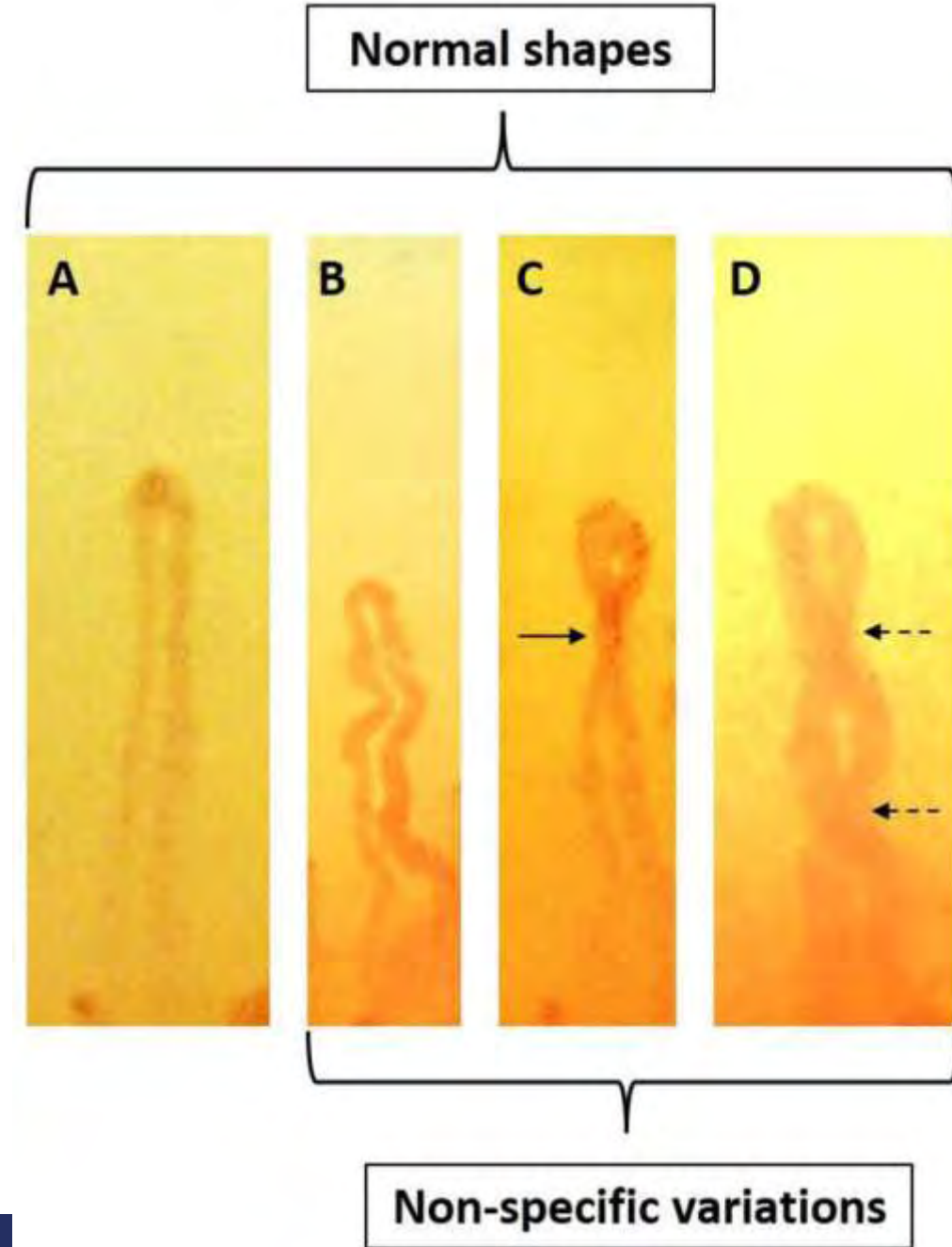
D. Giant capillary (homogeneous enlargement of all three limbs, normal shape, and apical diameter $\geq 50 \mu\text{m}$)



Technique: Nailfold videocapillaroscopy,
200×magnification.

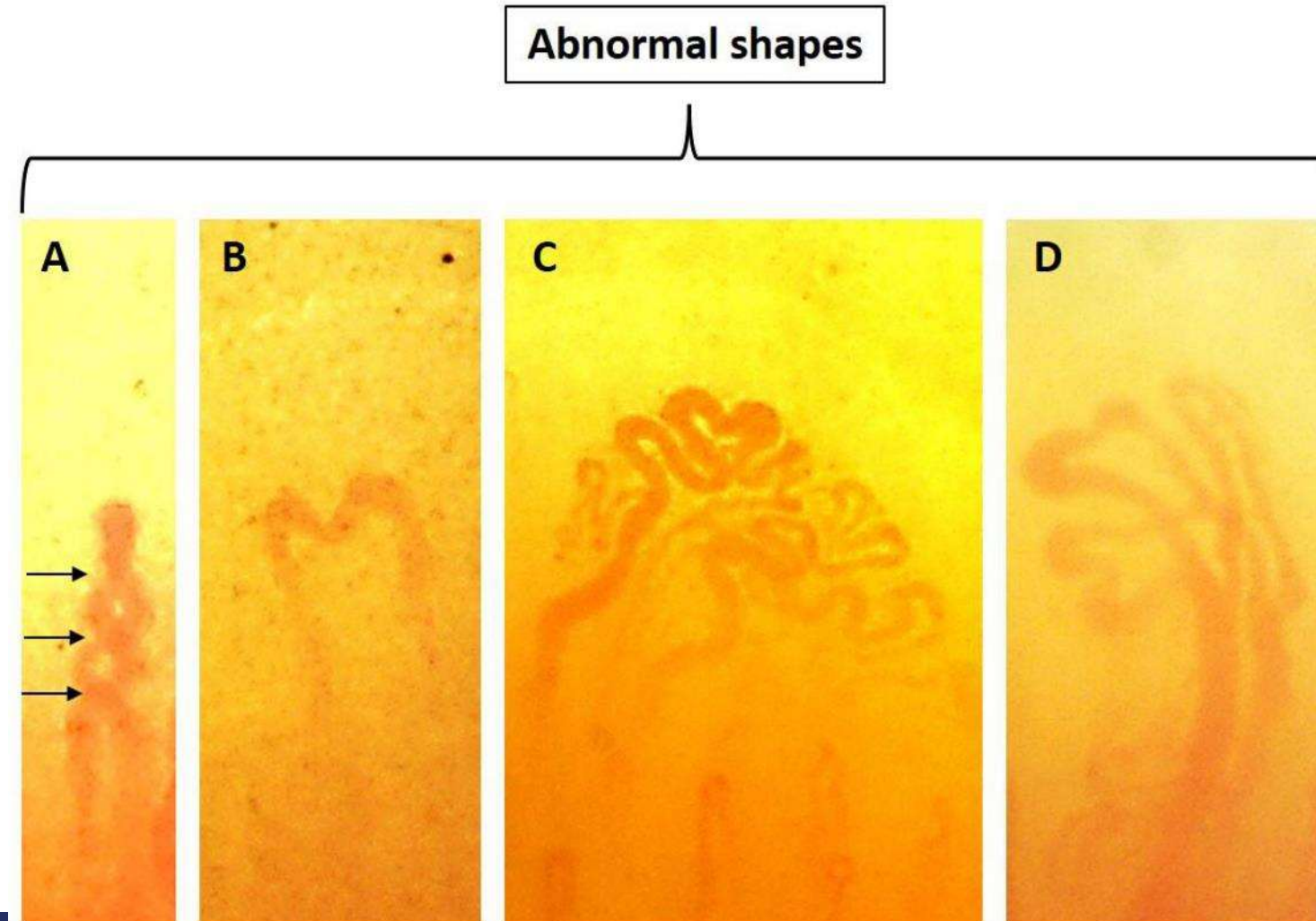
Examples of *normal capillary* morphology.

- A. Stereotype “hairpin” shaped capillary
 - B. Tortuous shape (afferent and efferent limbs bend but do not cross)
 - C. Once crossing shape (→)
 - D. Twice crossing shape (<---) Note A convex capillary tip is required to define a normal shape B-D.
- Denoted as “non-specific variations of morphology”

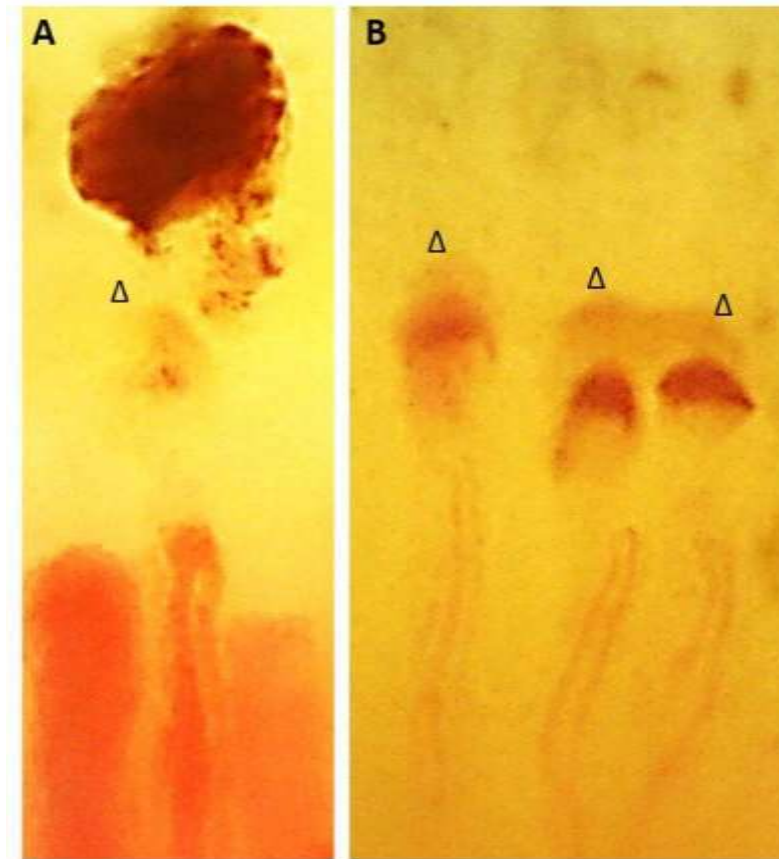


Technique: Nailfold videocapillaroscopy, 200× magnification

A-D. Examples of abnormal capillary shapes (morphology). A. Three times crossing capillary B. Non-convex capillary tip C. Capillary “ramifications” D. “Meandering” capillaries. A-D denoted as “abnormal” capillary morphology according to the EULAR Study Group consensus framework [7]. Technique: Nailfold videocapillaroscopy, 200× magnification.



Single (A) and multiple (B) pericapillary microhemorrhages



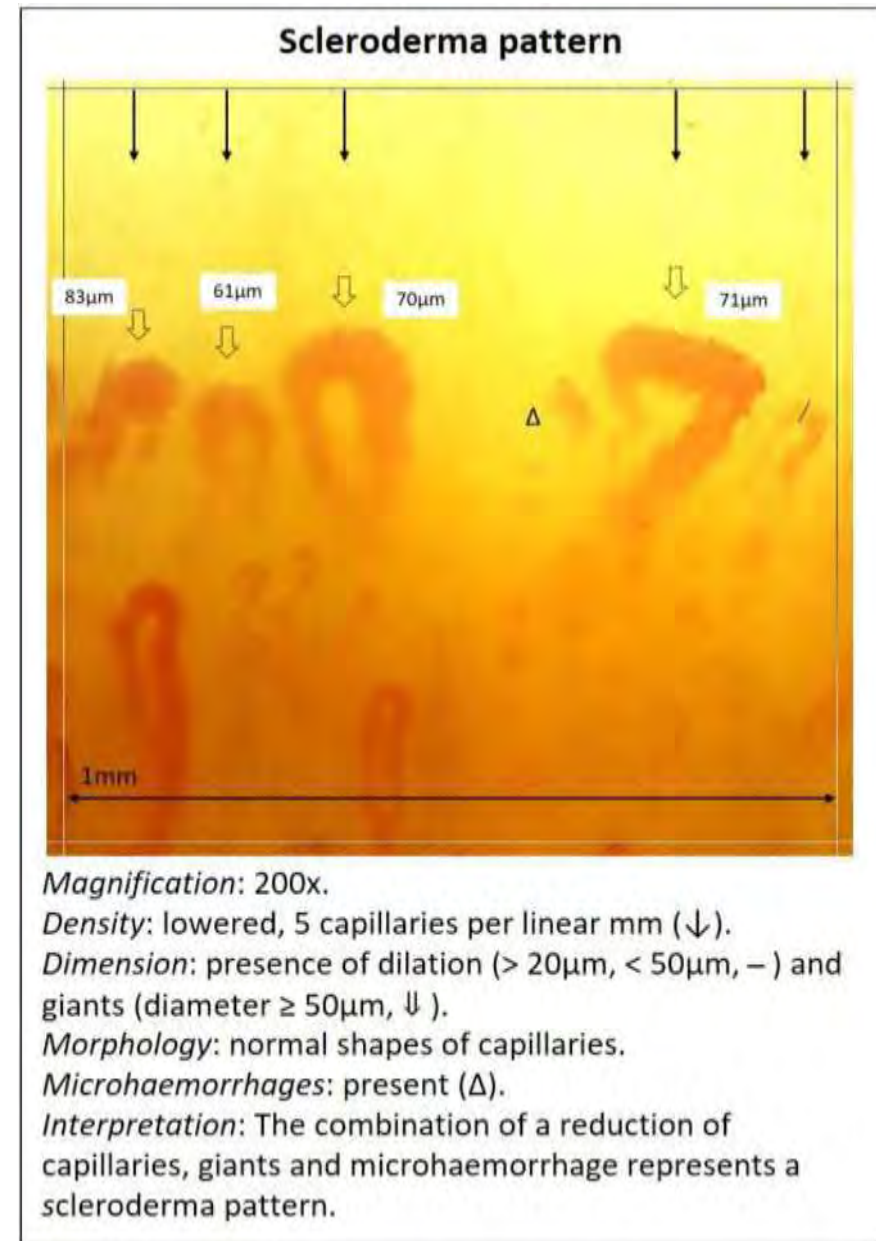
„Scleroderma pattern”

The key capillaroscopic abnormalities characterizing the “scleroderma pattern” include *giant capillaries*, *microhemorrhages*, *loss of capillaries*, and *abnormal shapes*.

In specific, the presence of giant capillaries or the combination of an extremely lowered density of capillaries with abnormal shapes is a distinctive feature of a “scleroderma pattern”

These morphological markers reflect the microvascular damage and are present in the nailfolds of the majority of patients with clinically evident SSc.

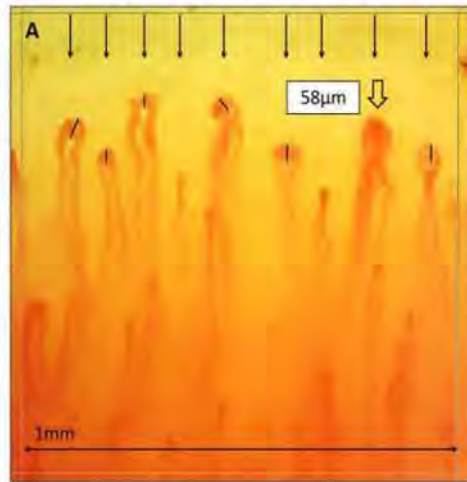
However, the “scleroderma pattern” can also be observed in other scleroderma spectrum (SDS) disorders.



Videocapillaroscopic images of the three “scleroderma patterns” as defined by Cutolo M et al.

A. “Early”

A. “Early” scleroderma pattern



Description: Qualitative assessment.

Magnification: 200x.

Density: 9 capillaries per linear mm (↓)

Dimension: presence of dilations (> 20µm, < 50µm, –) and one giant (diameter ≥ 50µm, ↓↓).

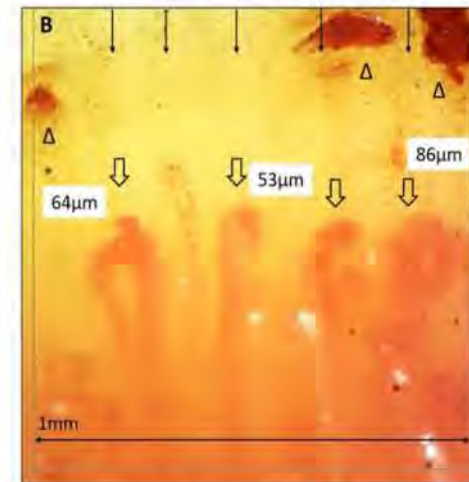
Morphology: normal shapes of capillaries.

Microhaemorrhages: absent.

Interpretation: “Early” scleroderma pattern with normal capillary density and few giants.

B. “Active”

B. “Active” scleroderma pattern



Description: Qualitative assessment.

Magnification: 200x.

Density: 5 capillaries per linear mm (↓)

Dimension: presence of giants (diameter ≥ 50µm, ↓↓).

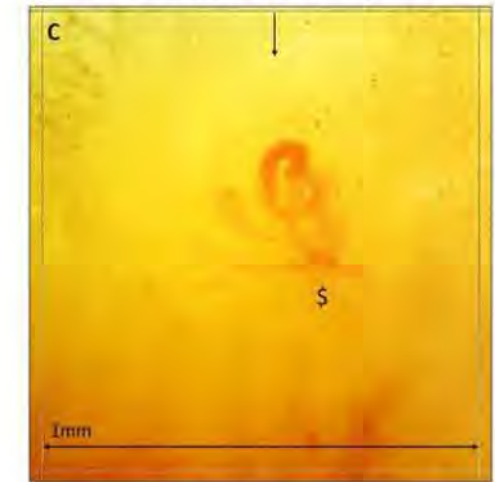
Morphology: normal shapes of capillaries.

Microhaemorrhages: present (Δ).

Interpretation: “Active” scleroderma pattern with lowered capillary density, frequent giants and microhaemorrhages.

C. “Late”

C. “Late” scleroderma pattern



Description: Qualitative assessment.

Magnification: 200x.

Density: 1 capillary per linear mm (↓).

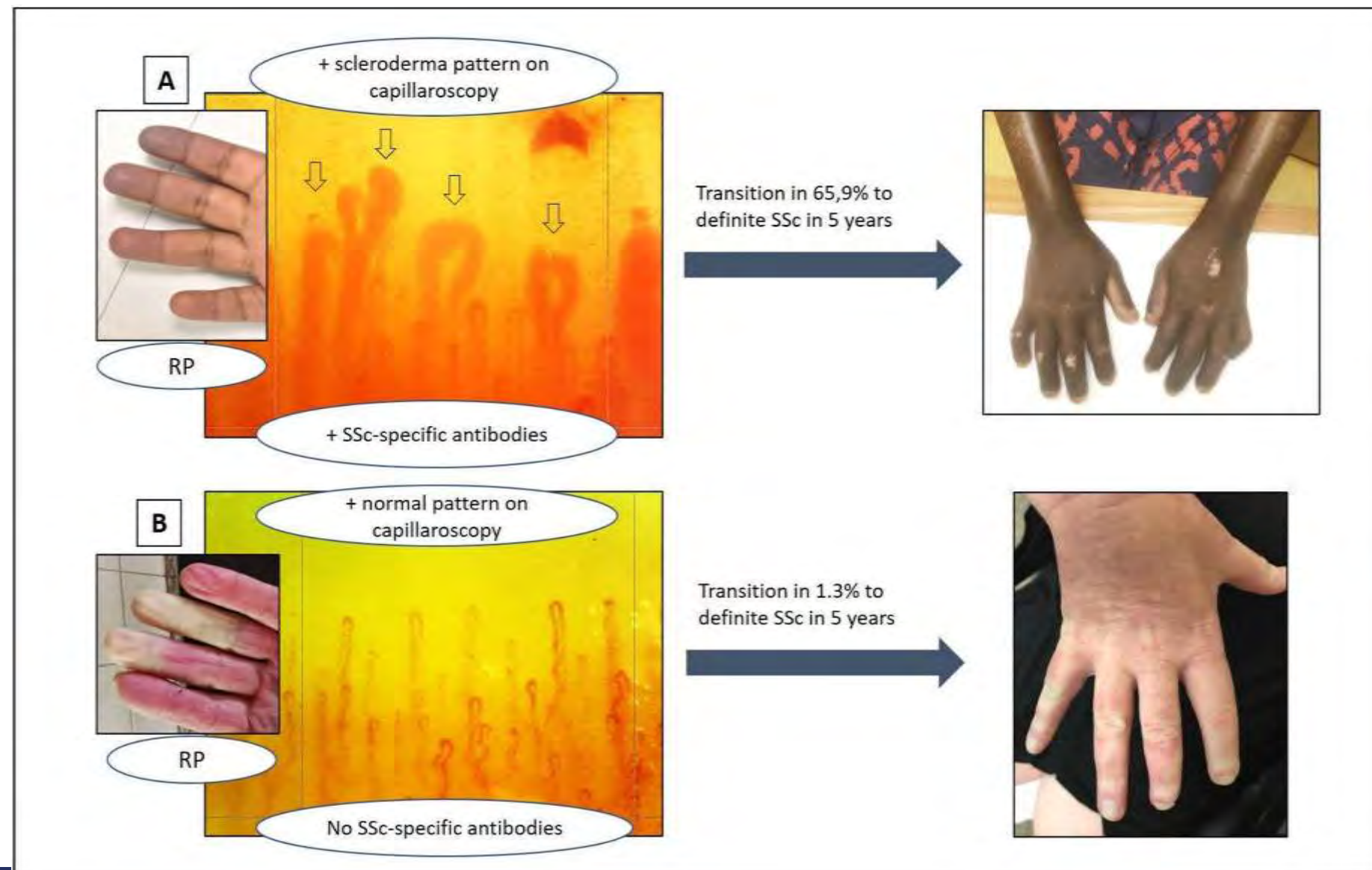
Dimension: not measured because of abnormal shape.

Morphology: presence of abnormally shaped capillary (\$).

Microhaemorrhages: absent.

Interpretation: “Late” scleroderma pattern with further lowered capillary density, abnormal shape and absence of giants and microhaemorrhages.

In patients presenting with RP, the probability of transitioning to definite SSc is high (65.9% in 5 years) in the presence of both SSc-specific antibodies and a “scleroderma pattern” on capillaroscopy [note Panel A: presence of lowered number of capillaries, giants (↓) and microhemorrhages]. In contrast, patients with a normal pattern on capillaroscopy (Panel B) and no SSc-specific antibodies rarely transition to definite SSc (1.3% in 5 years)



Kivizsgálás menete

Laboratóriumi vizsgálatok:

rutin nagylabor, gyulladásos paraméterek
vizelet vizsgálat
célzott immunszerológiai vizsgálat

Képalkotó vizsgálatok:

Mrtg
hasi UH
Öhas kéz- és láb rtg
MR
EMG, ENG
Nyelőcső vizsgálat
Echocardiographia

Funkcionális vizsgálatok:

Légzésfunkció, DLCO
Vascularis mérések (FMD, NMD)

Kezelés

- Kortikoszteroid adása - rövid távon
- Delagil/Plaquenil (musculosceletalis-, bőrtünet)
- Vitamin D
 - Tolerogén DC sejteket indukál
 - Gátolja a T sejt aktiválódást
 - - proinflammatorikus citokinek termelődését
 - D vitamin élettani érték: ≥ 30 ng/ml
- Érvédelem - statin, aspirin

Gének
(30%)

Környezeti hatások (70%)

UV fény, infekció, gyógyszerek

Tünetmentes autoimunitas:

Autoreaktiv B sejt-T sejt aktiváció

Károsodott IC clearance

Apoptosis zavar

Regulatórikus sejt és funkciózavar

Autoantitest termelés

Nem differenciált
collagenosis

Definitív autoimmun
betegség

Klinikai jelek és
autoantitestek

SLE, Sjögren sy, MCTD, PM/DM,
RA, SSc, APS

Preklinikai fázis

Klinikai fázis

NDC - dinamikus állapot, a beteg követése kiemelten fontos!

- ez a kórállapot nem stabil, hanem egy dinamikus állapot:
- - a betegek **egyharmadánál** definitív autoimmun kórképbe progreálhat,
- - a betegek fele a nem differenciált collagenosis stádiumában marad,
- - 10-20%-ban a meglévő tünetek visszafejlődhetnek, és nem is jelentkeznek újra.

Highlights

- 50% of systemic autoimmune diseases at onset have an undifferentiated profile.
- Up to 40% of UCTD patients evolve into defined CTD during follow up.
- Stable UCTD has a simplified clinical and serological picture.

Marta Mosca, Chiara Tani, Sabrina Vagnani, Linda Carli, Stefano Bombardieri:
The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases,
Journal of Autoimmunity, Volumes 48-49, 2014, Pages 50-52,

RESEARCH



Evolutionary trajectory of undifferentiated connective tissue disease and impact of 2019 EULAR/ACR systemic lupus erythematosus classification criteria: insights from a longitudinal study

Claudia Ciancarella¹ · Fulvia Ceccarelli¹ · Licia Picciariello¹ · Francesco Natalucci¹ · Alessandra Ida Celia¹ · Cristina Garufi¹ · Silvia Mancuso¹ · Giuseppe Tripodi¹ · Simona Truglia¹ · Angelica Gattamelata¹ · Francesca Romana Spinelli¹ · Cristiano Alessandri¹ · Fabrizio Conti¹

Received: 30 January 2025 / Accepted: 2 April 2025
© The Author(s) 2025

Evolution of UCTD course, focusing on the impact of 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE). Since 2008 we consecutively collected data about UCTD patients.

- retrospectively applied the 2019 EULAR/ACR SLE classification criteria at the first and last visit in our outpatient clinic.
- All the patients included in the study had been evaluated at our Lupus Clinic before the release of 2019 EULAR/ACR criteria.
- We included *201 UCTD patients* [F/M 191/10, median age at first visit 46 years (IQR 21), median disease duration at first visit 3 years (IQR 9)]
- At the first visit, 27 patients (13.4%) already met 2019 EULAR/ACR SLE classification criteria.
- Logistic regression analysis demonstrated the *association between SLE classification and thrombocytopenia, anti-dsDNA/anti-Sm positivity, low C4 levels, joint involvement.*
- 141 patients were followed. At last visit, additional 11 patients (7.8%) could be classified as having SLE.
- A relevant proportion of UCTD patients could be reclassified as having SLE according to the most recent classification criteria. Thrombocytopenia, anti-DNA/anti-Sm positivity and low C4 levels represent the most associated factors.

Undifferentiated connective tissue
disease: state of the art on clinical
practice guidelines

Margarida Antunes,¹ Carlo Alberto Scirè,² Rosaria Talarico,³ Tobias Alexander,⁴ Tadej Avcin,⁵ Chiara Belocchi,⁶ Andrea Doria,⁷ Franco Franceschini,⁸ Ilaria Galetti,⁹ Marcello Govoni,¹⁰ Eric Hachulla,¹¹ David Launay,¹¹ Gemma Lepri,¹² Carla Macieira,¹³ Marco Matucci-Cerinic,¹² Carlo Maurizio Montecucco,¹⁴ Maria Francisca Moraes-Fontes,¹ Luc Mouthon,¹⁵ Sabrina Paolino,¹⁶ Veronique Ramoní,¹⁴ Chiara Tani,³ Sander W Tas,¹⁷ Angela Tincani,⁸ Ronald Van Vollenhoven,¹⁸ Margherita Zen,⁷ Joao Fonseca,¹⁹ Stefano Bombardieri,¹⁹ João Eurico Fonseca,¹³ Matthias Schneider,²⁰ Vanessa Smith,^{21,22} Maurizio Cutolo,¹⁶ Marta Mosca,^{3,23} Lorenzo Beretta⁶

To cite: Antunes M, Scirè CA, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2019;4:e000786. doi:10.1136/rmdopen-2018-000786

Received 31 July 2018
Revised 27 December 2018
Accepted 2 January 2019

ABSTRACT

The term 'undifferentiated connective tissue disease' (UCTD) is generally used to describe clinical entities characterised by clinical and serological manifestations of systemic autoimmune diseases but not fulfilling the criteria for defined connective tissue diseases (CTDs). In this narrative review, we summarise the results of a systematic literature research, which was performed as part of the ERN ReCONNECT project, aimed at evaluating existing clinical practice guidelines (CPGs) or recommendations. No specific CPG on UCTD were found, potential areas of intervention are absence of a consensus definition of UCTD, need for specific monitoring and therapeutic protocols, stratification of UCTD based on the risk of developing a defined CTD and preventive measure for the future development of a more severe condition. Patients feel uncertainty regarding the name of the disease and feel the need of a better education and understanding of these conditions and its possible changes over time.

Key messages

What is already known about this subject?

- ▶ Undifferentiated Connective Tissue Diseases (UCTD) is an orphan rheumatological condition often observed in clinical practice.
- ▶ No guideline on UCTD diagnosis and management is widely accepted or routinely used.

What does this study add?

- ▶ An extensive literature search by the ERN ReCONNECT team could not identify any guideline or recommendation on UCTD.

How might this impact on clinical practice?

- ▶ Clinicians are concerned about the lack of a proper definition of UCTD, risk assessment as well as monitoring and therapeutic strategies for patients with UCTD.
- ▶ Patients with UCTD may feel uncertainty regarding UCTD diagnosis, therapeutic approach and

More emphasis on risk stratification and monitoring.

Researchers are increasingly trying to distinguish people with relatively stable UCTD from those at higher risk of eventually developing a defined disease such as lupus, Sjögren disease, systemic sclerosis, or another CTD.

There still isn't a validated universal system for doing this in routine practice.

Hydroxychloroquine remains commonly used when symptoms such as joint pain, rashes or mouth ulcers are present.

There is some observational evidence that it might delay progression toward lupus, but this has not been definitively demonstrated in randomized trials.

MCTD: Mixed Connective Tissue Disease

MCTD

- A kevert kötőszöveti betegség (Mixed Connective Tissue Disease- MCTD)
- az SLE, SSc, PM, RA tüneteiből hordoz egy- egy sajátos jellemzőt.
- Sharp
- Jelenleg valamennyi szerv (tüdő vese) érintettségét észlelték.
- MCTD  NDC, overlap szindróma

Ma már igazolt, hogy az MCTD önálló autoimmun betegség!

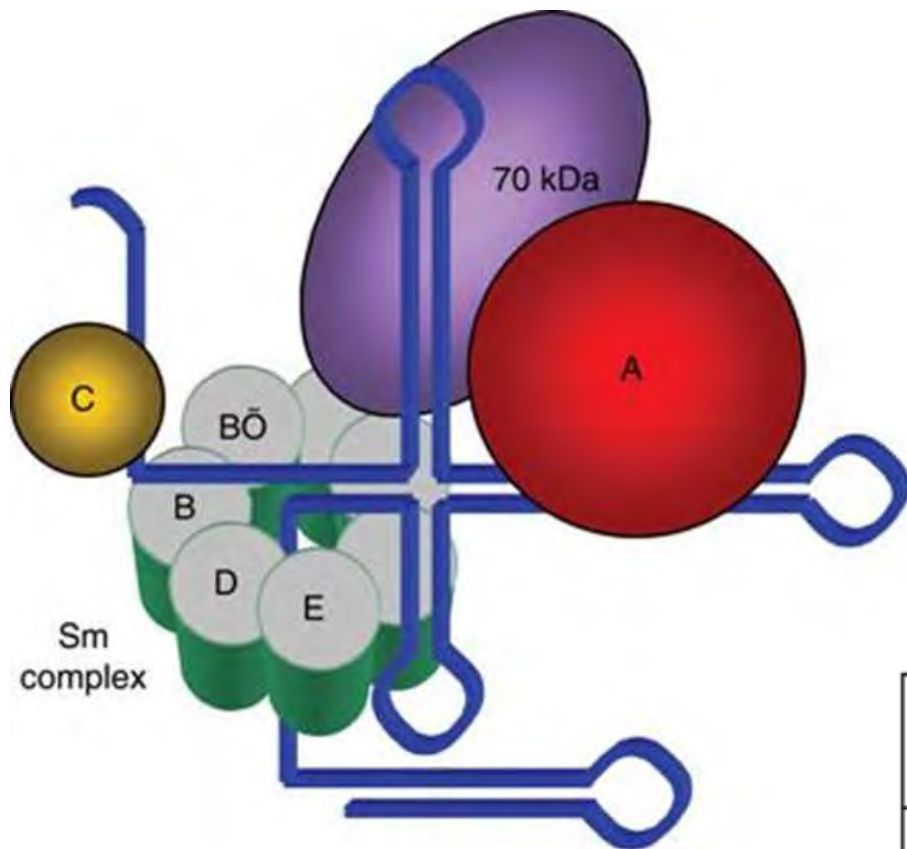
MCTD genetikai önállóságát bizonyító adatok

- MCTD: MHC II allél: DRB1*04:01 és az MHC I allél B*08 kapcsoltsága
- SLE: DRB1*03 és a B*08
- SSc: DRB1*08:01, B*27, B*51
- DRB1*04 shared epitop az RA-val, de az MHC I láncsal összefüggő MIC génben eltérés van

Gunnarsson R, et al The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):1047-51

Paradowska-Gorycka A et al, Tissue Antigens. 2015 Nov 9

Association of HLA-DRB1 alleles with susceptibility to mixed connective tissue disease in Polish patients.



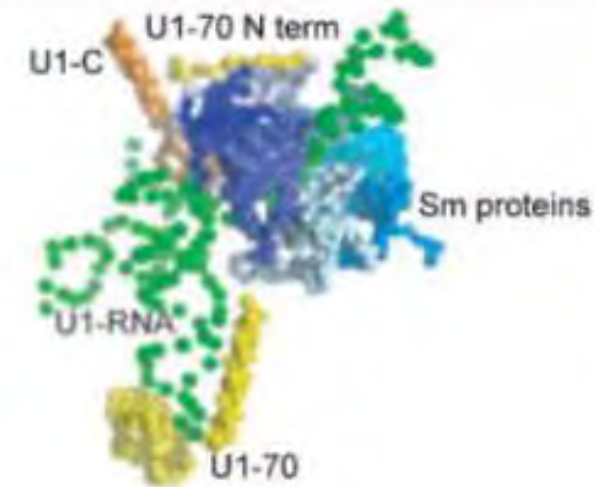
U1-70 kD antigén immunogén:

Apoptotikusan módosult forma
bőrtünet, serositis

Oxidatív módosulás

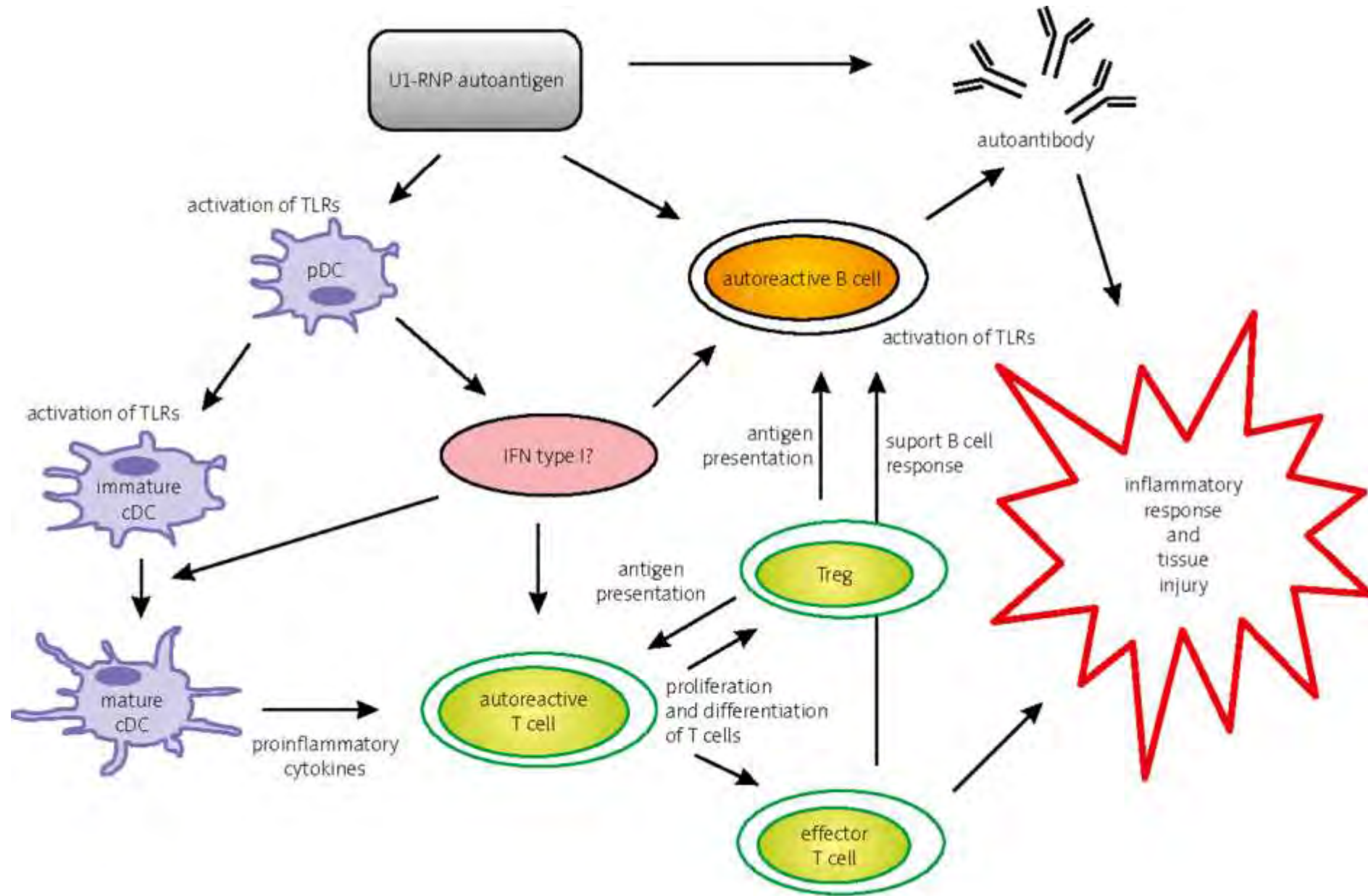
Raynaud jelenség

Az MCTD patogenezisében szerepet játszó folyamatok



Kattah NH, Kattah MG, Utz PJ. The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases. Immunol Rev. 2010 Jan;233(1):126-45.

Veleszületett immunitás	- RNS szignalizáció TLR 3, 7 és 8-n keresztül
B-limfociták	- Autoantitest termelés, a tranzitórikus B sejtek BCR aktivitása nő - regulatív B-sejtek szám és funkció csökkenés
T-limfociták	- Proinflammatorikus citokin termelés T- és B-sejtek, makrofágok effektor funkcióinak serkentése - regulatív T-sejt szám, funkció csökkenés



Diagnózis, diagnosztikai kritériumok

Alarcon-Segovia és Villareal (1987)	Sharp (1987)	Kasukawa (1987)	Kahn (1991)
Kritériumok			
Szerológiai •anti-RNP pozitivitás Klinikai tünet •kézhátduzzanat •Raynaud jelenség •synovitis •myositis •acrosclerosis	Major •súlyos myositis •tüdőérintettség: -DLCO <70 % -PAH -tüdőbiopsziában proliferatív vasculopathia •Raynaud jelenség vagy nyelőcső motilitászavar •kézhátduzzanat v. sclerodactylia •anti-ENA ≥ 1:10000 és anti-RNP +, anti-Sm - Minor •pleuritis/pericarditis •arthritis •trigeminus neuralgia •malar rash •alopecia •enyhe myositis •kézhátduzzanat az anamnézisben •leukopenia •anaemia •thrombocytopenia	I. Gyakori tünetek •Raynaud jelenség •kézhátduzzanat II. Anti-RNP pozitivitás III. Kevert tünetek A. SLE-szerű tünetek: •polyarthrit •lymphadenopathia •arc erythema •pericarditis/pleuritis •leuko-/thrombocytopenia B. SSc-szerű tünetek: •sclerodactylia •tüdőfibrozis, %VC<80%, DLCO<70% •nyelőcső dilatatio vagy motilitászavar C. PM-szerű tünetek: •izomgyengeség •emelkedett CK szint •pozitív EMG	Szerológiai •anti-RNP pozitivitás immundiffúzióval vagy immunblottal igazolva (anti-RNP≥1/2000) Klinikai •Raynaud jelenség •synovitis •myositis •kézhátduzzanat
Diagnózis felállításának feltétele			
szerológiai kritérium és min. 3 klinikai kritérium teljesülése, beleértve a myositist vagy synovist	Biztos dg. min. 4 major kritérium és anti-RNP pozitivitás (min.titer 1:4000)	2 gyakori tünet közül min.1 jelenléte, anti-RNP pozitivitás, és min.1 kevert tünet, min. 2 csoportból	szerológiai kritérium és a Raynaud jelenség mellett min. 2 klinikai kritérium teljesülése



Volume 31, Issue 1
2 January 2021

Article Contents

Abstract

Introduction

JOURNAL ARTICLE

2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases

Yoshiya Tanaka , Masataka Kuwana, Takao Fujii, Hideto Kameda, Yoshinao Muro, Keishi Fujio, Yasuhiko Itoh, Hidekata Yasuoka, Shusaku Fukaya, Konomi Ashihara ... [Show more](#)

Modern Rheumatology, Volume 31, Issue 1, 2 January 2021, Pages 29–33,

<https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1709944>

Published: 02 January 2021 **Article history** ▼

Table 1. Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease 2019, from the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases.

I. Common manifestations

1. Raynaud's phenomenon
2. Puffy fingers and/or swollen hands

II. Immunological manifestation

Positivity for anti-U1 ribonucleoprotein antibody

III. Characteristic organ involvement

1. Pulmonary arterial hypertension
2. Aseptic meningitis
3. Trigeminal neuropathy

IV. Overlapping manifestations

A. Systemic lupus erythematosus-like manifestations

1. Polyarthritis
2. Lymphadenopathy
3. Malar rash
4. Pericarditis or pleuritis
5. Leukopenia (4,000/ μ L or less) or thrombocytopenia (100,000/ μ L or less)

B. Systemic sclerosis-like manifestations

1. Sclerodactyly
2. Interstitial lung disease
3. Esophageal dysmotility or dilatation

C. Polymyositis/Dermatomyositis-like manifestations

1. Muscle weakness
2. Elevated levels of myogenic enzymes
3. Myogenic abnormalities on electromyogram

Diagnosis: Mixed connective tissue disease is diagnosed when a patient meets all the following: at least one common manifestation, immunological manifestation, and at least one characteristic organ involvement; or when a patient meets all the following: at least one common manifestation, immunological manifestation, and at least one feature each in 2 or more from items A, B, and C in overlapping manifestations.

Laboratóriumi eltérések MCTD-ben

Anti-U1 RNP

anti-SSA, anti-SSB

- **Secunder Sjögren**

anti-TPO, anti-TG-

- **Autoimmun pajzsmirigy betegség**

ANA pozitivitás

Hypergammaglobulinaemia (RF poz)

Hypokomplementémia

IC szint emelkedés

Leukopenia, thrombocytopenia

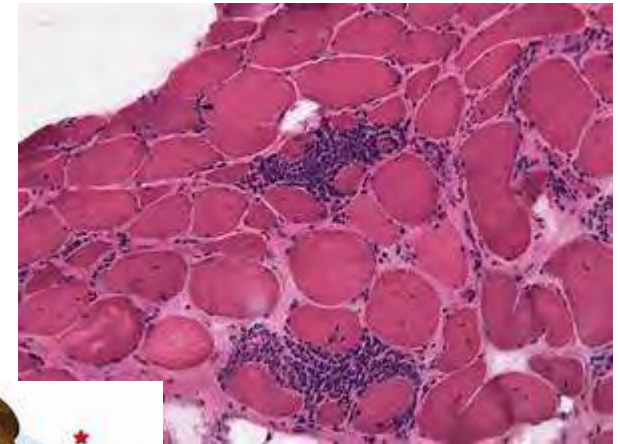
Magas CK szint

MCTD-s betegek legjellegzetesebb klinikai tünetei

- A betegségre jellemző tünettársulás a *Raynaud jelenség*, *polyarthrit*, a *puffadt, duzzadt kéz és ujjak*, *myositis*, a *nyelőcső motilitási zavara*



Todd Davidson/illustrationsource.com



MCTD-s betegek klinikai tünetei

Raynaud jelenség-80 %

- gangréna ritkán alakul ki
- az ujjak végén, a körömágy mentén vasculitis
- capillarmicroscop – „bushy” capillarisok

Kézduzzanat - kolbászszerű ujjak.

Tenosynovitis és/vagy endothel sejt dysfunkció okozza



Kéz kisízületi arthritis és duzzadt ujjak



Natalia Cabrera et al. RMD Open 2016;2:e000271

Bőrtüntet

- Livedo reticularis
- Leukocytoklasztikus vasculitis
- hyper-hypopigmentáció
- teleangiectasia
- hypergammaglobulinaemiás purpura
- cutan fekély
- hajhullás
- erythema nodosum



Izomtünetek

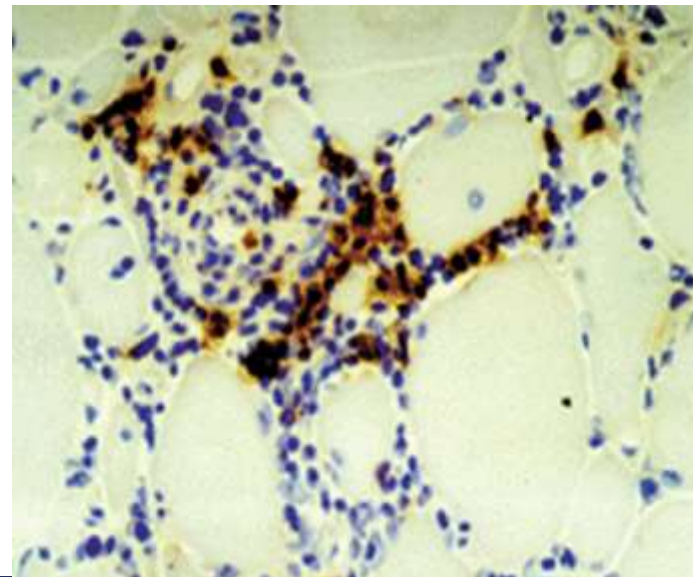
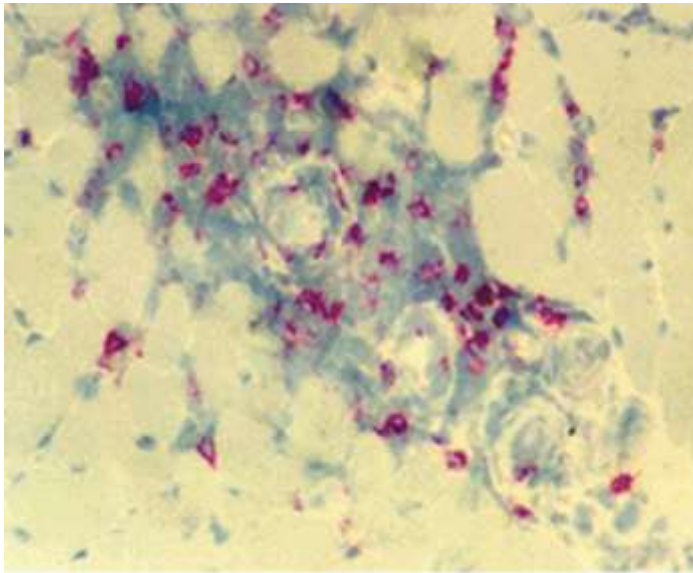
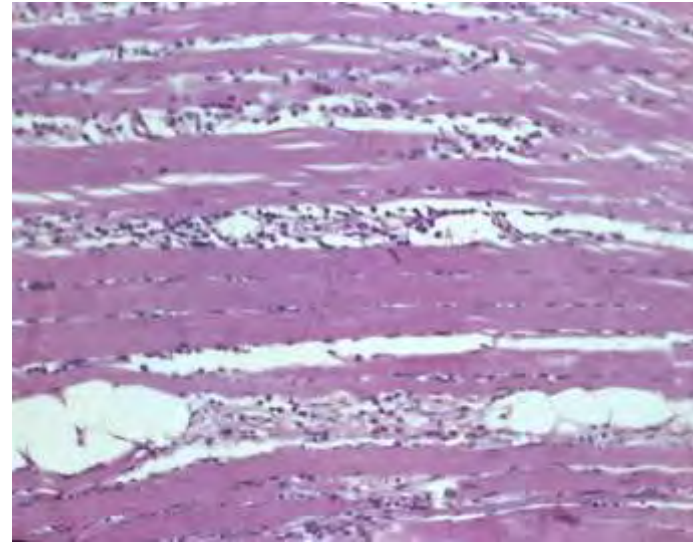
Proximalis izmokat érinti

Emelkedett CK

EMG és vagy/izombiopszia

Kevésbé súlyos mint PM/DM-ben

Nincsenek myositis specifikus antitestek



Nyelőcső + GI motilitászavar 66-74 %

Nyelőcső dysfunkció

Nyelőcső dysmotilitás- reflux

Nyelőcső alsó szakasz motilitás csökkent

Más GI tünet:

mesenterialis vasculitis

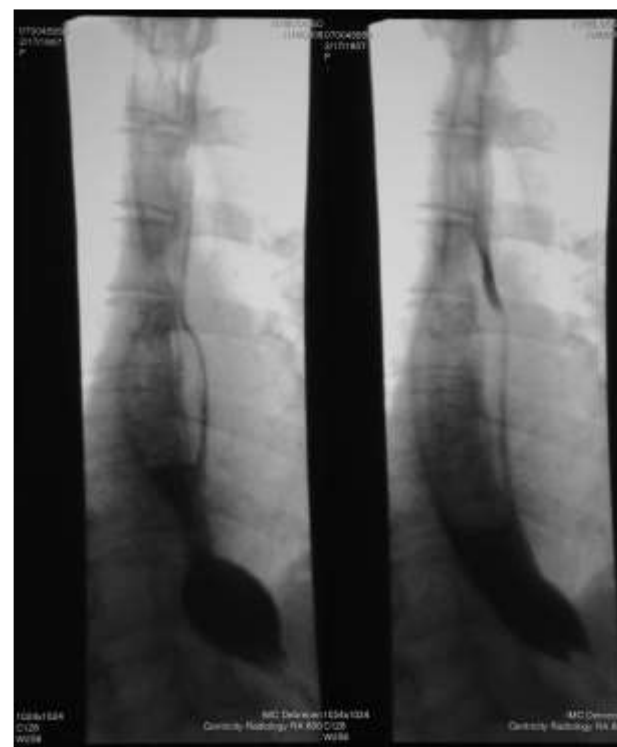
colon perforatio

fehérje vesztéses enteropathia

acut pancreatitis,

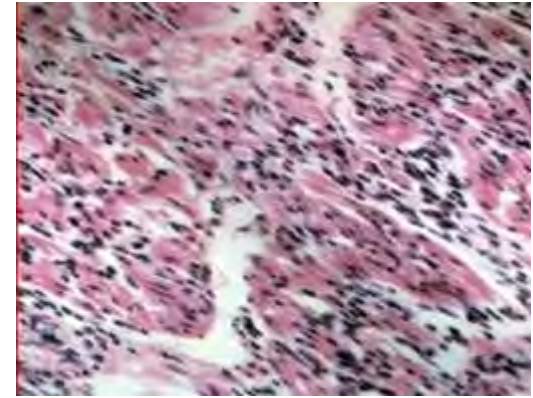
GI eltérések korrelálnak a betegség

fennállási idejével.



Szív érintettség 11-85%

- Pericarditis 10-29%
- Myocarditis,
- Vezetési zavar, fibrosis
- Mitralis prolapsus sy
- Vasculopathia:
- intima proliferáció és media hypertrophia
- Cardiovascularis betegség:
- alacsony D vitamin szint
- gyakorisága fordítottan korrelál a D vitamin szinttel



Myocarditis, limfocitás infiltráció



TÜDŐ

Interstitiális pneumonitis 55%

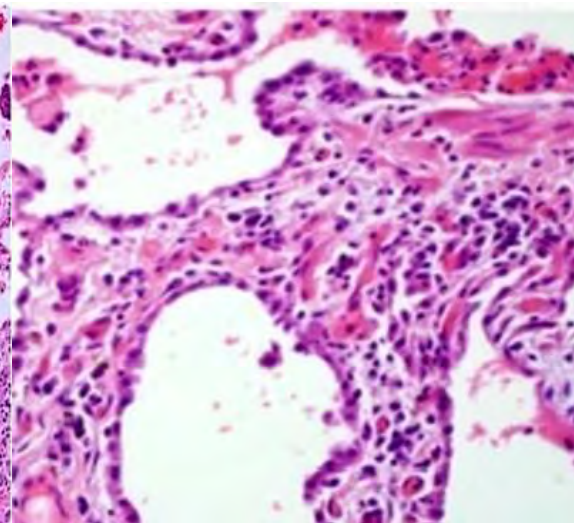
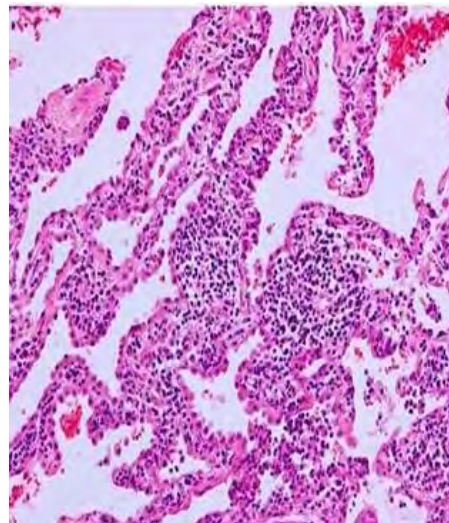
Dyspnoe, láz, köhögés

Mellkas rtg

légzésfunkciós tesztek, DLCO

Mellkas HRCT

Tc scan - alveolocapilláris blokk
tüdőbiopszia



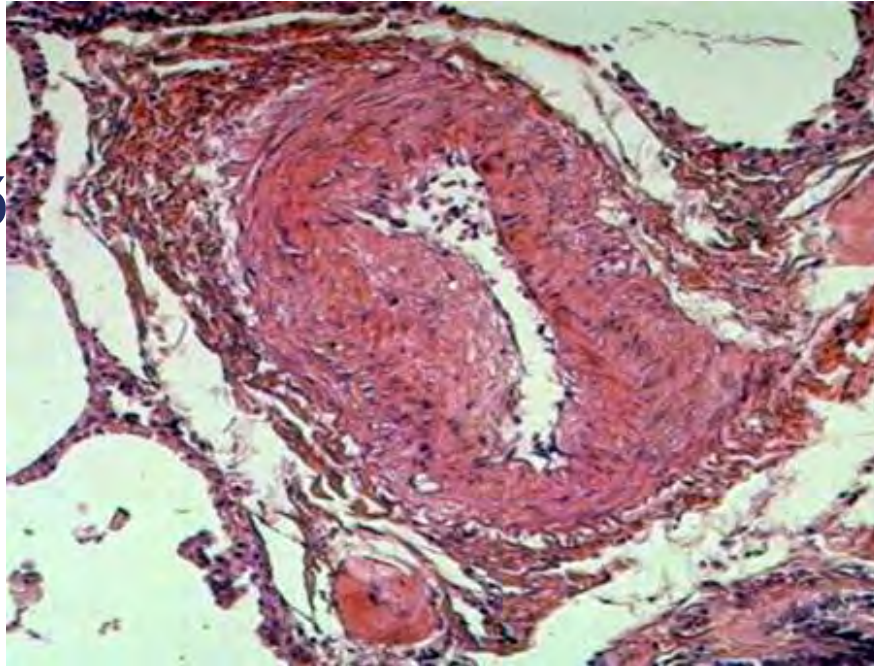
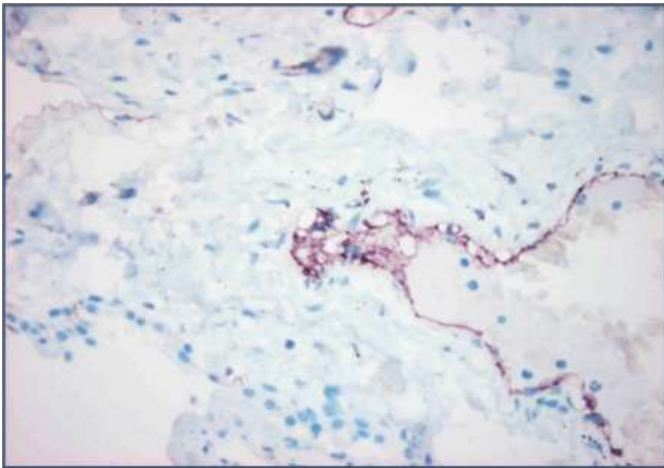
KS: 2 mg/tskg/nap

CYC: 4 hetente 600 mg
infúzió 6 alkalommal

AZA

Pulmonalis artériás hypertensio-PAH - obliterativ vasculopathia

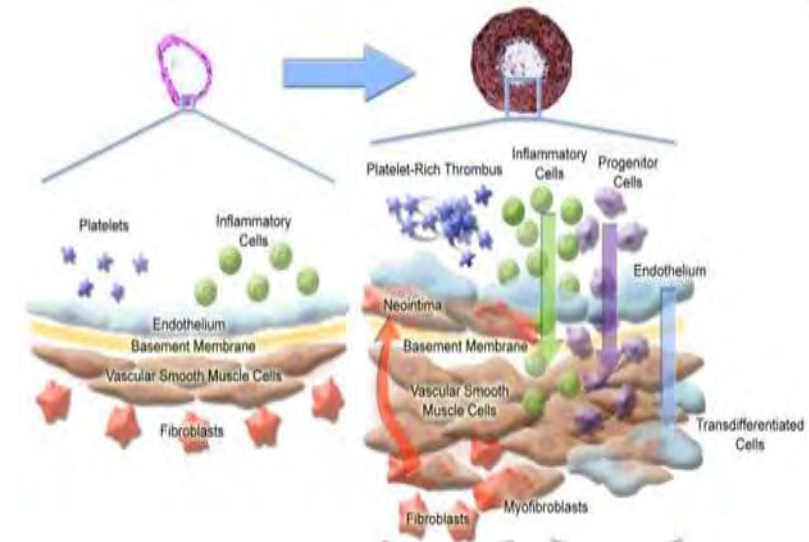
- Intima hyperplasia
- Media hypertrophia
- In situ thrombusképző
- Plexiform laesio



MCTD: 30-50% halálozás

Tünetei: Láz
Tachycardia
Nyugalmi dyspnoe
Nagyfokú fáradékonyság

Diagnosis: Echocardiographia
Angiographia



Pulmonalis artériás hypertensio kezelése MCTD-ben

Kortikoszteroid és immunszuppresszív kezelés

Cyclophosphamid 600 mg/m²/ hó 6 hó
Pulzus steroid 500 mg/nap 3 napon át,
tartósan 0,5-1 mg/kg/nap 6-12 hó

Spec. vasodilatatorok

NO hatástani csoport:

1. Foszfodieszteráz gátlók:

Sildenafil

Tanadafil - hosszabb felezési idő

2. Riociguat szolubilis guanilat-cikláz stimulator.

Hatás a NO hiányban is érvényesül

ET R gátlók:

bosentan

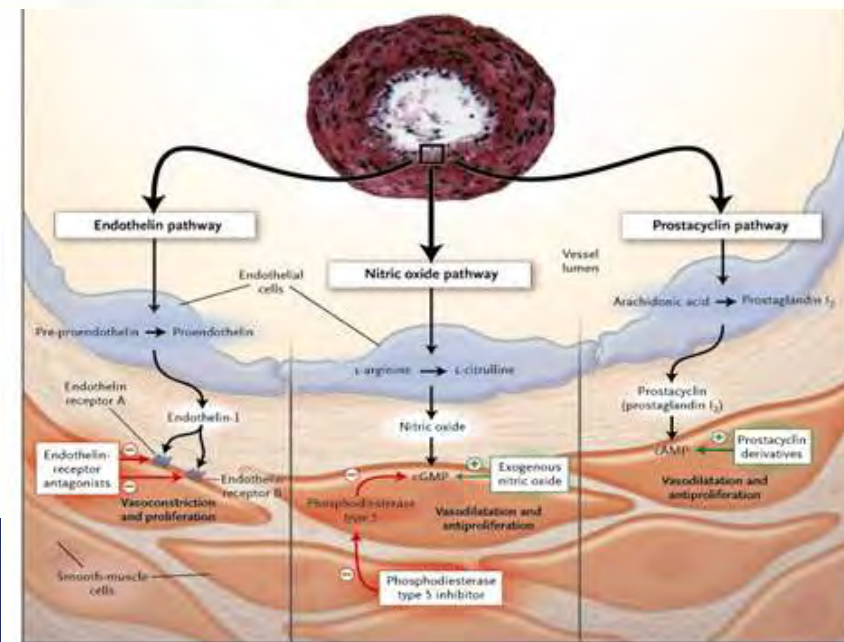
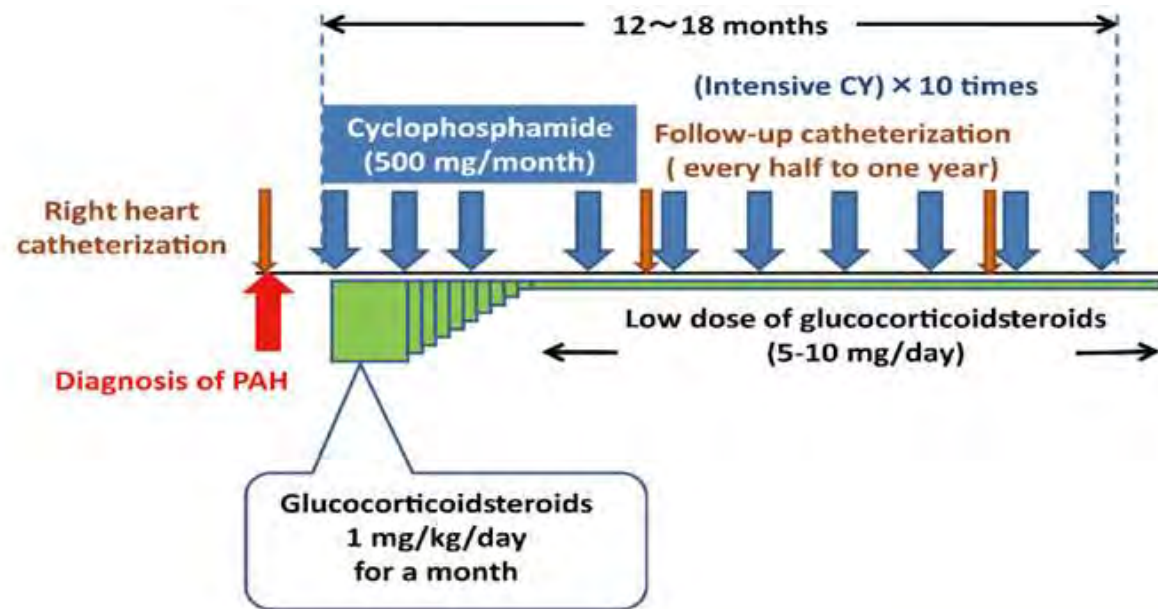
macicentán (Opsumit), (3, 10 mg)

Prostaciklinek

epoprostenol

treptostinil

selexipag (GRIPHON)



Ritkább szervi manifesztációk

Vese: előfordulási arány: 15% to 25% of MCTD patients.

- általában tünetmentes betegek
- Membranous nephropathia a leggyakoribb, melynél HTN és
- progresszív vesebetegség kialakulásának aránya magasabb

KIR: egyre gyakrabban észlelt tünet, a betegek 25%-ban

- trigeminalis neuralgia a leggyakoribb
- fejfájás, perifériás neuropathia, aszeptikus meningitis, agyi vénás sinus thrombosis, sensorineuralis hallásvesztés

Hematológiai: Anemia, leukopenia, thrombocytopenia

- Idiopathic immune-mediated thrombocytopenia (ITP) és hemolitikus anemia ritkán fordulnak elő és SLE irányú további vizsgálatokat tehet szükségessé

Kezelés

- nincs randomizált controlled klinikai vizsgálati eredmény egyelőre a betegség ritkasága miatt
- terápiás cél: tüneti kontrol és a célzott kezelés a klinikai manifesztációk és szervérintettség alapján
- ***Legsúlyosabb szervi érintettségek a szív és tüdőérintettség***, utóbbinál a PAH és az ILD, mely egy nem specifikus interstitialis pneumonitis képében az elsődleges morbiditási és mortalitási tényezők MCTD-ben
- ***ILD esetén a leggyakoribb terapiák: mycophenolate mofetil, cyclophosphamide és rituximab.***
- MMF elsőként választandó
- RECITAL study of connective tissue disease-interstitial lung disease: ***rituximab and cyclophosphamide are fairly equivalent in pulmonary outcomes*** with fewer overall adverse effects for rituximab

Interstitialis tüdőbetegség - fibrozis

ET-1 R antagonisták

Antifibrotikus hatás

bosentan 2x125 mg

macicentan 10 mg

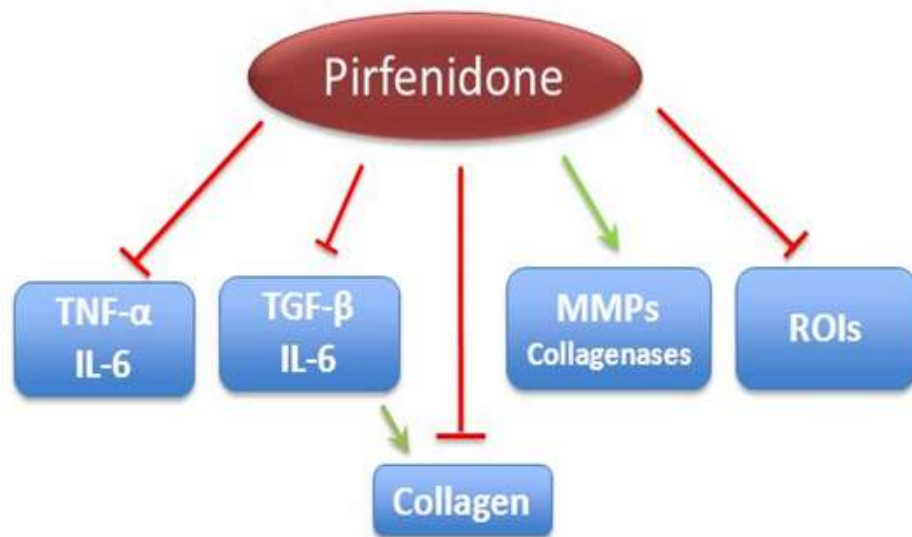
Pirferidon (Esbriet):

szintetikus pyridon komponens

Anti-inflammatorikus

Anti fibrotikus

Antioxidans



Dózistitrálás

3x267 mg/nap egy hét

3x534 mg 8-14 nap

72 hetes kezelés 25 %-al csökkentette a progressziót

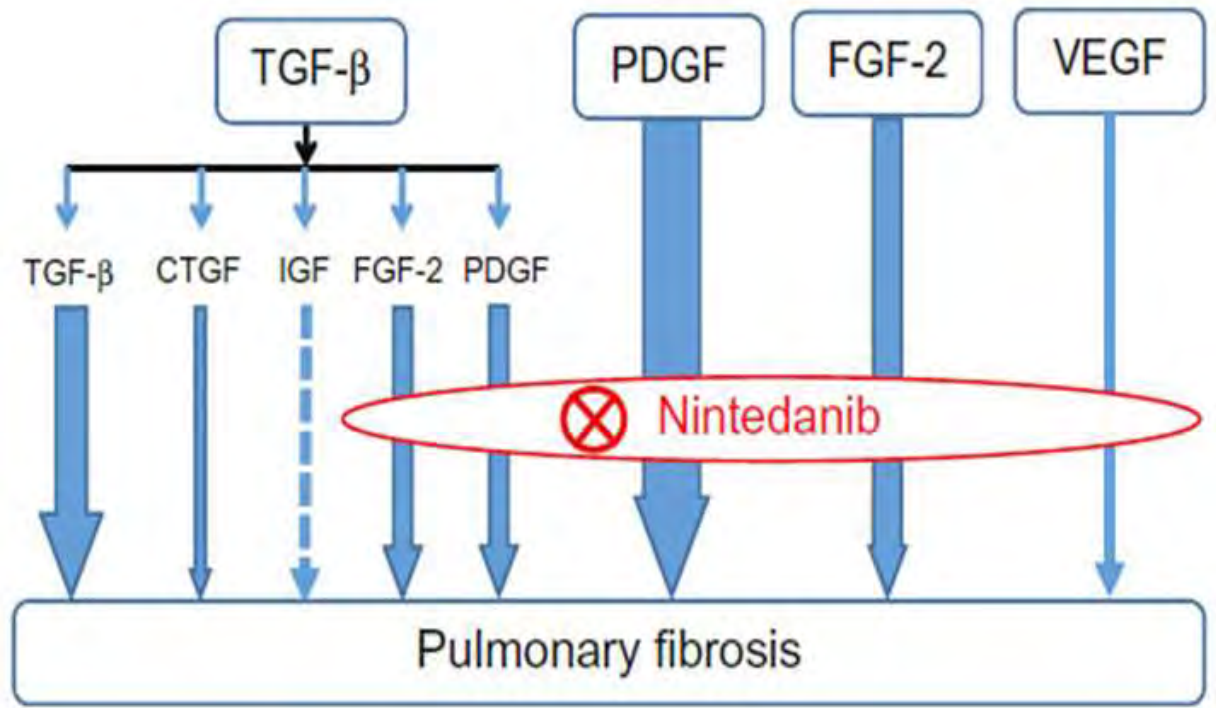
Tyrosin kináz gátlók

Imatinib mesylat
PDGF R gátló

600 mg/nap
400 mg/nap
Tolerálható dózis: 200 mg/nap + CYC

Mellékhatás: oedema, rash, hasmenés, diastolés dysfunkció

Nintedanib (OFEV): 150 mg/nap 6-12 hó



Antifibrotikus kezelés - jövő

Antifibrotikus hatású szerek

- Lizofoszfatidil sav receptor gátló sérült thr ból szabadul fel, gátolja a az LPA indukálta Ca++ felszabadulást, vascularis sérülést (P2)
- Lebrikizumab (anti-IL-13) antagonizálja a fibroblaszt kollagén termelést és differenciálódást myofibroblaszttá (P2)
- Thalidomid antiangiogén hatás (P2)
- Pomalidomid (CC-4047) antiangiogén fibrosis gátló (P2)
- Csv mesenchymális őssejt iv. transzplantált allogén csv mesenchymális őssejt
- Mesenchymális őssejt (Placenta) allogén/ autológ antiproliferatív, antiinflammatorikus hatás
- Bortezomib+ MMF+ dabigatran reverzibilis proteosoma gátló, degradálja extracellularis matrixot

ÉRVÉDELEM

ACE gátló

Statin- 3 hydroxy-3 methylglutaryl-CoA reduktáz

Aspirin

Antoniou KM, Distler O, Gheorghiu A-M, et al. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Eur Respir J 2026; 67:2402533

Guideline Or Statement | ERS/EULAR Guidelines Open access

ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease

Katerina M. Antoniou | Oliver Distler | Ana-Maria Gheorghiu Show More

European Respiratory Journal 2026 67(1): 2402533; DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.02533-2024

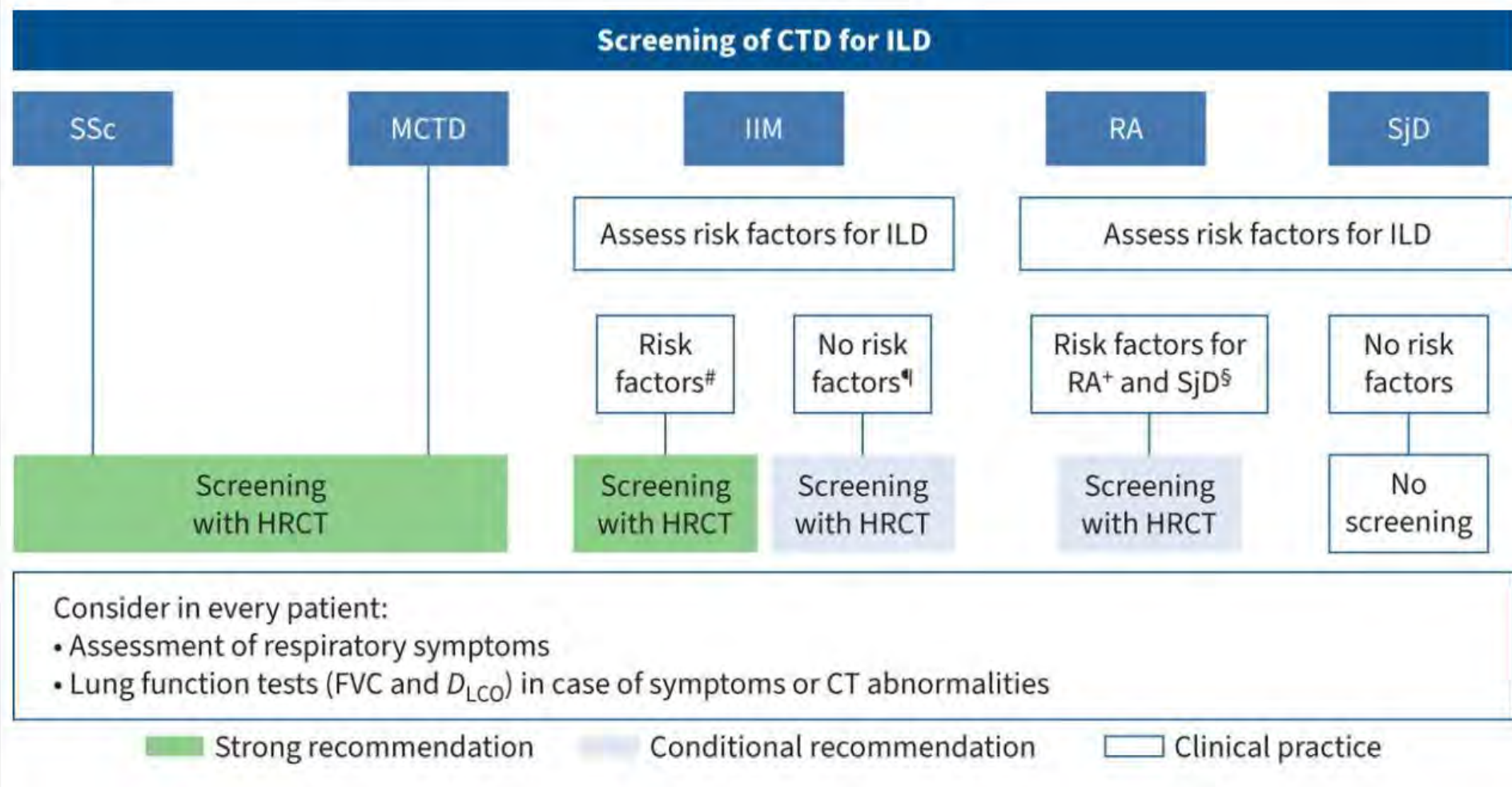
PDF Permissions Add to Favourites Labels Cite Share Alerts



This article appears in:
European Respiratory Journal
Vol 67 Issue 1

FIGURE 1

A screening algorithm for interstitial lung disease (ILD) detection in connective tissue disease (CTD) and rheumatoid arthritis (RA) based on the identification of risk factors. SSc: systemic sclerosis; MCTD: mixed connective tissue disease; IIM: idiopathic inflammatory myopathies; SjD: Sjögren disease; HRCT: high-resolution computed tomography; FVC: forced vital capacity; D_{LCO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. #: IIM: anti-synthetase syndrome, clinical amyopathic dermatomyositis, presence of mechanic's hands, arthritis, anti-synthetase, anti-melanoma differentiation-associated gene 5 and anti-Ro52 antibodies. †: IIM: except patients with inclusion body myositis. +: RA: older age, smoking history, elevated rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, increased inflammatory markers, male sex and high RA disease activity. §: SjD: older age, active extrapulmonary organ involvement and increased inflammatory markers.



Risk factors in patients with connective tissue disease and rheumatoid arthritis (RA) defining an at-risk patient population that should be screened for interstitial lung disease

	SSc	RA	IIM	SjD
Demographics	Longer disease duration	- Older age - Male sex - Smoking	Older age	- Older age - Male sex
Circulating markers	- Increased KL-6 - Presence of ATA-I	- Increased ESR - Presence of anti-CCP, RF	- Increased CRP, ESR - Presence of anti-Jo1, anti-MDA-5, anti-Ro52	- Increased CRP - Presence of anti-Ro52
Extrapulmonary involvement	- Diffuse cutaneous SSc - Higher mRSS	Higher articular disease activity	- Anti-synthetase syndrome - Clinical amyopathic dermatomyositis - Skin involvement[#] - Arthritis/arthritis	Presence of extrapulmonary involvement

All risk factors were reported in at least two studies; risk factors reported in fewer than two studies are not included. #: mechanic's hands, skin ulceration, heliotrope rash. SSc: systemic sclerosis; RA: rheumatoid arthritis; IIM: idiopathic inflammatory myopathies; SjD: Sjögren disease; KL-6: Krebs von den Lungen 6; ATA-I: anti-topoisomerase I antibody; ESR: erythrocyte sedimentation rate; anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide antibody; RF: rheumatoid factor; CRP: C-reactive protein; anti-Jo1: anti-antihistidyl transfer RNA synthetase antibody; anti-MDA-5: anti-melanoma differentiation-associated protein 5 antibody; mRSS: modified Rodnan skin score.

FIGURE 2

Work-up at diagnosis algorithm for interstitial lung disease (ILD) in connective tissue disease (CTD) and rheumatoid arthritis (RA). SSc: systemic sclerosis; IIM: idiopathic inflammatory myopathies; SjD: Sjögren disease; MCTD: mixed connective tissue disease; SLE: systemic lupus erythematosus; BAL: bronchoalveolar lavage; FVC: forced vital capacity; D_{LCO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HRCT: high-resolution computed tomography; 6MWT: 6-min walk test; MALT lymphoma: mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. #: see [table 4](#) for risk factors.

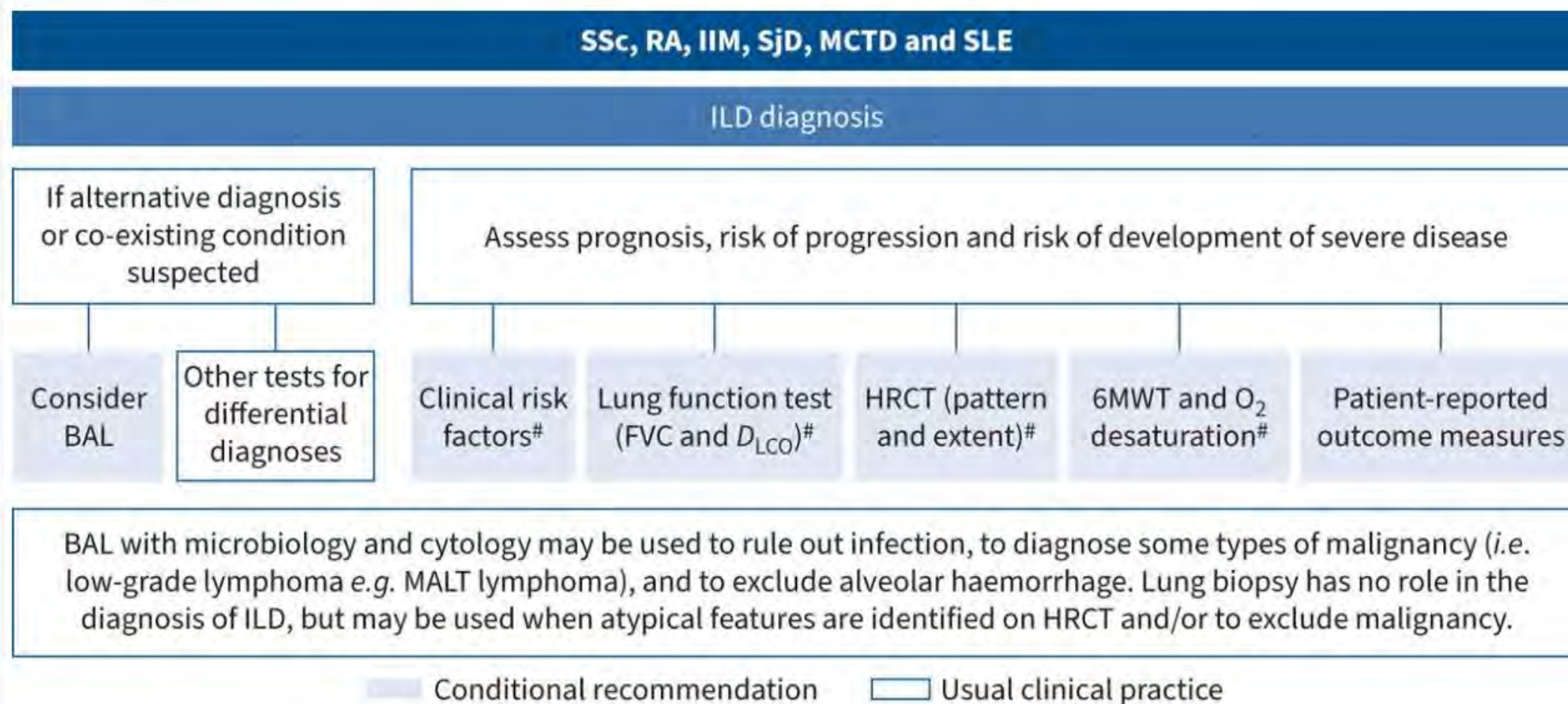


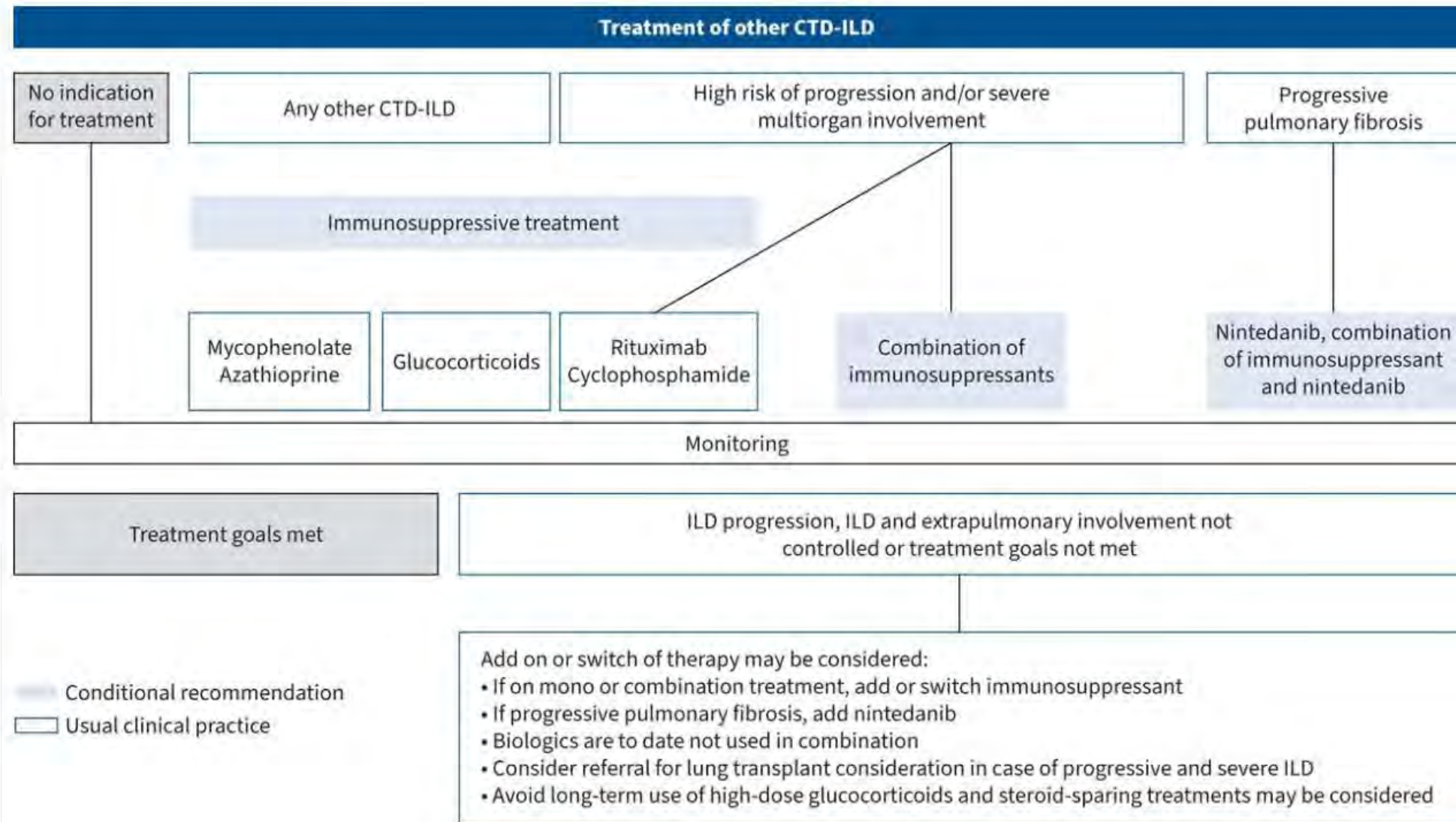
FIGURE 3d

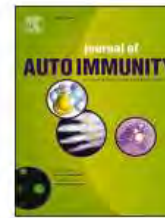
Monitoring approach for patients with interstitial lung disease (ILD) associated with Sjögren disease (SjD) and mixed connective tissue disease (MCTD). CTD: connective tissue disease; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; D_{LCO} : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; HRCT: high-resolution computed tomography; 6MWD: 6-min walk distance.

Other CTD-ILD (SjD, MCTD) monitoring					
	Assess prognosis, risk of progression and disease severity at every visit				
	High risk		Low risk		Indication of progression
Disease duration	<1 year	>1 year	<1 year	>1 year	Anytime
Lung function test (FVC, FEV ₁ and D_{LCO})	Every 3–6 months	Every 6–12 months	Every 6–12 months	Every 12 months	Conduct
HRCT (pattern and extent)	At 1 year	Every 12 months	At 1 year	Clinical indication	Conduct
6MWD and O ₂ desaturation	Every 6–12 months	Every 6–12 months	Every 12 months	Every 12 months	Conduct
Patient-reported outcome measures	Every 6–12 months	Every 6–12 months	Every 12 months	Every 12 months	Conduct
Conditional recommendation Usual clinical practice					

FIGURE 4d

Treatment algorithms for other connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung disease (ILD) patients, such as Sjögren disease-, mixed connective tissue disease- or systemic lupus erythematosus-associated ILD.





Treatment of mixed connective tissue disease: A multicenter retrospective study

Kevin Chevalier^{a,*,1}, Benjamin Thoreau^a, Marc Michel^b, Bertrand Godeau^b, Christian Agard^c, Thomas Papo^d, Karim Sacre^d, Raphaële Seror^{e,f}, Xavier Mariette^{e,f}, Patrice Cacoub^g, Ygal Benhamou^h, Hervé Levesque^h, Cécile Goujardⁱ, Olivier Lambotteⁱ, Bernard Bonnotte^j, Maxime Samson^j, Félix Ackermann^k, Jean Schmidt^l, Pierre Duhaut^l, Kahn Jean-Emmanuel^m, Thomas Hanslik^m, Nathalie Costedoat-Chalumeau^a, Benjamin Terrier^a, Alexis Regent^a, Bertrand Dunogue^a, Pascal Cohen^a, Véronique LE. Guern^a, Eric Hachullaⁿ, Benjamin Chaigne^{a,1}, Luc Mouthon^{a,*,1}

French multicenter cohort followed 315 patients with MCTD for a median about 8 years

Hydroxychloroquine (HCQ) and glucocorticoids are cornerstones of MCTD treatment.

Methotrexate is frequently used for musculoskeletal manifestations.

Mycophenolate mofetil and/or cyclophosphamide are used for lung involvement.

Patients who received HCQ at MCTD diagnosis appeared to develop less frequently pulmonary involvement.

ERN RECONNET MCTD DISEASE GROUP 2025 UPDATE

ERN RECONNET MCTD DISEASE GROUP 2025 UPDATE

By reconnet · Posted December 19, 2025 · In Uncategorized

The year 2025 has been a period of significant progress for the Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) Disease Group, marked by the completion of major educational and research milestones.

A primary achievement this year was the finalization of the MCTD e-learning course.

The European Reference Network's 2025 MCTD program specifically developed material covering diagnostic procedures, prognosis, routine monitoring, treatment targets and difficult-to-treat MCTD.

MCTD treatment: organ- and manifestation-specific

- Joint/muscle disease → HCQ, methotrexate and/or other DMARDs
- Significant systemic inflammation → corticosteroids ± immunosuppression
- ILD → immunosuppression; antifibrotic therapy may be considered in progressive fibrosis
- PAH → pulmonary hypertension-specific treatment
- A 2026 review has highlighted that scleroderma renal crisis can very rarely occur in MCTD. Only a small number of cases have been reported, so this isn't a reason to expect it, but sudden severe hypertension and acute kidney problems in someone with MCTD require urgent medical assessment.

Scleroderma renal crisis in mixed connective tissue disease

Indira Acharya, MD,^a Onyekachi Ibe-Ejiogu, MBBChBAO, MSc,^b Ashik Pokharel, MD,^c Christopher M. Burns, MD,^a William F.C Rigby, MD^a

^aDepartment of Rheumatology, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, N.H., USA; ^bDepartment of Internal Medicine, Medstar Union Memorial Hospital, Baltimore, Md, USA; ^cDepartment of Hospital Medicine, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, N.H., USA.

ABSTRACT

Scleroderma renal crisis is a serious vascular complication most commonly associated with systemic sclerosis. Its occurrence in mixed connective tissue disease is very rare, with 10 cases reported to date. Scleroderma renal crisis pathogenesis involves endothelial injury, intimal proliferation, and arteriolar constriction leading to malignant hypertension and, in many cases, microangiopathic hemolytic anemia. Management focuses on prompt initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitors, particularly captopril, to control blood pressure and prevent irreversible renal injury. Despite advances in therapy, many patients progress to end-stage renal disease, necessitating dialysis or kidney transplantation. Emerging therapies, including endothelin receptor antagonists and complement inhibitors, may offer benefit in refractory cases. Awareness of scleroderma renal crisis in mixed connective tissue disease is crucial for early recognition and timely intervention to improve outcomes.

© 2026 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) • The American Journal of Medicine (2026) 000:1–6

MCTD prognózisa

Mortalitás 15-20 % 5-15 éves követés alatt

- Halálok
- Pulmonalis hypertensio
 - Cardiovascularis halálozás
 - Infekció
 - TTP/HUS
 - Tumor 17/204

GONDOZÁS 3-4 havonta

- évente intézeti kontroll
- Komplikáció: cardio-pulmonalis status, osteoporosis, hypertonia, vesefunkciók kontrollja, infekció, malignitás

Az alapok fontossága az immunológiában

Autoimmun betegségekre **típusos tünetek**

Anamnézis pontos felvétele, előzmények

Fizikális vizsgálat: a kéz és láb megtekintése

Mielőbbi diagnózis felállításra való törekvés, amennyiben Nem Differenciált Autoimmun szindrómát véleményezünk, várható kifutás jelzése.

NB: a **diagnózis dinamikus**

Kritériumrendszerek alapos ismerete, ezek alapján diagnózis lehetőségének korai kimondása, nagy szenzitivitásra való törekvés

Célzott immunszerológiai vérvétel, célzott terápia indítása

Alcsoport klasszifikáció az eredmények birtokában

Aktivitási indexek használata

Rendszeres immunológiai gondozás: prognosztikai és súlyosság markerek, terápia hatékonyságát jelző klinikai- és laboratóriumi markerek rögzítése, célszervi károsodás felmérés

Gondozás során figyelemmel lenni az új tünetekre, új immunszerológiai eltérésekre

Pontos és jól érthető **kommunikáció**

Dokumentálás fontossága - beteg compliance, adherencia javítása

DEBRECENI EGYETEM ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET III. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA



Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769